

Palabras clave

Farmacogenética, farmacodinamia, farmacocinética, interacciones farmacológicas, biodisponibilidad.

Abreviaturas utilizadas

ABC: *ATP binding cassette*
ADN: ácido desoxiribonucleico
ARA: antagonistas de receptores AT1
AT1: receptor tipo 1 de angiotensina II.
AUC: *area under curve* – Área bajo la curva
CYP: citocromo P450
ECA: enzima convertidora de angiotensina.
iECA: inhibidores de la ECA
P-gp: glicoproteína P
SLC: *solute carriers* – transportadores solubles
SNP: *single nucleotide polymorphism* – polimorfismo de nucleótido único

Síntesis Inicial

Solo una mínima proporción de los fármacos administrados llegan a su sitio de acción (biofase). El logro de concentraciones plasmáticas adecuadas y estables, es crucial para garantizar eficacia y seguridad.

El pasaje de membrana y la biotransformación son fundamentales en los procesos farmacocinéticos. En muchas ocasiones requieren de transportadores presentes en intestino, hígado, riñón, etc. que regulan la interacción droga-enzima metabolizante.

Polimorfismos genéticos son responsables no solo de mecanismos de hipertensión arterial sino también de la función de procesos de biotransformación y de diferencias en los efectos farmacológicos entre individuos.

Si bien actualmente la evidencia no es concluyente es esperable que en un futuro puedan utilizarse marcadores de esos genotipos en la orientación y predicción de la respuesta farmacológica.

El conocimiento de los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los fármacos antihipertensivos es esencial para su correcta administración. El logro de concentraciones plasmáticas adecuadas y estables en el tiempo, así como su eficacia, seguridad, manejo de interacciones, etc. solo será posible si comprendemos aquellos parámetros relacionados con la farmacocinética: capacidad y velocidad de absorción, factores que influyen en la misma, biodisponibilidad, unión con proteínas plasmáticas, volumen de distribución, mecanismos hepáticos o renales de metabolismo y eliminación, etc., como con la farmacodinamia: mecanismo de acción molecular, cinética de la interacción con el receptor, así como las consideraciones cuantitativas relacionadas con estos fenómenos.

Muchos de estos conceptos se aplican habitualmente solo en situaciones especiales; por ejemplo si administramos un fármaco hidrosoluble inferiremos su eliminación por orina y deberemos tener precauciones al indicarlo en individuos con insuficiencia renal. Una adecuada administración (en dosis, momentos y circunstancias e intervalos) facilitará una concentración plasmática estable, con buena relación entre picos y valles lo que asegurará eficacia.

No es objetivo del capítulo una descripción de estos procesos, sobre los cuales se han realizado profundas revisiones, algunas citadas en la bibliografía, sino presentar algunos aspectos novedosos que ejemplifiquen, con un sentido eminentemente práctico, la aplicación de los aspectos de farmacología básica que la farmacogenética ha comenzado a reformular.

FARMACOGENÉTICA

La revolución en el campo de la genética cambiará nuestra forma de seleccionar los tratamientos antihipertensivos y la manera de manejar a nuestros pacientes. Esto se manifestará tanto en lo que respecta al desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, como el ARN de interferencia (*small interfering RNAs* –*siRNA*–) o los oligonucleótidos (*antisense oligonucleotides* –*ANOs*–), antisentido o antisense, así como a la identificación de individuos que respondan en forma diferente a los fármacos a dosis usuales. En este sentido la farmacogenética permitirá que en el futuro se realicen estudios de tipificación de individuos “respondedores” rápidos o lentos, antes de administrar determinados fármacos. Un ejemplo esto es el hecho que aquellos “metabolizadores lentos” de debrisoquina, también presentaban un aumento del tiempo de eliminación de algunos betabloqueantes, al compartir las mismas enzimas metabolizantes.

Otras expectativas de los estudios genéticos incluye: la clasificación de enfermedades basadas en el mecanismo molecular y no solo en el fenotipo, el desarrollo de fármacos a partir del entendimiento de la patogenia, y el análisis del riesgo genético de desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones de modo de comenzar intervenciones más tempranamente.

No obstante, si bien existe optimismo respecto del potencial clínico de la farmacogenética antihipertensiva, casi todos concuerdan que, a la fecha, los resultados son contradictorios e insuficientes como para generalizarlos y trasladarlos a la práctica clínica. La hipertensión esencial representa una compleja interacción entre el medio ambiente y la herencia. (fig. 110-1).

Dado un par de individuos comparables, el 99.9% de las posiciones de los oligonucleótidos que componen sus ADNs son idénticas, y solamente el 0,1% restante establece la diferencia, variabilidad o *polimorfismo genético*. El 90% de estos polimorfismos se deben a SNP. Estos SNP son variantes de la secuencia del ADN que posiblemente resulten de errores en la replicación, en la cual un nucleótido es sustituido por otro del mismo grupo, típicamente una purina por otra o entre pirimidinas. Debido a su distribución irregular a lo largo de todo el genoma, su gran número, su estabilidad y su fácil detección con técnicas automatizadas, son excelentes marcadores genéticos y ha sido posible construir “mapas de alta densidad de SNPs” de todo el genoma humano. Por lo tanto, los alelos de una variedad de loci diferentes probablemente contribuyan a definir las características definitivas de la enfermedad, pero debe tenerse en cuenta que estas múltiples combinaciones pueden variar de persona en persona.

Esta variabilidad determina dos problemas médicos críticos: la distinta predisposición de los individuos a padecer enfermedades y la respuesta heterogénea a los medicamentos, tanto en eficacia como en seguridad. De ahí que el estudio del polimorfismo genético sea uno de los temas centrales de la investigación actual.

El manejo tradicional de la hipertensión ha consistido en la aplicación del método de “ensayo y error”, en donde los

pacientes eran inicialmente medicados y, de no obtener una eficacia terapéutica, se planteaba la rotación o el agregado de otro fármaco. Salvo algunos conceptos, como “renina alta” o “renina baja” los pacientes hipertensos responden adecuadamente “como grupo” a la mayoría de los tratamientos. Sin embargo, la respuesta individual es ampliamente variable y plantea el agregado de múltiples fármacos para optimizar las cifras de presión arterial. La correcta evaluación clínica y de laboratorio permite inferir en algunas oportunidades la respuesta. La potencialidad de la farmacogenómica como herramienta reside en su capacidad para predecir la respuesta de un paciente a un fármaco disponible, previamente a su administración, con lo que probablemente se logre normalizar la presión arterial con menos fármacos e incluso con una dosis adecuada de la monodroga “correcta”. Este enfoque racional significa realizar una predicción individualizada basada en las variantes genéticas de SNP.

Los mecanismos por los cuales estas variantes de SNP determinan el efecto de una droga pueden ser farmacocinéticos y farmacodinámicos (fig. 110-2).

FARMACOCINÉTICA

La proporción de la droga administrada que se une finalmente al receptor es una ínfima proporción de la administrada, de modo que el conocimiento de los procesos cinéticos son esenciales pues van a determinar finalmente la dosis, la vía de administración, el comienzo y duración de acción, la frecuencia de administración, y con frecuencia la toxicidad e interacciones.

Transportadores de membrana

El pasaje de membranas es un elemento esencial en todos los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Un fármaco puede pasar las membranas biológicas por simple difusión, pero en muchos casos están involucradas proteínas de transporte que permiten, con o sin requerimientos de energía (transporte activo o facilitado, respectivamente), el pasaje de fármacos a través de membranas. Estos transportadores, localizados en el epitelio intestinal, renal o hepático, tienen la función de absorción, distribución y eliminación de fármacos, y actúan en concordancia con las enzimas que los metabolizan, regulando la disponibilidad del fármaco a las mismas (figs. 110-3 y 4). Dado su rol en la homeostasis, cerca de 2000 genes del genoma humano codifican transportadores o proteínas relacionadas.

Estas proteínas involucradas en el transporte de fármacos, (que son más la regla que la excepción) básicamente son de dos superfamilias: las ABC y las SLC. Las ABC requieren transporte activo y son ejemplos de esta superfamilia de transportadores la Glicoproteína P (P-gp/ABCB1) y la proteína asociada a resistencia de múltiples drogas (MRPs/ABCCs). Por su parte dentro de la superfamilia de SLC hay ejemplos de transporte facilitado y activo y están presentes en múltiples procesos de absorción y distribución de drogas,

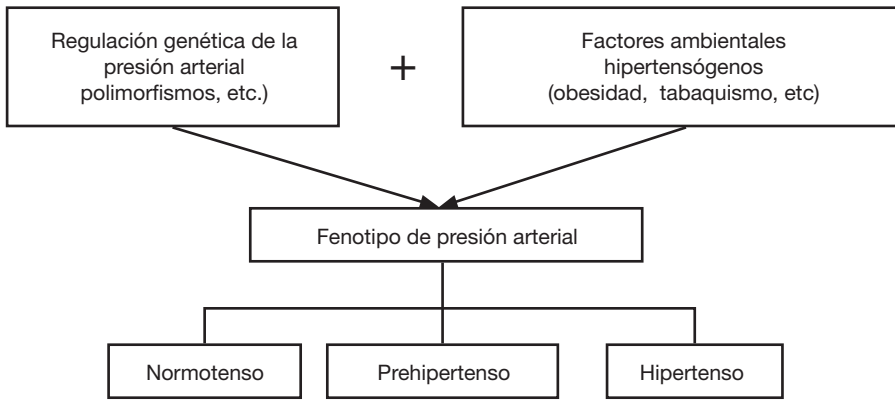


Figura 110-1. Sobre un valor de presión arterial “preestablecido” genéticamente por la función de los distintos mecanismos subyacentes se agregan los efectos aditivos de factores ambientales que determinan el fenotipo final.

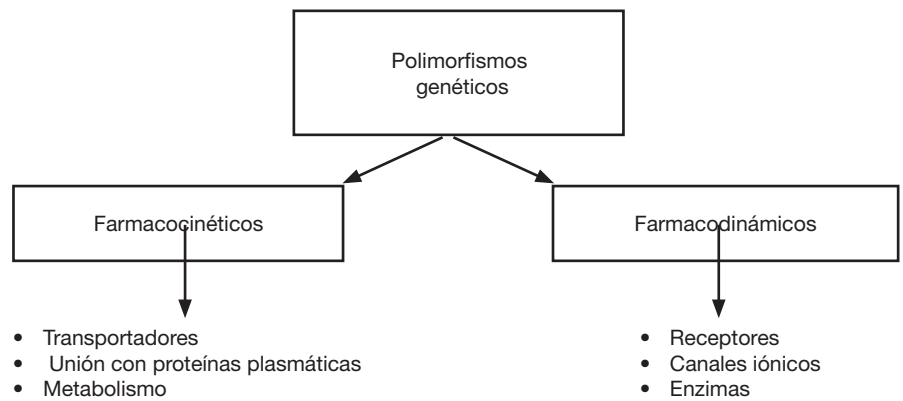


Figura 110-2. Algunas de las variables capaces de ser afectadas por los polimorfismos genéticos.

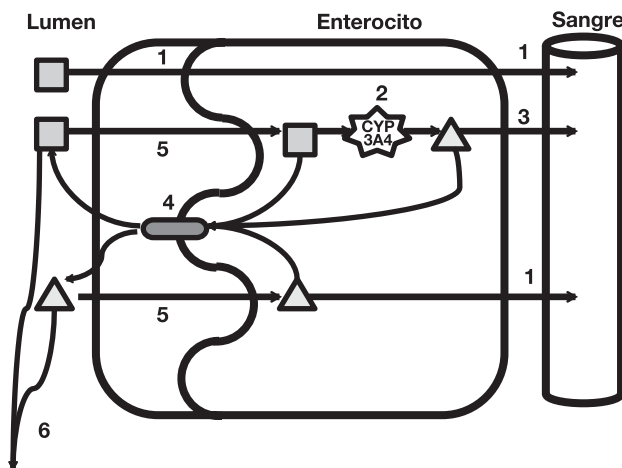


Figura 110-3. Un fármaco puede absorberse por simple difusión o difusión facilitada desde la luz al enterocito y desde allí a la sangre (1) o bien metabolizarse espacialmente por CYP3A4 (2). El metabolito (muchas veces el componente activo de las prodrogas) puede absorberse (3) o ser secretado hacia la luz intestinal por transportadores especialmente la P-gp al igual que el fármaco (4) de modo de se forma un verdadero “circuito entero-entérico” (5) lo que afecta la biodisponibilidad de los fármacos. Parte estos y sus metabolitos pueden excretarse en heces (6).

La inhibición de la P-gp por algunos fármacos como el verapamilo o la quinidina, pueden aumentar la biodisponibilidad de fármacos sustratos del transportador como la digoxina. La expresión de este último también puede afectarse por polimorfismos. En el esquema de la figura 3 y 4 los cuadrados indican los fármacos, los triángulos, metabolitos de fase 1, los triángulos con la letra C, metabolitos conjugados, los ovalos, transportadores y las estrellas las reacciones de biotransformación.

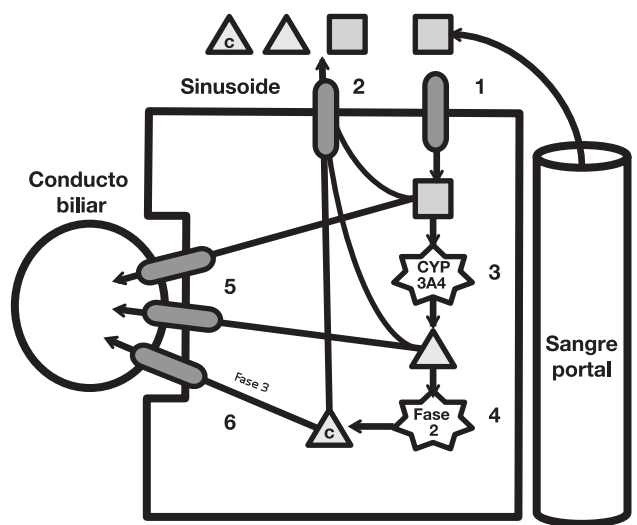


Figura 110-4. En el hepatocito múltiples transportadores del tipo ATP son responsables de la captación de sustancias endógenas y fármacos y de su secreción a sangre y vía biliar donde pueden realizar el circuito enterohepático.

Los fármacos pueden luego ser absorbidos entrar en el hepatocito utilizando transportadores (1) pasar a la circulación sistémica (2) o ser metabolizados en la fase 1 fundamentalmente por un CYP (3) y/o por conjugación en fase 2 (4) Para la secreción biliar de los fármacos y sus metabolitos también son responsables transportadores (5). Diversos transportadores son responsables de la llamada “reacciones de fase 3” y permiten la eliminación de diversos fármacos a la bilis (6).

siendo ejemplos los transportadores de serotonina y dopamina.

Algunos ejemplos señalarán la importancia de procesos que involucran a estos transportadores. Algunos ARA como el telmisartan y, en menor medida, la prodroga candesartan-cilexetil, utilizan la P-gp como transportador y lo inhiben, lo que puede disminuir la absorción de otros fármacos que lo utilizan como la digoxina, lo que es una interacción importante. También se ha demostrado que el verapamilo presenta mayor aclaramiento hepático en mujeres que en hombres y aparentemente se debería a una mayor actividad en el sexo femenino de la P-gp, que permite mayores concentraciones intrahepáticas de verapamilo y por ende mayores oportunidades de ser metabolizado por el citocromo CYP3A4.

Biotransformación hepática

Los fármacos pueden ser eliminados por vía urinaria si son hidrosolubles, o bien biotransformarse en compuestos hidrosolubles por diversas fases de metabolismo.

La primera etapa (fase 1) involucra a los CYP del retículo sarcoplasmático de hepatocitos (y en menor medida en otros tejidos), de la que existen múltiples tipos y subtipos. Este tipo de reacciones (hidroxilación, reducción, metilación, hidrólisis, etc.), llevan a metabolitos inactivos, activos o en algunos casos con una actividad cualitativamente diferente a la del compuesto original. Es importante el hecho que los citocromos tienen especificidad por los sustratos (los fármacos) y pueden ser influenciados por los mismos sufriendo inducción o inhibición, lo que es sitio importante de interacciones. Muchos loci de importancia en los que se producen polimorfismos genéticos, son justamente enzimas de esta familia de CYP.

La fase 2 por su parte involucra reacciones sintéticas de conjugación como acetilación, glucuronidación o formación de complejos con glutatión. Sigue en general a la fase I y conduce casi siempre a la inactivación de fármacos y a aumentar la carga para favorecer la eliminación renal.

Se ha descrito una fase 3, que involucra a transportadores del tipo ABC, que permiten la eliminación de fármacos y compuestos endógenos a la vía biliar (fig. 110-4)

La mayoría de los iECA son prodrogas, de modo que se administran como compuestos inactivos y son convertidos rápidamente en el intestino o hígado a metabolitos activos por reacciones de fase 1. Por ejemplo el enalapril es activo solo al esterificarse y transformarse en enalaprilat (que es la forma de administración endovenosa del fármaco). El lisinopril es el único ejemplo de iECA activo, que es eliminado completamente por vía renal.

Varios fármacos antihipertensivos (bloqueantes cálcicos, betabloqueantes y ARA) se metabolizan por diversas isoformas de CYP. Eso puede explicar la variabilidad interindividual de la respuesta clínica ante la variación de las concentraciones plasmáticas por factores como la edad, el sexo, la función hepática, la presencia de polimorfismos y también explica múltiples interacciones medicamentosas entre drogas que comparten la misma vía de eliminación.

Excepto el sotalol y el atenolol, que son fármacos hidrosolubles, todos los betabloqueantes se metabolizan por la vía de citocromos, especialmente el CYP2D6, aunque también el 2C9 y 3A4. El uso de inhibidores del CYP3A4 como la fluoxetina, el ritonavir y la cimetidina son capaces, por ejemplo, de aumentar las concentraciones plasmáticas del metoprolol o el propranolol. También se ha demostrado que los pacientes "metabolizadores lentos" con menor actividad del CYP2D6 tenían mayores efectos colaterales y mejores resultados clínicos cuando se trataban con betabloqueantes como el metoprolol y que el tratamiento con carvedilol resultaba en mayores concentraciones plasmáticas. Fármacos con eliminación dual, urinaria y por metabolismo, como el nebivolol no sufren grandes cambios al aumentar la eliminación urinaria. Particularmente para este CYP2D6 se han descritos numerosos polimorfismos inactivadores (pérdidas de función como el truncamiento prematuro) o activadores (ganancia de funciones como la duplicación en tándem).

El losartan tiene actividad intrínseca por lo que no es propiamente una prodroga; sin embargo es carboxilado por CYP2C9 generando un metabolito activo, el E-3174, con mayor afinidad por el receptor AT1 y con mayor vida media que su precursor (2,5 vs. 6-9 hs, respectivamente). Esto puede justificar la necesidad de la administración en 1 o 2 tomas diarias del losartan. Además, potencialmente esta biotransformación puede ser afectada por polimorfismos y por interacciones de fármacos que inhiban la CYP2C9 como el fluconazol o algunos antidepresivos del tipo paroxetina o fluoxetina, lo que podría en teoría aumentar la relación AUC losartan/AUC E-3174, aunque no se han confirmado aún significancia clínica en hipertensos.

Un capítulo importante es la inhibición del CYP3A4 y de la P-gp por el jugo de pomelo. Estas enzimas y transportadores son responsables del metabolismo presistémico, y por lo tanto, aquellos fármacos que poseen una baja biodisponibilidad, pueden incrementar en forma significativa la misma y por ende la toxicidad. Son ejemplos claros estatinas como la atorvastatina y la simvastatina (no así la rosuvastatina o fluvastatina), la nifedipina, felodipina, verapamilo (no así la amlodipina), la amiodarona, y como se mencionó el losartan aunque con una disminución de los efectos, por disminución de su metabolito activo.

FARMACODINAMIA

Si bien el foco inicial de la farmacogenética se basó en las vías metabólicas el enfoque actual está más relacionado con las variaciones en la eficacia farmacológica. No obstante las respuestas a las drogas probablemente reflejen la influencia de numerosos factores, tanto hereditarios como ambientales, antes que el efecto de una enzima. Es más, el ejemplo de los betabloqueantes revela que, si bien estos fármacos pueden diferir en sus propiedades farmacocinéticas (en especial la $t_{1/2}$ plasmática), los miembros de una misma clase de drogas antihipertensivas se distinguen muy poco en su capacidad de disminuir la presión arterial cuando se los administra en dosis convencionales. Con las dosis más altas, las curvas

dosis-respuesta se hacen más aplanadas y la eficacia máxima es similar para las drogas del grupo. En este aspecto, la concentración plasmática de una droga puede no correlacionarse con su eficacia. Dicho de otro modo, la respuesta a un fármaco es en parte atribuible a eventos que ocurren luego de la llegada del fármaco a la biofase.

Por este motivo, las investigaciones actuales de los factores de predicción genéticos de eficacia farmacológica se centran en los efectos farmacodinámicos y los loci candidatos. De esta forma algunos polimorfismos responsables de formas severas de hipo o hipertensión pueden estar involucrados en la población general. Como ejemplos, podemos mencionar: el gen de la sintetasa de aldosterona, que puede ser responsable de una causa mayor de hipertensión secundaria (exceso de aldosterona) pero puede contribuir a la resistencia en algunos pacientes con hipertensión esencial, o también las mutaciones que aumentan la actividad de los canales de sodio del tubo contorneado distal. Esta última entidad como causa monogénica de hipertensión es rara y constituye el síndrome de Liddle (que se presenta como volumen dependiente, y con baja renina y aldosterona). Sin embargo en grupos seleccionados de hipertensión refractaria, la actividad de estos canales puede verse aumentada y estos pacientes responden bien al amiloride.

Actualmente hay tres áreas de interés en la evaluación de polimorfismo, como son: la hipertensión sensible a la sal (mayor incidencia de sal sensibilidad en polimorfismos de la ECA, entre otros), la predicción de la respuesta a los diuréticos tiazídicos (en lo relacionado a la actividad del co-transporte Na⁺/H⁺) y la prevención del daño orgánico en las fases avanzadas de la hipertensión (por ejemplo la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda con ARA puede estar relacionada con polimorfismos en el gen del angiotensinógeno).

Varios ejemplos de polimorfismos fueron estudiados en poblaciones de pacientes, y quizás posean importancia clínica:

- la inserción o delección del gen que codifica la ECA ya mencionados
- polimorfismos relacionados con el angiotensinógeno y el receptor AT1 de angiotensina II como factores de predicción de la regresión de la masa ventricular izquierda con los bloqueantes del receptor tipo I para la angiotensina II.
- el polimorfismo Met235Thr del angiotensinógeno. Por ejemplo, se ha demostrado mayor disminución de la presión arterial diastólica con irbesartán en pacientes que po-

seían el genotipo I/I de ECA. Tal asociación no se observó con el atenolol.

- polimorfismos del receptor en el receptor beta adrenérgico y en los eventos celulares que siguen a su estimulación (como la subunidad beta3 de la proteína G). Se ha demostrado que hay una asociación entre la respuesta hipotensiva en mujeres con el genotipo CC, aunque no en varones.

CONCLUSIONES

Una combinación de factores hereditarios y ambientales, condicionan el desarrollo de la hipertensión arterial. Las variantes genéticas pueden constituir nuevos biomarcadores, y presenta un enorme potencial. Sin embargo no hay hasta el momento evidencias de que esta información sea reproducible y aporte un valor agregado a la determinación de la conducta clínica, del pronóstico y que sea costo-efectiva. Tampoco está exenta de problemas éticos, legales y de costo beneficio que deberán ser considerados en el futuro.

Bibliografía sugerida

1. Arnett DA, Claas SA, Glasser SP. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vasc Pharmacol* 2006;44:107-118.
2. Delles C, Padmanabhan S Genetics and Hypertension: Is It Time to Change My Practice? *Canadian Journal of Cardiology* 2012; 28: 296-304.
3. Ferrari RM Farmacogenética y farmacogenómica en hipertensión arterial: perspectivas terapéuticas y nuevas fronteras *Farmacología Cardiovascular* 2010; 9:17-22.
4. Hiltunen TP, Kontula K Clinical and molecular approaches to individualize antihypertensive drug therapy. *Ann Med* 2012;44(Suppl 1):S23-S29.
5. Levine WG et al. Basic Principles of Clinical Pharmacology Relevant to Cardiology. En: Frishman WH, Sonnenblick EH and Sica DA. *Cardiovascular Pharmacotherapeutics* 2ns Ed. McGraw-Hill, 2004:1-18.
6. Mannheimer B, Eliasson M Drug-drug interactions that reduce the formation of pharmacologically active metabolites: a poorly understood problem in clinical practice. *J Intern Med* 2010; 268:540-548.
7. Quintavalle M, Condorelli G, Elia L Arterial remodeling and atherosclerosis: miRNAs involvement. *Vasc Pharmacol* 2011; 55:106-110.
8. Shugarts S, Benet LZ. The Role of Transporters in the Pharmacokinetics of Orally Administered Drugs. *Pharmac Res* 2009;26:2039-2054.
9. Rodríguez Arcas MJ, García-Jiménez E, Martínez-Martínez F, Conesa-Zamora F Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos. *Farm Hosp* 2011;35(2):84-92.