

CITOCROMO P-450 Y SU IMPORTANCIA CLÍNICA REVISIÓN ACTUALIZADA

Por ENRIQUE GALLI* y LUIS FEIJOO**

RESUMEN

El conocimiento del metabolismo oxidativo y la función desempeñada por las enzimas CYP es relativamente corto. Sin embargo, en los últimos 15 años ha crecido rápidamente permitiéndonos una base racional para interpretar y anticiparse a las interacciones medicamentosas. Se presenta una revisión actualizada recordando brevemente los conceptos generales del citocromo P-450, se hace un enfoque en el intervalo QTc como causa de muerte súbita y se enfatizan las interacciones medicamentosas de mayor importancia clínica incluyendo las que se presentan con algunos alimentos.

ABSTRACT

The knowledge of oxidative metabolism and the function perform by the CYP enzymes is relatively new. In the last fifteen years it has grown quickly allowing us a rational basis to explain and predict drug interactions. We present an update review, the general concepts of cytochrome P-450 are shortly revised, an approach in the QTc interval as cause of sudden death is presented and the most clinically important drugs interactions included some interactions with foods are emphasized.

PALABRAS-CLAVE : Citocromo P-450, interacción medicamentosa, inhibición-inducción.

KEY-WORDS : Cytochrome P-450, drugs interactions, inhibition-induction.

INTRODUCCIÓN

Hace algunos años se realizó una revisión de la familia del citocromo P-450¹. Debido a la magnitud de la información sobre accidentes muchos de ellos fatales y la aparición de nuevas drogas, intentamos de una manera

sencilla y práctica hacer una actualización de este concepto.

Los pacientes son cada día más conscientes acerca de la posible interacción de los medicamentos prescritos. Por lo tanto, debemos de conocer debidamente los posibles riesgos.

* Profesor Principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Presidente del Colegio Peruano de Neuropsicofarmacología. Lima-Perú.

** Profesor Auxiliar de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Secretario General del Colegio Peruano de Neuropsicofarmacología. Lima-Perú.

Muchas de las interacciones son de mínima importancia clínica. Sin embargo, hay otras muy importantes y potencialmente fatales aún con sustancias aparentemente inofensivas como algunos alimentos.

El 3% de las hospitalizaciones anuales en los Estados Unidos son ocasionados por las interacciones medicamentosas², excediendo su costo el billón de dólares³. Siendo responsables de 7000 muertes al año⁴.

CONCEPTO

El citocromo P-450 (CYP-450), son un grupo de proteínas mediadores primarios de las células del metabolismo oxidativo. Es una gran familia de más de 40 enzimas presentes en la evolución desde hace un billón de años^{5,6}, encontrándose en todo el reino biológico, incluidas las bacterias. Se encuentran presentes en múltiples tejidos (cerebro, riñones, pulmones, intestino) con una alta concentración en los hepatocitos. Se localizan en las mitocondrias y en el RES⁷.

NOMENCLATURA

La denominación P-450 es debida a que absorben la luz ultravioleta en presencia de monóxido de carbono en una longitud de onda de 450 nm. Tomando en cuenta que la función sigue a la estructura, las enzimas están agrupadas en familias y subfamilias de

acuerdo al grado de similitud en la secuencia de aminoácidos. Las enzimas de una misma familia son homólogas en 40% al 55% de la secuencia y las enzimas de la misma subfamilia en más del 55%. El primer número arábigo designa a la familia, la subfamilia es designada por una letra del alfabeto y el último número arábigo designa el gen que codifica una enzima específica⁸ (Fig. 1).

CLASIFICACION GENERAL

A. Esteroidogénicas:

Son las encargadas de sintetizar esteroides para mantener la integridad de la membrana de los organismos unicelulares para que actúen como mediadores hormonales del desarrollo de organismos diferenciados. Poseen substrato rígido y especificidad de producto. Están situadas en las mitocondrias. A este grupo le pertenecen las familias 5, 7, 11, 17, 19, 21, 27^{8,9,10}.

B. Xenobióticas:

Evolucionaron de las esteroidogénicas durante el período de diferenciación planta-animal. Estas metabolizan sustancias biológicas exógenas (de allí el prefijo xeno) permitiendo su eliminación. Se localizan en el retículo endoplasmático liso. A este grupo le pertenecen las familias 1, 2, 3, 4^{8,9,10,11}.

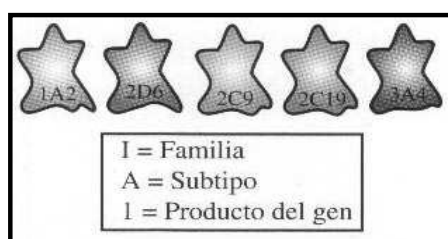


Fig. 1 Adaptado de Stahl S (editor). Psicofarmacología de los Antipsicóticos. London: Edit. Martín Dunitz; 1999.

FUNCIONES

Las esteroidogénicas convierten las sustancias que consumimos en constituyentes necesarios para mantener la integridad de la pared celular (esteroides, ácidos biliares, colesterol y prostaglandinas). Su déficit es incompatible con la vida.

Las xenobióticas desintoxican las

sustancias consumidas (toxinas, cancerígenos, fármacos, mutágenos). Su déficit no es incompatible con la vida^{5,6}.

La mayoría de las diferentes drogas, entre ellas los psicofármacos son metabolizados por una o más enzimas CYP-450 xenobióticas¹² (Fig. 2).

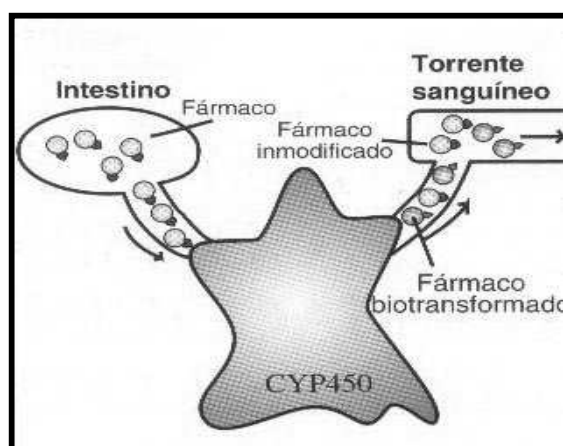


Fig. 2 Adaptado de Stahl S (editor). Psicofarmacología de los Antipsicóticos. London: Edit. Martín Dunitz; 1999.

MECANISMO DE ACCIÓN

El metabolismo oxidativo (metabolismo de fase I) consiste en la conversión de una sustancia en una especie más polar mediante la incorporación de oxígeno atmosférico en la molécula para que pueda ser eliminado por la orina. El citocromo P-450 químicamente oxida o reduce usando un anillo heme reactivo

con un átomo de hierro como fundamental receptor o donador de electrones y con NADPH citocromo P450 reductasa como cofactor¹³ (Fig. 3).

A menudo el paso final (metabolismo de fase II) es la conjugación del metabolito en un sitio polar con una molécula como el ácido glucurónico^{14,15}.

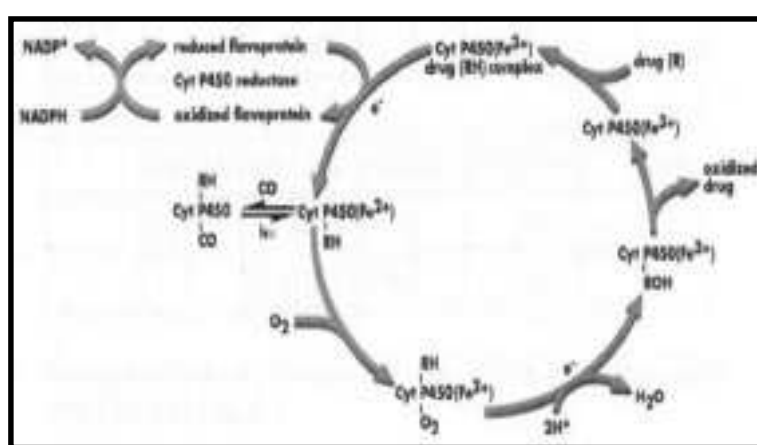


Fig. 3 Adaptado de Pratt, Taylor (editores). Principles of Drug Action. Churchill Livingstone; 1990.

INHIBICIÓN / INDUCCIÓN

La inhibición de la enzima se lleva a cabo por competencia reversible del lugar de unión, como consecuencia disminuye su actividad funcional causando una disminución de la aclaración del fármaco aumentando aún en dosis terapéuticas la biodisponibilidad, la concentración, su vida media y los efectos secundarios. La inducción se lleva a cabo estimulando la síntesis proteica de la enzima aumentando su actividad funcional causando una reducción de la concentración del fármaco similar al de una reducción de la dosis. La duración del efecto depende de la vida media de la droga inhibitoria o inductora^{16, 17, 18}.

La habilidad para inhibir una enzima está descrita como una constante inhibitoria o valor K_i referida en μM . Un valor K_i bajo significa inhibición potente¹⁹. Sin embargo, no siempre los valores K_i *in vitro* corresponden con los hallados *in vivo*.

Además, diversas drogas de los nuevos antidepresivos e incluso algunos alimentos son potentes inhibidores o inductores de las diferentes enzimas P-450.

Cada sustancia tiene su grupo investigador, por lo tanto, se ha considerado pertinente limitarnos a mencionar a los principales compiladores.

Entre los más potentes inhibidores conocidos tenemos a la eritromicina, claritromicina, ketoconazol, ritonavir, paroxetina, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, cimetidina^{20, 21}. (Fig. 4). Entre los más potentes inductores, tenemos a la rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, etanol, rifabutina, pirimidina, troglitazona. Algunos de ellos son llamados pan-inductores debido a que, como se verá más adelante, inducen varias enzimas^{20, 21}.

También, se han observado importantes interacciones con algunos productos naturales.

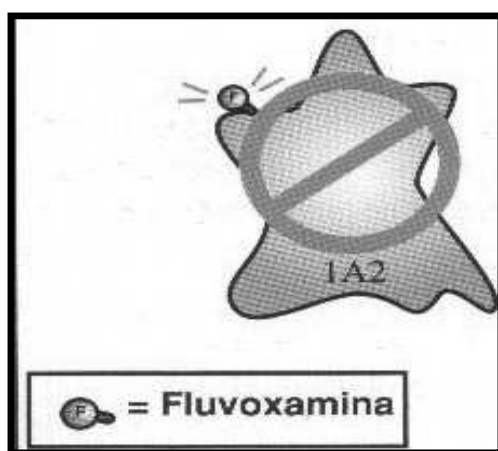


Fig. 4 Adaptado de Stahl S (editor). Psicofarmacología de los Antipsicóticos. London: Edit. Martín Dunitz; 1999.

Tenemos entre los inhibidores al jugo de toronja y entre los inductores a la nicotina, repollo, carne asada a la parrilla, brócoli y hierba de San Juan^{20, 21}.

POLIMORFISMO GENÉTICO

Se refiere a la habilidad de metabolizar drogas en diversos grados debido a diferencias en la capacidad y función enzimáticas programadas genéticamente.

Algunos individuos son considerados pobres metabolizadores cuando su metabolismo es lento o es menos capaces de biotransformar un compuesto en comparación con el resto de la población. Los metabolizadores ultraextensivos (antes llamados ultra-rápidos) son los que necesitan una dosis mayor ya que el metabolismo del producto está acelerado y el efecto terapéutico es pobre. Los metabolizadores promedio son llamados metabolizadores extensivos (antes llamados metabolizadores rápidos)^{21, 22, 23}.

La espartaína es una droga antiarrítmica específicamente metabolizada por el CYP 2D6 por lo que es usada como prueba para determinar la carencia de esta enzima. El paciente ingiere una dosis oral de 100 mg, luego se colecta orina de 12 horas y se calcula la tasa metabólica espartaína/dehidroespartaína. Si es de un valor de 20 ó mayor, estamos ante un pobre metabolizador. Si es inferior a 20, generalmente menor de 1, se trata de un metabolizador extensivo²⁴.

La S-mefenitoína se usa como el sustrato de prueba de la actividad 2C19, incluso anteriormente se referían al 2C19 como la enzima S-mefenitoína²⁵.

ENFOQUE EN EL INTERVALO QTc

La base racional para interpretar las interacciones medicamentosas, nos ha llevado a revisar un concepto de mucha importancia, relevante en la explicación de muertes súbitas.

El intervalo QT representa el tiempo que requiere la despolarización y repolarización de los ventrículos, esto se expresa como el tiempo desde el inicio de una despolarización cardíaca (onda Q) hasta la repolarización cardíaca (ondas RST) (Fig. 5).

El QT corregido o QTc son los valores corregidos en función de la frecuencia cardíaca.

La ecuación usada con mayor frecuencia para calcular el intervalo QTc es la fórmula Bazett:

$$QTc = \text{intervalo QT} / (\text{intervalo RR})^{1/2}.$$

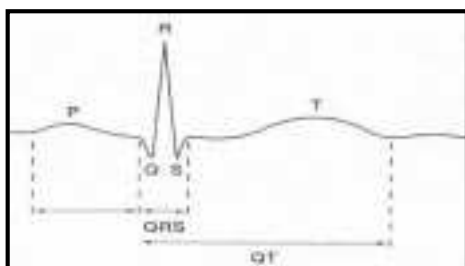


Fig. 5 Adaptado de Varios autores. Seguridad Cardíaca: Enfoque en la Prolongación QTc. Boletín Olanzapina 2001.

La fórmula Bazett es la estándar usada por la FDA en la determinación del intervalo QTc²⁶.

La prolongación QTc es un marcador identificable del riesgo de arritmias ventriculares, principalmente *torsades de pointes* (cambio continuo del vector QRS) que puede resultar en muerte súbita.

El QTc mayor a 450 mseg. para hombres y mayor a 470 mseg. para mujeres es motivo de preocupación y una prolongación mayor a los 500 mseg. indica un mayor riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita^{27, 28}.

Entre los medicamentos asociados a una prolongación QTc, tenemos a la cisaprida, el pimozida, la terfenadina, el astemizol, la tioridazina, la clorpromazina, la ziprasidona, el haloperidol (en dosis altas y EV), los antidepresivos tricíclicos, el litio, el droperidol, el citalopram, la eritromicina, la quinidina^{29, 30}.

ENZIMAS CYP-450 XENOBIÓTICAS EN EL SER HUMANO

En la naturaleza existen más de 200 enzimas P-450, en el ser humano se han encontrado por lo menos 40 enzimas entre las que tenemos: 1A1, 1A2, 2A1, 2A3, 2B6, 2B7, 2B8, 2C8, 2C9, 2C10, 2C11, 2C19, 2D6, 2D7, 2D8, 2E1, 2F1, 3A3, 3A4, 3A5, 4B1, 4F11^{13, 31}.

Son seis las enzimas que juegan un importante rol en el metabolismo oxidativo xenobiótico: 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1²¹.

1. CYP-2D6

Constituyen el 1.5% del total de enzimas P-450 del hígado, su gen está localizado en el cromosoma 22²¹, la actividad no cambia con la edad³² siendo ligeramente menor en la mujer³³. El 14% de los caucásicos tienen un alelo defectuoso autosómico recesivo (polimorfismo genético)³⁴. Se ha planteado la posibilidad que la deficiencia de estas enzimas podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades específicas causadas por la exposición ambiental a compuestos nocivos, por ejemplo, los sujetos con un déficit genético de CYP 2D6 pueden tener un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson de aparición precoz debido a que carecen de esta barrera enzimática en el hígado para la entrada de una toxina dopaminérgica ambiental como es el metilfeniltetrahidropiridina (MPTP)³⁵.

La inhibición no siempre lleva a un aumento de la función, puede llevar a un déficit; por ejemplo, para que la codeína y el tramadol ejerzan su función analgésica, necesitan ser metabolizados por la enzima CYP 2D6 a su compuesto activo, si esta enzima se encuentra inhibida, entonces no habrá eficacia analgésica^{36,37}.

La paroxetina, la fluoxetina y aún la sertralina son potentes inhibidores del CYP 2D6. Es inhibido débilmente por la fluvoxamina, nefazodona, venlafaxina, mirtazapina, clomipramina, amitriptilina, cimetidina, flufenazina, haloperidol, tioridazina, perfenazina, celecoxib^{20,21}.

No tiene inductores conocidos. Son substratos del CYP 2D6 la amitriptilina, clomipramina, imipramina, tioridazina, desipramina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, mirtazapina, maprotilina, trazodona, bupropión, mianserina, haloperidol, clozapina, risperidona, quetiapina, remoxiprida, metoprolol, penbutolol, propranolol, timolol, codeína, tramadol, donepezil^{20,21}.

2. CYP 3A4

Las enzimas CYP-3A4 están involucradas en el metabolismo de numerosas drogas. Del 25% al 30% de las enzimas P-450 en el hígado son 3A4 y más de la mitad de las enzimas P-450 de la pared intestinal son 3A4³⁸. La subfamilia 3A7 tiene su expresión en el útero y es reemplazada por 3A3, 3A4 y 3A5 rápidamente después del nacimiento. Estas subfamilias tienen una secuencia de aminoácidos y una función muy similar y son usualmente etiquetadas como una sola enzima: 3A4²¹. No tiene polimorfismo genético³⁹. Tiene su gen localizado en el cromosoma 7²¹. Su actividad es 20% mayor

en mujeres, de igual manera, su actividad es mayor en niños y en jóvenes^{33,40}.

Inhibida fuertemente por la nefazodona, fluvoxamina, ketoconazol, claritromicina, eritromicina, ritonavir, jugo de toronja, la inhibición menos potente es causada por la fluoxetina, sertralina, cimetidina, diltiazem, etanol^{41,47}.

Dos fallecimientos en 1997 fueron asociados a la combinación de pimozida con claritromicina⁴⁸.

Terfenadina fue retirada del mercado norteamericano en 1997, astemizol en 1999 por ser causantes de taquicardia supraventricular y/o *torsades de pointes*²¹.

Han sido reportados un total de 341 casos de arritmia cardiaca incluidos 80 casos fatales ocasionados por cisaprida la cual fue retirada del mercado norteamericano en julio del 2000⁴⁹.

Se ha reportado que 250 cc. de jugo de uva son suficientes para ocasionar un incremento significativo de los niveles de bloqueadores de los canales de calcio⁴¹.

Las enzimas 3A4, son inducidas por la carbamazepina⁵⁰, oxcarbazepina⁵¹, fenitoina, fenobarbital, primidona, rifampicina y rifabutina⁵², hierba de San Juan⁵³, dexametasona y prednisona⁵⁴, troglitazona⁵⁵.

Los medicamentos antiepilépticos son generalmente inductores y pueden reducir particularmente la eficacia de los anticonceptivos orales⁵⁶.

Son substratos de la familia 3A4: clomipramina, amitriptilina, reboxetina, nefazodona, sertralina, tianeptina, venlafaxina, diazepam, alprazolam, midazolam, triazolam,

carbamazepina, pimozida, clonazepam, quetiapina, clozapina, eritromicina, claritromicina, terfenadina, astemizol, loratadina, ketoconazol, amiodarona, verapamilo, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, niludipino, nisoldipino, nitrendipino, sildenafil, paracetamol, codeína, docetaxel, paclitaxel, etosuximida, tamoxifeno, vinblastina, ciclosporina, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, quinidina, dapsona, lidocaína, cocaína, omeprazol, cisaprida, tacrolimo, cortisol, dexametasona, andros-tenediona, testosterona, estradiol, etinilestradiol, progesterona, triacetiloleandomicina, lovastatina, R-warfarina, teofilina^{20, 21}.

3. CYP 1A2

Esta familia es encontrada exclusivamente en el hígado constituyendo del 10% al 15% de la actividad enzimática, la cual es ligeramente mayor en los varones, su gen está localizado en el cromosoma 15²¹. Es la más importante en el metabolismo de las metilxantinas como la cafeína y la teofilina^{57, 58}, puede transformar algunos procarcinógenos en carcinógenos⁵⁹. Hasta hace poco se descartaba que tenía polimorfismo genético, pero hay algunos reportes en asiáticos (pobres metabolizadores) y en caucásicos (metabolizadores extensivos)⁶⁰.

La fluvoxamina y la ciprofloxacina son potentes inhibidores conocidos además de la norfloxacina, enoxacina, ofloxacina, lomefloxacina^{44, 57} y el jugo de toronja⁴¹.

Se ha encontrado una variada literatura con relación a la interacción de clozapina con fluvoxamina^{57, 61, 62, 63}.

El inductor más potente con significado clínico es el tabaco^{64, 65, 66}, si el fumador deja

de hacerlo, al cesar la inducción del metabolismo, el paciente puede intoxicarse si sigue con la dosis acostumbrada. Hay que tener especial cuidado con la teofilina y la clozapina. Otros inductores conocidos son el repollo, el brócoli, la coliflor, la carne asada al carbón^{7, 67, 68}, la hierba de San Juan⁶⁹, omeprazol, fenobarbital, fenitoína, rifampicina²¹.

Son sustratos de la familia 1A2: Amitriptilina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, mirtazapina, haloperidol, clozapina, olanzapina, teofilina, cafeína, propranolol, verapamil, fenacetina, paracetamol, R-warfarina, tacrine²¹.

4. CYP 2C9

Anteriormente se diferenciaba entre 2C8, 2C9 y 2C10, en la actualidad debido a que estas tres enzimas son tan similares y sin mayores diferencias clínicas, se mencionan como 2C9. Además comparten la misma región en el cromosoma 10⁷⁰. Junto con el CYP 2C19, constituyen el 20% de la actividad P450 en el hígado²¹. Estudios recientes indican que tiene polimorfismo genético ya que el 2% de los japoneses y del 6% al 9% de los caucásicos son pobres metabolizadores^{71, 72}.

De los ISRS, la fluvoxamina es el más potente inhibidor⁷³, también es inhibido por el fluconazol, ketoconazol, metronidazol, itraconazol, ritonavir²¹.

El mayor inductor claramente identificado es la rifampicina⁷⁴, también actúan como inductores la fenitoína y el secobarbital²¹.

Son sustratos del CYP 2C9: los antiinflamatorios no esteroideos incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2), la fenitoína, S-warfarina, tolbutamida, tetrahidrocannabinol^{21, 75}.

5. CYP 2C19

El CYP 2C19 junto con su pariente cercano el CYP 2C9, hacen el 20% de la actividad enzimática en el hígado²¹. Posee polimorfismo genético ya que del 2% al 6% de los caucásicos, del 15% a 20% de los japoneses y del 10% al 20% de los africanos son pobres metabolizadores⁷⁶. Nuevamente, la fluvoxamina es el principal inhibidor⁷⁷, otros inhibidores son la fluoxetina, la paroxetina, ticlopidina, modafinil, ritonavir y omeprazol^{78, 79, 80}. La rifampicina es el inductor más conocido⁸¹.

Son sustratos del CYP 2C19: Clomipramina, imipramina, citalopram, moclobemida, tolbutamida, proguanil, hexobarbital, mefobarbital, mefenitoína, propranolol, omeprazol, diazepam²¹.

6. CYP 2E1

El CYP 2E1 es importante en el metabolismo de carcinógenos y solventes orgánicos. Constituye el 5% de la actividad P-450 en el hígado, su gen también está localizado en el cromosoma 10, el significado clínico del polimorfismo genético aún no es muy claro²¹.

El inhibidor mejor conocido es el disulfiram⁸², también es inhibido por los berros⁸³. La isoniazida al inicio del tratamiento actúa como inhibidor, pero luego de unas semanas, se convierte en inductor⁸⁴.

La ingesta aguda o crónica del alcohol produce una fuerte inducción de esta enzima aumentando su actividad hasta en 10 veces^{85, 86}. Otros inductores son el uso crónico de la isoniazida⁸⁴ y la obesidad⁸⁷.

Son sustratos del CYP 2E1: Acetaminofén, clorzoxasona, anilinas,

benceno, tetracloruro de carbono, dacarbazina, verapamil, enflurano, halotano, isoflurano²¹.

Cuando el 2E1 metaboliza al acetaminofén se forma un metabolito hepatotóxico: N-Acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) que en circunstancias normales el hígado lo desintoxica rápidamente por acción de la N-acetilcisteína estimulando la conjugación del metabolito con el glutatión⁸⁸. Pero si estamos frente a una sobredosis de acetaminofén o frente a la inducción del 2E1 provocada por el alcohol se puede producir hepatotoxicidad ya que aumenta la producción del intermediario tóxico disminuyendo la concentración del glutatión por el uso excesivo y por ende su acción defensiva⁸⁹.

Los alcohólicos tienen un alto riesgo de desarrollar hepatotoxicidad aún consumiendo dosis terapéuticas de acetaminofén⁸⁹. Se ha descrito hepatotoxicidad en el uso conjunto de acetaminofén con isoniazida⁹⁰.

CONCLUSIONES

- El conocimiento de este concepto provee de una base racional para poder predecir las interacciones medicamentosas.
- La posibilidad de las interacciones farmacológicas aumenta con el número de drogas prescritas.
- Hay que tener precaución con los medicamentos de estrecha ventana terapéutica (encainida, flecainida, propafenona).
- El uso de la polifarmacia debe de estar restringido debido a la ausencia de sustratos específicos, el polimorfismo genético y la variabilidad farmaco-cinética.

- Algunos productos naturales pueden alterar severamente la farmacocinética medicamentosa.
- Es necesario promover en el médico el conocimiento del citocromo P-450.
- Hay que educar al paciente con relación a los peligros inherentes de la automedicación y ceñirse a la prescripción médica.

**CITOCROMO P-450
INTERACCIONES DE IMPORTANCIA CLÍNICA***

CYP-450	SUBSTRATOS		INHIBIDOR	INDUCTOR
2D6	Tioridazina ATC Bupropión Codeína Tramadol Clozapina	Fluoxetina Venlafaxina Paroxetina Mirtazapina Haloperidol Donepezil	Paroxetina Fluoxetina Cimetidina Celecoxib	NOTIENE INDUCTOR CONOCIDO
3A4	Terfenadina Pimozida ATC Reboxetina R-warfarina Astemisol Cisaprida Clozapina Anticonceptivos	Alprazolam Midazolam Triazolam Diazepam Cocaína Sildenafil Quetiapina Nifedipino	Ketoconazol Macrólidos Nefazodona Fluvoxamina Cimetidina Jugo de Toronja Alcohol Fluoxetina Ritonavir	Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Dexametasona Rifampicina Alcohol Hierba de San Juan
1A2	Teofilina Clozapina Cafeína Olanzapina ATC	Haloperidol R-warfarina Propranolol Fluvoxamina	Fluvoxamina Ciprofloxacina Norfloxacina Ranitidina Cimetidina Jugo de Toronja	Tabaco Fenobarbital Fenitoína Rifampicina Carne asada con carbón Repollo Brocolí Coliflor
2C9	S-warfarina Tolbutamida	AINEs Celecoxib	Fluvoxamina Fluconazol Metronidazol Ritonavir	Rifampicina Fenitoína
2C19	ATC Citalopram Moclobemida	Propranolol Omeprazol Diazepam	Fluvoxamina Omeprazol Paroxetina Fluoxetina Ritonavir	Rifampicina
2E1	Acetaminofén Anilinas	Benceno Clorzoxazona	Disulfirán Isoniazida Berros	Alcohol Isoniazida Obesidad

* Adaptado de. The Cytochrome P450 System. En: Cozza KL, Armstrong SC (editores). Drug Interacion Principles for Medical Practice. London: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2001. (Las palabras en negrita indican potente inhibición – inducción)

BIBLIOGRAFÍA

1. Galli E, Feijóo L. La superfamilia del citocromo P450, su farmacocinética y los nuevos antidepresivos: una revisión. *Revista Argentina de Psiquiatría Biológica* 1997; 4:17-26.
2. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf* 1993; 9:51-9.
3. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost of illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155:1949-56.
4. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M (editores). *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
5. Guengerich FP. Human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci* 1992; 50:1471-8.
6. Gonzalez FJ. Human cytochromes P450: problems and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:346-52.
7. Brosten K. Isozyme specific drug oxidation: genetic polymorphism and drug-drug interactions. *Nord J Psychiatry* 1993; 47 suppl 30:21-6.
8. Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, et al: The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes and nomenclature. *DNA Cell Biol* 1993; 12:1-51.
9. Nebert DW, Gonzalez FJ. P450 genes: structure, evolution and regulation. *Ann Rev Biochem* 1987; 56:945-93.
10. Guengerich FP. Cytochrome P450 enzymes. *Am Scientist* 1993; 81:440-7.
11. Gonzalez FJ, Nebert DW. Evolution of the P450 gene superfamily: animal-plans "warfare", molecular drive and human genetic differences in drug oxidation. *Trends Genet* 1990; 6:182-6.
12. Brosten K. Recent developments in hepatic drug oxidation: implications for clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18:220-39.
13. Pratt WB, Taylor P. *Principles of Drug Action*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1990.
14. Murray M. Mechanisms of the inhibition of cytochrome P-450-mediated drug oxidation by therapeutic agents. *Drug Metab Rev* 1987; 18:55-81.
15. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution and elimination. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (editores). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 3-273.
16. Ketter TA, Worthington K. Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine. Part I and Part II. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:198-203, 306-313.
17. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Cotreau-Bibbo M, Harmatz J, Shader R. Inhibitors of alprazolam metabolism in vitro: effect of serotonin reuptake inhibitor antidepressants, ketoconazole and quinidine. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:23-31.
18. Nemeroff CB, De Vane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996; 153:311-20.
19. Harper H (editor). *Review of Physiological Chemistry*. Lange Medical Pub; 1976.
20. Preskorn SH. *Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. 1st ed.: Professional Communications, Inc.; 1996.

21. Cozza KL, Armstrong SC. The Cytochrome P450 System. Drug Interaction Principles for Medical Practice. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2001.
22. Vesell ES, Passananti GT, Greene FE, et al. Genetic control of drug levels and of the induction of drug-metabolizing enzymes in man: individual variability in the extent of allopurinol and nortriptyline inhibition of drug metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 179:752-73.
23. Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacokinetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23:983-5.
24. Brosen K, Otton SV, Gram LF. Sparteine oxidation polymorphism in Denmark. *Acta Pharmacol Toxicol* 1985; 57:357-60.
25. Wedlund PJ, Aslanian WS, McAllister CB, et al. Mephenytoin hydroxylation deficiency in Caucasians: frequency of a new oxidative drug metabolism polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36:773-80.
26. Haverkamp W, Brinhardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. *The European Society of Cardiology* 2000; 21:1216-29.
27. Morganroth J, Brozovich FV, McDonald JT, Jacobs RA. Variability of the QT measurement in healthy men with implications for selection of an abnormal QT value to predict drug toxicity and proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1991; 67:774-6.
28. DePonti F, Poluzzi E, Montane N. QT interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:1-18.
29. Thomas S. Drugs and the QT interval. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1997; 182:691-4.
30. Moss AJ. The QT interval and torsade de pointes. *Drug Saf* 1999; 21 Suppl 1:5-10.
31. Strobel H, Williams E, Wang H, Thompson C, Cui X. Physiological factors affecting neuroleptic & antidepressant efficacy in brain. *World Journal of Biological Psychiatry* 2000; 2 Suppl 1: 4-8.
32. Shulman RW, Ozdemir V. Psychotropic medications and cytochrome P450 2D6: pharmacologic considerations in the elderly. *Can J Psychiatry* 1997; 42 Suppl 1:4-9.
33. Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24:339-46.
34. Belpaire FM, Bogaert MG. Cytochrome P450: genetic polymorphism and drug interactions. *Acta Clin Belg* 1996; 51:254-60.
35. Fonne-Pfister R, Bargetzi MJ, Meyer UA. MPTP, the neurotoxin inducing Parkinson's disease, is a potent competitive inhibitor of human and rat cytochrome P450 isozymes (P450 buf-I, P450 db1) catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148:1144-50.
36. Persson K, Sjoström S, Sigurdardóttir I, et al. Patient-controlled analgesia (PCA) with codeine for postoperative pain relief in ten extensive metabolisers and one poor metaboliser of dextromethorphan. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:182-6.
37. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP 2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:636-44.
38. Zhang QY, Dunbar D, Ostrooska A, et al. Characterization of human small intestinal cytochromes P-450. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:804-9.
39. Westlind A, Lofberg L, Tindberg N, et al. Interindividual differences in hepatic expres-

- sion of CYP 3A4:relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259:201-5.
40. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995; 50:222-39.
41. Fuhr U. Drug interactions with grapefruit juice: extent, probable mechanism and clinical relevance. *Drug Saf* 1998; 18:251-72.
42. Albengres E, LeLouet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998; 18:83-97.
43. Barry M, Gibbons S, Mulchay F. Protease inhibitors in patients with HIV disease: clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32:194-209.
44. Caspi A. Therapeutic advantages of the newer fluoroquinolones. *Pharmacy and Therapeutics* 1998; 23:18-28.
45. Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:190-4.
46. Tseng AL, Foisy MM. Management of drug interactions in patients with HIV. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1040-58.
47. Von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibiotic drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 13:105-22.
48. Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozone in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P 450 2D6 (CYP2D6). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:10-20.
49. Food and Drug Administration. Janssen Pharmaceuticals stops marketing cisapride in the US [FDA publicación periódica en línea T00-14] [citada 2000 March 23]. Se consigue en: URL: <http://www.fda.gov/opacom/hpwhats.html>
50. Levy RH. Cytochrome P 450 isoenzymes and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl 5:8-13.
51. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999; 40:783-7.
52. Strayhorn VA, Baciewicz AM, Self TH. Update on rifampin drug interactions III. *Arch Intern Med* 1997; 157:2453-8.
53. Moore LB, Goodwin B, Jones SA, et al. St John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7500-2.
54. Pichard L, Fabre I, Daujat M, et al. Effect of corticosteroids on the expression of cytochromes P450 and on cyclosporin A oxidase activity in primary cultures of human hepatocytes. *Mol Pharmacol* 1992; 41:1047-55.
55. Caspi A. Troglitazone. *Pharmacy and Therapeutics* 1997; 22:198-205.
56. Guberman A. Hormonal contraception with epilepsy. *Neurology* 1999; 53:38-40.
57. Brosen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system: the role of cytochrome P 450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 Suppl 1:20-5.
58. Miners JO, Birkett DJ. The use of caffeine as a metabolic probe for human drug metabolizing enzymes. *Gen Pharmacol* 1996; 27:245-9.
59. Hayashi S, Watanabe J, Nakachi K, Kawajiri K. Genetic linkage of lung cancer-associated Msp I polymorphisms with amino acid replacement in the hemo binding region of the human cytochrome P 450 1A1 gene. *J Biochem* 1991; 110:407-11.

-
60. Guengerich FP, Parileh A, Turesky RJ, et al. Inter-individual differences in the metabolism of environmental toxicants: cytochrome P 450 1A2 as a prototype. *Mutat Res* 1999; 428:115-24.
 61. Armstrong SC, Stephans JR. Blood clozapine levels elevated by fluvoxamine: potential for side effects and lower clozapine dosage [carta]. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:499.
 62. Wetzel H, Angheliescu I, Szegedi A, et al. Pharmacokinetic interaction of clozapine and selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:2-9.
 63. Lu ML, Lane HY, Chen KP, et al. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:594-9.
 64. Sesardic D, Boobis AR, Edwards RJ, Davies DS. A form of cytochrome P450 in man, orthologous to form d in the rat, catalyses the O-deethylation of phenacetin and is inducible by cigarette smoking. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26:363-72.
 65. Schrenk D, Brockmeier D, Morike K, et al. A distribution of CYP 1A2 phenotypes among smokers and non-smokers in a cohort of healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53:361-7.
 66. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36:425-38.
 67. Kall MA, Vang O, Clausen J. Effects of dietary broccoli on human in vivo drug metabolizing enzymes: evaluation of caffeine, oestrone and cloroxazone metabolism. *Carcinogenesis* 1996; 17:793-9.
 68. Jefferson JW. Drug and diet interactions: avoiding therapeutic paralysis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 16:31-39.
 69. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother* 1999; 33:502.
 70. Inoue K, Inazawa J, Suzuki Y, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of chromosomal localization of three human cytochrome P 450 2C genes (CYP2C8, 2C9, 2C10) at 10q24.1. *Jpn J Hum Genet* 1994; 39:337-43.
 71. Chiba K. Genetic polymorphism of the CYP 2C subfamily. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1998; 112:15-21.
 72. Coutts RT, Urichuk LJ. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19:325-54.
 73. Hemeryck A, De Vriendt C, Belpaire FM. Inhibition of CYP 2C9 by 7 selective serotonin reuptake inhibitors: in vitro studies with tolbutamide and (S)-warfarin using human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54:947-51.
 74. Heimark LD, Gibaldi M, Trager WF, et al. The mechanism of the warfarin-rifampin drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:388-94.
 75. Newlands AJ, Smith DA, Jones BC, Hawksworth GM. Metabolism of non-steroidal anti-inflammatory drugs by cytochrome P 450 2C. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34:152.
 76. Flockart DA. Drug interactions and the cytochrome P450 system: a role of cytochrome P 450 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 Suppl 1:45-52.
 77. Rasmussen BB, Nielsen TL, Brosen K. Fluvoxamine inhibits the CYP 2C19-catalysed metabolism of proguanil in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:735-40.
 78. Ko JW, Sukhova N, Thacker D, et al. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:853-62.

-
79. Grozinger M, Hartter S, Hiemke C, et al. Interaction of modafinil and clomipramine as comedication in a narcoleptic patient. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21:127-9.
 80. Donahue S, Flockart DA, Abernathy DR. Ticlopidine inhibits phenytoin clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:563-8.
 81. Zhou HH, Anthony LB, Wood AJ, et al. Induction of polymorphic 4'-hydroxylation of S-mephenytoin by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:471-5.
 82. Kharasch ED, Hankins DC, Jubert C, et al. Lack of single dose disulfiram effects on cytochrome P 450 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 activities: evidence for specificity toward P 450 2E1. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:717-23.
 83. Leclercq I, Desager JP, Horsmans Y. Inhibition of chlorzoxazone metabolism, a clinical probe for CYP 2E1, by a single ingestion of watercress. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:144-9.
 84. Zand R, Nelson SD, Slattery JT, et al. Inhibition and induction of cytochrome P 450 2E1-catalyzed oxidation by isoniazid in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:142-9.
 85. Seitz HK, Csomos G. Alcohol and the liver: ethanol metabolism and the pathomechanism of alcoholic liver damage [in Hungarian]. *Orv Hetil* 1992; 133:3183-9.
 86. Koop DR. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P 450 2E1. *FASEB J* 1992; 6:724-30.
 87. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37:8-19.
 88. Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed Pharmacother* 1988; 42:513-19.
 89. Seef LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, et al: Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: a therapeutic misadventure. *Ann Intern Med* 1986; 104:399-404.
 90. Brackett CC. Phenytoin as a possible cause of acetaminophen hepatotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2000; 20 Suppl 2:229-33.