

Resumen

Basándose en una reciente revisión, la presente nota aborda el tema de la variabilidad en el metabolismo y repuesta a las drogas desde la perspectiva de la práctica ambulatoria. El efecto clínico deseado por los médicos al prescribir una droga solamente se produce entre el 25 al 60% de los casos, y con más efectos adversos que los deseados. La variabilidad de la respuesta está determinada por múltiples mecanismos, incluyendo factores genéticos, ambientales y otros relacionados con las enfermedades. Se describe dentro de los factores metabólicos al conjunto de enzimas denominado citocromo P450, importante responsable del metabolismo de drogas, así como también su significancia clínica. Se describen las drogas que en la práctica habitual son metabolizadas por la familia del citocromo P450 y su implicancia clínica.

Botargues M. Nota Farmacológica: Variabilidad en el metabolismo de las drogas y su importancia clínica. Evid. Actual. práct. ambul. 2005;8:112-114.

Esta nota está basada en una revisión publicada recientemente en la revista *New England Journal of Medicine*¹. Se destacan aquellos datos de interés en relación con la práctica de atención ambulatoria cotidiana.

Los médicos prescribimos drogas para lograr un efecto clínico. La respuesta clínica es diferente entre los pacientes, lo cual nos lleva a modificar las dosis para optimizar las respuestas. El efecto clínico deseado se produce en un 25 a 60% de las veces, y a su vez la incidencia de efectos adversos es mayor que la deseada (en EE.UU. se estiman más de 2.000.000 en un año, con 100.000 muertes por drogas en ese período).

La variabilidad de la respuesta está determinada por múltiples mecanismos, incluyendo factores genéticos, ambientales y otros relacionados con las enfermedades. Uno de los factores del metabolismo de las drogas más conocido y estudiado es el que se relaciona con el citocromo P450. El mismo es un conjunto de enzimas microsomales encargadas de la biosíntesis y metabolismo de compuestos endógenos como esteroides lípidos y vitaminas, además de alimentos y compuestos ambientales.

Tiene la particularidad de reducir o alterar la actividad farmacológica de muchas drogas y facilitar su eliminación. En conjunto dan cuenta de más del 80% del metabolismo oxidativo de las drogas y de la mitad de la eliminación global de las drogas usadas comúnmente.

¿Cómo se clasifican las enzimas del citocromo P 450?

Ejemplo CYP 2D6*1a

El número corresponde a la familia, determinada por una característica bioquímica (similitudes en la posición del aminoácido). La letra corresponde a una subfamilia. Luego, un número identifica a una enzima individual dentro de la subfamilia. El asterisco * y un número y una letra por cada se asigna a cada variante genética². Se han identificado 57 genes en humanos relacionados, y existen pocas proteínas de las familias CYP 1, 2 y 3 que contribuyen al metabolismo de las drogas.

La CYP 3A es la familia más importante, es abundante en el hígado y en los enterocitos del epitelio del intestino delgado, da cuenta de casi la mitad de las enzimas del citocromo P450 y tiene la habilidad de metabolizar una multitud de drogas químicamente no relacionadas de casi cualquier clase de drogas.

Su actividad puede variar entre los miembros de una población dada, pero su distribución es continua y unimodal*. Esto sugiere que múltiples genes están involucrados en su regulación pero que los factores genéticos individuales juegan un rol menor.

¿Qué implicancias clínicas tienen?

Luego de la administración oral de una droga, el metabolismo de primer paso por el citocromo P450 puede reducir el porcentaje de

droga que alcanza la circulación (influyendo en la biodisponibilidad). Hasta un 40% de las drogas usadas comúnmente tienen menos del 50% de biodisponibilidad por metabolismo de primer paso o por absorción limitada. Ver cuadro 1.

Cuadro 1 Ejemplos de drogas que se metabolizan por vía del citocromo P450, que tienen una baja biodisponibilidad y están sujetas a interacciones de primer paso hepático.

Amiodarona, amitriptilina, aspirina, bromocriptina, codeína, ciclosporina, diclofenac, diltiazem, imipramina, labetalol, losartan, lovastatina, simvastatina, morfina, metoprolol, propranolol, omeprazol, espironolactona, verapamilo, venlafaxina.
--

Las diferencias en el metabolismo hepático e intestinal dan cuenta de diferentes efectos clínicos de las drogas, con la posibilidad de producir efectos adversos. La inducción o inhibición de la actividad de la familia CYP 3A puede aumentar o disminuir la función de la misma (provocando una disminución y aumento de los niveles séricos de la droga respectivamente) con un rango de variabilidad de hasta 400 veces.

Esto no se traslada en forma directa al efecto clínico que también depende de la relación entre concentración y respuesta. Si esta variabilidad no es bien comprendida puede acarrear problemas de dosificación e interacciones.

Por ejemplo: la ciclosporina es sustrato del citocromo P450. La dosis debe reducirse un 75% cuando se administra conjuntamente con ketoconazol (inhibidor), siendo un efecto tan predecible que podría ser usado para disminuir el costo del tratamiento prolongado con el inmunosupresor. Por el contrario, la rifampicina requiere que se aumente la dosis de ciclosporina ya que actúa como inductor.³ En la tabla 1 se describen las drogas más usualmente involucradas en el metabolismo del citocromo P450.

El jugo de pomelo es un buen ejemplo práctico para la clínica habitual: un solo vaso puede inhibir la actividad de la CYP3 A ubicada en el intestino por 24 a 48 hs, quizás sin afectar la actividad de la CYP 3 A ubicada en el hígado y sin modificar la vida media de la droga "interactuante". El efecto es rápido cuando se ingiere uno o dos vasos, pudiendo producir un pico sérico de hasta tres veces el valor habitual. La ingesta diaria de jugo de pomelo está contraindicada en pacientes que reciben drogas metabolizadas por esta vía (ver tabla 1).

Se ha demostrado que la asociación de la ingesta habitual de jugo de pomelo y el bloqueante cálcico felodipina provoca mayor caída de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca y efectos vasodilatadores adversos (como "flushing") que la administración de la droga con agua. Esto no sucede con los otros bloqueantes cálcicos usados más comúnmente como la amlodipina o el diltiazem.

Tabla 1. Drogas más comunes de la práctica ambulatoria relacionadas al citocromo P450

Sustratos	Inhibidores	Inductores
Antibióticos Macrólidos	Antibióticos Macrólidos	Rifampicina
Eritromicina	Eritromicina	
Clarithromicina	Clarithromicina (NO azitromicina)	Anticonvulsivantes
Benzodiazepinas	Troleadomicina	Carbamazepina
Alprazolam		Fenobarbital
Midazolam		Difenilhidantoina
Triazolam		
Bloqueantes cálcicos	Bloqueantes cálcicos	Otros
Diltiazem	Diltiazem	Hi périco
Nifedipina	Nifedipina	
Verapamilo	Verapamilo	
Estatinas	Antifúngicos	
Atorvastatina	Ketoconazol	
Lovastatin (NO pravastatina)	Itraconazol	
	Agentes antiretrovirales	
Indinavir	Indinavir	Nevirapina
Nelfinavir	Declavirdine	Efavirens
Ritonavir	Ritonavir	
Saquinavir	Saquinavir	
	Otros	
Sildenafil	Jugo de pomelo	
Losartan	Nefazodone	
Inmunosupresores		
Ciclosporina		
Tacrolimus		

La eritromicina en concentraciones elevadas puede causar un aumento de la repolarización cardíaca, arritmia por torsión de puntas y muerte súbita. Esta situación puede producirse con la interacción de esta droga con otra que inhiba al citocromo P450 (como antifúngicos imidazólicos, diltiazem o verapamilo), causando una disminución de la eliminación de la primera y un efecto poco habitual y conocido en la práctica habitual.

En algunas ocasiones estos efectos pueden ser utilizados clínicamente como ventajas de algunas asociaciones, tal el ejemplo del ritonavir que produce aumento de los niveles séricos de inhibidores de las proteasas, con lo cual se utiliza la asociación para aumentar el efecto antiretroviral.

La inhibición de la actividad de P450 es reversible y en general puede durar 48 a 72 hs desde la suspensión de la droga inhibidora, excepto en algunos casos en donde las enzimas son destruidas (diltiazem, macrólidos, mepipristona, delavirdine), y se deben sintetizar nuevamente.

Por el contrario, la inducción de la actividad de CYP 3A puede resultar en la disminución de las concentraciones de droga de hasta el 95%. Tal el caso de las rifamicinas y algunos anticonvulsivantes. Los sustratos (ver tabla 2) son particularmente sensibles a esta inducción, causando disminución de su acción por aumento de su metabolismo. Los anticonceptivos orales pueden ocasionar sangrado y concepción no deseada con la combinación de drogas de venta libre tales como hipérico o hierba de San Juan (en inglés St John's Word) que es un potente inductor). Otra interacción conocida es la falla en la función de ciclosporina e inhibidores de proteasas cuando se combinan con hipérico. El mecanismo de acción involucrado en la inducción es la unión intracelular del inductor (ver tabla 1) con el receptor nuclear. El complejo forma un heterodímero que funciona como factor de transcripción, resultando en la síntesis de nueva proteína CYP 3A4.

Lo mismo puede ocurrir con otras familias de citocromo P450. La inducción puede producirse luego de algunas semanas y dura más tiempo luego de la suspensión de la droga.

Tabla 2. Sustratos e inhibidores de CYP 2D6 clínicamente útiles

Sustratos	Inhibidores
Beta bloqueantes	
Carvedilol	
Propranolol	
Metoprolol	
Timolol	
Antidepresivos tricíclicos	
Amitriptilina (en parte)	Clomipramina
Desipramina	
Clomipramin (en parte)	
Imipramin (en parte)	
Nortriptilina	
Antiarrítmicos	
Propafenona	Quinidina
Mexiletina	
Flecainida	
Antisicóticos e inhibidores de la recaptación de serotonina	
Haloperidol	Haloperidol
Perfenazina	Fluoxetina
Fluoxetina	Paroxetina
Paroxetina	
Venlafaxina	

¿Qué sucede en la práctica clínica ambulatoria cuando un paciente tiene un efecto adverso exagerado ante una droga o combinación de drogas? Quizás una de las explicaciones sea el polimorfismo genético y CYP 2D6

A diferencia de lo que ocurre con las enzimas de la familia CYP 3A, otros grupos del citocromo P450 tienen una distribución poblacional bimodal*. Esto es, la mayoría de las personas son clasificadas en: actividad enzimática aumentada, disminuida o nula. En caso de que una droga se elimine especialmente por metabolismo, y que una enzima única del citocromo P450 esté involucrada, el polimorfismo funcional puede tener gran impacto clínico.

Un ejemplo muy bueno de polimorfismo genético es la CYP 2D6, que tiene 78 variantes genéticas, la duplicación genética de 3 a 13 copias puede aumentar la actividad enzimática. Los homocigotos para variante nula, es decir, personas que tienen pobre habilidad para metabolizar drogas por este mecanismo se ven en el 29% de los africanos del Noreste, 5 a 10% de los blancos y 1 a 2% de la población del Sudeste africano. Más de 65% de las drogas comúnmente usadas son metabolizadas por CYP 2D6. La consecuencia clínica más importante es que los metabolizadores pobres o nulos tienen mayor posibilidad de presentar efectos adversos por aumento de los niveles séricos de la droga que no puede ser adecuadamente eliminada.

Como ejemplos podemos citar: el metoprolol, la venlafaxina (se observa aumento de efectos adversos cardiovasculares) y los antidepresivos tricíclicos. En el caso de la codeína, normalmente actúa a través de su metabolismo endógeno hacia la morfina, con lo cual en los metabolizadores pobres, se puede observar una disminución del alivio del dolor o ausencia de efecto. Otra situación clínica se presenta en los metabolizadores rápidos en quienes puede no observarse el efecto deseado por disminución de los niveles de la droga rápidamente.

Por otro lado, existen drogas capaces de inhibir el sistema CYP 2D6, tal el caso de fluoxetina, paroxetina y quinidina, a tal punto que podrían convertir a un gran metabolizador en un pobre metabolizador (se llama "phenocopying" o copiado de fenotipo).

Un ejemplo de relevancia clínica es la asociación de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina. En este

caso los niveles de tricíclicos pueden aumentar 2 a 4 veces con fluoxetina. Esto puede durar varias semanas luego de la suspensión de la droga (ver tabla 2).

Metabolismo por CYP C19 y CYP 2C9

Los inhibidores de la bomba de protones o IBPs (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol), la sertralina, fluoxetina y el nefinavir son metabolizados principalmente por la familia CYP C19. Existen variantes genéticas inactivas, dos de ellas (CYP 2C 19*2 y CYP 2C 19*3) están presentes en más del 95% de los casos de pobre metabolismo de drogas relevantes. Existe heterogeneidad genética y fenotípica, así 2 a 3% de los blancos, 4% de los negros y 10 a 25% del Sudeste asiático tienen pobre metabolismo. Para dar una idea del impacto clínico, la tasa de curación de *Helicobacter Pylori* con amoxicilina depende del genotipo de CYP2C19, de tal manera que se observa una tasa de cura del 28,6% en personas homocigotas para gran metabolismo (es decir aquellos que van a tener rápidamente bajos niveles de IBP sérico), 60% para los heterocigotas de gran metabolismo (la expresión de gran metabolismo será menor, los niveles séricos de IBP mayores) y 100% para aquellos homocigotas para pobre metabolismo (en este caso la concentración de la droga permanece alta más tiempo por pobre metabolismo). La tasa global reportada de cura es de 51,6%. En la práctica cotidiana, esto se resuelve con el triple esquema (IBP + amoxicilina + claritromicina o metronidazol). Los no curados son usualmente homocigotas para gran metabolismo y la erradicación se alcanza con un esquema de dosis más altas. En el reflujo gastro-esofágico la relevancia clínica está menos clara. En el caso de CYP 2 C 9, también se observa polimorfismo. Drogas metabolizadas por este sistema como fenitoína o warfarina pueden producir efectos clínicos. Se ha demostrado que la dosis de warfarina depende del genotipo CYP 2C9. Esta droga interactúa con amiodarona, miconazol y fluconazol ya que las tres últimas son potentes inhibidores del CYP 2C9, aumentando los niveles séricos de warfarina y aumentando el riesgo de sangrado.

Perspectivas futuras

En la respuesta a las drogas existen diferencias interindividuales que pueden estar determinadas por factores farmacodinámicos (sensibilidad droga-órgano receptor) o farmacocinéticos (absorción y metabolismo). La variabilidad interindividual cobra mayor importancia cuando se prescriben drogas con índice terapéutico estrecho. Varias drogas bien conocidas como astemizol, mibefradil o terfenadina se han retirado del mercado por interacciones con otras drogas metabolizadas por CYP 3A. El reconocimiento de este mecanismo revisado aquí puede alertar al médico en potenciales efectos fatales.⁴

Marcela Botargues [Directora del Área de mejoramiento de la calidad de atención médica y terapéutica clínica de la Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.]

* ver glosario

Bibliografía recomendada

1. Drug Therapy. Review article. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. Grant R. Wilkinson, N Eng J Med 2005, 352: 2211-21
2. www.immki.se/CYPalleles/
3. Para consultar interacciones: www.themedicalletter.com/; www.drug.interactions.com/; www.depts.washington.edu/didbase/
4. Tutorial de educación de efectos adversos citado en este artículo: www.fda.gov/cder/drug/drugreactions/default.htm
5. Scott m. Grundy; James I. Cleeman et all. Implication of recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation July 13, 2004.

Con respecto a la familia CYP 2, no se han demostrado reacciones adversas fatales, la presencia de metabolizadores pobres es infrecuente y existen alternativas terapéuticas. El polimorfismo genético puede combinarse a su vez con genes que modifican la respuesta a una droga en un sitio determinado como es el caso de la vitamina K, receptor principal de la warfarina, contribuyendo a la variabilidad en la respuesta a la anticoagulación. La interacción de hipoglucemiantes orales y warfarina es predecible por que existe buen grado y factibilidad de monitoreo con RIN y glucemia.

Ningún estudio prospectivo ha demostrado que el conocimiento del perfil genotípico previo a la indicación de una droga metabolizada por el citocromo P450, modifique tanto la eficacia terapéutica, prevenga o reduzca las reacciones adversas y disminuya el costo global del tratamiento con respecto a secuelas indeseadas. En diciembre de 2004 la FDA (agencia regulatoria de drogas de EE.UU.) aprobó un chip para detectar el polimorfismo genético de las enzimas relacionadas con el citocromo P450. Esto podría provocar cambios en el futuro acerca del testeo de pacientes que recibirán drogas metabolizadas por esta vía. Hasta la actualidad, sin embargo, debemos basarnos en la educación sobre las precauciones a tomar cuando se indican estas drogas.

Comentario

Existe un grado importante de impredecibilidad de los efectos de las drogas y por lo tanto del impacto clínico. Pareciera que éste es bajo, pero es jerarquizado cuando uno de nuestros pacientes tiene un evento adverso serio o interacción. Por lo tanto debemos conocer estos datos y reflexionar acerca de las precauciones y la educación que hoy brindamos a los pacientes cuando inician el tratamiento con una droga metabolizada por el citocromo P450.

Un ejemplo interesante son las estatinas. ¿Debemos recomendar a todos los pacientes que usan estas drogas no tomar jugo de pomelo? A pesar que es una recomendación usual, nunca lo hacemos. Quizás debiéramos contestar esta pregunta con un estudio clínico. Esta consideración puede ser relevante en un paciente con algún grado de toxicidad en quien tenemos que administrarlas por alto riesgo cardiovascular. Por otro lado, en los últimos años ha aumentado la evidencia acerca del beneficio de dosis moderadas de estatinas en pacientes de alto riesgo⁵, por lo que alguna interacción que aumente los niveles podría resultar beneficiosa. En general, las cuestiones relacionadas con el metabolismo de las drogas son jerarquizadas en la práctica habitual cuando existe alguna suspensión en el mercado de una droga por reporte de toxicidad seria o en un paciente que se presenta con efectos adversos de drogas que usamos comúnmente o en pacientes que no responden a una droga indicada. Sugerimos entonces chequear este mecanismo posible de explicación y la lista de drogas involucradas.