

También en este número:

Novedades de la Tarjeta Amarilla: la contribución de los farmacéuticos

pág. 12

Reacciones adversas relacionadas con la metabolización de los fármacos

Los fármacos pueden producir efectos indeseados porque se acumulan hasta que alcanzan concentraciones anormalmente elevadas, que son tóxicas. Esto ocurre cuando los sistemas de eliminación no funcionan con su efectividad esperada. Muchos fármacos son eliminados por metabolización hepática. Ésta es mediada por el citocromo P450, una familia de enzimas que catalizan sobre todo reacciones de oxidación y que se encuentra en el retículo endoplasmático del hepatocito. También se encuentra, en menor cantidad, en el pulmón, la pared intestinal y el riñón. Su conocimiento ha permitido no sólo entender mejor las causas de la variabilidad en la respuesta a los fármacos, sino también el mecanismo de numerosas reacciones adversas.

El nombre de cada citocromo se compone con el prefijo CYP, seguido de un número que indica la familia, una letra que indica la subfamilia, y otro número que indica la enzima concreta (por ej., el CYP2D6 es el sexto de la subfamilia D de la familia 2). Cada uno tiene un único espectro de actividades catalíticas de sustratos, aunque un fármaco puede ser parcialmente metabolizado por más de un citocromo. Además, diversos factores regulan la expresión, y en consecuencia la actividad de cada enzima.¹ En la tabla 1 se indican los citocromos más importantes con sus sustratos más conocidos, así como algunos fármacos y otros factores que los pueden inhibir o inducir.

Polimorfismo genético

Desde los años sesenta se conoce que hay individuos acetiladores rápidos y acetiladores lentos (por

ejemplo, de la isoniácida). En los ochenta y los noventa, la variabilidad interindividual en la hidroxilación ha sido objeto de una intensa investigación, y ahora se sabe que algunos citocromos presentan polimorfismo genético. Esto significa que se pueden distinguir dos poblaciones diferenciadas, según la capacidad y la velocidad de metabolización de sus sustratos farmacológicos. El polimorfismo genético del CYP2D6 (también denominado hidroxilasa de la debrisoquina/esparteína) ha sido el más estudiado. Los individuos homocigotos con dos alelos "normales" y los heterocigotos se denominan hidroxiladores "extensos". Los homocigotos con enzima de actividad reducida o ausente se denominan hidroxiladores "pobres". Algunos individuos son hidroxiladores "ultrarrápidos": presentan una velocidad aumentada de metabolización porque tienen varias copias de genes metabolizadores.² Estas diferencias pueden ser causa de variabilidad en la respuesta a los fármacos eliminados por esta vía.

En la población europea de raza blanca la prevalencia de los hidroxiladores pobres de la debrisoquina (y los demás fármacos indicados en la columna correspondiente de la tabla 1) es de un 6-7%. Estudios realizados en España han mostrado una proporción global de un 5,7%.^{3,4} No obstante, la prevalencia de cada polimorfismo genético varía según la población considerada. Así, por ejemplo, entre los asiáticos los hidroxiladores pobres de la debrisoquina son menos de un 1%, y los metabolizadores pobres del CYP2C19, que son raros en la raza blanca, son un 20%. Esta variabilidad puede explicar algunas diferencias interétnicas en la respuesta a los fármacos.^{5,6}

Implicaciones clínicas

Se ha podido comprobar que algunas reacciones adversas de tipo A (o efecto farmacológico aumentado), que dependen de la concentración del fármaco, son más frecuentes entre los hidroxiladores pobres, mientras que las causadas por metabolitos activos son más frecuentes entre los raros hidroxiladores ultrarrápidos. Así, por ejemplo, es muy probable que la fenformina, una biguanida de administración oral utilizada en el tratamiento de la diabetes, fue causa de acidosis láctica (efecto de tipo A), casi exclusivamente en metabolizadores pobres del CYP2D6 (la metformina no presenta polimorfismo en su eliminación, que es renal). El efecto analgésico de la codeína, que es atribuible a la morfina formada a partir de la primera por acción del CYP2D6, es nulo o muy escaso entre los hidroxiladores pobres, que no producen morfina. Los hidroxiladores pobres de los antipsicóticos (catalizados por el CYP2D6) presentan más riesgo de hipotensión postural y sedación por estos fármacos.

Los individuos con un CYP2C9 de capacidad metabolizadora limitada presentan un riesgo elevado de hemorragia por warfarina o de hipoglucemia por tolbutamida. Afortunadamente, son muy raros (alrededor de 1/500 en la raza blanca).

La acetilación de algunos fármacos también está sujeta a polimorfismo. Los individuos acetiladores lentos tienen mayor riesgo de polineuritis por isoniácida, desarrollo de anticuerpos antinucleares y lupus eritematoso sistémico por procainamida y por hidralacina, de cianosis, hemólisis y reticulosis transitorias por sulfasalacina, y probablemente también más riesgo de lupus eritematoso sistémico «espontáneo».⁷

Interacciones por inhibición de la metabolización

El riesgo de interacciones por inhibición de la metabolización es más alto en los metabolizadores pobres. Cuando el fármaco objeto de la interacción se toma de manera crónica, se favorece su acumulación. Si el margen terapéutico del fármaco objeto es estrecho, la interacción puede tener consecuencias clínicas adversas. La **cimetidina**, por ejemplo, es un inhibidor general de los citocromos P450, y, administrada de manera concomitante con propranolol o con warfarina, da lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de estos últimos con los efectos adversos resultantes (bradicardia y elevación del INR, respectivamente).

Ketoconazol y otros **antifúngicos imidazólicos**, y algunos macrólidos como la **eritromicina** y la

claritromicina son inhibidores potentes del CYP3A4. Administrados, por ejemplo, junto con antihistamínicos H₁ como **astemizol** o **ebastina**, pueden favorecer que éstos den lugar a arritmias graves, incluso mortales, como consecuencia de un aumento de su concentración.^{8,9} Tampoco se recomienda la administración concomitante de **cisaprida** con **macrólidos**, **antifúngicos**, **nefazodona** o antirretrovirales **inhibidores de la proteasa**, porque estos fármacos incrementan las concentraciones plasmáticas, de manera que pueden alargar el intervalo QT y producir arritmias graves.¹⁰ El **zumo de pomelo** inhibe el CYP3A4 y su toma puede provocar diversos problemas en pacientes tratados con muchos fármacos, como por ejemplo **bloqueadores de los canales de calcio**, excepto amlodipino y diltiacem (hipotensión), **ciclosporina** (toxicidad renal), antihistamínicos H₁ como **astemizol** o **ebastina** (*torsades de pointes*) o antirretrovirales inhibidores de la proteasa como **ritonavir**, **indinavir** y **saquinavir** (aumento de sus efectos adversos).

Interacciones por inducción enzimática

Para los fármacos que son inactivados al ser metabolizados, la inducción de su metabolización acelera su eliminación y en consecuencia disminuye la intensidad y la duración del efecto. No obstante, los fármacos que son biotransformados para dar lugar a metabolitos tóxicos pueden producir más efectos indeseados si su metabolización está acelerada. Así, el efecto hepatotóxico del **paracetamol** está aumentado en usuarios crónicos de alcohol y de otros inductores enzimáticos (estos pacientes presentan niveles más bajos de glutatión reducido en el hepatocito, lo que también contribuye al incremento del riesgo de hepatitis por paracetamol), y los metabolizadores ultrarrápidos presentan un riesgo mayor.¹

Conclusión

En los últimos años la variabilidad interindividual de la metabolización y de la respuesta a los fármacos ha sido objeto de una intensa investigación. Cuando un paciente presenta una reacción adversa que parece una exageración de los efectos farmacológicos, sobre todo si ha recibido dosis bajas o normales del medicamento sospechoso, hay que considerar si esto puede ser debido a que su metabolización esté alterada, bien por una causa genética o bien porque otro fármaco administrado de manera concomitante la haya inhibido. Si el fármaco sospechoso ha sido administrado sin ningún inhibidor enzimático, es posible que el paciente tenga una capacidad limitada para metabolizar el fármaco, mientras que si ha recibido un inhibidor de manera concomitante, el pro-

Tabla 1. Algunas enzimas del citocromo P450 con ejemplos de los sustratos más conocidos y los fármacos que los pueden inducir o inhibir con algunos ejemplos de consecuencias adversas.

Enzima	Sustratos	Inductores	Inhibidores	Ejemplos de posibles consecuencias adversas
CYP1A2	paracetamol, teofilina, cafeína	tabaco	fluvoxamina, ciprofloxacino	El ciprofloxacino puede aumentar el riesgo de toxicidad por teofilina y por cafeína, porque inhibe su metabolización, y también por una suma de efectos estimulantes centrales: los bebedores de café pueden presentar más insomnio e irritabilidad.
CYP2A6 ^a	nicotina ^b	barbitúricos		
CYP2C9 ^a	AINE, losartan, fluoxetina, amitriptilina, torasemida, fenitoína, tolbutamida, acenocumarol, warfarina	barbitúricos, rifampicina, carbamacepina, alcohol	diversas sulfamidas, amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, fluvastatina, fluconazol, ketoconazol	- El fluconazol, el ketoconazol y la amiodarona pueden aumentar la INR por inhibición de la metabolización del acenocumarol y la warfarina. - La cimetidina puede aumentar el riesgo de toxicidad por fenitoína.
CYP2C19 ^a	diacepam, ^c clomipramina, ^d imipramina, ^d citalopram, omeprazol, propranolol	rifampicina, barbitúricos	fluoxetina, ^e sertralina, omeprazol, inhibidores de la proteasa	
CYP2D6 ^a	codeína, dextrometorfano, metadona, haloperidol, metoprolol, timolol, fluoxetina, paroxetina, amitriptilina, nortriptilina ^d	rifampicina	quinidina, fluoxetina, paroxetina, ritonavir, cimetidina	- La administración de rifampicina a un paciente que toma metadona puede precipitar un síndrome de abstinencia. - La administración de fluoxetina a un paciente que toma un antipsicótico puede aumentar la toxicidad de este último. - En hidroxiladores pobres el timolol puede causar broncospasmo incluso cuando se administra en colirio para el tratamiento del glaucoma.
CYP2E1	paracetamol, teofilina, cafeína	alcohol, isoniácida	disulfiram	En alcohólicos crónicos la hepatotoxicidad del paracetamol está aumentada.
CYP3A4	amiodarona, lovastatina, simvastatina, midazolam, nifedipino, tamoxifeno, astemizol, ebastina, cisaprida, inhibidores de la proteasa, rifabutina, lidocaína, ciclosporina, tacrólimo	carbamacepina, dexametasona, rifampicina, barbitúricos	antifúngicos imidazólicos, ^f eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa, zumo de pomelo, ^g gestodeno, nefazodona, fluvoxamina, verapamilo, diltiacem	- La administración concomitante de ketoconazol o itraconazol aumenta el riesgo de arritmia ventricular por cisaprida. - La administración concomitante de claritromicina o de un inhibidor de la proteasa aumenta el riesgo de uveítis por rifabutina. - No se recomienda administrar nefazodona o fluvoxamina junto con astemizol porque puede aumentar el riesgo de arritmias.

^a Presentan polimorfismo genético.

^b De momento no se ha confirmado que este polimorfismo pueda contribuir a diferencias de susceptibilidad genética en el riesgo de dependencia del tabaco.

^c Las consecuencias de la disminución de la metabolización del diacepam son complejas, porque su principal metabolito, el desmetildiacepam, también es hipnosedante; el resultado depende de si la toma de diacepam es crónica o ocasional.

^d Se ha sugerido que la cardiotoxicidad por antidepresivos tricíclicos sería más frecuente entre los metabolizadores pobres.

^e La fluoxetina y su metabolito activo, la norfluoxetina, que tiene una semivida de eliminación mucho más larga, pueden inhibir la metabolización de otros fármacos.

^f Ketoconazol, fluconazol, itraconazol.

^g El efecto inhibitor del zumo de pomelo es muy potente; dado que también se ha descrito con preparados de marca, hay que advertir de ello a los pacientes tratados con fármacos metabolizados por el CYP3A4.

blema debe resolverse tras reducir la dosis o retirar el inhibidor. El conocimiento de estos mecanismos de toxicidad permite prever y tratar los posibles problemas que se deriven.

Bibliografía

- 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. Tesis 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.
- Anónimo. *Butll Groc* 1997; 10: 14-5.
- Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. *Drugs* 1999; 57: 31-47.
- Anónimo. *Butll Groc* 1998; 11: 17.

Novedades de la Tarjeta Amarilla: la contribución de los farmacéuticos

A finales de 1995, tras la firma de un acuerdo entre el *Servei Català de la Salut* y el Consejo de Colegios de Farmacéuticos de Cataluña, los farmacéuticos de oficina de Cataluña comenzaron a participar de manera activa en la tarjeta amarilla. Hasta diciembre de 1998 hemos recibido 966 notificaciones enviadas por farmacéuticos de oficina (37% de las de este período) que describen 1.525 efectos indeseados atribuidos a 1.116 fármacos.

Más de la mitad de las notificaciones se han originado en la provincia de Barcelona (558; 57,7%); el resto procede de Tarragona (230; 23,8%), Gerona (131; 13,5%) y Lérida (47; 4,8%). Casi todas describen reacciones leves (886; 92%) y la mayoría se recuperaron tras retirar el fármaco (783; 81%).

Las reacciones más notificadas han sido digestivas (334; 21,9%), cutáneas (312; 20,5%) y neurológicas (223; 14,6%). Los grupos terapéuti-

cos implicados con mayor frecuencia han sido analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (192; 17,2%), fármacos activos sobre el aparato cardiovascular (188; 16,8%), y antiinfecciosos y vacunas (164; 16,7%). Los fármacos objeto más frecuente de notificación han sido la combinación amoxicilina + ácido clavulánico (42 notificaciones), enalapril (26) y claritromicina (24).

Las asociaciones más notificadas han sido erupción cutánea y vómitos en pacientes tratados con amoxicilina + ácido clavulánico (8 y 7 casos, respectivamente), prurito por metamizol, y vómitos por tramadol (6 casos cada una).

La participación de los farmacéuticos de oficina permite detectar efectos indeseados que a menudo pasan desapercibidos en las consultas de atención primaria o en el hospital, y que pueden resultar especialmente interesantes con los fármacos de reciente comercialización.

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

Comité 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 0214-1930

© 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 es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones. España, 2.500 ptas. (15,02 €); extranjero 18 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.