

Sistema enzimático citocromo p450 en la farmacocinética de los antidepresivos de nueva generación y su relación con la interacción medicamentosa

Dr. Claudio García-Barriga*

* Primer Vicepresidente de la Federación Latinoamericana de Psiquiatría Biológica.
Miembro del comité de investigación de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica.
Miembro del Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología.

RESUMEN

Este trabajo aborda la importancia clínica del sistema citocromo p450 (CyP450) en sus familias, subtipos y productos genéticos del CyP4501A2, CyP4502D6, CyP-4502C9, CyP4502C19, y CyP4503A4, en la biotransformación de los antidepresivos de nueva generación, tales como: fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina, fluvoxamina, venlafaxina, mirtazapina y reboxetina. Asimismo se señala la presentación de una inhibición competitiva de las isoenzimas cuando existe administración simultánea de otros fármacos.

Palabras clave: Citocromo p450, inhibición, interacción, fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina, fluvoxamina, venlafaxina, mirtazapina, reboxetina, CyP4501A2, CyP4502D6, CyP4502C9, CyP4502C19 y CyP4503A4.

El proceso de biotransformación de un fármaco como molécula xenobiótica al organismo (farmacocinética), tiene como función transformarlo en un metabolito que sea altamente polar y por consiguiente de fácil eliminación, una vez que ha sido absorbido, distribuido y metabolizado.¹⁻³

La biotransformación puede efectuarse mediante reacciones químicas espontáneas, sin la necesidad de un catalizador, pero la gran mayoría sí lo necesitan, por medio de enzimas celulares específicas, como lo es fundamentalmente en el proceso de vida, el sistema proteínico de la familia del citocromo p450 (CYP-450) (Figura 1).⁴⁻⁷

Estas acciones metabólicas de los medicamentos como moléculas exógenas, se efectúan principalmente en el intestino y en el hígado así como, en las membranas lipófilas del retículo endoplasmático.

The cytochrome p450 enzymatic system in the pharmacokinetic of new generation antidepressants and its relationship with drug interaction

ABSTRACT

This paper approach the clinical importance of the Cytochrome p450 System (CyP4502C9, CyP4502C19, y CyP4503A4, over biotransformation of new generation antidepressants such as; fluoxetine, venlafaxine, mirtazapine y reboxetine. Also it is pointed out the presentation of a competitive inhibition of isoenzymes during simultaneous administration of other medications.

Key words: Cytochrome p450, inhibition, interaction, fluoxetine, paroxetine, citalopram, sertraline, fluvoxamine, venlafaxine, mirtazapine y reboxetine, CyP4501A2, CyP4502D6, CyP4502C9, CyP4502C9, CyP4502C19, y CyP4503A4.

Así, la hemoproteína citocromo p450 sirve como oxidasa terminal, con formas múltiples que aumentan por la administración repetida de uno o varios fármacos. Este sistema, en estudio, consta hasta este momento de aproximadamente cuarenta familias. Sin embargo, las más estudiadas y que en la actualidad nos dan bases firmes para conocer los procesos de biotransformación de las moléculas medicamentosas y su inhibición competitiva, son fundamentalmente: 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 y 3A4. Así, los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de la Serotonina (ISRS) bloquean de recaptura de serotonina, aumentando la disponibilidad de serotonina, inicialmente a la alta a nivel somatodendrítico más no así en este inicio en el axón terminal, lo que teóricamente podría explicar la presentación de síntomas secundarios no deseados, diferentes a la acción antidepresiva buscada.¹¹⁻¹⁹ Este incremento de serotonina somatodendrítica, parcialmente, como consecuencia en los autorreceptores 1A causa una desregulación a la baja, misma que desencadena en el cuerpo neuronal un impulso fundamental para la descarga de

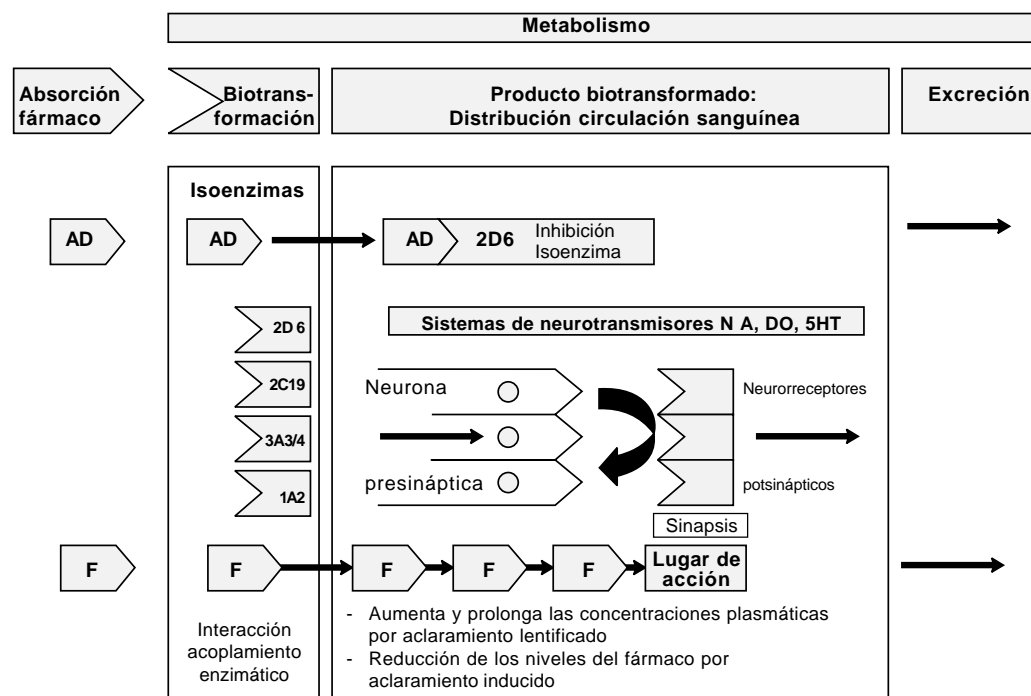


Figura 1. Interacción farmacocinética de los anti-depresivos metabolizados por el sistema enzimático P450

Dr. Claudio García Barriga

serotonina a nivel axonal. A este nivel, igualmente las bombas de recaptura están bloqueadas, aumentando en forma muy importante la disponibilidad de serotonina sináptica, actuando sobre los diferentes receptores postsinápticos como 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃ y 5HT₄.²⁰⁻²⁴

Existen al menos en este momento cuatro tipos de receptores 5HT: 1, 2, 3 y 4, existiendo diferentes tipos de clonaciones: 1A, 1B, 1C, 1D y 1E, los cuales están en actual y constante estudio.^{5-7,25-27}

Finalmente se establece, con los bloqueos de las bombas de recaptura, el incremento y disponibilidad de la serotonina tanto a nivel somatodendrítico, como a nivel de los axones terminales, desencadenando acciones específicas sobre los diferentes receptores postsinápticos o de la segunda neurona, lo que trae como consecuencia una disminución de los efectos no deseados y sí de la acción antidepresiva.²⁸⁻³²

Los ISRS no solamente tienen la acción de inhibición de la recaptura de la serotonina, cada uno de ellos posee diferencias significativas en sus características farmacológicas secundarias, que tienen que ver con el bloqueo de la recaptura de la noradrenalina, con el bloqueo de la recaptura de la serotonina, de acciones serotoninérgicas 2C, muscarínicas-colinérgicas, de interacción con los receptores sigma, con la inhibición de la enzima óxido nítrico sintetasa y la inhibición de las enzimas ya señaladas del CYP 450.⁸

Otro grupo lo forman los inhibidores selectivos de la recaptura de la noradrenalina, que además bloquean los receptores alfa 1, histamínico 1 y los

muscarínico-colinérgicos. La reboxetina es el fármaco fundamental de este grupo, siendo un tricíclico sin efectos secundarios tan intensos.³³⁻⁴⁰

Otro grupo lo constituyen los inhibidores de la recaptura de la noradrenalina y la dopamina, y el bupropión es el representante de éstos.

Otro de los grupos a tratar es el de doble acción de inhibición de la recaptura de serotonina y de noradrenalina, como lo veremos al igual que los anteriores en su metabolismo e interacción medicamentosa de la venlafaxina y la mirtazapina, que en dosis altas llegan en ocasiones a funcionar también como inhibidores de la recaptura de la dopamina, sin llegar a tener acciones significativas sobre otros neurorreceptores, a diferencia de los antidepresivos tricíclicos. Su doble acción permite que en algunos pacientes con depresión resistente sea de elección, especialmente en aquellos que cursan con depresión-ansiedad, como en el caso de la venlafaxina, en la que a diferencia de los ISRS que tienen una ventaja terapéutica estrecha, la venlafaxina puede tener una mayor eficacia a dosis progresivas más altas.^{20,24,27,41-43}

Así como los ISRS, por su acción serotoninérgica son recomendables en depresiones con ansiedad, hay que tomar en cuenta su acción sobre neurorreceptores postsinápticos, responsables de los efectos secundarios, diferentes en cada uno de ellos, pero con semejante eficacia, siendo fundamental para éstos, como para todos los nuevos antidepresivos en general, la respuesta individual diferente en cada paciente.

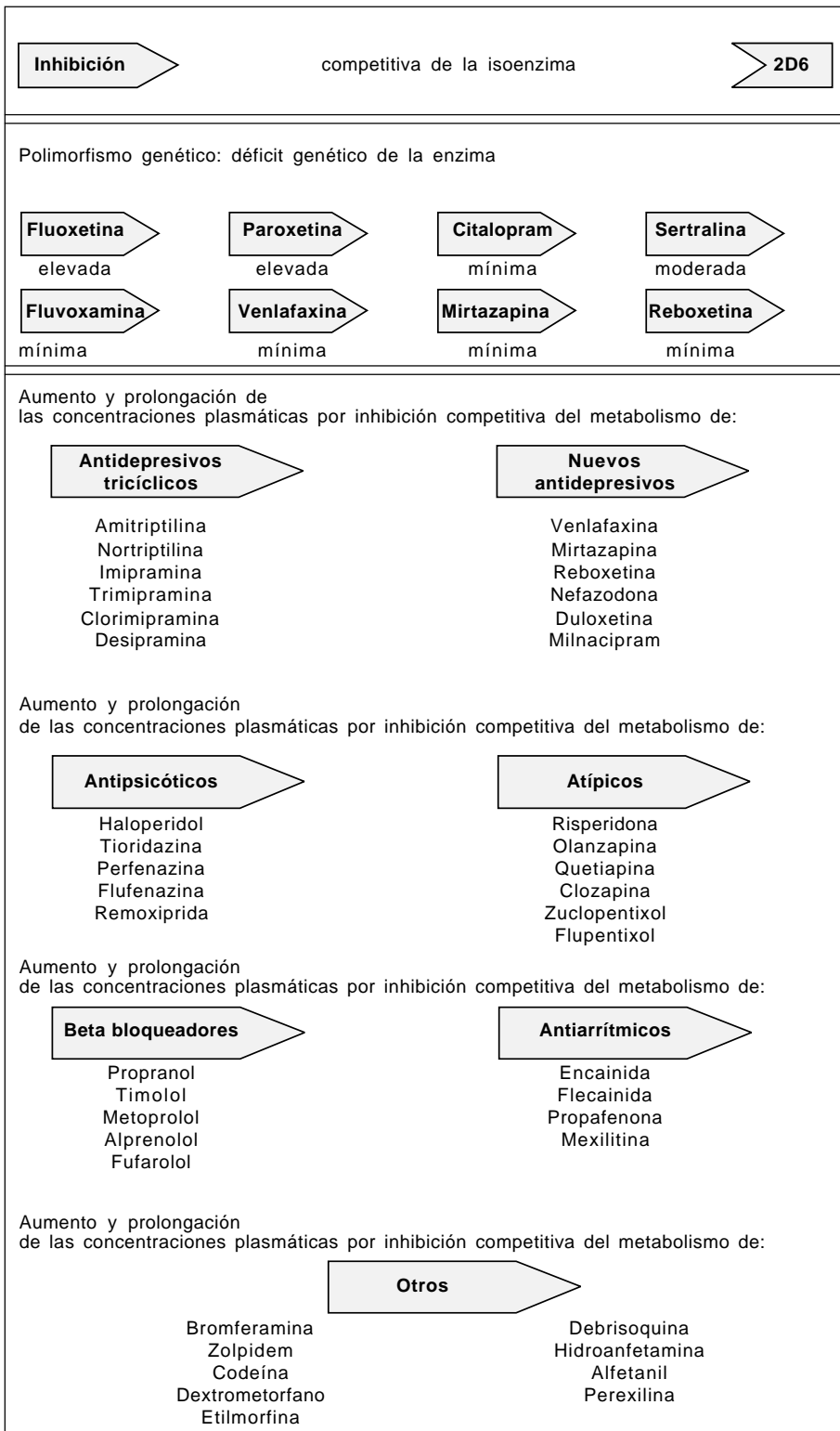


Figura 2. Inhibición competitiva de la isoenzima 2D6 por los nuevos antidepresivos y su efecto sobre las concentraciones plasmáticas de distintos fármacos.

Dr. Claudio García Barriga

La reboxetina por su acción selectiva sobre la inhibición de la recaptura de la noradrenalina es recomendable en pacientes con depresiones inhibidas, apáticos, indiferentes, con alteraciones cognitivas, que se quejan de fatiga facial, con problemas de atención, de memoria. Finalmente, respecto al bu-

propión, como prototipo de inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina, se recomienda en pacientes con depresiones inhibidas, ya que ejerce cierta acción estimulante, no dejando a un lado, de ninguna manera, el que cada paciente con una depresión determinada, responda diferente

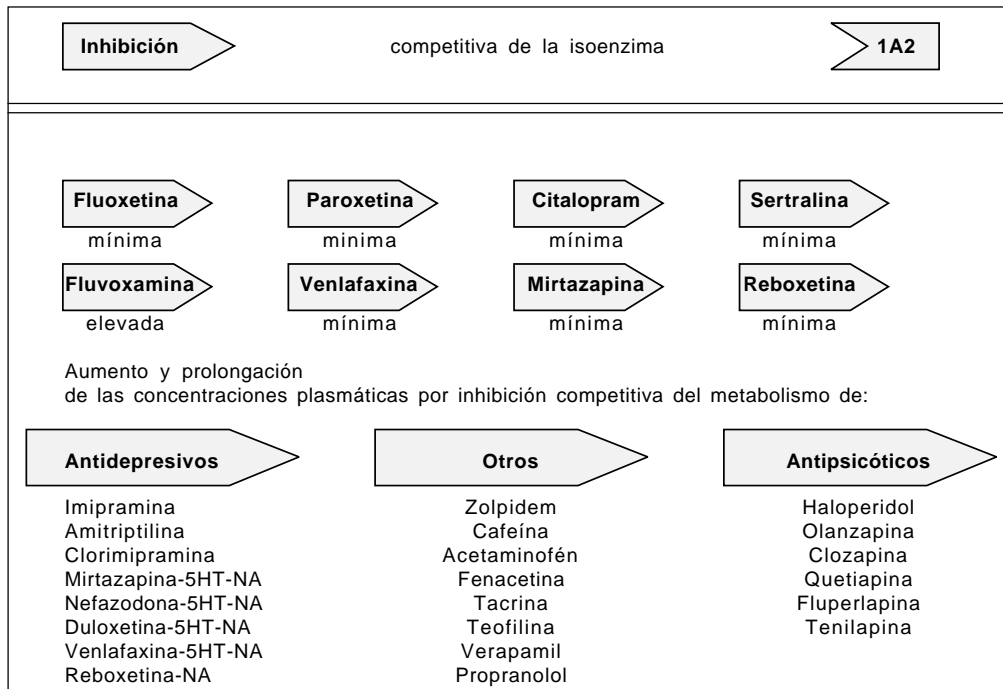


Figura 3. Efecto de la inhibición competitiva de la isoenzima 1A2 en el metabolismo de antidepresivos, antipsicóticos y otros.

Dr. Claudio García Barriga

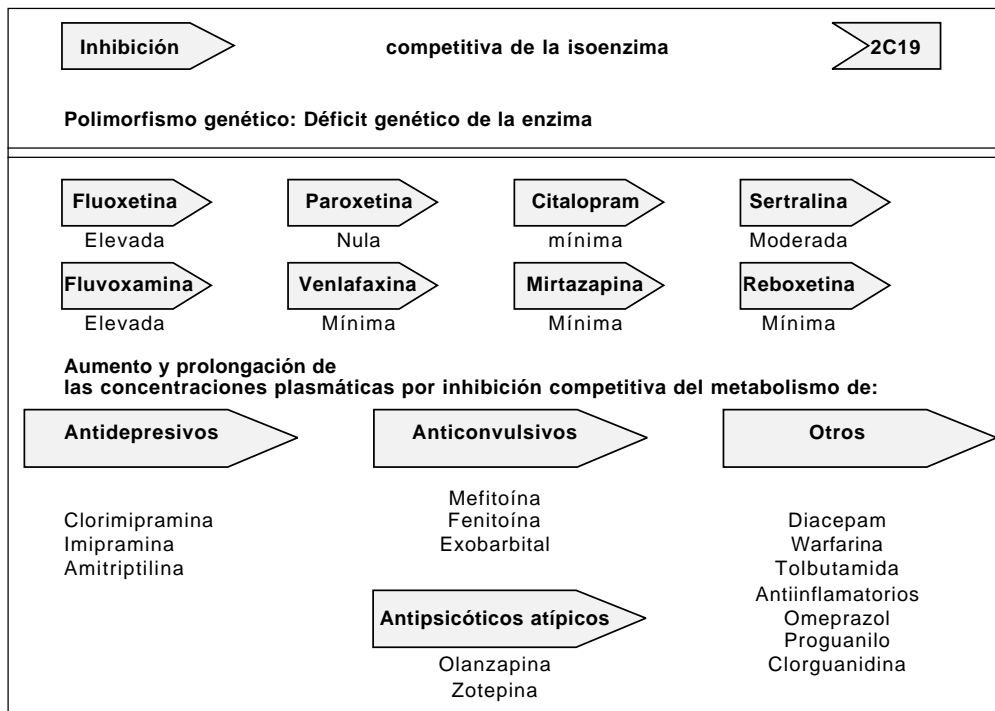


Figura 4. Inhibición competitiva de la isoenzima 2C19 por los nuevos antidepresivos y su efecto sobre las concentraciones plasmáticas de diversos fármacos.

ante un antidepresivo, lo cual nos da la oportunidad de utilizar la gran variedad de antidepresivos de nueva generación que tenemos a nuestra disposición.

Las figuras 2 a 5 son una guía farmacológico-clínica para el uso adecuado de los nuevos antidepresivos y su coadministración con otros agentes farmacológicos. Se señala en ellas la elevada, mo-

derada, mínima o ninguna apetencia de los nuevos antidepresivos, por una o más determinadas isoenzimas, para lograr su biotransformación y al usarla inhibe su acción sobre otro u otros fármacos coadministrados simultáneamente, por lo cual no tendrán la biotransformación adecuada para su eliminación, permaneciendo sus niveles sanguíneos en concentraciones más altas que las

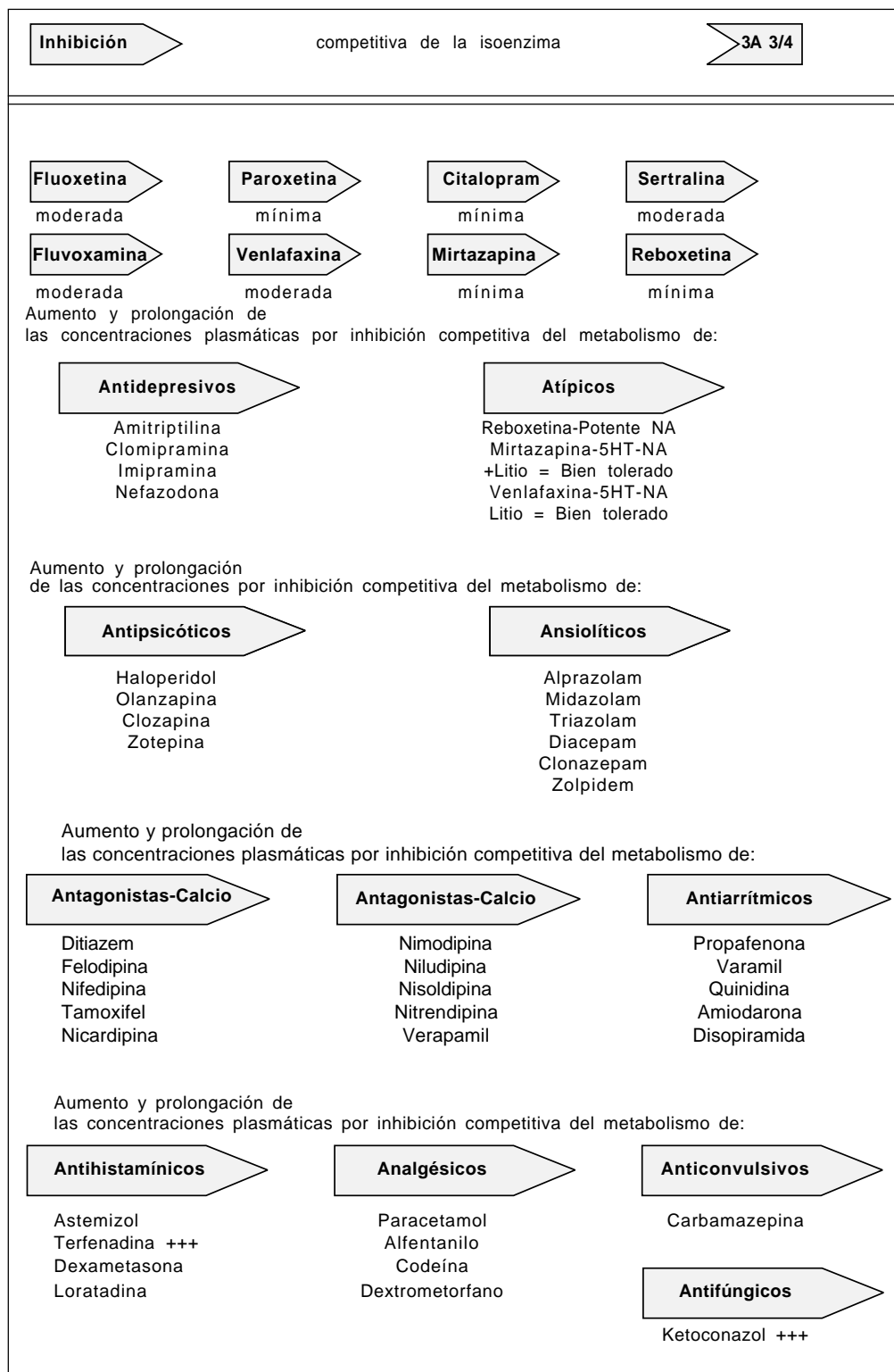


Figura 5. Inhibición competitiva de la isoenzima 3A3/4 por los nuevos antidepresivos y su efecto sobre las concentraciones plasmáticas de diversos fármacos.

Dr. Claudio García Barriga

que son de esperarse, llegando a niveles graves de toxicidad, lo cual hace necesario un reajuste de sus dosis. De la misma manera sucede en el sentido contrario.

La cuidadosa consideración y la actualización constante del clínico en este nuevo conocimiento

contribuirá, sin lugar a dudas, para optimizar la precisión terapéutica tan necesaria hoy en día.

REFERENCIAS

1. Guengerich FP Cytochrome P 450 enzymes. Am Sci 1993; 81; 440-7.

2. Badawi AF. Cytochrome P450 and acetyltransferase expression as biomarkers. *Prog Clin Biol Res* 1996; 395: 109-40. National Center for Toxicological Research. Jefferson, AR 72079 USA.
3. Munro AW. Bacterial Cytochromes P450. *Mol Microbiol.* 1996; 20(6); 1115-25. Div. Biochemistry and Molecular Biol. Institute of Biological and Life Sciences. U. of Glasgow. UK.
4. Brosen K. Isoenzyme specific drug oxidation, genetic polymorphism and drug-drug interaction. *Nord Psychia* 1993; 47(Suppl 30) 21-6.
5. Goldberg RJ. The P450 system. *Arch Fam Med* 1996; 5(7); 406-12; Dep. of Medicine Brown U. Providence, RI. USA.
6. Coutts. Involvement of CYP 2D6, CYP 3A4 and other cytochrome isozymes in N-dealkylation reactions. *J Pharmacol Tox Meth.* Aug; 1994; 31(4) 177-86. University of Alberta, Canada.
7. Preskorn. Inhibition of hepatic P450 isoenzymes by serotonin selective reuptake inhibitors: in vitro and in vivo findings and their implications for patient care. *Psychopharmacol-Bull.* 1994; 30(2); 251-9.
8. Nemeroff Ch. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996; 153(3): 311-20.
9. Batt AM. Drug metabolizing enzymes related to laboratory medicine: cytochromes and UPD glucuronosyltransferases. *Clin Clin-Acta.* 1994; 226(2); 171-90. Centre du Medicament. Nancy, France.
10. Brooen K. Fluoxetine and norfluoxetine are potent inhibitors of P 450 2D6. *Br Clin Pharmacol* 1991; 32: 136-7.
11. García-Barriga C. A Doble-blind, comparative study of paroxetine and fluoxetine in outpatients with depression. *The British Journal of Clinical Research.* 1997; Brookwood Medical Publications. Richmond, Surrey UK.
12. Boyer WF. Conclusions. *J Clin Psychiatry* 1992; 52: 67-8.
13. Shrivastava RK. Efficacy trial: paroxetine and fluoxetine in depression. Presented at 146th annual meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, USA. 1993.
14. Nutt D. Extending the Spectrum of Depression and Anxiety Disorders. U Bristol. UK. XXII CINP Congress, Brussels, July 2000: 9-13.
15. Ballenger J. Depression and anxiety spectrum. 2000. Idem.
16. Neurobiology of depression and anxiety. *Nutt D* 2000. Idem
17. Kutcher S. Antidepressants and depression. Dalhousie. University. Halifax. N Scotia Canada. 2000. Idem.
18. Mallick R. An analysis of depression-free days and remission associated with venlafaxine compared with ssris and placebo in the treatment of mayor depressive disorder. Radnor PA USA. 2000.
19. Versiani M. Reboxetine is effective and well tolerated Federal Univer Rio de Janeiro, Brasil. 2000.
20. Ker-Correa F. A double-blind study of efficacy and tolerability of venlafaxine and clorimipramine in outpatients with mayor depression. UNESP. Botucatu. SP. Brasil. 2000.
21. Liston HL. Time course of enzyme inhibition of fluoxetine vs. sertraline vs. paroxetine. Med Uni of South Carolina. Charleston SC. 2000.
22. Palova E. Efficacy and tolerability of fluvoxamine in outpatients with mayor depression. University of PJS Kosice. Slovakia. 2000.
23. Dong J. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. Mc. Gill University Montreal. Quebec, Canada. 2000.
24. Nalepa I. Effects of repeated treatment with venlafaxine on alpha 1 adrenergic receptors subtypes. Vanderbilt Univer. Nashville TN, USA. 2000.
25. Baca E. Sertraline vs. imipramine in non melancholic depression. Clínica Puerta de Hierro. Madrid, España. 2000.
26. Ucha R. Revoxetine against imipramine in the treatment of mayor depression. Secretary Science-Technology. Dep. Neuropsychopharmacology Argentina. 2000.
27. Schatzberg. Antidepressant early response and remission of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients. Stanford University. Stanford CA, USA.
28. Schutte. Mirtazapine has similar long term efficacy and tolerability to citalopram and faster onset of action in the treatment of mayor depression. Gotenborg. University. Molndal Hospital. Sweden. 2000.
29. Zdanowicz N. Antidepressant drugs and sexuality. Universite Catholique de Louvain Belgium. 2000.
30. Marazziti D. Alpha 2-adrenoreceptors in mayor depression. University of Pisa. Pisa Itali: 2000.
31. Fountoulakis KN. The combined use of biological markers and psychophysiological methods in the study of clinical subtypes of mayor depression. University of Thessaloniki. Greece. 2000.
32. Panday GN. Increased expression of serotonin 2 A receptors in the postmortem brain of suicide victims. University of Illinois, USA. 2000.
33. Wade AG. Prevention of depression recurrence with citalopram. *Comm. Pharma. Ser.* Glasgow, UK. 2000.
34. Dodd S. Metabolism of enantiomers of mirtazapine by combinant hemacytochrome P 450 enzymes and human liver microsomes. Univer of S Carolina Charleston SC, USA. 2000.
35. Blier P. SSRI plus 5 HT 2A antagonism compared to SSRI alone produces inverse effects on the firing activity of noradrenergic neurons. Mac. Gill. U. Montreal Canada. 2000.
36. Tecco J. Citalopram in elderly depressed patients. Hospital Universitaire. Brugmann Brussels. Belgium. 2000.
37. Stein DJ. Ability of paroxetine to prevent relapse and recurrence in depression and anxiety disorders. University of Stellenbosh, South Africa. 2000.
38. Smith WT. Extended low dose clonazepam cotherapy of fluoxetine in the treatment of depressed outpatients. Summit Research Network. Portland. OR. USA. 2000.
39. Schuler P. The tolerability profile of reboxetine a selective noradrenergic antidepressant. Gabersee. Wasseburg. Germany. 2000.
40. Fava M. Switching fluoxetine to reboxetine. Massachusetts General Hospital, Boston USA. 2000.
41. Timotijevic I. Open follow up study of efficacy and tolerance of mirtazapine. Institute of Mental Health. Belgrade. Yugoelavia. 2000.
42. Stahl S. Update on reboxetine clinical development. PH. Upjohn. Peapack. New Jersey, USA. 2000.
43. Entsuah. A pooled analysis comparing the efficacy of venlafaxine and SSRI in outpatients with mayor depressive disorder. Wyet Ayerst Research. Radnor. PA. USA. 2000.

Recibido: mayo 30, 2001.
Aceptado: julio 24, 2001.