

També en aquest número:

Novetats de la Targeta Groga: la contribució dels farmacèutics

pàg. 12

Reaccions adverses relacionades amb la metabolització dels fàrmacs

Els fàrmacs poden produir efectes indesitjats perquè s'acumulen fins que assoleixen concentracions anormalment elevades, que són tòxiques. Això ocorre quan els sistemes d'eliminació no funcionen amb la seva efectivitat esperada. Molts fàrmacs són eliminats per metabolització hepàtica. Aquesta és mitjançada pel citocrom P450, una família d'enzims que catalitzen sobretot reaccions d'oxidació i que es troba en el reticle endoplasmàtic de l'hepatòcit. També se'n troba, en menor quantitat, en el pulmó, la paret intestinal i el ronyó. El seu coneixement ha permès no sols entendre millor les causes de la variabilitat en la resposta als fàrmacs, sinó també el mecanisme de nombroses reaccions adverses.

El nom de cada citocrom es compon amb el prefix CYP, seguit d'un número que indica la família, una lletra que indica la subfamília, i un altre número que indica l'enzim concret (per ex., el CYP2D6 és el sisè de la subfamília D de la família 2). Cadascun té un únic espectre d'activitats catalítiques de substrats, bé que un fàrmac pot ser parcialment metabolitzat per més d'un citocrom. A més, diversos factors regulen l'expressió, i en conseqüència l'activitat de cada enzim.¹ A la taula 1 s'hi indiquen els citocroms més importants amb els seus substrats més coneguts, així com alguns fàrmacs i altres factors que els poden inhibir o induir.

Polimorfisme genètic

Des dels anys seixanta es coneix que hi ha individus acetiladors ràpids i acetiladors lents (per

exemple, de la isoniazida). En els vuitanta i els noranta, la variabilitat interindividual en la hidroxilació ha estat objecte d'una intensa recerca, i ara se sap que alguns citocroms presenten polimorfisme genètic. Això significa que es poden distingir dues poblacions diferenciades, segons la capacitat i la velocitat de metabolització dels seus substrats farmacològics. El polimorfisme genètic del CYP2D6 (també anomenat hidroxilasa de la debrisoquina/esparteïna) ha estat el més estudiat. Els individus homozigots amb dos al·lels "normals" i els heterozigots s'anomenen hidroxiladors "extensos". Els homozigots amb enzim d'activitat reduïda o absent s'anomenen hidroxiladors "pobres". Alguns individus són hidroxiladors "ultraràpids": presenten una velocitat augmentada de metabolització perquè tenen varies còpies de gens metabolitzadors.² Aquestes diferències poden ser causa de variabilitat en la resposta als fàrmacs eliminats per aquesta via.

En la població europea de raça blanca la prevalença dels hidroxiladors pobres de la debrisoquina (i els altres fàrmacs indicats en la columna corresponent de la taula 1) és d'un 6-7%. Estudis realitzats a Espanya han mostrat una proporció global d'un 5,7%.^{3,4} No obstant, la prevalença de cada polimorfisme genètic varia segons la població considerada. Així, per exemple, entre els asiàtics els hidroxiladors pobres de la debrisoquina són menys d'un 1%, i els metabolitzadors pobres del CYP2C19, que són rars en la raça blanca, són un 20%. Aquesta variabilitat pot explicar algunes diferències interètniques en la resposta als fàrmacs.^{5,6}

Implicacions clíniques

S'ha pogut comprovar que algunes reaccions adverses de tipus A (o efecte farmacològic augmentat), que depenen de la concentració del fàrmac, són més freqüents entre els hidroxiladors pobres, mentre que les causades per metabòlits actius són més freqüents entre els rars hidroxiladors ultraràpids. Així, per exemple, és molt probable que la fenformina, una biguanida d'administració oral emprada en el tractament de la diabetis, va ser causa d'acidosi làctica (efecte de tipus A), gairebé exclusivament en metabolitzadors pobres del CYP2D6 (la metformina no presenta polimorfisme en la seva eliminació, que és renal). L'efecte analgèsic de la codeïna, que és atribuïble a la morfina formada a partir de la primera per acció del CYP2D6, és nul o molt escàs entre els hidroxiladors pobres, els quals no produeixen morfina. Els hidroxiladors pobres dels antipsicòtics (catalitzats pel CYP2D6) presenten més risc d'hipotensió postural i sedació per aquests fàrmacs.

Els individus amb un CYP2C9 de capacitat metabolitzadora limitada presenten un risc elevat d'hemorràgia per warfarina o d'hipoglucèmia per tolbutamida. Afortunadament, són molt rars (prop d'1/500 en la raça blanca).

L'acetilació d'alguns fàrmacs també està subjecta a polimorfisme. Els individus acetiladors lents tenen més risc de polineuritis per isoniazida, desenvolupament d'anticossos antinuclears i lupus eritematós sistèmic per procainamida i per hidralazina, de cianosi, hemòlisi i reticulosi transitòries per sulfasalazina, i probablement també més risc de lupus eritematós sistèmic «espontani».⁷

Interaccions per inhibició de la metabolització

El risc d'interaccions per inhibició de la metabolització és més alt en els metabolitzadors pobres. Quan el fàrmac que n'és objecte es pren de manera crònica, se n'afavoreix l'acumulació. Si el marge terapèutic del fàrmac objecte és estret, la interacció pot tenir conseqüències clíniques adverses. La **cimetidina**, per exemple, és un inhibidor general dels citocroms P450, i, administrada de manera concomitant amb propranolol o amb warfarina, dóna lloc a un increment de les concentracions plasmàtiques d'aquests darrers amb els efectes adversos resultants (bradicàrdia i elevació de l'INR, respectivament).

Ketoconazol i altres **antifúngics imidazòlics**, i alguns macròlids com l'**eritromicina** i la **claritromicina** són inhibidors potents del CYP3A4.

Administrats, per exemple, junt amb antihistamínics H₁ com l'**astemizol** o l'**ebastina**, poden afavorir que aquests donin lloc a arítmies greus, fins i tot mortals, com a conseqüència d'un augment de la seva concentració.^{8,9} Tampoc no es recomana l'administració concomitant de **cisaprida** amb **macròlids**, **antifúngics**, **nefazodona** o amb anti-retrovirals **inhibidors de la proteasa**, perquè aquests fàrmacs n'incrementen les concentracions plasmàtiques, de manera que poden allargar l'interval QT i produir arítmies greus.¹⁰ El **suc de pome-lo** inhibeix el CYP3A4 i la seva presa pot provocar diversos problemes en pacients tractats amb molts fàrmacs, com per exemple **bloquejadors dels canals de calci**, excepte amlodipina i diltiazem (hipotensió), **ciclosporina** (toxicitat renal), antihistamínics H₁ com **astemizol** o **ebastina** (*torsades de pointes*) o antiretrovirals inhibidors de la proteasa com **ritonavir**, **indinavir** i **saquinavir** (augment dels seus efectes adversos).

Interaccions per inducció enzimàtica

Per als fàrmacs que en ser metabolitzats són inactivats, la inducció de la seva metabolització n'accelera l'eliminació i en conseqüència en disminueix la intensitat i la durada de l'efecte. No obstant, els fàrmacs que són biotransformats per donar lloc a metabòlits tòxics poden produir més efectes indesitjats si la seva metabolització està accelerada. Així, l'efecte hepatotòxic del **paracetamol** està augmentat en usuaris crònics d'alcohol i d'altres inductors enzimàtics (aquests pacients presenten nivells més baixos de glutatió reduït a l'hepatòcit, i això també contribueix a què tinguin un risc incrementat d'hepatitis per paracetamol), i els metabolitzadors ultraràpids tenen més risc.¹

Conclusió

En els darrers anys la variabilitat interindividual de la metabolització i la resposta als fàrmacs ha estat objecte d'una intensa recerca. Quan un pacient presenta una reacció adversa que sembla una exageració dels efectes farmacològics, sobretot si ha rebut dosis baixes o normals del medicament sospitós, cal considerar si això pot ser degut a què la seva metabolització estigui alterada, bé per una causa genètica o bé perquè un altre fàrmac administrat de manera concomitant l'hagi inhibit. Si el fàrmac sospitós ha estat administrat sense cap inhibidor enzimàtic, és possible que el pacient tingui una capacitat limitada per metabolitzar-lo, mentre que si ha rebut un inhibidor de manera concomitant, el problema es resoldrà tan bon punt es redueixi la dosi o es retiri l'inhibidor. El coneixement d'aquests mecanismes de toxicitat permet preveure i tractar els possibles problemes que se'n derivin.

Taula 1. Alguns enzims del citocrom P450 amb exemples dels substrats més coneguts i els fàrmacs que els poden induir o inhibir amb alguns exemples de conseqüències adverses.

Enzim	Substrats	Inductors	Inhibidors	Exemples de possibles conseqüències adverses
CYP1A2	paracetamol, teofil·lina, cafeïna	tabac	fluvoxamina, ciprofloxacina	La ciprofloxacina pot augmentar el risc de toxicitat per teofil·lina i per cafeïna, perquè n'inhibeix la metabolització, i també per una sumació d'efectes estimulants centrals: els bevedors de cafè poden presentar més insomni i irritabilitat.
CYP2A6 ^a	nicotina ^b	barbitúrics		
CYP2C9 ^a	AINE, losartan, fluoxetina, amitriptilina, torasemida, fenitoïna, tolbutamida, acenocumarol, warfarina	barbitúrics, rifampicina, carbamazepina, alcohol	diverses sulfamides, amiodarona, cloramfenicol, cimetidina, fluvastatina, fluconazol, ketoconazol	- El fluconazol, el ketoconazol i l'amiodarona poden augmentar l'INR per inhibició de la metabolització de l'acenocumarol i de la warfarina. - La cimetidina pot augmentar el risc de toxicitat per fenitoïna.
CYP2C19 ^a	diazepam, ^c clomipramina, ^d imipramina, ^d citalopram, omeprazol, propranolol	rifampicina, barbitúrics	fluoxetina, ^e sertralina, omeprazol, inhibidors de la proteasa	
CYP2D6 ^a	codeïna, dextrometorfan, metadona, haloperidol, metoprolol, timolol, fluoxetina, paroxetina, amitriptilina, nortriptilina ^d	rifampicina	quinidina, fluoxetina, paroxetina, ritonavir, cimetidina	- L'administració de rifampicina a un pacient que pren metadona pot precipitar una síndrome d'abstinència. - L'administració de fluoxetina a un pacient que pren un antipsicòtic pot augmentar la toxicitat d'aquest darrer. - En hidroxiladors pobres el timolol pot ser causa de broncospasme fins i tot quan s'administra en col·liri per al tractament del glaucoma.
CYP2E1	paracetamol, teofil·lina, cafeïna	alcohol, isoniazida	disulfiram	En alcohòlics crònics l'hepatotoxicitat del paracetamol està augmentada.
CYP3A4	amiodarona, lovastatina, simvastatina, midazolam, nifedipina, tamoxifèn, astemizol, ebastina, cisaprida, inhibidors de la proteasa, rifabutina, lidocaïna, ciclosporina, tacròlim	carbamazepina, dexametasona, rifampicina, barbitúrics	antifúngics imidazòlics, ^f eritromicina, claritromicina, inhibidors de la proteasa, suc de pomelo, ^g gestodèn, nefazodona, fluvoxamina, verapamil, diltiazem	- L'administració concomitant de ketoconazol o itraconazol augmenta el risc d'arítmia ventricular per cisaprida. - L'administració concomitant de claritromicina o d'un inhibidor de la proteasa augmenta el risc d'uveïtis per rifabutina. - No es recomana administrar nefazodona o fluvoxamina juntament amb astemizol perquè pot augmentar el risc d'arítmies.

^a Presenten polimorfisme genètic.

^b De moment no s'ha confirmat que aquest polimorfisme pugui contribuir a diferències de susceptibilitat genètica en el risc de dependència del tabac.

^c Les conseqüències de la disminució de la metabolització del diazepam són complexes, perquè el seu principal metabòlit, el desmetildiazepam, també és hipnosedant; el resultat depèn de si la presa de diazepam és crònica o ocasional.

^d S'ha suggerit que la cardiotoxicitat per antidepressius tricíclics seria més freqüent entre els metabolitzadors pobres.

^e La fluoxetina i el seu metabòlit actiu, la norfluoxetina, que té una semivida d'eliminació molt més llarga, poden inhibir la metabolització d'altres fàrmacs.

^f Ketoconazol, fluconazol, itraconazol.

^g L'efecte inhibidor del suc de pomelo és molt potent; atès que també ha estat descrit amb preparats de marca, cal advertir-ne els pacients tractats amb fàrmacs metabolitzats pel CYP3A4.

Bibliografia

- Lin JH, Lu AYH. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 361-90.
- Shenfield G, Gross A. *Adv Drug React Bull* 1999; 194: 739-42.
- Benítez J, Llerena A, Cobaleda J. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 74-7.
- Castel JM. Tesi doctoral. Bellaterra, UAB, 1990.
- Michalets EL. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112.
- Cupp MJ, Tracy TS. *Am Fam Physician* 1998; 57: 107-16.
- Drayer DE, Reidenberg MM. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 251-8.
- Anònim. *Butll Groc* 1997; 10: 14-5.
- Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. *Drugs* 1999; 57: 31-47.
- Anònim. *Butll Groc* 1998; 11: 17.

Novetats de la Targeta Groga: la contribució dels farmacèutics

A finals de 1995, i arran d'un acord entre el Servei Català de la Salut i el Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya, els farmacèutics d'oficina de Catalunya van començar a participar de manera activa en la targeta groga. Fins a desembre de 1998 hem rebut 966 notificacions enviades per farmacèutics d'oficina (37% de les d'aquest període) que descriuen 1.525 efectes indesitjats atribuïts a 1.116 fàrmacs.

Més de la meitat de les notificacions s'han originat a la província de Barcelona (558; 57,7%); la resta procedeix de Tarragona (230; 23,8%), Girona (131; 13,5%) i Lleida (47; 4,8%). Gairebé totes descriuen reaccions lleus (886; 92%) i la majoria es van recuperar en retirar el fàrmac (783; 81%).

Les reaccions més notificades han estat digestives (334; 21,9%), cutànies (312; 20,5%) i neurològiques (223; 14,6%). Els grups terapèutics més

implicats han estat analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals (192; 17,2%), fàrmacs actius sobre l'aparell cardiovascular (188; 16,8%), i antiinfecciosos i vacunes (164; 16,7%). Els fàrmacs que han estat objecte més freqüent de notificació han estat la combinació amoxicil·lina + àcid clavulànic (42 notificacions), enalapril (26) i claritromicina (24).

Les associacions més notificades han estat erupció cutània i vòmits en malalts tractats amb amoxicil·lina + àcid clavulànic (8 i 7 casos, respectivament), pruija per metamizol, i vòmits per tramadol (6 casos cadascuna).

La participació dels farmacèutics d'oficina permet detectar efectes indesitjats que passen sovint desapercebuts a les consultes d'atenció primària o a l'hospital, i que poden resultar especialment interessants pel que fa als fàrmacs de comercialització recent.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1922

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions. Espanya, 2.500 ptes. (15,02 €); estranger 18 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.