

# Interacciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos



Francisco J. Morales-Olivas y Luis Estañ

Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia. Valencia. España

Se denomina interacción farmacológica a la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco por la administración simultánea o sucesiva de otro. Los pacientes con hipertensión arterial, sobre todo los ancianos, presentan con frecuencia enfermedades concomitantes que requieren la administración conjunta de varios medicamentos, lo que facilita la aparición de interacciones. La falta de eficacia del tratamiento antihipertensivo es un hecho relativamente frecuente que, en ocasiones, se debe a interacciones de los fármacos antihipertensivos con otros tratamientos concomitantes. La incidencia de las interacciones es difícil de determinar, pero se relaciona con el número de fármacos administrados conjuntamente. Entre el 37 y el 60% de los pacientes que ingresan en un hospital están tratados con asociaciones de medicamentos potencialmente peligrosas y hasta un 6% de acontecimientos mortales son debidos a esta circunstancia. Entre los fármacos antihipertensivos, los diuréticos y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) son los menos afectados por las interacciones. Los bloqueadores beta adrenérgicos liposolubles pueden presentar algunas con interés clínico, mientras que el grupo de los antagonistas del calcio, en especial los no dihidropiridínicos, es el más implicado en interacciones farmacocinéticas que pueden tener importancia clínica. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) presentan diferencias entre ellos que deberían ser tenidas en cuenta al administrarlos a pacientes que reciben otros medicamentos. Aunque para el médico práctico es imposible recordar todas las interacciones de interés clínico, tenerlas presentes y considerar los posibles mecanismos de producción puede ayudar a identificarlas y contribuir a su prevención. Las interacciones que con mayor frecuencia causan problemas son las de tipo farmacocinético, sobre todo las relacionadas con el metabolismo a través del sistema del citocromo P450 o el aclaramiento presistémico por medio de la P-glucoproteína. El hecho de que algunas isoformas del citocromo puedan presentar polimorfismos explican las diferencias interindividuales en la respuesta a algunos fármacos o en la presentación de interacciones.

**Palabras clave:** Interacciones farmacológicas. Antihipertensivos. Reacciones adversas a medicamentos. Hipertensión.

## Antihipertensive drug-drug interactions

A drug interaction is the quantitative or qualitative modification of the effect of a drug by the simultaneous or successive administration of a different one. Hypertensive patients, mainly the more elderly ones, frequently present concomitant diseases that require the administration of several medicines which facilitates the appearance of interactions. The lack of effectiveness of the antihipertensive treatment is a relatively frequent fact that sometimes is due to interactions of antihipertensive drugs with other treatments. It is difficult to determine the incidence of interactions, but it is related to the number of drugs administered simultaneously. Between 37 and 60% of hospital-admissions are treated with potentially dangerous drug associations and up to a 6% of fatal events are due to this circumstance. Among antihipertensive drugs, diuretics and angiotensin converting enzyme inhibitors are less affected by drug-interactions. Lipophilic beta-blockers agents may present some clinical relevant interactions, whereas calcium channel blockers, especially the non-dihydropyridinic ones, are implied in clinically relevant pharmacokinetic interactions. Among the angiotensin receptor blockers there are differences that would have to be considered when they are used in patients who receive other drugs. Although it is impossible for the doctor to remember all the clinical relevant interactions, it is important to bear in mind their existence and the possible mechanisms of production which can help to identify them and to contribute to their prevention. The most frequent interactions related with clinical problems are the pharmacokinetic ones, mainly those related to the metabolism through the cytochrome P450 system or the presystemic clearance by means of the P-glycoprotein. Enzymes of the cytochrome P450 system may present polymorphisms that can explain the individual differences in the response to drugs or the appearance of drug-interactions.

**Key words:** Drug-drug interactions. Antihipertensive drugs. Adverse drug reactions. Hypertension.

Correspondencia: Dr. F.J. Morales-Olivas.  
Departamento de Farmacología.  
Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.  
Avda. Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: morales@uv.es

Recibido el 9-9-2004; aceptado para su publicación el 12-11-2004.

La selección de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial se debe basar en las condiciones particulares de cada paciente. Los pacientes con hipertensión presentan con frecuencia enfermedades o factores de riesgo concomitantes que requieren tratamiento farmacológico, y más del 50% de los pacientes necesitan asociar 2 o más antihipertensivos para controlar sus cifras de presión arterial<sup>1</sup>. Además, un elevado porcentaje de hipertensos son de edad avanzada, lo que hace que la polimedicación sea habitual y es bien conocido que la administración simultánea de varios medicamentos puede dar lugar a interacciones farmacológicas.

Por otra parte, la falta de eficacia del tratamiento antihipertensivo es un hecho relativamente frecuente; se estima que entre el 40 y el 60% de los pacientes tratados no logran alcanzar las cifras tensionales esperadas. Aunque este fenómeno puede obedecer a una inadecuada selección del tratamiento o a la falta de cumplimiento, en otras ocasiones puede deberse a interacciones entre los antihipertensivos y otros fármacos que reducen su eficacia<sup>1,2</sup>.

Se denomina interacción farmacológica a la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco por la administración simultánea o sucesiva de otro.

La incidencia de las interacciones fluctúa entre el 3% para los pacientes que toman pocos fármacos y más del 20% para los que reciben entre 10 y 20 principios activos<sup>3</sup>. Diferentes estudios demuestran que más del 10% de los pacientes polimedcados reciben asociaciones de fármacos que presentan riesgo de interactuar, y un porcentaje similar de los ingresos hospitalarios por reacciones adversas a medicamentos (RAM) se debe a interacciones<sup>4</sup>. Un estudio reciente muestra que del 37 al 60% de los pacientes que ingresan en un hospital pueden estar tratados con combinaciones de fármacos potencialmente peligrosas<sup>5</sup>, y otro cifra en el 6% el porcentaje de acontecimientos mortales debidos a interacciones<sup>6</sup>. La posibilidad de que se produzcan aumenta con el número de medicamentos administrados simultáneamente al mismo paciente, con la edad y la gravedad de la enfermedad que padece<sup>7</sup>.

Las interacciones farmacológicas se pueden clasificar según diferentes criterios. Por el resultado, hablamos de sinergia cuando se produce un aumento del efecto, y de antagonismo en caso contrario. Por el mecanismo de producción, diferenciamos las interacciones farmacocinéticas de las farmacodinámicas, y por sus consecuencias, las que son de utilidad terapéutica, como puede ser el caso de las asociaciones de antihipertensivos, o responsables de efectos adversos, como podría ser la que se da entre los antagonistas del calcio y la ciclosporina.

En los últimos tiempos, las interacciones han sido causa de la retirada del mercado o de la modificación de las condiciones de uso de algunos medicamentos (astemizol, cerivastatina, cisaprida, mibefradil, terfenadina...), lo que ha incrementado el interés por su estudio. Aunque desde el punto de vista teórico pueden ser muy numerosas, la aparición de interacciones con repercusiones clínicas es, afortunadamente, poco frecuente. Se considera interacción clínicamente relevante la que ocurre entre 2 fármacos utilizados de forma correcta y que obliga a modificar la dosificación de alguno de ellos o a otro tipo de intervención médica<sup>8</sup>.

Los fármacos más frecuentemente implicados en interacciones farmacológicas son los que tienen alguna de las siguientes características: se biotransforman por una ruta metabólica única, sufren un elevado aclaramiento presistémico, poseen una ventana terapéutica estrecha con concentraciones plasmáticas terapéuticas y tóxicas muy próximas o los fármacos cuyas reacciones adversas son dependientes de la dosis.

Aunque para el médico práctico es imposible recordar todas las interacciones farmacológicas de interés clínico, tenerlas presentes y considerar los posibles mecanismos de producción, así como conocer la farmacología de los medicamentos más frecuentemente prescritos puede ayudar a identificarlas. No obstante, las diferencias interindividuales respecto a las interacciones obliga al médico a tener una actitud siempre cautelosa ante la prescripción conjunta de medicamentos que teóricamente puedan interactuar; cabe recordar además que las interacciones que con mayor frecuencia dan lugar a problemas son las relacionadas con el metabolismo a través del citocromo P450 (CYP450) o con el aclaramiento presistémico a cargo de la glucoproteína P (Pgp)<sup>9,10</sup>.

En el caso de los fármacos antihipertensivos, las interacciones mejor conocidas son las de tipo farmacodinámico, que dan lugar a efectos sinérgicos y que permiten el tratamiento de la hipertensión mediante el uso conjunto de 2 o más fármacos. La asociación de antihipertensivos es un ejemplo práctico de interacciones con efecto beneficioso e interés terapéutico. No obstante, algunos fármacos pueden presentar, por sus características, interacciones responsables de reacciones adversas. Si tenemos en cuenta la elevada prevalencia de la hipertensión, el progresivo envejecimiento de la población y la frecuencia de la polimedicación en pacientes hipertensos, es fácil comprender la necesidad de una actitud vigilante ante la posible aparición de interacciones en estos pacientes.

En general, los fármacos antihipertensivos son bien tolerados, pero su administración conjunta con otros fármacos puede producir modificaciones en la respuesta terapéutica debido a interacciones. Sirva como ejemplo la modificación de la cinética de la digoxina producida por el verapamilo<sup>11</sup> o la retirada del mercado de un antagonista del calcio, el mibefradil, por interactuar con las estatinas y favorecer sus reacciones adversas<sup>12</sup>.

Además, algunos fármacos antihipertensivos sufren procesos metabólicos que facilitan su excreción. La mayor parte de las reacciones metabólicas se producen en el hígado por acción del CYP450<sup>9</sup>, un conjunto de enzimas que actúa sobre numerosos fármacos.

### **Papel del citocromo P450 en la biotransformación de fármacos**

Los fármacos se metabolizan para transformarse en compuestos hidrosolubles, más fácilmente excretables por la orina. Hay dos tipos de reacciones metabólicas, las de fase I son de oxidación, reducción o hidrólisis y dan lugar a metabolitos activos o inactivos, mientras que las de fase II producen compuestos conjugados inactivos.

Muchas reacciones de fase I se producen por acción de las enzimas del sistema CYP450 que se encuentran principalmente en los hepatocitos, aunque también en las células del intestino delgado y en menor proporción en las del riñón, el pulmón, el cerebro y otros órganos. El CYP450 está formado por hemoproteínas, en su mayor parte monooxigenasas, con un gran número de isoformas diferentes que catalizan reacciones metabólicas de sustancias endógenas y exógenas. Un mismo grupo de isoenzimas puede actuar a la vez sobre distintos fármacos, alimentos u otras sustancias<sup>13</sup>.

La nomenclatura para las isoformas del CYP450 es la siguiente: CYP seguido de un número que indica la familia, una letra que indica la subfamilia y un número para el gen que la codifica. La secuenciación del genoma humano ha demostrado la existencia de 107 genes para el CYP450, un número mucho menor que el encontrado en organismos inferiores<sup>14</sup>.

Las enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos son fundamentalmente CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Todas menos el CYP3A4 pueden presentar polimorfismos. Según un estudio reciente, más de la mitad de los fármacos citados en estudios sobre RAM sufren reacciones metabólicas de fase I mediadas por enzimas polimórficas y, de ellos, el 86% lo son por el CYP450. En contraste, sólo el 20% de los fármacos que aparecen en este tipo de estudios son sustrato para enzimas no polimórficas<sup>15</sup>.

Las enzimas polimórficas se encargan del 40% de las reacciones de metabolización mediadas por CYP450, lo que explica las diferencias interindividuales en la respuesta y el aclaramiento de algunos fármacos. Se distinguen 4 grupos de individuos según su capacidad metabólica: metabolizadores pobres (MP), que carecen de actividad enzimática; metabolizadores intermedios (MI), que son heterocigotos para un alelo deficiente o portan dos alelos con actividad deficiente; metabolizadores rápidos (*extensive metabolizers* [EM]), que portan dos alelos normales, y metabolizadores ultrarrápidos (MU), que tienen varias copias del gen, un rasgo hereditario dominante. La capacidad para metabolizar un fármaco puede variar 1.000 veces de un individuo a otro; por tanto, la dosis requerida para obtener las mismas concentraciones plasmáticas será también muy diferente. En Europa puede haber de 35 a 50 millones de individuos portadores de polimorfismos para CYP2D6 que necesitarían un ajuste individual de la dosis de los fármacos metabolizados por éste<sup>16</sup>.

El CYP3A4, la isoforma más importante en humanos, constituye el 25% del CYP hepático y es responsable de la oxidación de más del 50% de los fármacos de uso clínico. Es altamente inducible por sustancias químicas y su expresión varía hasta 40-50 veces de unos sujetos a otros<sup>17</sup>, aunque no se han descrito polimorfismos; se expresa también en intestino delgado<sup>18</sup>. Los genes del CYP450 y de la Pgp se encuentran en el mismo lugar del cromosoma 7<sup>19</sup> y puede haber una corregulación entre ambos sistemas, que son los más importantes en la eliminación de xenobióticos del organismo. Al sitio activo del CYP3A4 pueden unirse 2 moléculas (del mismo o diferentes compuestos), lo que puede dar lugar a influencias mutuas y dificulta la interpretación de las interacciones en esta zona<sup>20</sup>. Esta isoforma determina la duración de la acción de distintos fármacos<sup>21</sup> y de otros productos como bioflavonoides, micotoxinas, pesticidas y aditivos alimentarios<sup>22</sup> y puede ser inhibida o inducida por fármacos<sup>21</sup> y alimentos, como el zumo de pomelo<sup>23</sup>, que actúa como inhibidor o hierbas como el hipérico (hierba de San Juan)<sup>24</sup> que actúa como inductor (tabla 1).

La isoforma CYP3A5 se expresa mucho menos que la CYP3A4 con la que comparte sustratos y parece más importante en los afroamericanos que en los blancos<sup>25</sup>. La isoforma CYP3A7 es muy abundante en el hígado fetal pero va disminuyendo hasta hacerse indetectable en el hígado adulto<sup>26</sup>.

Los polimorfismos más importantes desde el punto de vista clínico son los de las isoformas CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 y dan lugar a diferentes capacidades metabólicas. Así, en ausencia o mutaciones del gen se produce una abolición de la misma<sup>27</sup>, mientras que se han descrito aumentos en sujetos con varias copias del gen para CYP2D6<sup>28</sup> y CYP 2A6<sup>29</sup>.

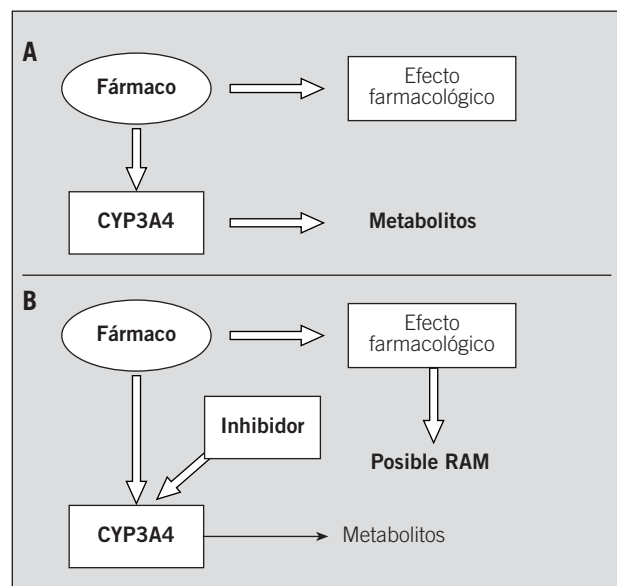


Fig. 1. Interacciones en el proceso de biotransformación por la isoforma 3A4 del citocromo P450. A) La enzima es responsable de la formación de metabolitos. B) Cuando actúa un inhibidor disminuye la formación de metabolitos, se incrementan las concentraciones del fármaco y puede aparecer aumento del efecto farmacológico y del riesgo de reacciones adversas. RAM: reacciones adversas medicamentosas.

### El citocromo P450 y las interacciones farmacológicas

Cuando 2 sustancias, fármacos o no, utilizan la misma isoforma del CYP450 para biotransformarse, puede producirse entre ellos una interacción. Una de las sustancias se comportará como un sustrato para la enzima, mientras que la otra actuará como inductor o como inhibidor de la misma. En la interacción hay siempre 3 elementos: enzima, sustrato y modificador de la enzima (fig. 1).

TABLA 1

**Algunos fármacos metabolizados por CYP450 que pueden dar lugar a interacciones con los antihipertensivos**

CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9
Amiodarona Antibióticos macrólidos Antidepresivos ISRS Antifúngicos azólicos Cimetidina Dihidropiridinas Diltiazem Estatinas Inhibidores de la proteasa Omeprazol Verapamilo Zumo de pomelo	Amiodarona Antidepresivos ISRS Cimetidina Haloperidol Inhibidores de la proteasa	AINE Amiodarona Antifúngicos azólicos Antidepresivos ISRS Fluvastatina Inhibidores de la proteasa Omeprazol

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

TABLA 2

**Fármacos sustrato para la glucoproteína P**

Cardiovasculares	Otros grupos terapéuticos
Amiodarona Digoxina Diltiazem Dipiridamol Espirinolactona Estatinas Quinidina Verapamilo	Antibióticos macrólidos Antifúngicos azólicos Antineoplásicos Fenotiazinas Inhibidores de la proteasa Inmunosupresores

Si actúa un inductor, aumenta la actividad del sistema enzimático y la velocidad de formación de metabolitos, reduciéndose la concentración del fármaco en condiciones de actuar, lo que puede producir una pérdida del efecto terapéutico. Este proceso suele ser lento. Por el contrario, si la sustancia que interactúa se comporta como inhibidor, se reduce la actividad enzimática y disminuye la velocidad de formación de metabolitos; como consecuencia de ello, se produce un aumento de la concentración del fármaco (sustrato) disponible para producir efecto, lo que puede dar lugar a toxicidad. Este proceso puede producirse en un período muy corto. La inhibición puede darse también como consecuencia de la simple competencia entre 2 sustratos por la misma enzima, lo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas y, por tanto, de los efectos farmacológicos de uno de los fármacos, el que tenga menor afinidad por el CYP.

Como se ha mencionado, la actividad del CYP450 varía de unos individuos a otros. Estas diferencias pueden incrementar la sensibilidad a interacciones en metabolizadores pobres o intermedios para una determinada isoforma. Esto podría ayudar a explicar por qué la misma combinación de fármacos puede ser tóxica para unos pacientes y no para otros<sup>30</sup>.

### El aclaramiento presistémico y las interacciones farmacológicas

El aclaramiento presistémico es el proceso por medio del cual parte del fármaco administrado se elimina antes de pasar a la circulación general; resulta determinante en la magnitud de la biodisponibilidad. Este aclaramiento se produce gracias a los sistemas de transporte presentes en las células intestinales, en los cuales pueden producirse interacciones. El mejor estudiado es el de la Pgp; pero hay otros, como el de la familia de transportadores de aniones orgánicos cuya relevancia a la hora de producir interacciones es todavía desconocida.

La Pgp está en células del intestino, del túbulo renal, de los canalículos biliares y de la barrera hematoencefálica. En el intestino la Pgp bombea las sustancias exógenas desde el interior del enterocito a la luz intestinal y limita la absorción<sup>31</sup>. Cuando 2 sustancias compiten por la Pgp pueden producirse modificaciones en la absorción de alguna de ellas o de ambas. Este mecanismo ha permitido explicar interacciones conocidas hace tiempo pero cuyo fundamento no estaba claro, como algunas en las que participa la ciclosporina<sup>32</sup> (fig. 2).

Debe quedar claro que la Pgp no interviene sólo en la absorción; en el sistema nervioso central (SNC) puede disminuir la entrada de fármacos al líquido cefalorraquídeo (LCR) y por tanto modificar la distribución<sup>32</sup>, y en el túbulo renal puede aumentar la excreción, pero el sentido de la actuación de este transportador es siempre la disminución de la cantidad de fármaco en condiciones de actuar<sup>33</sup>.

En la tabla 2 se indican los fármacos que son sustrato para la Pgp y que pueden verse implicados en interacciones, pero debe tenerse en cuenta que se trata de un listado permanentemente abierto y que la mayor parte de las sustancias que son sustrato para la Pgp lo son también para el CYP3A4.

### Interacciones farmacocinéticas de los fármacos antihipertensivos

Aunque dentro de las interacciones farmacocinéticas se incluyen las que se producen durante la absorción, distribución, metabolismo o excreción, a continuación nos referire-

mos exclusivamente a las que tienen lugar en los procesos de biotransformación o de aclaramiento presistémico, que son las únicas que tienen alguna relevancia clínica para los fármacos antihipertensivos (tabla 3).

Los diuréticos tiazídicos no se metabolizan, por lo que no hay riesgo de interacciones por este mecanismo. Sí que se han descrito otras, como consecuencia del mecanismo de acción de los diuréticos, que se detallan en el apartado correspondiente.

La mayor parte de los bloqueadores beta son sustrato para el CYP450 y pueden afectarse por inductores e inhibidores. La afinidad por la enzima está en función de la lipofilia de cada molécula; por ello, los hidrosolubles como el sotalol, nadolol y atenolol tienen menos riesgo de interactuar<sup>9</sup>. La metabolización se produce a través del CYP2D6 y, aunque hay pocos casos publicados, cuando se administran bloqueadores beta junto con otras sustancias inhibitoras de la enzima debe vigilarse al paciente, ya que hay un riesgo aumentado de hipotensión o bradicardia excesivas<sup>2</sup>. Los metabolizadores pobres de CYP2D6 presentan una incidencia de reacciones adversas cinco veces mayor a metoprolol<sup>34</sup>. Las concentraciones de digoxina se incrementan cuando se administra conjuntamente con bloqueadores beta, en particular con carvedilol, que puede hacer necesaria la reducción de dosis<sup>35</sup>. El mecanismo no está claro, pero podría relacionarse con la Pgp.

Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, como el nifedipino, el amlodipino y otros, son sustratos para el CYP3A4 y pueden comportarse como inhibidores de esta isoenzima. Cuando se administran conjuntamente con otros inhibidores, como antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos (no azitromicina), cimetidina o zumo de pomelo, pueden darse interacciones con incremento del efecto antihipertensivo<sup>36</sup>. Pueden incrementar el efecto de anticonvulsivantes, como la fenitoína y el valproato, y de la teofilina; en presencia de estos fármacos debería ajustarse la dosis de uno o de los 2

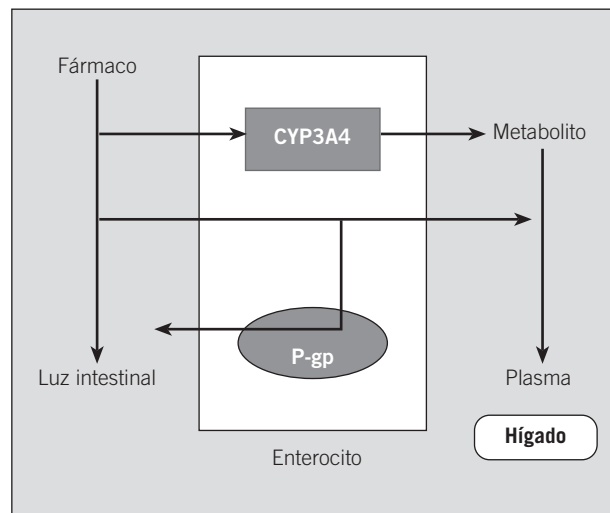


Fig. 2. Aclaramiento presistémico. El fármaco administrado por vía oral llega a la luz intestinal desde donde pasa al enterocito, previamente puede ser metabolizado por el CYP450 de la mucosa intestinal (en un 70% CYP3A4) que puede dar lugar a metabolitos activos o inactivos. La P-glucoproteína (P-gp) es un transportador capaz de expulsar de nuevo a la luz intestinal las sustancias que previamente han llegado al interior de la célula intestinal. El fármaco que pasa a plasma irá al hígado donde puede ser metabolizado. En cualquiera de los lugares citados pueden producirse interacciones farmacológicas.

fármacos<sup>37</sup>. Diltiazem y verapamilo presentan propiedades semejantes e incrementan el efecto de triazolam y midazolam cuando se utilizan conjuntamente con ellos<sup>38,39</sup>. Todos los antagonistas del calcio, pero en especial los no dihidropiridínicos, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de digoxina; esta interacción puede deberse a la competencia por la Pgp<sup>2,11</sup>. Algo semejante ocurre con la ciclosporina. De hecho, la hipertensión producida por ci-

TABLA 3

#### Interacciones farmacocinéticas de los antihipertensivos que pueden tener relevancia clínica

Fármaco	Interacción con	Resultado
Bloqueadores beta	Inhibidores CYP2D6 Digoxina Inhibidores de la proteasa Inhibidores de la transcriptasa inversa	Aumento del efecto antihipertensivo, bradicardia <sup>2,9</sup> Aumento de los valores de digoxina <sup>35</sup> Aumento del efecto antihipertensivo <sup>59,60</sup>
Dihidropiridinas	Antifúngicos azólicos Cimetidina Inhibidores de la proteasa Inhibidores transcriptasa inversa Macrólidos Zumo pomelo Fenitoína Valproato Teofilina	Aumento del efecto antihipertensivo <sup>36,59,60</sup>  Aumento del efecto anticonvulsivante <sup>37</sup>
Verapamilo, diltiazem	Ciclosporina Zumo pomelo Midazolam Triazolam Digoxina Ciclosporina Inhibidores de la proteasa Inhibidores de la transcriptasa inversa	Aumento de los niveles de teofilina <sup>37</sup> Aumento de los niveles de ciclosporina <sup>40</sup> Aumento de los niveles de antagonistas del calcio <sup>22</sup> Aumento efecto de benzodiazepinas <sup>38,39</sup>  Aumento de los valores de digoxina y ciclosporina <sup>11,40</sup>  Aumento del efecto antihipertensivo <sup>59,60</sup>
Captopril Losartán	Digoxina Cimetidina Antifúngicos azólicos Zumo pomelo Inhibidores de la proteasa Inhibidores de la transcriptasa inversa Ciclosporina Rifampicina Fenobarbital	Aumento de los valores de digoxina <sup>43</sup> Disminución del efecto antihipertensivo <sup>2,44,45</sup>  Aumento del efecto antihipertensivo <sup>59,60</sup>  Disminución de la excreción de ciclosporina <sup>47</sup> Disminuye la duración del efecto del losartán <sup>48,49</sup>
Valsartán Telmisartán	Litio Digoxina Warfarina	Aumento de la toxicidad del litio (un caso) <sup>54</sup> Aumento de los valores de digoxina <sup>55</sup> Disminución de los valores de warfarina <sup>56</sup>

ciclosporina se trata con antagonistas del calcio, lo que permite además la reducción de la dosis de ésta<sup>40</sup>. Éste es un buen ejemplo de cómo una interacción que en principio produce efectos adversos puede ser utilizada de forma positiva y demuestra la necesidad de conocer bien las características de los fármacos que se prescriben. No obstante, en la actualidad se duda de que los antagonistas del calcio sean el único grupo de antihipertensivos a utilizar en estos pacientes<sup>41</sup>.

Los IECA no son sustrato para el CYP450. Aunque algunos trabajos *in vitro* han relacionado al citocromo con la toxicidad de captopril o enalapril<sup>42</sup>, no hay casos con relevancia clínica publicados. Se ha descrito que captopril puede incrementar las concentraciones de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero sin que este efecto tenga repercusión clínica<sup>43</sup>.

Entre los ARA II, el losartán se metaboliza por CYP3A4 y CYP2C9; este último es el responsable de la formación del metabolito activo EXP3174. Este proceso puede inhibirse por la administración conjunta de cimetidina y antifúngicos azólicos. En concreto, el fluconazol puede retrasar la formación de metabolito activo y disminuir la eficacia antihipertensiva, efecto que sin embargo no se produce con itraconazol<sup>44,45</sup>. La administración conjunta de losartán y fluvastatina da lugar a una reducción del 20% del aclaramiento presistémico de losartán, con incremento de sus concentraciones plasmáticas, aunque este efecto no parece tener repercusión clínica<sup>46</sup>. También se ha descrito interacción con ciclosporina con disminución de la excreción de ésta, por lo que su dosificación debería vigilarse en pacientes tratados con losartán<sup>47</sup>. El zumo de pomelo retrasa la absorción del antihipertensivo y la formación del metabolito activo, lo que puede conllevar un menor efecto farmacológico<sup>2</sup>. Por el contrario, cuando se administra conjuntamente con rifampicina<sup>48</sup> o fenobarbital<sup>49</sup> se produce un fenómeno de inducción enzimática que puede acortar la duración del efecto y requerir un incremento de la dosis para conseguir un control tensional, especialmente en el caso de la rifampicina.

El irbesartán se metaboliza por medio del CYP2C9; este proceso se inhibe *in vitro* con warfarina, tolbutamida y nifedipino, sustancias que, sin embargo, no son modificadas por irbesartán<sup>50</sup>. Algo semejante puede ocurrir con fluconazol. Estos efectos no parecen influir en el efecto antihipertensivo de irbesartán, que en todo caso podría incrementarse<sup>51</sup>. Como el CYP2C9 presenta polimorfismos, se ha propuesto que la determinación del genotipo para esta isoforma podría predecir la respuesta a irbesartán<sup>52</sup>.

El candesartán es mínimamente metabolizado por el CYP2C9. Con este ARA II se han descrito variaciones interindividuales en su metabolismo debido a la presencia de polimorfismos para CYP2C9, con un incremento del efecto antihipertensivo en los metabolizadores pobres<sup>53</sup>.

El valsartán presenta una débil actividad inhibidora de CYP2C9, lo que podría dar lugar a interacciones. Por ejemplo, la administración conjunta con furosemida conlleva una disminución de la biodisponibilidad y la concentración máxima del diurético, pero de momento se considera que ninguna de las interacciones descritas para este ARA II tiene significación clínica<sup>2</sup>. Se ha publicado un caso de intoxicación por litio al administrar éste conjuntamente con valsartán, cuyo mecanismo es desconocido<sup>54</sup>.

El telmisartán no es sustrato para el CYP450 y no existe riesgo de interacciones farmacocinéticas por esta vía. No obstante se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina administrada conjuntamente con telmisartán. Aunque no hay indicaciones de modificación de dosis en estas condiciones, parece aconsejable la vigilancia

TABLA 4

**Antihipertensivos y CYP450<sup>2,9</sup>**

CYP2D6	CYP1A2	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19
Propranolol Metoprolol Timolol Carvedilol Mibefradil	Losartán Irbesartán Propranolol	Diltiazem Verapamilo CA-DHP Losartán Irbesartán Mibefradil	Losartán Irbesartán Candesartán Valsartán	Propranolol

En cuanto al riesgo de interacción deben considerarse especialmente los fármacos que se metabolizan por CYP3A4 y CYP2C9. CA-DHP: antagonistas del calcio dihidropiridínicos.

cuidadosa de pacientes tratados con digoxina cuando reciben telmisartán por primera vez<sup>55</sup>; también puede disminuir las concentraciones plasmáticas de warfarina<sup>56</sup>.

El eprosartán y el olmesartán no son tampoco sustrato para el CYP450<sup>57,58</sup>. En el momento actual se puede afirmar que éstos son los únicos ARA II para los que no se ha descrito riesgo de interacciones farmacocinéticas, lo cual puede representar una ventaja a la hora de ser utilizados en pacientes polimedicados.

En los últimos tiempos se están describiendo interacciones entre los antirretrovirales inhibidores de la proteasa como nelfinavir, ritonavir o saquinavir, que se comportan como inhibidores del CYP3A4, y distintos fármacos. Si se administran conjuntamente con antihipertensivos pueden disminuir el metabolismo y, por tanto, incrementar el efecto antihipertensivo de bloqueadores beta, antagonistas del calcio y losartán. Se ha observado también este efecto para los antagonistas del calcio administrados junto con inhibidores de la transcriptasa inversa como delavirdina. Dada la frecuencia de uso de los antirretrovirales, los pacientes hipertensos tratados con ellos deben ser especialmente vigilados en cuanto a la presentación de interacciones<sup>59,60</sup>.

Al valorar las interacciones, no sólo hay que considerar la administración concomitante de fármacos sino también la de hierbas medicinales, alimentos y bebidas. En concreto, el zumo de pomelo, que inhibe el CYP3A4 de la mucosa intestinal, puede elevar las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio, tanto del verapamilo y el diltiazem como de los dihidropiridínicos, y retrasar la transformación de losartán en su metabolito activo. La interacción se produce exclusivamente con el pomelo, no con otros cítricos como la naranja o el limón<sup>22</sup>. También el hipérico (hierba de San Juan) es inductor del CYP3A4 y probablemente de la Pgp, lo que puede dar lugar a interacciones<sup>23</sup>.

En la tabla 4 se recogen los antihipertensivos que se metabolizan por las distintas isoformas del CYP450.

**Interacciones farmacodinámicas de los antihipertensivos**

Algunos fármacos utilizados para el tratamiento de otras enfermedades pueden afectar a los valores de presión arterial como consecuencia de su mecanismo de acción y efectos farmacológicos. Hay sustancias que pueden producir *per se* la caída de la presión arterial (anestésicos, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos tricíclicos) y, por ello, aumentar considerablemente el riesgo de hipotensión en pacientes que reciben fármacos antihipertensivos. Por el contrario, otros medicamentos como los anticonceptivos hormonales, los glucocorticoides, la ciclosporina, los vasoconstrictores o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pueden inducir incremento de la presión arterial y disminuir el efecto de los antihipertensivos<sup>61</sup> (tabla 5).

Los AINE pueden incrementar las cifras tensionales y disminuir el efecto de los antihipertensivos provocando un mal

control tensional. Este efecto se ha atribuido a la disminución del flujo renal y de la filtración glomerular y a la retención de sodio que producen los AINE<sup>62</sup>. Hay diferencias para los distintos fármacos del grupo cuyo mecanismo no está claro. Se han descrito interacciones con AINE para los diuréticos, los bloqueadores beta y los IECA; no parecen afectar a los antagonistas del calcio. Hay información contradictoria respecto a los ARA II. Y, aunque algunos AINE pueden reducir el efecto de losartán, otros fármacos del grupo parecen libres de la interacción<sup>63</sup>. Se ha observado también una disminución del efecto de algunos antihipertensivos con la administración conjunta de aspirina, incluso a dosis antiagregante<sup>64</sup>. La interacción entre AINE y antihipertensivos es de tipo farmacodinámico, ya que su producción está relacionada con el mecanismo de acción y no con las características farmacocinéticas.

Los diuréticos tiazídicos pueden producir hipocaliemia; lógicamente la administración conjunta de otros fármacos que también puedan producirla como glucocorticoides<sup>65</sup>, anfotericina<sup>66</sup> o itraconazol<sup>67</sup> incrementa el riesgo de RAM en estos pacientes. También la administración conjunta con litio puede dar lugar a incremento de toxicidad de éste, porque compite con el sodio por el lugar de excreción renal<sup>68</sup>. Por el contrario, puede producirse una interacción beneficiosa cuando se administran con otros fármacos que tienden a elevar el potasio sérico como los diuréticos ahorradores de potasio o los IECA<sup>1</sup>.

La administración conjunta de diuréticos ahorradores de potasio, IECA o ARA II, fármacos que también disminuyen la eliminación de este ión, puede producir incremento de las concentraciones plasmáticas de potasio.

Los bloqueadores beta pueden enmascarar las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia e incluso prolongar su duración, por lo que se debe vigilar su administración conjunta con hipoglucemiantes orales<sup>69</sup>.

Con los IECA se han publicado casos de incremento del efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos orales<sup>70</sup> que puede estar relacionado con la disminución de la resistencia a la insulina, pero esta interacción no parece de relevancia clínica. También se ha dado algún caso de toxicidad del litio administrado conjuntamente con IECA. El mecanismo no es bien conocido pero obliga a un cuidadoso control de estos pacientes, sobre todo si son de edad avanzada<sup>71</sup>.

TABLA 5

**Interacciones farmacodinámicas de los antihipertensivos que pueden tener relevancia clínica<sup>a</sup>**

Fármaco	Interacción con	Resultado
Antihipertensivos	Anestésicos	Aumento del efecto antihipertensivo <sup>61</sup>
	Antipsicóticos	
	Ansiolíticos	
	Antidepresivos tricíclicos	Disminuye el efecto antihipertensivo <sup>61</sup>
	Anticonceptivos	
Antihipertensivos <sup>b</sup>	Glucocorticoides	
	Ciclosporina	Disminuye el efecto antihipertensivo <sup>61-64</sup>
	Vasoconstrictores	
Diuréticos tiazídicos	AINE	Hipocaliemia <sup>65-67</sup>
IECA o ARA II	Glucocorticoides	Toxicidad litio <sup>68</sup>
	Anfotericina	
	Itraconazol	
IECA	Litio	Hipercaliemia <sup>1</sup>
	Diuréticos ahorradores de potasio	
	Hipoglucemiantes orales	
	Litio	Aumento del efecto hipoglucemiante <sup>70</sup>
		Toxicidad por litio <sup>71</sup>

<sup>a</sup>No se incluyen las interacciones sinérgicas entre antihipertensivos.

<sup>b</sup>Excepto antagonistas del calcio. Hay dudas respecto a ARA II.

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

En cuanto a los ARA II, el único dato sobre interacciones no metabólicas, excepción hecha de las genéricas para todos los grupos, es la descrita para losartán, el cual incrementa la eliminación urinaria de ácido úrico y puede potenciar el efecto del alopurinol favoreciendo la presentación de cálculos de ácido úrico<sup>72</sup>.

## Conclusiones

La única condición indispensable para que se produzca una interacción farmacológica es la administración conjunta de 2 o más fármacos. Por ello, dado que los antihipertensivos se administran con frecuencia a pacientes polimedicados y de edad avanzada, es necesario considerar el riesgo de que aparezcan interacciones farmacológicas. Además, en pacientes ancianos puede haber un deterioro de la función hepática, con una disminución en la capacidad de metabolización y de la función renal con un retraso en la excreción, que facilita la aparición de interacciones<sup>7</sup>.

Hay diferencias notables entre los distintos antihipertensivos en cuanto al riesgo de interacción. Los antagonistas del calcio constituyen el grupo que con más frecuencia se ha visto implicado en interacciones con importancia clínica. Los ARA II presentan diferencias en sus características farmacológicas que deben ser tenidas en cuenta a la hora de seleccionar uno de ellos para administrarlo a un paciente que ya recibe otros medicamentos.

En general, las interacciones responsables de los efectos adversos de los antihipertensivos son poco conocidas y para muchos de ellos no hay datos procedentes de estudios específicos, como ocurre con la mayoría de los medicamentos. Un estudio reciente describe que entre el 23 y el 48% de 1.500 pacientes hipertensos estaba recibiendo asociaciones de fármacos potencialmente responsables de interacción<sup>73</sup>. Es importante recordar que las interacciones dependen de las características de cada fármaco y no constituyen un efecto de clase, como demuestra la información disponible para el grupo de los ARA II.

Como se ha mencionado anteriormente, es imposible recordar de memoria todas las interacciones posibles y su relevancia clínica. Por ello, disponer de fuentes de información adecuadas resulta muy útil. Se puede consultar la página web que mantiene actualizada y con bibliografía pertinente el grupo de Flockhart de la División de Farmacología Clínica de la Universidad de Indiana (<http://medicine.iupui.edu/flockhart>), aunque sólo incluye las relacionadas con el CYP450.

La utilización predictiva del genotipo para ajustar las dosis o prevenir interacciones puede ser una realidad en un futuro próximo. En opinión de Ingelman-Sundberg<sup>16</sup> hay varias razones para que aún no se utilice: la falta de conocimientos de genética y farmacogenética entre los médicos y la carencia de grandes estudios prospectivos que demuestren la mejora de la eficacia de los fármacos tras la determinación del genotipo de los pacientes. Sin embargo las compañías farmacéuticas tienen muy en cuenta este tipo de estudios durante el desarrollo de nuevos productos y la Food and Drug Administration (FDA) insiste en la necesidad de realizarlos.

La actitud del médico ante la posibilidad de que se presenten interacciones en el paciente hipertenso debe ser vigilante, especialmente con los fármacos de más reciente introducción en el mercado y con los que se metabolizan por el CYP450 o que tienen un elevado aclaramiento presistémico, lo que suele conllevar una baja biodisponibilidad. Por tanto, pequeñas modificaciones en la concentración plasmática pueden resultar peligrosas. No debe tampoco olvidarse el papel de algunos medicamentos tomados como automedi-

cación o el de las plantas medicinales que pueden verse implicados en interacciones. Dadas las diferencias interindividuales y su baja incidencia, el conocimiento de las interacciones sólo es posible con una cuidadosa farmacovigilancia poscomercialización. No se puede olvidar que el que un fármaco fuera seguro ayer no significa que lo siga siendo hoy, ni por supuesto mañana<sup>74</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Safety*. 2003;26:707-20.
- Nies AS. Principles of therapeutics. En: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 45-66.
- Martin MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:205-10.
- Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58:773-8.
- Kelly WN. Can the frequency and risks of fatal adverse drug events be determined? *Pharmacotherapy*. 2001;21:521-7.
- Weideman RA, McKinney WP, Bernstein IH. Predictors of potential drug interactions. *Hosp Pharm*. 1998;33:835-40.
- European Agency for the evaluation of medicinal products. Note for guidance on the investigation of drug interactions. London, 17-12-1997. CPMP/EWP/560/95.
- Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162:405-12.
- Yu DK. The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:1203-11.
- Verschraagen M, Koks CHW, Schellens JHM, Beijnen JH. P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin-verapamil. *Pharmacol Res*. 1999;40:301-6.
- Paoletti R, Corsini A, Bellotti S. Pharmacological interactions of statins. *Atheroscler*. 2002;3 Suppl:35-40.
- Schenkman JB. Cytochromes P-450: historical overview. En: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, editors. Metabolic drug interactions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 51-60.
- Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004;369:89-104.
- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001;286:2270-9.
- Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *TIPS*. 2004;25:193-200.
- Ozdemir V, Kalowa W, Tang BK, Paterson AD, Walker SE, Endrenyi L, et al. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. *Pharmacogenetics*. 2000;10:373-88.
- Zhang QY, Dunbar D, Ostrowska A, Zeisloft S, Yang J, Kaminsky LS. Characterization of human small intestinal cytochromes P-450. *Drug Metab Dispos*. 1999;27:804-9.
- Geick A, Eichelbaum M, Burk O. Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin. *J Biol Chem*. 2001;276:14581-7.
- Harlow GR, Halpert JR. Analysis of human cytochrome P450 3A4 cooperativity: construction and characterization of a site-directed mutant that displays hyperbolic steroid hydroxylation kinetics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:6636-41.
- Pelkonen O, Boobis A, Kremers P, Ingelman-Sundberg M, Rane A. Inter-individual variation of P450 enzymes in vitro and its causes. In: Pacifici G, Pelkonen O (eds) Interindividual variability in human drug metabolism. London: Taylor and Francis; 2001. p. 269-332.
- Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;39:1-17.
- Fuhr U. Drug interactions with grapefruit juice: extent, probable mechanism and clinical relevance. *Drug Saf*. 1998;18:251-72.
- Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J, et al. Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA*. 2003;290:1500-4.
- Westlind-Johnsson A, Malmbo S, Johansson A, Otter C, Andersson TB, Johansson I, et al. Comparative analysis of CYP3A expression in human liver suggests only a minor role for CYP3A5 in drug metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:755-61.
- De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37:485-505.
- Oscarson M, Hiderstrand M, Johansson I, Ingelman-Sundberg M. A combination of mutations in the CYP2D6\*17 (CYP2D6Z) allele causes alterations in enzyme function. *Mol Pharmacol*. 1997;52:1034-40.
- Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:11825-9.
- Rao Y, Hoffmann E, Zia M, Bodin L, Zeman M, Sellers EM, et al. Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. *Mol Pharmacol*. 2000;58:747-55.
- Caraco Y. Genetic determinants of drug responsiveness and drug interactions. *Ther Drug Monit*. 1998;20:517-24.
- Johnstone RW, Ruefi AA, Smyth MJ. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *TIBS*. 2000;25:1-6.
- Fromm MF. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000;38:69-74.
- Matheny CJ, Lamb MW, Brouwer KR, Pollack GM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of P-glycoprotein modulation. *Pharmacotherapy*. 2001;21:778-96.
- Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Bohm M, Weil J, et al. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:429-37.
- De Mey C, Brendel E, Enterling D. Carvedilol increases the systemic bioavailability of oral digoxin. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29:486-90.
- Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:41-57.
- Rosenthal T, Ezra D. Calcium antagonists. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1995;13:157-87.
- Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Diltiazem enhances the effects of triazolam by inhibiting its metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;59:369-75.
- Ahonen J, Olkkola KT, Salmenperä M, Hynynen M, Neuvonen PJ. Effect of diltiazem on midazolam and alfentanil disposition in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 1996;85:1246-52.
- Schramm YC, Koomans HA. Interactions of cyclosporin A and amlodipine: blood cyclosporin A levels, hypertension and kidney function. *J Hypertens*. 1998;16 Suppl:16:33-8.
- Baroletti SA, Gabardi S, Magee CC, Milford EL. Calcium channel blockers as the treatment of choice for hypertension in renal transplant recipients: fact or fiction. *Pharmacotherapy*. 2003;23:788-801.
- Jurima-Romet M, Huang HS. Comparative cytotoxicity of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cultured rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol*. 1993;46:2163-70.
- Kirimli O, Kalkan S, Guneri S, Tuncok Y, Akdeniz B, Ozdamar M, et al. The effects of captopril on serum digoxin levels in patients with severe congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001;39:311-4.
- Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53:445-9.
- Kazierad DJ, Martin DE, Blum RA, Tenero DM, Ilson B, Boike SC, et al. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of eprosartan and losartan in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62:417-25.
- Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:263-81.
- Lill J, Bauer LA, Horn JR, Hansten PD. Cyclosporine-drug interactions and the influence of patient age. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57:579-84.
- Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, Adams KF Jr, Pieper JA. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63:316-23.
- Goldberg MR, Lo MW, Deutsch PJ, Wilson SE, McWilliams EJ, McCrea JB. Phenobarbital minimally alters plasma concentrations of losartan and its active metabolite E-3174. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;59:268-74.
- Bourrie M, Meunier V, Berger Y, Fabre G. Role of cytochrome P-4502C9 in irbesartan oxidation by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1999;27:288-96.
- Marino MR, Vachharajani NN. Drug interactions with irbesartan. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:605-14.
- Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, Lind L, Kahan T, Malmqvist K, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens*. 2002;20:2089-93.
- Uchida S, Watanabe H, Nishio S, Hashimoto H, Yamazaki K, Hayashi H, et al. Altered pharmacokinetics and excessive hypotensive effect of candesartan in a patient with the CYP2C9\*1/3\* genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74:505-8.
- Leung M, Remick RA. Potential drug interaction between lithium and valsartan. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:392-3.
- Kirch W, Horn B, Schweizer J. Comparison of angiotensin II receptors antagonists. *Eur J Clin Invest*. 2001;31:698-706.
- Stangier J, Su CA, Hendriks MG, van Lier JJ, Sollié FA, Oosterhuis B, et al. Steady-state pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in the presence and absence of telmisartan in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:1331-7.

57. Hedner T. The clinical profile of the angiotensin II receptor blocker eprosartan. *J Hypertens*. 2002;20 Suppl 5:33-8.
58. Gardner SF, Franks AM. Olmesartan medoxomil: the seventh angiotensin receptor antagonist. *Ann Pharmacother*. 2003;37:99-105.
59. Szczech LA. Hypertension and medication-related renal dysfunction in the HIV-infected patient. *Semin Nephrol*. 2001;21:386-93.
60. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:1195-211.
61. Morales-Olivas FJ, Ferrer JM, Palop V. Hipertensión arterial inducida por medicamentos. *Hipertension*. 1992;9:331-6.
62. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Efectos vasculares y renales de los antiinflamatorios no esteroideos. *Hipertensión*. 1995;12:301-9.
63. Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens*. 2003;5:53-7.
64. Spaulding C, Charbonnier B, Cohen-Solal A, Juilliere Y, Kromer EP, Benhamda K, et al. Acute hemodynamic interaction of aspirin and ticlopidine with enalapril: results of a double-blind, randomized comparative trial. *Circulation*. 1998;98:757-65.
65. Widmer P, Maibach R, Kunzi UP, Capaul R, Mueller U, Galeazzi R, et al. Diuretic-related hypokalaemia: the role of diuretics, potassium supplements, glucocorticoids and beta 2-adrenoceptor agonists. Results from the comprehensive hospital drug monitoring programme, berne (CHDM). *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;49:31-6.
66. Wazny LD, Brophy DF. Amiloride for the prevention of amphotericin B-induced hypokalemia and hypomagnesemia. *Ann Pharmacother*. 2000;34:94-7.
67. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol*. 2003;21:4615-26.
68. Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29:172-91.
69. Frishman WH. Beta-adrenergic receptor blockers. Adverse effects and drug interactions. *Hypertension*. 1988;11:21-9.
70. Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:513-8.
71. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:794-8.
72. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Hada T. Effect of losartan and furosemide on the urinary excretion of oxypurinol and uric acid. *Adv Exp Med Biol*. 2000;486:185-8.
73. Carter BL, Lund BC, Hayase N, Chrischilles E. The extent of potential antihypertensive drug interactions in a Medicaid population. *Am J Hypertens*. 2002;15:953-7.
74. Maas R, Boger RH. Antihypertensive therapy: special focus on drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2:549-7.