



REVISIÓN

Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos

M.J. Rodríguez Arcas^a, E. García-Jiménez^a, F. Martínez-Martínez^a y P. Conesa-Zamora^{b,*}

^a Departamento de Físico Química, Grupo de investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, España

^b Grupo de investigación en Patología Molecular y Farmacogenética, Hospital Universitario Santa María del Rosell, Cartagena, España

Recibido el 6 de febrero de 2010; aceptado el 28 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 18 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Citocromo P450;
Fármacos
antihipertensivos;
Polimorfismo de
nucleótido sencillo,
SNP;
Farmacogenética;
Farmacocinética

KEYWORDS

Cytochrome P450;
Antihypertensive
drugs;

Resumen

Introducción: Los fármacos antihipertensivos son metabolizados principalmente por enzimas de la familia del citocromo P450 (CYP450). La respuesta al tratamiento antihipertensivo cuya base genética está empezando a conocerse está sujeta a diferencias interindividuales en los pacientes.

Objetivo: El objetivo de esta revisión es documentar la metabolización de los fármacos antihipertensivos por enzimas del citocromo P450 e identificar cuáles pueden ser los polimorfismos más relevantes en los genes que codifican para estas enzimas con el fin de facilitar futuros estudios sobre la farmacogenética de la hipertensión.

Métodos: Se realizó una búsqueda por palabras clave en las bases de datos bibliográficas Pubmed, Rxlist y Medscape. Así mismo se consultaron las bases públicas de polimorfismos genéticos PharmGKB, NCBI y la página del comité para la nomenclatura de alelos del CYP450.

Resultados: Las enzimas CYP2D6, CYP2C9, CYP2D19 y CYP3A4 participan en el metabolismo de la mayoría de los fármacos antihipertensivos. Teniendo en cuenta la frecuencia alélica en la población y la variabilidad en la respuesta clínica asociada sería interesante el estudio de los siguientes alelos: CYP2D6 *2, *4, delección y duplicación; CYP2C9*2 y *3, CYP2C19 *2 y CYP3A4*1B.

Conclusiones: El estudio de polimorfismos en los genes del citocromo P450 puede contribuir a una terapia individualizada en el tratamiento antihipertensivo.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Role of CYP450 in pharmacokinetics and pharmacogenetics of antihypertensive drugs

Abstract

Introduction: Antihypertensive drugs are principally metabolised by enzymes of the P450 (CYP450) cytochrome family. Response to hypertensive treatment whose genetic basis is beginning to be known presents inter-individual differences among patients.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablo.conesa@carm.es (P. Conesa-Zamora).

Single nucleotide polymorphism, SNP;
Pharmacogenetics;
Pharmacokinetics

Objective: The aim of this review is to document the role of cytochrome enzymes P450 in the metabolising process of antihypertensive drugs, and to identify the most relevant polymorphisms in genes that code for these enzymes in order to facilitate future studies in hypertension pharmacogenetics. **Methods:** A keyword search was performed in the following literature databases: Pubmed, Rxlist and Medscape. Genetic polymorphism public databases were also consulted (PharmGKB, NCBI and the CYP450 *allele nomenclature committee web page*.

Results: Enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2D19 and CYP3A4 participate in the metabolising process of most antihypertensive drugs. Considering the allelic frequency in the population and the variability in the clinical response associated with genetic polymorphism, we find the study of the following alleles CYP2D6 *2, *4, deletion and duplication; CYP2C9*2 and *3, CYP2C19 *2 and CYP3A4*1B to be of crucial importance.

Conclusions: The study of polymorphisms in P450 cytochrome genes may contribute to an individualised therapy in the treatment against hypertension.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y un poderoso indicador de riesgo de mortalidad¹.

El control de la HTA en España ha evolucionado positivamente en los últimos años, el porcentaje de control óptimo de presión arterial (PA) en los hipertensos tratados farmacológicamente no suele superar el 30%. Asimismo, se han observado porcentajes de control inferiores a los deseados en estudios europeos y americanos². En el tratamiento farmacológico de la HTA existe pues una gran diferencia entre los beneficios esperados y los resultados conseguidos³.

Esta falta de control de la PA puede tener distintas causas y una de ellas sería la variabilidad inter-individual en la respuesta a las terapias farmacológicas antihipertensivas, en función de los distintos fenotipos metabolizadores que presentan los pacientes hipertensos⁴.

La metabolización de fármacos como los antihipertensivos se produce principalmente en el hígado a través de dos tipos de reacciones: las de fase I y las de fase II. Para que los sistemas enzimáticos de metabolización del hígado puedan actuar sobre fármacos lipófilos es necesario aumentar su polaridad a través de las reacciones de fase I. Estas reacciones suelen ser oxidaciones, reducciones o hidrólisis que introducen en la estructura un grupo reactivo que lo convierte en químicamente más polar. Las reacciones de fase II suelen actuar sobre el grupo reactivo introducido en la fase I mediante la conjugación de este con moléculas tales como el ácido glucurónico, el glutatión o aminoácidos.

Las isoenzimas del citocromo P450 están agrupadas en distintas familias y tienen como función la de catalizar, en los microsomas hepáticos, reacciones de fase I de un número importante de fármacos con estructuras químicas muy diferentes⁵.

La farmacogenética trata de identificar aquellos polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta terapéutica de los fármacos. Esta disciplina ofrece la oportunidad de, con base en el perfil genético del paciente, orientar qué terapias farmacológicas pueden ser más eficaces y con menos efectos adversos antes de ser administradas⁶. Sin embargo, para que las pruebas farmacogenéticas sean ampliamente utilizadas en la práctica clínica, deben demostrar una validez y utilidad clínica confirmadas por grupos independientes y con tamaños muestrales suficientemente grandes. La

mayoría de los factores genéticos responsables de la variabilidad a la respuesta del tratamiento farmacológico son polimorfismos de nucleótido sencillo, más comúnmente conocidos por las siglas en inglés SNP. Este tipo de polimorfismos son muy frecuentes en el genoma humano. Por esta razón existe una serie de estrategias para la identificación de aquellos SNP con implicaciones farmacogenéticas. En primer lugar estudiar aquellos SNP que estén presentes en genes que codifican para proteínas que participen en el metabolismo o sean diana de los fármacos objetos de estudio. Una vez identificados los genes de estudio se suelen seleccionar aquellos polimorfismos cuyo cambio en la secuencia de ADN comporta un cambio de aminoácido en la enzima. En este sentido, aquellos SNP en región codificante que conlleven cambios en la carga del aminoácido son especialmente interesantes. Sin embargo, siempre hay que tener en cuenta la frecuencia en nuestra población de ese SNP en concreto; pues si se trata de un SNP cuyo alelo menos frecuente es muy poco común en nuestra población de estudio (<1%) tendrá pocas repercusiones como prueba farmacogenética rutinaria a menos que el efecto de ese alelo poco común tenga efectos muy llamativos en cuanto a respuesta o a la aparición de serios efectos adversos. Las bases de datos de SNP americana⁷ o europea⁸ accesibles gratuitamente en la Red proporcionan la información necesaria para orientarnos sobre la frecuencia de cada uno de los alelos de un SNP por grupos étnicos. Sin embargo, siempre es aconsejable definir la frecuencia de un SNP en un grupo control representativo de nuestra población de estudio.

No hay que olvidar que algunos SNP, a pesar de no afectar a regiones codificantes del gen, pueden tener efectos en la estabilidad de ARN mensajero o en el proceso de splicing o proceso de corte y empalme en el cual las secuencias intrónicas son eliminadas durante la maduración de esta molécula.

Por último es importante señalar que los genes que codifican para las diferentes familias enzimáticas del CYP450, presentan frecuentemente distintos alelos. Cada uno de estos alelos puede estar definido por varios SNP de los cuales al menos uno es capaz de definir ese alelo. La determinación de ese SNP por técnicas de genotipificado se ve facilitado por la identificación de número de referencia o rs. En la [tabla 1](#) se representan los SNP definitorios de alelo más relevantes para cada uno de los genes CYP450 con su número rs. Este número identifica inequívocamente

Tabla 1 Polimorfismos más frecuentes en los genes CYP2D6, 2C9, 2C19 y 3A4

Gen	Alelo	Polimorfismo	Número rs
CYP2D6	CYP2D6*1	Ninguno ^a	rs16947
	CYP2D6*2	2850C>T ^b ; 4180G>C	rs1135840
	CYP2D6*3	2549delA ^c	rs35742686
	CYP2D6*4	1846G>A	rs3892097
	CYP2D6*5	Delección del gen	
	CYP2D6*6	1707delT	rs5030655
CYP2C9	CYP2C9*1	Ninguno ^a	
	CYP2C9*2	3608C>T	rs1799853
	CYP2C9*3	42614A>C	rs1057910
CYP2C19	CYP2C19*1	Ninguno ^a	
	CYP2C19*2	19154G>A	rs4244285
	CYP2C19*3	17948G>A	rs4986893
CYP3A4	CYP3A4*1	Ninguno ^a	
	CYP3A4*1B	–392A>G ^b	rs2740574

^a Ninguno de los polimorfismos mencionados para ese gen.^b Ej. sustitución de la citosina en posición 2850 del gen por una timina.^c Ej. delección de la adenina en la posición 2549 del gen.

este SNP y permite obtener, de las bases de datos citadas anteriormente, la secuencia que lo flanquea como paso previo necesario para el diseño de cebadores y sondas para su determinación. Es recomendable asegurarse de que la misma secuencia obtenida no se encuentra en otras regiones del genoma como ocurre en el caso de los pseudogenes y que la secuencia complementaria a los cebadores no contiene polimorfismos.

Una vez realizadas las técnicas de genotipificado se debe comprobar que las frecuencias encontradas para los distintos genotipos están en consonancia con el equilibrio de Hardy-Weinberg, que establece que la composición genética de una población permanece en equilibrio mientras no actúe la selección natural ni ningún otro factor y no se produzca ninguna mutación. Existen calculadoras para este fin como la que se encuentra disponible a través de: <http://www.tufts.edu>⁹.

El estudio de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 se ha centrado en las isoenzimas CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A por ser estas las que metabolizan la mayoría de fármacos. Los individuos con determinadas variantes o alelos en los genes que codifican para estas enzimas pueden experimentar un descenso en la eficacia de determinados fármacos o bien un aumento de su toxicidad¹⁰. De este modo se establecen tres tipos distintos de fenotipos de metabolización (metabolizadores normales, metabolizadores lentos [PM] y ultrarrápidos [UM]) asociados a distintas variaciones genéticas. Así, los alelos mejor caracterizados para CYP2C19 son el CYP2C19*1 o tipo silvestre y los responsables del fenotipo PM que son CYP2C19*2 y CYP2C19*3. Por otra parte, el gen CYP2D6 es extremadamente polimórfico. Las cuatro variantes alélicas más importantes son CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6 y son los responsables del 95% de los PM en la población caucásica. También presentan un fenotipo PM, aunque con una frecuencia menor, los alelos CYP2D6*3 y CYP2D6*6¹¹.

Además, alelos con duplicaciones de un gen funcional CYP2D6, (*1 o *2) provocan aumento en la actividad de la enzima, dando lugar a fenotipos UM. Actualmente, de la isoforma CYP2C9 se han identificado tres variantes alélicas diferentes (CYP2C9*1, CYP2C9*2 y CYP2C9*3) que codifican para enzimas con diferente actividad catalítica. Los alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3 son los responsables del fenotipo PM¹².

Para añadir más complejidad a este tema hay que tener en cuenta que los fármacos pueden tener efecto inductor sobre el citocromo provocando el aumento en la actividad de algunas de estas enzimas o bien pueden actuar como inhibidores disminuyendo la actividad de enzimas metabolizadoras. Por esta razón cuando se administran conjuntamente dos fármacos que se metabolizan por una misma enzima pueden ocasionarse efectos no deseados como consecuencia de que uno de los fármacos altera el metabolismo del otro^{13,14}.

Esta revisión tiene como objetivos describir las distintas vías de metabolización por enzimas del citocromo P450 de los principales agentes antihipertensivos, qué enzimas son las responsables de su inactivación y qué polimorfismos parecen desempeñar un papel más relevante en la variabilidad de respuesta. Dentro del grupo de enzimas microsómicas hepáticas del citocromo P450 nuestro estudio se centra en aquellas enzimas responsables del 70% de la metabolización de los fármacos prescritos y son las pertenecientes a las familias 3A4, 2D6, 2C9 y 2C19¹⁰. No tenemos constancia de que existan hasta la fecha artículos publicados en castellano que hayan revisado la farmacogenética del tratamiento farmacológico de la hipertensión.

Métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica durante el mes de julio 2009 consultando las bases de datos bibliográficas

Rx list, Medscape y Pubmed del National Center for Biotechnology Information (NCBI) para recopilar estudios publicados sobre rutas de metabolización en fármacos antihipertensivos. En la estrategia de búsqueda se utilizaron los términos "metabolism CYP450", "CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4", "allelic frequency", "CYP*, polymorphism, *hipertens*" combinados con los distintos fármacos utilizados en España para la hipertensión. Se obtuvo un total de 506 artículos seleccionados por los criterios de búsqueda. No se excluyeron artículos por año de publicación dado el número limitado de publicaciones sobre este tema, aunque se priorizaron las más recientes. Además, para la identificación de los polimorfismos en estas enzimas se recurrió a las bases de datos públicas de SNP PharmGKB¹⁵, EntrezSNP del NCBI¹⁶ y la página del comité para la nomenclatura de alelos del CYP450¹⁷.

Resultados

Considerando la prevalencia de respuesta de los distintos polimorfismos en individuos homocigotos frente a heterocigotos obtenemos la siguiente tabla que representa los SNP definidores de alelo para cada uno de los genes CYP450 con su número rs (tabla 1).

Distribuciones alélicas de CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en distintas poblaciones

Dado que las distintas variantes alélicas de los genes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 se encuentran en diferente proporción dependiendo de qué grupos étnicos se trate, un polimorfismo que condiciona la respuesta al tratamiento antihipertensivo será más relevante cuanto más frecuente sea el alelo minoritario en la población en la que se hace el estudio^{12,18-27}. En la tabla 2 se muestran las distribuciones alélicas para estas enzimas en población del sur de Europa.

Metabolismo y farmacogenética del tratamiento antihipertensivo a través de las enzimas CYP

A continuación, se describen las características más significativas de los fármacos antihipertensivos que sufren metabolización por el citocromo P450 según los grupos terapéuticos (tabla 3).

Beta-bloqueantes

Los beta-bloqueantes se prescriben como terapia antihipertensiva de primera elección, sin embargo la respuesta de los pacientes a este grupo de fármacos es muy variable.

Su acción antihipertensiva se debe a que reducen el rendimiento cardíaco, reducen el retorno venoso y el volumen sistólico, inhiben la secreción de renina y un descenso general de la actividad del sistema nervioso simpático.

Metabolismo. El estudio de la farmacocinética de la mayoría de estos fármacos nos muestra que sufren un metabolismo hepático intenso a cargo de las enzimas del citocromo P450.

Los principios activos: *betaxolol*, *labetalol*, *nebivolol*, *timolol* y *metoprolol*, se metabolizan a través de la enzima CYP2D6. El *labetalol*, por su parte, se inactiva por conjugación^{6,28}. De entre todos los beta-bloqueantes, *metoprolol* es el que presenta mayor dependencia de la enzima CYP2D6, ya que sufre un 70-80% de su metabolismo a través de esta ruta. El *carvedilol* se metaboliza principalmente a través de CYP2D6 mediante hidroxilación; y a través de CYP2C9 por O-metilación. El *propranolol* se metaboliza en el hígado principalmente por hidroxilación y oxidación a través del CYP2D6, y en una pequeña parte por el CYP2C19 por N-desisopropilación. Las enzimas del CYP3A intervienen poco en el metabolismo de este grupo de fármacos, y lo hacen a través del metabolismo de *bisoprolol* y *celiprolol*. El *bisoprolol* se elimina parcialmente inalterado por vía renal (50%) y el otro 50% es metabolizado vía hepática²⁹. Un estudio *in vitro* sobre el metabolismo del *bisoprolol* demostró que la oxidación en sus dos formas enantiómeras, se produce

Tabla 2 Frecuencias alélicas encontradas para la familia CYP en países del sur de Europa

Gen	Alelo	País			
		España(%) Caucásico ²¹⁻²²	Grecia(%) Caucásico ¹⁹	Italia(%) Caucásico ¹²	Portugal (%) Caucásico ^{20,27}
CYP2D6	*1	31	-	75,0	-
	*2	40,5	-	-	-
	*3	0,95	2,3	0,7	1,4
	*4	13,8	17,8	15,3	13,3
	*5	3,33	-	3,4	2,8
	*6	0,95	-	1,4	1,8
	Duplicación (*1,*2,*4)x2	4,27	7,4	4,2	6,5
CYP2C9	*2	14	12,9	12,5	13,2
	*3	6	8,1	9,7	8,0
CYP2C19	*2	15	13,1	11,1	14
	*3	ND	0	0	ND
CYP3A4	*1B	5,5	-	-	7

ND: No determinado.

Tabla 3 Metabolización de fármacos antihipertensivos a través del citocromo P450

Fármacos	Metabolismo hepático					No metabolización
	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4	No a través del CYP450	
Beta-bloqueantes	Carvedilol, Metoprolol Nevibolol Propanolol Betaxolol Labetalol Bisoprolol Timolol	Carvedilol	Propranolol	Celiprolol, Bisoprolol	Atenolol, Esmolol, Acebutolol	Nadolol, Sotalol
Bloqueantes canales del calcio				Barnidipino Lercanidipino Amlodipino Felodipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino Verapamilo Diltiazem Nifedipino Benidipino Nicardipino Nifedipino		
IECA II	Captopril			Enalapril		Lisinopril
ARA II		Losartán Irbesartán			Valsartán	Candesartán Telmisartán Olmesartán
Bloqueantes alfa-adrenérgicos					Doxazosina Prazosina	
Tiazidas		Torsemida			Espironolactona	Hidroclorotiazida
Sulfamidas						Piretanida
Otros						

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

a través de las isoformas CYP2D6 y CYP3A4. El metabolismo del *bisoprolol* a través del CYP2D6 es estereoselectivo (R>S), mientras que el metabolismo por CYP3A4 no lo es³⁰.

A diferencia de los anteriores, los siguientes beta-bloqueantes no se metabolizan por el citocromo P450: *atenolol*³¹, *esmolol*, *sotalol* y *nadolol*. No se han documentado interacciones farmacocinéticas entre *acebutolol* y otros fármacos debido a variaciones inter-individuales en la actividad de las enzimas del CYP. Esto no es extraño, porque la biotransformación del *acebutolol* a su metabolito principal diacetolol se produce por la hidrólisis de su grupo butiramida mediante N-acetilación y no están involucradas las enzimas CYP³².

El *atenolol* es principalmente eliminado por vía renal³³. El metabolismo del *esmolol* se realiza a través de esterasas en los glóbulos rojos³⁴, mientras que el *nadolol* se excreta inalterado³⁵.

Según sus propiedades fisicoquímicas el *sotalol* es más hidrofílico que el resto de beta-bloqueantes. Casi el 100% se encuentra disponible en plasma ya que no sufre metabolismo

de primer paso y tampoco se han identificado metabolitos activos eliminándose aproximadamente el 90% del fármaco de forma inalterada en orina³⁶.

El uso de inhibidores del CYP2D6, como antidepresivos (fluoxetina), antiarrítmicos (quinidina), antiretrovirales (ritonavir) y fármacos para la úlcera péptica (cimetidina), puede aumentar la concentración plasmática de *metoprolol* en metabolizadores lentos, disminuyendo su cardioselektividad²⁹. En un estudio alemán se demostró que los metabolizadores lentos del CYP2D6 tratados con *metoprolol* tenían casi 5 veces más concentración plasmática de este fármaco y una reducción significativa de la presión arterial media en comparación con los metabolizadores rápidos e intermedios³⁷. Por otro lado, la administración conjunta de *propranolol* con sustratos o inhibidores del CYP2D6 y CYP2C19 provocan aumento de la concentración sanguínea de *propranolol* y su correspondiente toxicidad^{6,38}. **Farmacogenética.** Un estudio holandés realizado con 1.533 pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes reveló que los portadores homocigóticos del alelo *4 del CYP2D6

(metabolizadores lentos) tenían menos presión diastólica que los pacientes con el genotipo *1/*1³⁹.

Otro estudio demostró que los alelos *3, *10 y *41 del CYP2D6 no influenciaban la aparición de efectos adversos en pacientes hipertensos⁴⁰; al igual que en el estudio de Shin J et al. que demuestra que las reacciones adversas causadas por el tratamiento con *metoprolol* se encuentran más frecuentemente en metabolizadores lentos que en los denominados metabolizadores normales^{33,41}. *Nevibolol* es transformado en varios metabolitos activos por alquilación, hidroxilación, oxidación y glucuronidación en el CYP2D6. En los metabolizadores rápidos el 38% de este fármaco se excreta en orina y el 44% se excreta en heces; mientras que en los metabolizadores lentos el 67% se excreta en orina y el 13% lo hace en heces^{42,43}. En un estudio canadiense se observó que los genotipos metabolizadores lentos del CYP2D6 provocaban concentraciones plasmáticas mayores de *nevilolol*, pero no afectaba su eficacia ni su tolerabilidad⁴⁴.

Se han observado diferencias en la concentración plasmática de *carvedilol* entre los portadores de polimorfismos de metabolización lenta y los de metabolización rápida para el CYP2D6; pero no se ha visto una asociación clara entre los genotipos en el gen CYP2C9 y la respuesta al *carvedilol*^{33,45}. La eficacia del betaxolol en pacientes hipertensos se estudió para el polimorfismo Pro34Ser (rs1065852) del gen CYP2D6. Este cambio de aminoácido (prolina por serina) se debe a la sustitución de una citosina por timina en la posición 100 del gen CYP2D6 (100C>T) y aparece tanto en el alelo *4 como en el *10 de este gen¹⁷. En pacientes portadores del alelo Pro34 la terapia antihipertensiva era más efectiva que en los portadores homocigotos del alelo Ser. Esto puede estar relacionado con un descenso en el metabolismo del fármaco en los pacientes portadores del alelo Pro34⁴⁶.

Bloqueantes de los canales de calcio

Este grupo de fármacos provoca la inhibición de los canales lentos del calcio en las células de la musculatura lisa arterial y fibras conductoras del impulso nervioso.

Metabolismo. Sufren metabolización hepática *el amlodipino, barnidipino, benidipino, diltiazem, nifedipino, nisoldipino, felodipino, nimodipino, lercanidipino, nicardipino*. La ruta metabólica por la que se produce la oxidación de las 1,4-dihidropiridinas en piridinas es catalizada por la enzima CYP3A del citocromo P450⁴⁷.

El *nimodipino* aumenta su disponibilidad con la administración conjunta de cimetidina⁴⁸.

El *verapamilo* sufre un metabolismo hepático importante a través de la isoenzima CYP3A4; aunque también sufre un metabolismo parcial por CYP1A2 y enzimas de la familia CYP2C⁴⁹.

Farmacogenética. Se ha visto que el polimorfismo A6986G indicador del alelo *3 en el gen CYP3A5 condiciona la disponibilidad sérica del *amlodipino* y podría ser la causa de la variabilidad observada entre distintos individuos en su respuesta⁵⁰. Sin embargo, en otro estudio en el que se evaluaron tanto el alelo*3 del CYP3A5 como varios polimorfismos en el CYP3A4 se observó que fueron los polimorfismos en este último (T16090C) y no en el CYP3A5 los que se asociaron con variaciones en la presión arterial como consecuencia del tratamiento con *amlodipino*⁵¹. En cuanto a la variación

de respuesta al *verapamilo* un estudio americano demostró una ligera tendencia a su asociación con alelos del CYP3A5 en pacientes negros e hispanos pero no en caucásicos⁵².

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Este grupo de fármacos inhiben la enzima convertidora de angiotensina II, disminuyendo la resistencia vascular periférica y reduciendo la retención de agua y sodio.

Metabolismo. Dentro de este grupo encontramos que el *lisinopril* no sufre metabolismo hepático por lo que se elimina inalterado en orina⁵³; mientras que el *captopril* se metaboliza a través del enzima CYP2D6 y en el caso del *enalapril* lo hace a través de CYP3A4⁵⁴.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II

El mecanismo de acción de estos fármacos está basado en su bloqueo a los receptores de angiotensina A₁ inhibiendo sus efectos relacionados con la vasoconstricción, la liberación de aldosterona y la remodelación vascular.

Metabolismo. En este grupo sólo encontramos dos fármacos que sufran metabolismo hepático a través del citocromo P450 y son *losartán* e *irbesartán*, que utilizan como enzima de metabolización el CYP2C9⁵⁵. Tanto *telmisartán*, *olmesartán* y *candesartán* se eliminan principalmente inalterados. *Candesartán* sufre O-desetilación y *telmisartán*⁵⁶ se metaboliza por conjugación, pero en estas reacciones no están implicadas las enzimas del CYP450. El *valdesartán* se metaboliza en un 20%, pero no se han identificado las enzimas responsables del metabolismo hepático; aunque parecen no estar implicadas las del CYP450.

Bloqueantes alfa-adrenérgicos

Su mecanismo de acción está basado en el bloqueo selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos a nivel de las fibras musculares lisas de arteriolas y venas, que produce una vasodilatación arteriolar periférica.

Metabolismo. Ninguno de los fármacos pertenecientes a este grupo se metaboliza a través del CYP450. La *doxazosina* ((sufre O-desmetilación e hidroxilación y *prazosina* sufre desmetilación y conjugación⁵⁶. No se ha encontrado bibliografía para el *urapidilo*.

Diuréticos

Su acción principal se debe a su efecto diurético.

Metabolismo. La mayoría no sufren metabolismo hepático y se eliminan inalterados en orina como es el caso de la *hidroclorotiazida*. La *torasemida* se comporta como sustrato de la enzima CYP2C9⁵⁷. La *piretanida* parece no sufrir metabolización hepática⁵⁵ y en el caso de *espironolactona*, se sabe que sufre un amplio metabolismo hepático pero se desconoce su ruta de metabolización⁵⁸.

Farmacogenética. Un estudio de Vormfelde et al demostró, en voluntarios sanos, que el alelo *3 del CYP2C9 es un predictor independiente de la farmacodinámica de la *torasemida*⁵⁹ y que la coadministración con *irbesartán* incrementa significativamente la concentración plasmática de *torasemida*⁶⁰.

Discusión

Las isoenzimas del CYP (P450) pertenecientes a las enzimas de fase I son miembros de una superfamilia de

monooxigenasas responsables del metabolismo oxidativo de la mayoría de los fármacos antihipertensivos. De entre más de 30 isoenzimas humanas identificadas hasta la fecha, las responsables del metabolismo de la mayoría de fármacos son el CYP2D6, CYP3A4 y la subfamilia CYP2C⁶¹.

En la mayoría de los casos, el tratamiento antihipertensivo se implanta de manera empírica, siguiendo un protocolo de actuación, en el que se van modificando las dosis y el tipo de antihipertensivos hasta que se alcanzan los valores óptimos de presión arterial. Basándonos en el genotipo del paciente se podría seleccionar el fármaco más efectivo para un paciente concreto y con un mejor perfil de seguridad. De este modo se simplificarían los tratamientos y se disminuirían los costes asociados a la medicación; a la vez que se podrían mejorar los resultados en el paciente.

Pero antes de que la farmacogenética se pueda aplicar de manera rutinaria en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, los polimorfismos genéticos que determinan la mejor respuesta a los antihipertensivos deben ser perfectamente identificados; para lo que se requieren nuevas investigaciones en la farmacocinética de estos fármacos.

En este sentido, la presente revisión trata de aportar datos útiles para desarrollar e interpretar este tipo de estudios. La información sobre este tema se encuentra muy dispersa y no tenemos constancia de que una revisión sobre este tema se haya realizado hasta ahora en castellano.

De los fármacos antihipertensivos revisados todos los beta-bloqueantes se metabolizan a través del CYP450 excepto *atenolol*, *esmolol*, *acebutolol*, *nadolol*, y *sotalol*. En cuanto a los bloqueantes del calcio todos se metabolizan a través del CYP3A4. Para el grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina solo utilizan la ruta metabólica del CYP450 el *enalapril* y el *captopril*; y para los antagonistas del receptor de angiotensina ii solamente el *losartán* e *irbesartán* los hacen a través del CYP2C9, de igual modo que la *torasemida*. Los fármacos antihipertensivos son principalmente metabolizados por enzimas del citocromo P450 y dentro de ellas las isoformas 2D6, 2C9, 2C19 y 3A4 tienen un papel especialmente relevante. No hemos constatado hasta ahora evidencias sólidas de que los alelos del CYP3A5 puedan influir en la variabilidad de respuesta al tratamiento antihipertensivo. Se observa que los polimorfismos CYP más relevantes dependen de las poblaciones estudiadas y de sus grupos étnicos, siendo en España el CYP2D6*1 y *2, CYP2C9*2 y CYP2C19*2 los más predominantes. No se observan diferencias llamativas en cuanto a la distribución de polimorfismos entre España y otros países vecinos. Estableciendo una selección de polimorfismos por la relativa abundancia del alelo minoritario en población caucásica y por la influencia en la variabilidad inter-individual en la respuesta al tratamiento farmacológico cabría destacar los polimorfismos rs16947 y rs3892097 indicadores de los alelos *2 y *4 del CYP2D6. Aunque menos frecuentes los polimorfismos de delección y de duplicación del CYP2D6 son también relevantes dadas sus asociaciones con los fenotipos de metabolización lenta y ultrarrápida, respectivamente. En el CYP2C9 sería destacable la determinación de los polimorfismos rs1799853 y rs1057910 indicadores de los alelos *2 y *3 así como el polimorfismo rs4244285 correspondientes al alelo *2 del CYP2C19 y el rs2740574 asociado al alelo *1B del CYP3A4.

La farmacogenética ha puesto de manifiesto las bases genéticas para la variabilidad inter-individual en la respuesta a fármacos y seguirá jugando un papel principal en la implantación de estrategias que mejoren el tratamiento antihipertensivo. No obstante, hasta el momento no existen polimorfismos genéticos que se determinen rutinariamente en la clínica por su papel predictor de respuesta a antihipertensivos. Viendo el desarrollo tan importante que está mostrando la farmacogenética de otras enfermedades como las neoplásicas no sería de extrañar que en un futuro próximo la realización de test farmacogenéticos en la hipertensión sea una realidad en la práctica asistencial. Sin embargo, el problema principal que presenta el estudio farmacogenético de la hipertensión es el considerable número de condicionantes que influyen en el efecto del tratamiento antihipertensivo en la presión arterial. La dieta, la función renal, y diversos estilos de vida se añaden al metabolismo hepático como responsables finales de la presión arterial. La objetivación de estos factores es uno de los principales problemas para el descubrimiento de polimorfismos asociados con variabilidad de respuesta. Por tanto es fundamental la constitución de grupos multidisciplinares que controlen cada uno de estos factores a fin de poder aislar la contribución farmacogenética de un polimorfismo. El análisis de todos estos factores hará imprescindible el empleo de herramientas bioinformáticas. El aspecto multifactorial de la presión arterial hace necesaria la realización de estudios con un elevado tamaño muestral para contar con potencia estadística suficiente. Por esta razón estos trabajos han de ser multicéntricos con una rigurosa recopilación de datos clínicos de respuesta y homogeneidad en los procedimientos de trabajo. Estos requisitos no son frecuentemente tenidos en cuenta en las publicaciones que hasta ahora aparecen en la bibliografía.

El farmacéutico debe asumir que es una pieza integrante de este equipo multidisciplinar y su condición de experto en farmacocinética y farmacodinámica es fundamental en los estudios farmacogenéticos en general y del tratamiento antihipertensivo en particular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. American Pharmacists Association; National Association of Chain Drugs Stores Foundation. Medication Therapy Management in community pharmacy practice: core elements of an MTM service. *J Am Pharm Assoc.* 2005;45:573–9.
2. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell.* 2001;104:545–56.
3. Parody Rúa E, Seguí Tolosa J. Efectividad y estimación de costes en una intervención sobre problemas relacionados con los medicamentos en atención primaria. *Aten Primaria.* 2005;35:472–7.
4. Materson BJ. Variability in response to antihypertensive drugs. *Am J Med.* 2007;120:S10–20.
5. Mathews CK, van Holde KE, Ahern KG, editors. *Bioquímica*. 3ª Edición Madrid: Pearson Educación, SA; 2002.
6. Humma LM, Terra SG. Pharmacogenetics and cardiovascular disease: impact on drug response and applications to

- disease management. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59:1241–52.
7. National Center for Biotechnology Information. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. Bethesda (USA): [citado 12-12-2009]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov.
 8. European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Wellcome Trust Sanger Institute (WTSI). Cambridge (Reino Unido): [citado 12-12-2009]. Disponible en: www.ensembl.org.
 9. Tufts University Homepage. Michael H Court. Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Tufts University. Boston (USA): [citado 12-01-2010]. Disponible en: www.tufts.edu.
 10. Ma MK, Woo MH, McLeod HL. Genetic basis of drug metabolism. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59:2061–9.
 11. Siest G, Jeannesson E, Visvikis-Siest S. Enzymes and pharmacogenetic of cardiovascular drug. *Clin Chim Acta.* 2007;381:26–31.
 12. Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res.* 2004;50:195–200.
 13. Chialda L, Griffith LS, Heinig A, Pahl A. Prospective use of CYP pharmacogenetics and medication analysis to facilitate improved therapy- a pilot study. *Per Med.* 2008;5:37–45.
 14. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P450C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:525–38.
 15. Pharmacogenomics Knowledge Base. [Base de datos en Internet]. National Institutes of Health, National Institute of General Sciences. Stanford (USA): [citado 12-12-2009]. Stanford University. Disponible en: www.pharmgkb.org.
 16. Entrez SNP [Base de datos en Internet]. Bethesda (USA): National Center for Biotechnology Information. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. [citado 12-12-2009]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP.
 17. Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Nebert DW aditores. [citado 12-12-2009]. Disponible en: www.cypalleles.ki.se.
 18. Kim YM, Yoo SH, Kang RY, Kim MJ, Bae YY, Lee YK. Identifying drugs needing pharmacogenetic monitoring in a Korean hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:166–75.
 19. Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, Kyriaki S, Xanthi A, Tavidou A. Genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A5 in the Greek population. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;21:419–26.
 20. Oliveira E, Marsh S, van Booven DJ, Amorim A, Prata MJ, McLeod HL. Pharmacogenetically relevant polymorphism in Portugal. *Pharmacogenomics.* 2007;8:703–12.
 21. Menoyo A, del Río E, Baiget M. Characterization of variant alleles of cytochrome CYP2D6 in a Spanish population. *Cell Biochem Funct.* 2006;24:381–5.
 22. Crecenti A, Mas S, Gassó P, Baiget M, Bernardo M, Lafuente A. Simultaneous genotyping of CYP2D6 *3, *4, *5 y *6 polymorphisms in a Spanish population through multiplex long polymerase chain reaction and minisequencing multiplex single base extension analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34:992–7.
 23. Arnett DK, Claas SA, Glasser SP. Pharmacogenetics of anti-hypertensive treatment. *Vascul Pharmacol.* 2006;44:107–18.
 24. Sinues B, Vicente J, Fanlo A, Vasquez P, Medina JC, Mayayo E. CYP3A5*3 and CYP3A4*1B allele distribution and genotype combinations: differences between Spaniards and Central Americans. *Ther Drug Monit.* 2007;29:412–6.
 25. Garsa AA, McLeod HL, Marsh S. CYP3A4 and CYP3A5 genotyping by Pyrosequencing. *BMC Med Genet.* 2005;6:19.
 26. García-Martin E, Martínez C, Pizarro RM, García-Gamito FJ, Gullsten H, Raunio H. CYP3A4 variant alleles in white individuals with low CYP3A4 enzyme activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:196–204.
 27. Correia C, Santos P, Coutinho AM, Vicente AM. Characterization of pharmacogenetically relevant CYP2D6 and ABCB1 gene polymorphisms in a Portuguese population sample. *Cell Biochem Funct.* 2009;27:251–5.
 28. Monografía Labetalol. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 01-04-2008]. Disponible en: www.rxlist.com.
 29. Monografía Metoprolol. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 21-08-2007]. Disponible en: www.rxlist.com.
 30. Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. *J Pharm Sci.* 1998;87:289–94.
 31. Monografía Atenolol. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 15-08-2008]. Disponible en: www.rxlist.com.
 32. Lija JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of acebutolol. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:659–63.
 33. Brodde OE, Kroemer HK. Drug-drug interactions of beta-adrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung.* 2003;53:814–22.
 34. Monografía Esmolol. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 05-10-2007]. Disponible en: www.rxlist.com.
 35. Monografía Nadolol. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 20-03-2008]. Disponible en: www.rxlist.com.
 36. Tsikouris JP, Cox CD. A review of class III antiarrhythmic agents for auricular fibrillation: maintenance of normal sinus rhythm. *Pharmacotherapy.* 2001;21:1514–29.
 37. Rau T, Wuttke H, Michels LM, Werner U, Bergmann K, Kreft M. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:269–72.
 38. Monografía Propranolol. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 20-02-2008]. Disponible en: www.rxlist.com.
 39. Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, Kors JA, Witterman JC, Hofman A. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:45–50.
 40. Fux R, Mörike K, Pröhmer AM, Delabar U, Schwab M, Schaeffeler E. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:378–87.
 41. Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy.* 2007;27:874–87.
 42. Scheen AJ. Pharma-clinics medication of the month. Nebivolol (Nobiten). *Rev Med Liege.* 2001;56:788–91.
 43. Wojciechowski D, Papademetriou V. Beta-blockers in the management of hypertension: focus on nebivolol. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:471–9.
 44. Lefebvre J, Poirier L, Poirier P, Turgeon J, Lacourciere Y. The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:575–82.
 45. Monografía Carvedilol. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 11-07-2009]. Disponible en: www.rxlist.com.
 46. Minushkina LO, Zateishchikova AA, Zateishchikov DA, Mankhaeva BB, Savel'eva EG, Kochkina MS. Genetic aspects of individual sensitivity to betaxolol in patients with arterial hypertension. *Kardiologiia.* 2008;48:20–6.
 47. Katoh M, Nakajima M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;55:843–52.

48. Monografía Nimodipino. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 14-09-2008]. Disponible en: www.rxlist.com.
49. Monografía Verapamilo. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 07-04-2009]. Disponible en: www.rxlist.com.
50. Kim KA, Park PW, Lee OJ, Choi SH, Min BH, Shin KH. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in healthy Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:646–56.
51. Bhatnagar V, García EP, O'Connor DT, Brophy VH, Alcaraz J, Richard E, et al., AASK Study Investigators. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease. *Am J Nephrol.* 2010;31(2):95–103. Epub 2009 Nov 12.
52. Langaee TY, Gong Y, Yarandi HN, Katz DA, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, et al. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(3):386–91.
53. Monografía Lisinopril. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 09-12-2008]. Disponible en: www.rxlist.com.
54. Barkin RL, Barkin D. Pharmacologic management of acute and chronic pain: focus on drug interactions and patient-specific pharmacotherapeutic selection. *South Med J.* 2001;94:756–70.
55. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de medicamentos. Colección Consejo Plus 2008. Madrid (España); 2008.
56. Monografías del Candesartán, Telmisartán, Doxazosina, Prazosina e Hidroclorotiazida. RxList, the internet drug index. [Base de datos en Internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 28-04-2009]. Disponible en: www.rxlist.com.
57. Kusama M, Maeda K, Chiba K, Aoyama A, Sugiyama Y. Prediction of the effects of genetic polymorphism on the pharmacokinetics of CYP2C9 substrates from in vitro data. *Pharm Res.* 2009;26:822–35.
58. Monografía Espironolactona. RxList, the Internet drug index. [Base de datos en internet]. WebMD network. San Clemente (USA): [citado 10-05-2008]. Disponible en: www.rxlist.com.
59. Vormfelde SV, Engelhardt S, Zirk A, Meineke I, Tuchen F, Kirchheiner J. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76:557–66.
60. Werner D, Werner U, Meybaum A, Schmidt B, Umbreen S, Grosch A, et al. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:323–32.
61. Marteau JB, Gambier N, Jeannesson E, Siest G, Visvikis-Siest S. Pharmacogenomics and antihypertensive drugs: a path towards personalized medicine. *Per Med.* 2007;4:393–412.