

Interacciones medicamentosas en Dermatología

Mecanismos y relevancia clínica

Amalia Panzarelli

Dermatólogo. Ejercicio Privado. Caracas, Venezuela. E-mail: panza75@cantv.net

Resumen

Cuando se administra a un mismo paciente más de un principio activo de manera simultánea, hay que pensar en la posible interacción medicamentosa, es decir, la posibilidad de que se modifique la acción o el efecto farmacológico de uno o varios medicamentos como consecuencia de la presencia de otro u otros, pudiéndose llegar a toxicidad o falla terapéutica por aumento o disminución de la concentración del mismo.

El incremento del promedio de edad de la población a consecuencia del aumento en la expectativa de vida, ha elevado la prevalencia de enfermedades crónicas y la coexistencia de afecciones diferentes en un mismo individuo, con la consiguiente poliprescripción. Sumemos a esto la automedicación, una práctica ampliamente arraigada en nuestra población, por todo lo cual las interacciones medicamentosas se han convertido en un aspecto importante a tomar en cuenta por pacientes y médicos.

Aunque es imposible recordar todas las interacciones farmacológicas, sí se pueden conocer las más importantes o frecuentes para prevenirlas en la medida de lo posible o impedir complicaciones graves una vez que se han producido.

En este estudio se revisan los mecanismos implicados con mayor frecuencia en su producción y algunas interacciones de fármacos específicos de uso frecuente en la clínica dermatológica.

Palabras clave: interacciones medicamentosas, interacciones farmacológicas.

Drug interactions in Dermatology Mechanisms and clinical relevance

Abstract

When patients take more than one medication, adverse drug reactions can occur. Interactions could modify the action or the effect of one or more drugs to the point of toxicity or therapeutic error caused by an increase or decrease in their concentration.

The increase in life expectancy has likewise increased prevalence of chronic diseases and presence of different ailments in the same patient, with subsequent multi-medication. When adding self prescription - a common practice in our country- we will then realize why adverse drug reactions are such an important issue among patients and doctors.

Although it is impossible to remember all of them, knowledge of the most frequent ones is necessary in order to avoid or reduce severe complications.

This review will present the most frequent mechanisms involved when using common dermatological medication.

Key words: adverse drug reactions, drug interaction.

Abreviaturas utilizadas en este artículo:

IF: interacciones farmacológicas

IM: interacciones medicamentosas

SNC: Sistema Nervioso Central

ACO: anticonceptivos orales

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

PGP: P-glicoproteína

CYP: Citocromo P-450

HMG CoA: 3-hidroxi-metil-glutaril-coenzima A

TPMT: tiopurina-S-metiltransferasa

Introducción

Todos los médicos, incluyendo los dermatólogos, contamos cada vez más con un amplio y potente arsenal terapéutico cuya administración sistemática se acompaña de un riesgo significativo de aparición de efectos adversos.

El incremento del promedio de edad de la población, por el aumento de la expectativa de vida, ha elevado la prevalencia de enfermedades crónicas y la coexistencia en un mismo paciente de distintas afecciones como consecuencia de la administración de varios fármacos, de tal manera que la polimedicación es uno de los grandes desafíos del clínico contemporáneo, ya que en el contexto del sistema sanitario moderno se ha pasado de un solo médico responsable del paciente a la ínter actuación de varias subespecialidades, de manera que hay poliprescripciones para un mismo paciente^{1,2}.

A esto debemos agregar la automedicación, una práctica ampliamente arraigada en nuestros países, por todo lo cual las interacciones farmacológicas (IF) se han convertido en un aspecto importante a tomar en cuenta por los pacientes y los médicos.

Además, los médicos soportan la carga de aconsejar a los pacientes sobre estas interacciones^{1,3}.

Se hace difícil obtener tasas precisas sobre la incidencia y prevalencia de las IF, porque carecemos de códigos diagnósticos específicos¹. Algunos señalan que a pesar de las cientos de IF reportadas, sólo 10% son clínicamente significativas y consustanciadas científicamente⁴. Otros indican que las interacciones medicamentosas (IM) causan hasta un 2,8% de los ingresos hospitalarios¹. La morbimortalidad relacionada con medicamentos conlleva a un gasto de aproximadamente 136 billones de dólares al año en Estados Unidos, lo cual es más alto que el costo total requerido para la atención de enfermedades cardiovasculares o diabetes en ese país⁵. Un estudio nacional de prevención de eventos adversos por medicamentos realizado en Estados Unidos en 1995, encontró que 6,5% de las admisiones hospitalarias ocurrían por IM y que 28% de esos eventos eran prevenibles⁶.

Cuando se administra a un mismo paciente más de un principio activo de manera simultánea hay que pensar en la posible aparición de una interacción, es decir, la posibilidad de que se modifique la acción o el efecto farmacológico de uno o varios fármacos como consecuencia de la presencia de otro u otros, pudiéndose llegar a toxicidad o falla terapéutica por aumento o disminución del medicamento afectado^{3,7}. Aunque es imposible recordar todas las interacciones medicamentosas, si se puede conocer adecuadamente las más importantes para prevenirlas en la medida de lo posible, o impedir complicaciones graves una vez que se han producido³.

En este estudio se revisan los mecanismos más frecuentes implicados en las IM y cómo minimizar los riesgos de interacciones droga-droga de uso frecuente y potencialmente predecibles en la clínica dermatológica, a saber: antihistamínicos y antifúngicos, antibióticos, ciclosporina, jugo de toronja, medicina "naturista" y en misceláneos, se puntualizan algunas interacciones específicas de fármacos conocidos.

Mecanismos de producción

Las IM pueden clasificarse según su mecanismo de producción en **farmacodinámicas** y **farmacocinéticas**^{3,5,7-10}. Las primeras ocurren cuando dos o más fármacos tienen un efecto aditivo, sinérgico o antagonista en el tejido, órgano, sistema, microorganismo o célula tumoral¹⁰. Por lo general son de inicio rápido⁵.

Un **efecto aditivo** ocurre por suma de los efectos de los fármacos, en cuyo caso el efecto total es igual a la sumatoria de los efectos de los otros fármacos por separado. Por ejemplo, el efecto aditivo sedante por combinación de alcohol con ansiolíticos^{3,5}, mientras el **efecto sinérgico o de potenciación** ocurre cuando el efecto final es mayor que la suma de los efectos de cada uno de los fármacos^{3,10}. Por ejemplo, el aumento de sequedad en la boca, visión borrosa y retención urinaria por la administración concomitante de un anticolinérgico con un antidepresivo tricíclico^{3,5}.

Si los fármacos ejercen acciones **antagónicas**, puede producirse una disminución importante, incluso la abolición total de los efectos de cada uno de ellos³, así resultan fácilmente predecibles las interacciones que pueden darse entre un depresor (por ejemplo, un barbitúrico) y un estimulante del SNC (anfetamina) o bien entre un vasoconstrictor (adrenalina) y un vasodilatador (histamina), son antagonismos fisiológicos³. En el caso de **antagonismos de tipo competitivo** se producen cuando un medicamento bloquea el acceso de otro a su receptor o sitio de acción, por ejemplo, los beta bloqueadores como propranolol interfieren en la acción broncodilatadora de los beta estimulantes como salbutamol, disminuyendo el efecto del último^{3,10}.

Las **interacciones farmacocinéticas**, son debidas a alteraciones en la absorción, distribución, biotransformación o excreción de uno de los fármacos (fármaco objeto) por el otro (fármaco desencadenante)^{3,9,10}. La mayoría de las IM relevantes en dermatología son de este tipo^{2,7,8} y son las que ampliaremos a continuación.

Absorción

Existen varios mecanismos mediante los cuales la absorción gastrointestinal puede afectarse, tales como: formación de complejos, alteraciones del pH gástrico, cambios en la motilidad intestinal que alteran el tiempo

de tránsito y alteraciones en el metabolismo de la pared intestinal⁸⁻¹¹.

Los fármacos que suelen formar complejos con otros fármacos incluyen antiácidos, sucralfato y las resinas fijadoras de colesterol¹¹. Una significativa interacción ocurre entre cationes multivalentes tales como antiácidos y cualquiera de las tetraciclinas u otros antibióticos como quinolonas^{3,9,11}. Estas interacciones pueden evitarse con la administración del antibiótico 2 horas antes o 6 horas después del antiácido⁹. Cuando se administra conjuntamente mofetilmicofenolato y preparaciones con iones de hierro, se observa disminución en la absorción del mofetilmicofenolato, por lo cual se debe evitar la administración concomitante de ellas¹².

Los fármacos que aumentan el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones, antiácidos y antihistamínicos H₂, pueden reducir la absorción de ketoconazol e itraconazol, los cuales se absorben mejor en medio ácido^{1,11,13}.

Los medicamentos que afectan la motilidad gastrointestinal, como por ejemplo los anticolinérgicos, pueden retrasar la absorción y por ende la concentración sérica de otro medicamento coadministrado por enlentecimiento del vaciado gástrico^{8,13,14}. La hidroxizina inhibe la motilidad gastrointestinal de este modo, reduciéndose la absorción de otros fármacos coadministrados, como por ejemplo los analgésicos¹⁴.

Las alteraciones de la flora intestinal pueden determinar efectos sobre la absorción de fármacos que se absorben de forma incompleta en el intestino delgado y son inactivados por las bacterias, o son objeto de circulación entero-hepática⁹. Por ejemplo, el aumento en las concentraciones plasmáticas de digoxina en pacientes a quienes se les coadministra antibióticos como tetraciclinas bajo ciertas condiciones cutáneas acneiformes, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la digoxina debido a una menor inactivación bacteriana del fármaco objeto de la interacción^{9,13}. También se ha descrito con eritromicina⁹. Otro ejemplo clásico es la posible interacción entre anticonceptivos orales (ACO) y antibióticos orales, los cuales administrados concomitantemente producen inhibición de la hidrólisis bacteriana de los estrógenos conjugados en el intestino, que en condiciones normales permitirían la recirculación entero-hepática de los estrógenos, dando lugar a una mayor excreción fecal y menores concentraciones plasmáticas del ACO¹⁰. Los principales resultados de estas alteraciones en el metabolismo de los estrógenos son irregularidades menstruales y embarazos no deseados, lo que debería tenerse en cuenta cuando se incluyan ACO y antibióticos (especialmente tetraciclinas) en pacientes con acné u otras afecciones relacionadas y su ingesta se prolongue por varios días^{7,8,10}.

Distribución

Se refiere básicamente a las interacciones por desplazamiento. Después de la absorción por el intestino, muchos fármacos se unen a proteínas séricas, principalmente la albúmina, beta-globulinas y alfa-1-glicoproteína ácida¹⁴. Las lipoproteínas son otras proteínas que también se unen a fármacos en el plasma, principalmente a fármacos básicos lipofílicos tales como ciclosporina y otra como la transcortina, una alfa-globulina, a la que pueden unirse los corticoides⁹.

Cuando un fármaco desplaza a otro de las zonas ligando a las proteínas plasmáticas, la concentración libre del medicamento desplazado aumenta, así como su efecto farmacológico, sin embargo, la fracción no ligada del fármaco no solo está disponible en un mayor grado en las zonas de acción sino que además se elimina con mayor rapidez, de tal manera que cualquier efecto farmacológico potenciado tiene lugar sólo de forma transitoria debido a un aumento compensador de la eliminación¹.

Por ejemplo, el ácido salicílico, un medicamento típico de uso frecuente en diversas afecciones hiperqueratósicas, puede ser absorbido de manera percutánea y exhibe una alta afinidad por la albúmina. Esto puede hacer que se incrementen las concentraciones plasmáticas de otras drogas que se unen a la albúmina. El aumento de la concentración de droga libre plasmática está usualmente seguido de un aumento de eliminación renal y hepática resultando un nuevo "steady state" en la concentración plasmática del medicamento que difiere de la encontrada en las pruebas *in vitro* que sólo reflejan el nivel de interacción del fármaco pero desestiman la eliminación que ocurre *in vivo*. Este tipo de interacción fue sobreestimada en el pasado, ahora se reconoce que la farmacocinética y toxicidad del ácido salicílico tópico puede ser alterada y causar ulcera péptica o toxicidad renal cuando es administrada en áreas muy extensas en pacientes con déficit de albúmina, por ejemplo, cirrosis hepática, trastornos renales y pacientes ancianos¹⁴.

En la práctica, las interacciones por desplazamiento de las proteínas plasmáticas no producen cambios clínicamente importantes en la respuesta a fármacos, a no ser que tengan una distribución limitada en el organismo, sean eliminados con lentitud o tengan un índice terapéutico estrecho (Tabla 1)^{1,4,9,14}.

Tabla 1. Fármacos con índice terapéutico estrecho

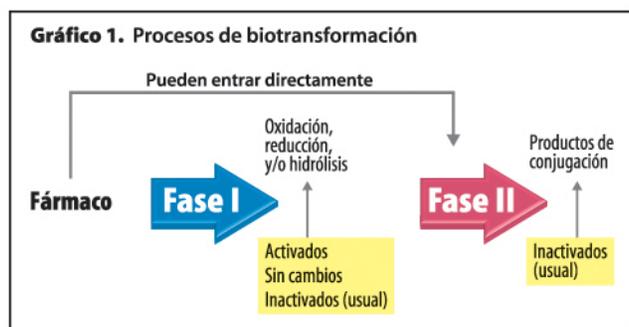
Carbamazepina	Ciclosporina	Digoxina
Litio	Teofilina	Warfarina

Tomado de Barranco VP. Update on clinically significant drug interactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:676-84.

Biotransformación

La biotransformación comprende una serie de cambios bioquímicos mediante los cuales las sustancias extrañas se convierten en otras más ionizadas, más polares, más hidrosolubles, menos difusibles y más fácilmente eliminables que la sustancia original¹⁰. Se agrupan en dos fases: las **reacciones de Fase I** incluyen cambios intramoleculares como oxidación, reducción e hidrólisis que hacen el fármaco más polar^{7,9,15}. Por lo regular, culminan con la pérdida de actividad farmacológica¹⁵.

Las **reacciones de Fase II** son reacciones de conjugación con sustancias endógenas como acetatos, glucuronatos, sulfatos o glicina lográndose un conjugado altamente polar que pueda ser eliminado con rapidez^{7,15} (Gráfico 1).



Adaptado de Aria N, Kauffman CL. Important drug interactions and reactions in dermatology. *Dermatol Clin* 2003; 21(1):207-15.

Los sistemas enzimáticos que intervienen en la biotransformación están principalmente en el hígado; otros órganos con notable capacidad metabólica son: riñones, tracto gastrointestinal, pulmones y piel¹⁴.

Excreción

El riñón es el órgano más importante para la eliminación de fármacos y sus metabolitos. Las sustancias excretadas por heces son principalmente fármacos que no se absorben por vía oral o metabolitos excretados por vía biliar que no se reabsorben en el tracto gastrointestinal¹⁵.

Hay interacción medicamentosa durante el proceso de eliminación. Por ejemplo, la combinación de metotrexate (MTX) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es de gran importancia en dermatología; la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINES puede afectar la eliminación tubular renal de MTX, elevando notoriamente la acumulación plasmática del mismo hasta causar destrucción del parénquima renal si no se detecta. Este tipo de efecto adverso debería tenerse presente especialmente cuando la combinación de ellos puede parecer una opción como tratamiento de la artritis psoriática. Igualmente, la nefrotoxicidad de MTX en combinación con ciclosporina puede estar relacionada con su efecto farmacodinámico, aunque el mecanismo exacto de la interacción es desconocido todavía¹⁴.

Citocromo P-450 y familia

Las principales enzimas metabolizadoras de fármacos son las del citocromo P-450; están presentes en el retículo endoplásmico de muchos tipos de células, pero las concentraciones más elevadas se hallan en los hepatocitos. En el tracto intestinal, los P-450 están presentes en las células de las criptas, pero la concentración más elevada se detecta en los enterocitos de los extremos de las vellosidades y pueden explicar el metabolismo de primer paso de muchos fármacos^{7,11}. La designación del citocromo como P-450 se debe a que es inactivado por el monóxido de carbono con el que forma un complejo que presenta una banda de absorción característica a 450 nm, rasgo que motiva su denominación y permite su identificación¹⁶.

La mayoría de los autores coincide en que no se debe hablar de citocromo P-450, sino de familias de isoenzimas, o mejor isoformas de hemoproteínas enzimáticas encargadas de la biotransformación de un número creciente de productos químicos^{1,3,5,7,10,15,16}.

Se ha desarrollado una nomenclatura para las isoenzimas del citocromo P-450:

- las letras mayúsculas CYP indica que la isoenzima es de origen humano
- las letras CYP van seguidas de un número arábigo que indica la familia de la isoenzima o isoforma: CYP1
- las subfamilias se designan poniendo a continuación una letra mayúscula: CYP1A
- el último número arábigo caracteriza la isoenzima individual: CYP1A1^{3,5,14}.

En humanos se han identificado 12 familias y 20 diferentes subfamilias del gen del citocromo P-450 y a menudo en una sola célula existen diversas isoformas^{5,15}. La mayoría de la biotransformación de fármacos es llevada a cabo por 3 familias de P-450: CYP1, CYP2 y CYP3. Los miembros de cada una de estas familias tienen más del 40% de secuencias proteicas idénticas, los miembros de cada subfamilia tienen secuencias proteicas idénticas en más del 55%^{10,15}. Más del 90% de la oxidación de medicamentos es atribuido a seis subfamilias principales: CYP1A2, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4¹. Los miembros de la subfamilia CYP3A4 son los más abundantes citocromos humanos, suponiendo hasta el 70% de los citocromos intestinales. Se localiza también en placenta, útero, riñón y pulmones y también se ha encontrado en el feto. Es la principal isoforma metabolizadora de muchos de los medicamentos prescritos por los dermatólogos^{1,11,14}.

La difusión y aplicación de los datos conocidos sobre las enzimas CYP ayudaría a prevenir las IM y mejorar la relación riesgo/beneficio en la administración de fármacos múltiples a un mismo paciente, al igual que el conocimiento de los factores que intervienen en la inhibición e inducción del citocromo. La Tabla 2 recoge los sustratos más conocidos del CYP3A4^{1,14}.

Tabla 2. Sustratos más conocidos del CYP3A4

Antiarrítmicos Amiodarona Digoxina Lidocaina	Antihistamínicos H1 Fexofenadina Loratadina
Antibacterianos Eritromicina Rifampicina	Inhibidores de HMGCoA Atorvastatina Lovastatina Simvastatina
Anticonvulsivantes Carbamazepina Etosuximida	Inmunosupresores Corticoides Ciclosporina Dapsona Tacrolimus
Antidepresivos Alprazolam Diazepam Midazolam	Inhibidores de la proteasa Indinavir Ritonavir Saquinavir Nelfinavir
Antagonistas del calcio Amlodipina Diltiazem Nifedipina	Varios Paracetamol Enalapril Sildenafil (viagra) Losartán Acido retinoico Anticonceptivos orales
Quimioterápicos Ciclofosfamida Etopósido Vincristina Vinblastina	

Adaptado de Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: proteins, pumps and P-450. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4):467-84.

Inhibición del citocromo

La inhibición del metabolismo de los fármacos es el mecanismo más importante para las IM, ya que puede provocar un aumento en su concentración plasmática, aumento de la respuesta farmacológica y de los efectos tóxicos¹. La inhibición del metabolismo comienza con las primeras dosis del inhibidor y se hace máxima cuando alcanza una concentración estable, igualmente el tiempo requerido para resolverse depende de la vida media de los fármacos involucrados^{5,7}.

Pueden ser competitivas o no competitivas^{1,5}. La **inhibición competitiva** depende de la afinidad del sustrato por la enzima que está siendo inhibida, la concentración del sustrato y la vida media del fármaco inhibidor¹. Por ejemplo, la eritromicina puede inhibir competitivamente la actividad del CYP3A, lo cual explicaría las elevaciones séricas de otros fármacos coadministrados como ciclosporina y por ende los efectos adversos de este último¹⁷.

La **inhibición no competitiva** es menos común y tiene lugar cuando la enzima es destruida, inactivada o cambiada por el medicamento cómplice, por lo que no puede metabolizar el sustrato original¹. Por ejemplo, la espirolactona forma metabolitos que se ligan al hem y dan lugar a inactivadores "suicidas" de CYP inactivándolo por destrucción del hem^{1,15}.

Inducción del citocromo

Muchas enzimas implicadas en la biotransformación de fármacos son capaces de aumentar en cantidad y actividad en respuesta a sustancias conocidas como inductores¹. En contraste con la inhibición que tiene un inicio rápido, en la inducción, el inicio y el final son graduales porque dependen de la acumulación del agente inducible y la subsiguiente síntesis de la nueva enzima, mientras que el final depende de la eliminación del inductor y la disminución progresiva de las concentraciones elevadas de la enzima, de manera que es un proceso más complicado y el tiempo en que ocurrirá es difícil de predecir^{1,15}.

La inducción enzimática puede considerarse un proceso adaptativo destinado a eliminar el exceso de sustancias liposolubles ajenas al organismo⁹. Afecta principalmente al metabolismo de fase I, aunque también pueden verse afectadas algunas reacciones de fase II^{5,9}.

En ocasiones, un compuesto particular induce la biotransformación de otros y también su propio metabolismo. Un ejemplo bien demostrativo de la llamada auto-inducción lo ofrece la carbamazepina y el imipenem⁵, en otros casos, los inductores pueden provocar un aumento en la concentración de los fármacos al generar metabolitos activos con potenciales efectos tóxicos, por ejemplo, un agente alquilante como la ciclofosfamida es un profármaco que requiere de una activación metabólica a mostazas fosforaminadas para ejercer su efecto terapéutico. La activación metabólica conduce también a la formación de acroleína, que causa los efectos tóxicos sobre la vejiga que se observan con este medicamento¹⁸.

Sustancias (no fármacos) con estructuras químicas diferentes pueden tener efectos similares. Por ejemplo, la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos en contaminantes industriales, humo de cigarrillos y carnes asadas al carbón, pueden inducir la actividad de la isoenzima CPY1A hepática y extrahepática^{15,19}. El alcohol también es capaz de inducir enzimas responsables del metabolismo de diversos fármacos, por ejemplo, etanol induce CYP2E1 el cual metaboliza a paracetamol, un analgésico de uso frecuente. En presencia de etanol, el paracetamol puede formar derivados citotóxicos que se unen a glutatión y pueden causar necrosis hepatocelular, de tal manera que es una interacción compleja y peligrosa^{14,18}.

La inducción enzimática presenta una notable variabilidad interindividual, interespecífica, dependiente del fármaco (concentraciones plasmáticas y vida media) y la isoenzima del citocromo implicada en su metabolismo, de allí su complejidad⁵. Ver Tabla 3 con ejemplos de inhibidores e inductores del CYP3A4, el más abundante citocromo humano.

Tabla 3. Inhibidores e inductores del CYP3A4

Antibióticos	Anticonvulsivantes
Eritromicina*	Carbamazepina
Claritromicina*	Fenobarbital
Metronidazol	Fenitoína
Trolendomicina	Etosuximida
Ciprofloxacina	
Antifúngicos	Antituberculosos
Fluconazol (>200mg/día)*	Rifampicina
Itraconazol*	Isoniazida
Ketoconazol*	
Inhibidores de la proteasa	Varios
Ritonavir*	Dexametasona
Saquinavir*	Griseofulvina
Nelfinavir*	Etanol
Indinavir	Hierba de San Juan
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Otros
Fluoxetina	Amiodarona
Sertralina	Cannabinoides
Fluvoxamina	Cimetidina*
Antagonistas del calcio	Jugo de toronja*
Diltiazem*	Interferon-alfa
Nifedipina	Quinina
Verapamil	Tacrolimus
	Anticonceptivos

(*): Los fármacos señalados son potentes inhibidores.

Adaptado de: Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: proteins, pumas and P-450. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4):467-84 y Ross TC, Merk HF. Important drug interactions in Dermatology. *Drugs* 2000; 59(2):181-192.

Polimorfismo genético

Las isoenzimas del sistema P-450 están bajo control genético, pero debido al polimorfismo, diferentes individuos tienen distintos niveles de actividad de las diversas isoformas del P-450 y ese polimorfismo es lo que explica por qué dentro de una población normal, algunas personas presentan una enzima funcionante y otras no¹. Las personas con niveles bajos de actividad genéticamente determinados se conocen como **metabolizadores lentos**; cuando tienen una enzima funcionante son **metabolizadores rápidos** y cuando presentan cantidades de ciertas enzimas mayores que las habituales, se denominan **metabolizadores ultrarrápidos**. Otros presentan enzimas parcialmente funcionantes y son metabolizadores más lentos de lo habitual²⁰.

Los problemas parecen presentarse con los metabolizadores lentos que pueden tener mayor respuesta y mayor riesgo de efectos tóxicos para fármacos que utilizan vía polimórfica para su metabolismo¹⁵ y los ultrarrápidos porque pueden no alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticamente activas para ciertos medicamentos^{15,20}.

Hasta ahora, las enzimas del P-450 que muestran polimorfismo genético son:

CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1²⁰. Existen diferen-

cias étnicas con respecto al número de individuos en una población que son metabolizadores lentos, rápidos o ultrarrápidos; aproximadamente el 7,5% de los americanos de raza blanca y descendientes de europeos y menos del 2% de los americanos de origen asiático y afro americanos son metabolizadores lentos¹.

Los metabolizadores lentos han sido identificados a través de pruebas de provocación farmacológica con el uso de sulfato de debrisoquina para el gen CYP2D6, mefenitoína para el CYP2C19 y cafeína para CYP1A2, midiendo en orina la proporción entre fármaco intacto y los diferentes metabolitos, para estudio de fenotipo²⁰.

Estos tests todavía no están disponibles de forma rutinaria en la práctica clínica, así como tampoco existen parámetros clínicos que sean útiles para predecir el estatus metabólico de un individuo particular¹.

Valoración del riesgo

La importancia clínica de las IM suele ser subestimada o sobreestimada, porque estas valoraciones se basan principalmente sólo en experiencias clínicas con el empleo de una determinada combinación de fármacos¹¹. Los médicos necesitamos identificar los factores de riesgo en un determinado paciente con el fin de prevenir o detectar IM, estos factores se enumeran y agrupan por categorías en la Tabla 4^{1,8}. En los pacientes VIH positivos, las IM pueden ser problemáticas como resultado de las múltiples complicaciones médicas que hacen difícil determinar si un cambio en la condición del paciente es causada por IM o por el progreso de la enfermedad⁷.

Tabla 4. Factores de riesgo en interacciones medicamentosas

Polimedicación

Riesgo demográfico

Sexo femenino
Edades extremas (muy jóvenes o muy mayores)

Disfunción orgánica mayor

Disfunción hepática
Disfunción renal
Insuficiencia cardíaca

Factores de riesgo metabólicos y endocrinos

Obesidad
Hipotiroidismo
Hipoproteinemia

Factores de riesgo farmacogenéticos

Fenotipo acetilador lento
Otros polimorfismos genéticos (ver texto)

Otros problemas médicos

Hipotermia
Deshidratación
VIH positivo

Adaptado de Andersen W, Feingold D. Adverse drug interactions clinically important for the dermatologist. *Arch Dermatol* 1995; 131:468-73.

Fármacos específicos

Antihistamínicos

La terfenadina y el astemizol son prodrogas que siguen eliminación de primer paso o fase I, exhiben una alta permeabilidad de membrana y pueden provocar efectos cardiotoxicos por sobredosis o coadministración de inhibidores de la isoenzima CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, macrólidos^{1,8,14}. Este efecto también fue observado con fluconazol a dosis mayores de 200 mg/día⁵. El efecto cardiotoxic se produce por bloqueo de los canales de potasio del músculo cardiaco, llevando a un retardo de la repolarización ventricular morfológicamente aberrante, con amplitud de onda T larga y taquicardia ventricular polimórfica, lo que se conoce como *torsades des pointes*²¹. Terfenadina salió del mercado en 1998, la fexofenadina, metabolito activo de la terfenadina, ha tomado el lugar del fármaco de origen sin los efectos cardiotoxicos al no ser metabolizado por el citocromo P-450⁵.

Loratadina no causa este tipo de arritmia cardiaca, pero la inhibición en su metabolismo por coadministración de ketoconazol, itraconazol, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, omeprazol o quinidina (esta última en dosis mayores de 430 mg/día) puede ocasionar un aumento significativo en la sedación y efectos a nivel del SNC⁵.

El riesgo de cardiotoxicidad con los nuevos antihistamínicos no sedantes (ebastina, loratadina, cetirizina, acrivastina, fexofenadina y mizolastina) es muy bajo²¹ y pueden resultar varios de ellos bastante seguros para coadministrarlos con alcohol y antidepresivos²².

Dentro de los antihistamínicos H2 se engloban otras sustancias como cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, roxatidina y ebrotidina, las cuales tienen una pobre capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, propiedad ventajosa para la acción en tejidos periféricos²². Algunos de ellos, como la cimetidina, tienen potencia para interactuar con fármacos que utilizan CYP3A4 en su vía metabólica⁸, otros como.

La ranitidina, famotidina y nizatidina no parecen inhibir de manera importante las enzimas CYP⁵.

Antifúngicos

Los antifúngicos azólicos requieren medio ácido para su absorción, por lo que la administración concomitante de antiácidos bloqueadores H2, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato o didanosina, reducen de forma significativa la misma¹¹ mientras que, por el contrario, la absorción de fluconazol no es influenciada de manera importante por antiácidos o alimentos^{2,8,23}.

El Ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol bloquean el metabolismo de drogas que utilizan el CYP3A4 como sustrato para su metabolismo, por ejemplo, ciclosporina, cisapride, loratadina, eritromicina, claritromicina,

omeprazol, lansoprazol, teofilina y warfarina^{4,5}. Los azólicos interfieren con el metabolismo de las benzodiazepinas como triazolam y midazolam, provocando aumento en sus concentraciones cuando son coadministrados¹¹, también pueden inhibir el metabolismo de los inhibidores del 3-hidroxi-3-metilglutamilCoA (atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina) con aumento en sus concentraciones y riesgo de rhabdomiclisis⁷ disminuyen en cambio el metabolismo de tacrolimus e indinavir¹.

Se ha reportado edema periférico con la coadministración de nifedipina e itraconazol al inhibir la vía enzimática de este bloqueador del calcio, también puede causar hipotensión por este mismo mecanismo²⁴.

El fluconazol interactúa con losartán, un antihipertensivo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el significado clínico de esta interacción no está claro pero debería tenerse en cuenta la posibilidad de que reduzca el efecto terapéutico de losartán¹¹.

Los diuréticos tiazídicos inhiben la eliminación renal de fluconazol, elevando sus niveles en sangre y pudiendo generar efectos adversos como náuseas, vómitos, cefalea, alteraciones en el funcionamiento hepático y renal²⁵.

La griseofulvina y el ketoconazol interactúan con medicamentos y sustancias metabolizadas por CYP2E1 como el etanol, por lo que la ingesta de ellas con alcohol puede causar efecto disulfiram-like^{8,14}.

Son bien conocidos los efectos adversos del sildenafil (priapismo, infarto del miocardio, arritmia ventricular y hasta muerte súbita) de manera que la combinación de itraconazol o ketoconazol con sildenafil (viagra) pueden aumentar los niveles plasmáticos de este último, ya que estos antifúngicos tienen capacidad para inhibir la isoenzima CYP3A4 el cual metaboliza sildenafil, por lo que la coadministración debería evitarse. Terbinafina, una alilamina que no inhibe ni induce la isoenzima CYP3A4 no presenta ninguna contraindicación para administrarlo con sildenafil^{7,26} en cambio, es un potente inhibidor de las isoenzimas CYP2D6 y CYP1A2 por lo que la producción de bradicardia debe tenerse en cuenta cuando se administra terbinafina con beta-bloqueadores (propranolol, apranolol, timolol)²⁶ al igual que su uso concomitante con warfarina, ya que disminuye el efecto anticoagulante de esta última, por lo que se deben reajustar las dosis del anticoagulante mientras se reciba el antifúngico⁷.

Antibióticos

Las tetraciclinas, ampliamente utilizadas por los dermatólogos, pueden presentar interacciones adversas con cationes metálicos como aluminio y magnesio presentes en antiácidos; también con productos lácteos y preparados con hierro o zinc, formando complejos o quelatos insolubles, disminuyendo la absorción y produciendo concentraciones erráticas del antibiótico en plasma²⁶.

La coadministración de tetraciclinas con retinoides orales o vitamina A puede tener un efecto aditivo aumentando el riesgo de pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna)^{4,7}. Tetraciclina HCL, doxiciclina y minociclina pueden interactuar con digoxina alterando la flora intestinal debido a una menor inactivación bacteriana del fármaco objeto y aumentando la posibilidad de toxicidad digital^{2,9,27}, también se ha descrito con eritromicina⁹. La coadministración de amitriptilina y minociclina pueden acelerar cuadros cutáneos de hiperpigmentación⁸.

Eritromicina y claritromicina son potentes inhibidores del CYP3A4, así pueden interferir en el metabolismo de fármacos que utilizan esta isoenzima en su metabolismo, elevando los niveles plasmáticos y los efectos adversos de ellas, por ejemplo, warfarina, teofilina, cisapride, digoxina y metilprednisolona^{4,7}. La excepción la constituye la azitromicina, un derivado de la eritromicina con un grupo metilo sustituido por un nitrógeno en el anillo lactona, por lo cual no produce inhibición significativa del CYP3A4².

Ciertas cefalosporinas que contienen un anillo N-metil-tiotetrazole, pueden inhibir la producción de vitamina K y los factores de coagulación dependientes de ella, produciendo prolongación del tiempo de protrombina si se coadministran junto a warfarina.

Cefalosporinas con este anillo en su estructura tales como cefoperazona, cefotaxima y cefamandol pueden inducir reacciones disulfiram cuando se ingieren concomitantemente con alcohol⁷.

En relación a las quinolonas, la coadministración de antiácidos que contengan

magnesio-aluminio, disminuye drásticamente la biodisponibilidad de ciprofloxacina (en 75-91%), norfloxacina (91%), ofloxacina (73%) y enoxacina (73%)²⁶, por ello, los antiácidos deben ser ingeridos 6 horas antes o 2 horas después del antibacteriano^{11,26,27}. El sucralfato, que también contiene aluminio y compuestos con sulfato ferroso también disminuye la absorción de quinolonas al formar compuestos insolubles en el intestino²⁷. El mecanismo de interacción que involucra las fluoroquinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina) con warfarina y ciclosporina es incierto. La combinación de fluoroquinolonas y warfarina puede prolongar el tiempo de protrombina y con ciclosporina puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad²⁸.

Dentro de las nuevas fluoroquinolonas, está bajo observación la sparfloxacina por posible prolongación del segmento QT y alto potencial fototóxico, mientras que levofloxacina y ofloxacina aparentemente no tienen este riesgo^{11,21}.

Es importante conocer que las fluoroquinolonas mostraron retardo en la formación de cartílago en estudios con animales, por lo que deberían estar contraindicadas en el embarazo, hasta que esta observación sea aclarada^{7,28}.

Ciclosporina

Se han descrito numerosas interacciones medicamentosas con ciclosporina que están asociadas con su metabolismo pre-sistémico por la P-glicoproteína en el intestino y su metabolismo por la isoenzima CYP3A4 hepática. Se cree que el metabolismo pre-sistémico intestinal pueda explicar su absorción errática¹¹. Ciclosporina es biotransformada en más de quince metabolitos, mayormente por la isoenzima mencionada y vías metabólicas específicas como monohidroxilación, dihidroxilación y demetilación²⁹.

Las concentraciones de ciclosporina pueden elevarse cuando se administran fármacos que inhiben el citocromo CYP3A4 como antibióticos (eritromicina, norfloxacina y doxiciclina); antifúngicos (ketoconazol, itraconazol y fluconazol); hormonas (andrógenos, estrógenos, esteroides principalmente metilprednisolona); antivirales (inhibidores de la proteasa); bloqueadores de los canales del calcio (diltiazem); antimaláricos (cloro-quina); jugo de toronja^{7,29,30}.

Se encontró una disminución en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina en aquellos fármacos inductores de la isoforma CYP3A4, por ejemplo, anti-convulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína); antibióticos (rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol) y dexametasona^{7,29,30}.

La coadministración de ciclosporina y nefedipina puede aumentar el riesgo de hipertrofia gingival. Otra observación relevante es la contraindicación de vacunas a virus vivos atenuados en pacientes que reciben ciclosporina²⁹ y recordar los fármacos que causan nefrotoxicidad por sinergia con ciclosporina: aciclovir, aminoglucósidos, anfotericina, ciprofloxacina, furosemida, melphalan, vancomicina, AINES (diclofenac, indometacina, naproxen y sulindac)^{2,29}.

Jugo de toronja (pomelo o grapefruit)

En el año 1989 apareció el primer artículo que señalaba una interacción entre el jugo de toronja y una droga. Fue un hallazgo casual del doctor Bailey cuando estudiaba el efecto hemodinámico de felodipina y etanol y usó jugo de toronja para enmascarar el sabor del etanol³¹.

Los fármacos en los que se ha demostrado interacción son varios: **antagonistas del calcio** del tipo de las 14 dihidroperidina (felodipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y amlodipina); **inhibidores de la reductasa HMG-CoA** (hipolipemiantes como atorvastatina, simvastina y lovastatina); **benzodiazepinas** y **psicofármacos** (diazepam, midazolam, triazolam, buspirona, carbamazepina, sertralina y posiblemente fluoxetina); **antihistamínicos** (terfenadina); **inmunosupresores** (ciclosporina); **otros** (cisapride, etinilestradiol, ketoconazol, saquinavir). También podría aumentar la toxicidad de sildenafil y warfarina^{32,33}.

El mecanismo de interacción del jugo de toronja es exclusivamente farmacocinético por inhibición y supresión del CYP3A4 en la pared del intestino delgado y lo puede producir tanto el jugo de fruta fresca como el congelado¹¹. Se ha responsabilizado a algunos furocumarínicos contenidos en el jugo de la fruta como posibles causantes de esta inhibición. Una menor implicación se atribuye a los flavonoides como naringenina y la quercetina. También se ha propuesto, como mecanismo adicional, la inhibición por parte de la toronja de la PGP reduciendo el transporte intestinal y/o hepático del fármaco, y aumentando su fracción absorbida³³.

No se han observado interacciones similares con otros zumos de cítricos como el de naranja. La falta de 6,7-dihidroxibergamotina en el jugo de naranja explicaría probablemente la ausencia de efectos inhibitorios¹.

Muchos servicios de dietética de hospitales en países desarrollados han retirado el jugo de toronja de sus menús para reducir el riesgo de IM¹¹.

Medicina "natural", herbolaria o fitomedicina

De acuerdo a la Asociación Médica Americana, son alarmantes las grandes sumas de dinero invertidas en medicinas "naturales" y productos nutricionales, lo cual alcanza a más de la mitad de lo que se paga a los médicos y todavía más preocupante es que el 60% de los pacientes que reciben estos "tratamientos" no lo informan a sus médicos^{34,35}. No conocemos estadísticas confiables en nuestro medio, pero no tenemos por qué pensar que la situación sea muy diferente³⁴.

Cuando se prescribe un fármaco convencional, la dosis y la calidad de la sustancia están aseguradas, en cambio no existe tal estandarización o control de calidad para las preparaciones "naturales". Muchos pacientes no saben lo que están tomando, o bien porque no se declaran los principios activos o porque el producto se presenta en un idioma diferente al que habla y lee el paciente. Quizás el más serio problema es la contaminación generalmente con metales pesados como arsénico, mercurio y plomo, lo cual no es infrecuente en este tipo de productos, especialmente los asiáticos^{36,37}.

En nuestro país la contaminación podría ser atribuida a que estos remedios "naturales" son elaborados en pequeños locales sin los recursos técnicos que garanticen la seguridad y pureza de la preparación; en otros casos son productos cuyo origen es incierto con etiquetas poco creíbles pero con un gran despliegue publicitario apelando a expectativas irreales y amparados en la poca vigilancia de los entes sanitarios gubernamentales.

Es posible la interacción o potenciación de la actividad farmacológica por estos preparados "naturales", por ejemplo, se ha descrito que la administración concomitante de

fenitoína y el remedio *ayurvedic shankhapuspi* disminuye los niveles de fenitoína y hay pérdida del control de las convulsiones¹.

El *ginkgo biloba*, de uso frecuente como antioxidante, presenta interacción cuando se ingiere simultáneamente con aspirina. Se ha reportado hifema espontáneo porque el ginkgo es un potente inhibidor del factor de activación plaquetaria³⁸. También puede interactuar con analgésicos de uso frecuente como paracetamol y ergotamina-cafeína, reportándose hasta hematomas subdurales³⁹.

Liquorice (glycyrrhiza glabra), utilizado principalmente en úlcera péptica, herpes genital, dermatitis atópica; es un ingrediente muy común en mezclas de hierbas chinas y puede incrementar los niveles de prednisolona aparentemente por el efecto sobre 11-beta-dehidrogenasa³⁸. Los metabolitos de liquorice (ácido glycyrrhetinico) potencian el efecto vasoconstrictor cutáneo de hidrocortisona⁴⁰ y cuando se ingiere junto con ACO, puede producir hipertensión arterial, edema e hipocalemia porque el uso de ACO incrementa la sensibilidad del metabolito. Las mujeres son más sensibles que los hombres a los efectos adversos de *Liquorice*³⁶.

Quizás la más conocida, en relación a interacciones, es la hierba de San Juan (St. John's worth). Esta hierba (*hypericum perforatum*) es usada para tratar irritaciones cutáneas, quemaduras, neuralgias y recientemente ha ganado reputación como antidepresivo, con un mecanismo de acción desconocido⁴¹; actúa como un inductor de la isoenzima CYP3A4, las implicaciones de este efecto para los pacientes que reciben varios y diversos medicamentos son numerosas, también se ha demostrado que puede inducir la PGP a nivel renal y causar una reducción de la concentración de medicamentos como digoxina¹. Puede reducir de forma significativa las concentraciones plasmáticas de inhibidores de la proteasa en pacientes VIH positivos y producir una concentración subóptima del fármaco antiviral, pérdida de la respuesta virológica, desarrollo de resistencias y/o resistencia cruzada a la clase de fármacos en cuestión^{36,42}. Esta hierba está implicada en la producción de rechazo agudo de trasplante cardíaco debido a interacción con ciclosporina⁴¹; también puede interactuar con fármacos de uso frecuente en la práctica cotidiana dermatológica, como fexofenadina, tacrolimus y otros como omeprazol y amitriptilina²⁶. El *ginkgo biloba*, el *liquorice* y la hierba de San Juan son de expendio libre en nuestro país.

Misceláneos

Existe una variabilidad genética en relación a la enzima tiopurina-S-metil transferasa (TPMT) importante en el metabolismo de la azatioprina. Existe una frecuencia del 0,3% de deficiencia homocigota de dicha enzima, lo cual provoca que los pacientes que reciben azatioprina tengan mayor riesgo de efectos tóxicos, especialmente

mielosupresión. En contraste, el 88% de la población es homocigota dominante para TPMT activa y pueden requerir dosis mayores a las recomendadas de 1-2 mg/Kg/día para obtener éxito terapéutico. La determinación del nivel de TPMT se realiza en sangre periférica y ofrece información valiosa que permite individualizar la dosis de azatioprina minimizando los efectos tóxicos y potenciando su eficacia⁴³. Esta prueba se encuentra disponible en algunos centros de Norteamérica¹; pero no está disponible en nuestro país.

Se ha descrito la interacción entre epinefrina, componente importante de los anestésicos locales utilizados por dermatólogos y los beta bloqueadores no específicos como propranolol, lo que causa hipertensión arterial maligna⁸. Sin embargo, un estudio prospectivo realizado por el doctor Dzubow no detectó este efecto hipertensivo cuando se combinaron ambos medicamentos en diez pacientes que iban a ser sometidos a cirugía de Mohs, por lo cual, se concluyó que la interacción era dependiente de la dosis y estaba implicado un factor de "idiosincrasia" relacionado con la hipersensibilidad en la resistencia vascular periférica⁴⁴.

Otro fármaco de uso relativamente frecuente por los dermatólogos es la dapsona, la cual se metaboliza por isoenzima CYP3A4; uno de sus metabolitos, la hidroxilamina, es un poderoso oxidante responsable de efectos adversos como metahemoglobinemia y agranulocitosis^{14,45}. La combinación con rifampicina, antibiótico recomendado por la OMS para el tratamiento de la enfermedad de Hansen, puede incrementar el riesgo de efectos adversos, ya que siguen la misma vía metabólica¹⁴.

Un grupo de medicamentos relativamente nuevos y pertinentes en la práctica dermatológica son los anti-retrovirales inhibidores de la proteasa: saquinavir, ritonavir, nelfinavir e indinavir. El ritonavir e indinavir son inhibidores significativos de CYP3A4 y el saquinavir y nelfinavir son inhibidores menos potentes⁴⁶. La coadministración de inductores de CYP3A4 tales como rifampicina, dexametasona y benzodiazepinas disminuye sus concentraciones. La Rifampicina es un fármaco comúnmente usado en el tratamiento de la tuberculosis, la cual ocurre en pacientes con SIDA de manera más frecuente que en la población general, por lo que debería evitarse la asociación con inhibidores muy potentes de CYP3A4^{14,46}. Una revisión reciente presenta una información detallada sobre las interacciones medicamentosas en pacientes VIH positivos⁴⁶.

Conclusiones

Aunque nadie puede aspirar a conocer todas las interacciones medicamentosas, podríamos estar más familiarizados con las que se presentan de manera más frecuente en el área donde trabajamos.

Las buenas fuentes de información son impagables; lo ideal sería un servicio de información farmacológica hospitalario (público y/o privado) lo cual no es posible actualmente en nuestro país; una alternativa sería contar con un manual, pero al parecer este recurso resulta limitado por el reduccionismo de las clases farmacológicas¹.

Hay que tener en mente que el riesgo de interacciones importantes en la clínica diaria aumenta con el uso concomitante de múltiples fármacos, con la edad y en pacientes con condiciones de salud particulares.

Comprender los mecanismos más frecuentes que subyacen a las IM puede ayudar a orientar tratamientos farmacológicos más seguros y reducir el temor a interacciones.

Finalmente, es fundamental contar con una historia completa de los medicamentos que recibe el paciente antes de la prescripción.

Agradecimiento

A Vicmar Andrade del Centro de Información Biomédica Novacid de Laboratorios Novartis de Venezuela por suministrar varios de los artículos consultados para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: proteins, pumps and P-450. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4):467-84.
2. Barranco VP. Clinically significant drug interactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(4):599-612.
3. Velasco A, San Roman L, Serrano J. *Farmacología Fundamental*. McGraw-Hill Interamericana, Madrid. Primera edición 2003; 26-75.
4. Barranco VP. Update on clinically significant drug interactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4):676-84.
5. Johnson MD, Newkirk G, White JR Jr. Clinically significant drug interactions. *Postgrad Med* 1999; 105(2):193-206.
6. Bates EW, Cullen DJ, Laird N, et al. For the ADE Prevention Study Group. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implication for prevention. *JAMA* 1995; 274(1):29-34.
7. Aria N, Kauffman CL. Important drug interactions and reactions in dermatology. *Dermatol Clin* 2003; 21(1):207-15.
8. Andersen WK, Feingold DS. Adverse drug interactions clinically important for the dermatologist. *Arch Dermatol* 1995; 131:468-73.
9. Puig L. Interacciones medicamentosas en dermatología. *Piel* 1994; 9:468-76.
10. Brenner GM. *Pharmacology*. WB Saunders Company, Philadelphia. First edition 2000; 15-42.
11. Shapiro L, Knowles S, Shear N. Drug interactions of clinical significance for the dermatologist: recognition and avoidance. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(9):623-39.
12. Morii M, Ueno K, Ogawa A, et al. Impairment of mycophenolate mofetil absorption by iron ion. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:613-16.
13. Bodey GP. Azole antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 1992; 14:516-19.
14. Roos TC, Merk HF. Important drug interactions in dermatology. *Drugs* 2000; 59(2):181-192.
15. Wilkinson GR. *Farmacocinética: la dinámica de la absorción, distribución y eliminación de la droga*. Pp 12-20. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman, A. Goodman and Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996.
16. Janssen PA, Vanden Bossche HFA, Van Wauwe JP, et al. The role of cytochrom P-450 in dermatology. *Int J Dermatol* 1989; 28(8):493-96.

17. Watkins PB. The role of P-450 in cyclosporine metabolism. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:1301-11.
18. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. The role of cytochrome P-450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacol Ther* 1995; 68:385-24.
19. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability. *N Engl J Med* 2005; 353(9):955-56 (Letter).
20. Wormhoudt LW, Commandeur JN, Vermeulen NP. Genetic polymorphism on human n-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase and epoxied hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 2000; 29:59-129.
21. Guan Yap Y, Camm J. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. *BMJ* 2000; 320:1158-59.
22. Simons FER. Non-cardiac adverse effects of antihistamines (H1-receptor antagonists). *Clin Exp Allergy* 1999; 29(3):125-32.
23. Bickers DR. Antifungal therapy: potential interactions with others classes of drugs. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:S87-90.
24. Tailor SA, Gupta AK, Walder SE. Peripheral edema due to nifedipine-itraconazole interaction: a case report. *Arch Dermatol* 1996; 132:350-2.
25. Moosavi M, Baheri B, Sher R. Systemic antifungal therapy. *Dermatol Clin* 2001; 19:35-52.
26. Wong G, Shear NH. Adverse drug interactions and reaction in dermatology: Current issues of clinical relevance. *Dermatol Clin* 2005; (23):335-42.
27. Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically significant drug interactions. *Am Fam Physician* 2000; 61:1745-54.
28. Sadick N. Systemic antibiotic agents. *Dermatol Clin* 2001; 19:1-21.
29. Ciclosporin. Anexo encartado en la caja del medicamento. Laboratorio Novartis.
30. Cather JC, Abramounts W, Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin* 2000; 19:119-37.
31. Bailey DG, Spencer JD, Edgar B, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 1989; 12:357-62.
32. Lama A. Jugo de pomelo y drogas. *Rev Med Chile* 2006; 134:665-66 (Carta al Editor).
33. Garvan CK, Lipsky J. Drug-Grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:933-42.
34. Avilán Rovira JM. ¿Medicamentos "naturales" o convencionales? *Gac Med Caracas* 2004; 112(1):1-2 (Editorial).
35. Shermer M. What's the harm? *Sc Am* 2003; 289(6):26.
36. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355:134-38.
37. Goldman JA, Myerson G. Chinese herbal medicine: camouflaged prescription anti-inflammatory drugs, corticosteroids and lead. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1207.
38. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 1997; 336:1108.
39. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46:1775-76.
40. Teelucksingh S, Mackie ADR, Burt D, et al. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet* 1990; 335:1060-63.
41. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's Wort. *Lancet* 2000; 355(12):548-49.
42. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, et al. Indinavir concentration and St. John's Wort. *Lancet* 2000; 355(12):547-48.
43. Snow J, Gibson L. A pharmacogenetic basis for the safe and effective use of azathioprine and other thiopurine drugs in dermatologic patients. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:114-16.
44. Dzubow LM. The interaction between propranolol and epinephrine as observed in patients undergoing Mohs' surgery. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:71-75.
45. Wolf R, Matz T, Orion E, et al. Dapsone: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000; 18(1):37-53 (in *Dermatology Online Journal*).
46. Piscitelli S, Gallicano K. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344:984-96.