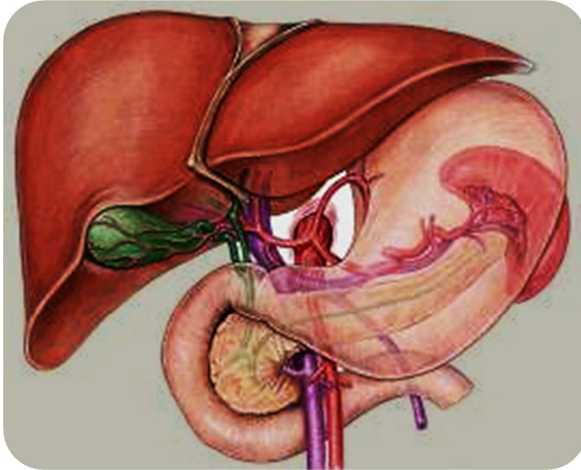


METABOLISMO DE FÁRMACOS: ENZIMAS CYP3A (SUB-FAMILIA DEL CITOCROMO P450)

INTRODUCCIÓN



Una de las sub-familias más estudiadas del *Citocromo P450* (abreviadamente CYP450) es la CYP3A (**CYP**, de **CYtochrom P**), 3 (familia), y A (indicativo de sub-familia).

Las dos enzimas esenciales de esta sub-familia (CYP3A4 e CYP3A5) tienen especificidades de sustrato tan similares que prácticamente son indistinguibles. Algunas otras

enzimas de esta sub-familia tienen una importancia residual en el metabolismo de fármacos; y algunas (vg, CYP3A7) solo se hallan presentes en el feto, pero no en los adultos).

Las enzimas de esta sub-familia (CYP3A) son las más importantes en el metabolismo oxidativo de los fármacos, tanto por su ubicuidad en el tejido intestinal y hepático, como por capacidad de oxidar una amplia variedad de estructuras químicas. De hecho, solo estas isoenzimas representan el 50% aproximadamente de la actividad enzimática asociada al Citocromo P450.

La actividad del conjunto de enzimas CYP3A varía dentro de una población, pero su distribución es continua y unimodal. Esto se justifica porque los genes implicados en su regulación son numerosos y los factores genéticos individuales juegan un papel poco trascendente.

Las interacciones farmacológicas pueden inhibir o incrementar la actividad de CYP3A por hasta 4 órdenes de magnitud (esto es, 400 veces). Sin embargo, no existe una relación lineal entre estas variaciones (y sus correspondientes alteraciones en las concentraciones sanguíneas de los medicamentos) y los efectos

terapéuticos y/o tóxicos. Sin embargo, el conocimiento de estas alteraciones en el patrón metabólico es fundamental a la hora de administrar la dosis óptima a cada paciente, circunstancia especialmente importante cuando se prescriben determinados tratamientos, tales como los inmunosupresores. Un primer ejemplo: cuando un paciente tratado con el inmunosupresor *Ciclosporina*, comienza a recibir tratamiento con el antifúngico *Ketoconazol*, las dosis de *Ciclosporina* pueden requerir una reducción de hasta un 75%, a fin de prevenir la toxicidad asociada al incremento de las concentraciones sanguíneas de *Ciclosporina*. Esta interacción es tan predecible que se llegó a usar de modo deliberado para reducir las dosis de *Ciclosporina* y su toxicidad asociada.

Un segundo ejemplo: Cuando un paciente tratado con *Ciclosporina* precisa tratamiento o profilaxis con el antibiótico tuberculostático *Rifampicina*, es necesario duplicar o triplicar las dosis de *Ciclosporina* a fin de lograr la correcta inmunosupresión.

Cuando se administran dos medicamentos a un mismo paciente, se pueden presentar dos situaciones hipotéticas:

- Uno de los fármacos se metaboliza CYP3A mediante:
 - Se inhibe el metabolismo del fármaco (vg, interacción *Ciclosporina* ↔ *Ketaconazol* comentada en el ejemplo 1).
 - Se induce el metabolismo del fármaco (vg, interacción *Ciclosporina* ↔ *Rifampicina* comentada en el ejemplo 2).
- Los dos fármacos se metabolizan a través de las isoenzimas CYP3A: esta interacción transaccional es muy compleja pues las concentraciones de cada fármaco dependerán de la extensión de su metabolismo y de las dosis pautadas. No se considera en esta revisión.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS QUE IMPLICAN INHIBICIÓN DE CYP3A

Cuando se añade al tratamiento prescrito a un paciente un medicamento que inhibe el metabolismo de otro ya pautado, las concentraciones plasmáticas del primer fármaco aumentan tras la primera o segunda dosis. La primera consecuencia previsible es la aparición de efectos adversos asociados con la mayor concentración plasmática.

Un clásico ejemplo de este tipo de interacción se manifiesta entre *Eritromicina* y fármacos tales como *nitroimidazoles antifúngicos*, *Diltiacem*, *Verapamilo* o *Toleandromicina*. Dado que uno de los efectos adversos de la *Eritromicina* es un incremento del tiempo de repolarización cardíaca, las concentraciones más elevadas de *Eritromicina* derivadas de alguna de estas interacciones pueden dar lugar a “torsade de points”* e incluso muerte súbita. Este incremento de las concentraciones se debe no solo a una disminución de la metabolización sino a la mayor *biodisponibilidad*, consecuencia de la disminución del *efecto de 1^{er} paso hepático*.

*“Torsade de points”: expresión aceptada en la literatura médica que se puede traducir como “puntas retorcidas” por la imagen de los máximos electrocardiográficos. Se trata de un tipo de taquicardia ventricular. Fue descrito en el año 1966 por el cardiólogo francés *François Dessertenne*.

Cuando se ingiere un medicamento por vía oral, las enzimas CYP3A de los enterocitos que tapizan la mucosa intestinal se exponen a la inhibición de su actividad enzimática en un grado muy superior a la inhibición causada sobre las mismas enzimas de los hepatocitos. El zumo de uva inhibe las isoenzimas CYP3A, afectando la biodisponibilidad de numerosos fármacos, pero sin modificar su vida plasmática media. Esto es, $\downarrow C_{MÁX}$, pero sin modificación de la $T_{1/2}$. No obstante la magnitud de este tipo de interacciones *fármaco ↔ alimento*, están sujetas a gran variabilidad interindividual.

Ejemplo: un único vaso (~250ml) de zumo de uva (muy común en los países anglosajones en el desayuno) inhibe la actividad enzimática de CYP3A durante 24 horas a 48 horas. Este alimento está absolutamente contraindicado en personas que toman fármacos que se metabolizan mediante las isoenzimas CYP3A; circunstancia que adquiere gran trascendencia cuando se trata de medicamentos con estrecho margen de seguridad (bajo cociente “concentraciones terapéuticas, vs, concentraciones tóxicas”). Como mecanismo subyacente a esta común interacción se ha propuesto la destrucción de las enzimas CYP3A por productos del jugo de uva.

La coadministración del “bloqueante lento de los canales del Ca^{2+} ” *Felodipino* y zumo de uva, da lugar a una \downarrow de la presión sanguínea, \uparrow de la frecuencia cardíaca

compensatoria, y mayor vasodilatación (siendo la cefalea su signo clínico); efectos que no se observan cuando *Felodipino* se toma junto con agua.

Esta interacción es menos importante cuando se usan otros “bloqueantes de los canales lentos del Ca²⁺”, tales como *Amlodipino*, *Diltiacem*, *Verapamilo*, *Nisoldipino*, *Nimodipino*, *Nitrendipino* y *Pranidina*.

Otro ejemplo importante, por la trascendencia del tratamiento inmunosupresor es la coadministración de *Ciclosporina* y zumo de uva: la concentración de *Ciclosporina* se incrementa; y, consiguientemente, los numerosos e importantes efectos tóxicos del medicamento inmunosupresor.

Este tipo de interacción (inhibición del sistema enzimático CYP3A) se aprovecha con fines terapéuticos. Por ejemplo: *Ritonavir* disminuye de manera notoria el efecto de 1^{er} paso hepático de antirretrovirales *inhibidores de la proteasa*, de tal suerte que se consiguen concentraciones plasmáticas más elevadas. Así, la asociación de los “inhibidores de la proteasa” con *Ritonavir* (otro antirretroviral) es una práctica totalmente establecida en la práctica clínica para mejorar el tratamiento farmacológico de las personas infectadas por V.I.H.

Con independencia de la sustancia (fármaco o nutriente) que inhibe las isoenzimas de la sub-familia CYP3A, la inhibición se puede prolongar entre 2 días y 3 días tras la suspensión de la situación que ha dado lugar a la interacción. Sin embargo, cuando se han destruido las enzimas CYP3A, la recuperación puede tardar más tiempo, hasta que se sintetizen “de novo” estas isoenzimas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS QUE INDUCEN ACTIVIDAD CYP3A

La *Rifampicina* y algunos antiepilépticos son potentes inductores enzimáticos de la sub-familia CYP3A del citocromo P450. La inducción enzimática que causan es tan dramática que se observan disminuciones de hasta un 95% de las concentraciones de otros fármacos metabolizados a través de ese grupo de isoenzimas. Y así, determinados fármacos pueden llegar a perder prácticamente toda su eficacia como consecuencia de esta interacción. La inducción (y la consiguiente disminución del efecto terapéutico del fármaco interactuado), así como la recuperación de la actividad enzimática tras la interrupción de la toma del agente inductor, son procesos relativamente lentos que se pueden prolongar durante

algunas semanas, hecho trascendente que ha de tenerse en consideración a la hora de reajustar la posología del fármaco. Un ejemplo clásico de este tipo de interacción es la administración de la denominada “hierba de San Juan” (un producto de fitoterapia) a pacientes tratados, bien con *Ciclosporina* (un fármaco inmunosupresor) o “inhibidores de la proteasa” (un clásico tratamiento antirretroviral contra la infección por V.I.H.).

El mecanismo de acción del inductor enzimático se ha desentrañado parcialmente:

La molécula inductora de la actividad enzimática del CYP3A se une al receptor nuclear NR1I2 (también designado como **PRX** [acrónimo de *Pregnane Receptor X*], o **SXR** [*Steroid X Receptor*]). El heterodímero formado (inductor↔NR1I2) actúa como un “factor de transcripción” interactuando con el cognado localizado en la región 5’ del gen *cyp3a4*, pero no del gen *cyp3a5*. El resultado neto es un aumento de la expresión (transcripción y traducción) del gen *cyp3a4*, sintetizándose las enzimas CYP3A4.

El mecanismo no es único para la regulación del grupo enzimático CYP3A4, dado que otros muchos genes también son regulados por heterodímeros formados por la unión de la molécula reguladora al receptor nuclear NR1I2 (también designado PRX o SXR).

Otros receptores nucleares, tales como el *Receptor Androstano* (un receptor constitutivo, es decir no inducible) desempeña una función clave en la inducción del CYP3A4 y otras enzimas del citocromo P450. La noción de los receptores PRX y el *Receptor Androstano* actúan como *quimiosensores* que facilitan la respuesta adaptativa del tejido hepático. Y este mecanismo también está involucrado en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos (**PPAR**, de: *Peroxisome Proliferator Adapted Receptors*), de los oxisteroles (Receptores X); así como de los ácidos biliares (**FXR**, de *Farnesoid X Receptors*).

POLIMORFISMO GENÉTICO EN EL METABOLISMO DE FÁRMACOS

A diferencia del CYP3A, la distribución de la actividad de otras enzimas pertenecientes al citocromo P450 en la población general es polimodal. El polimorfismo genético y sus variantes alélicas hacen factible clasificar a las

personas en dos grupos: “elevada capacidad de metabolización” y “escasa capacidad de metabolización”. Esta clasificación solo llega a ser relevante para aquellos fármacos cuya principal ruta de eliminación es la metabolización citocromo P450 mediante.

Zaragoza, a 21 de marzo de 2013

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

C/Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza
