

Psicofarmacología clínica y glicoproteína-p

LUIS FEIJÓO¹

12

RESUMEN

Se hace una breve revisión del concepto de glicoproteína-P y desde el punto de vista de su importancia clínica en el uso de psicofármacos. Esta familia de bombas transmembrana se encarga de limitar el ingreso de un buen número de medicamentos al Sistema Nervioso Central. Según sea su expresión en la barrera hematoencefálica, impedirá o facilitará el ingreso de algunos psicofármacos alterando sus concentraciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: glicoproteína-P, barrera hematoencefálica, psicofármacos.

SUMMARY

It is presented a brief review of the P-glycoprotein concept and of their clinical significance in the use of psychotropic drugs. This transmembrane pumps is responsible for limiting the entry of a number of drugs to the Central Nervous System. According to their expression in the blood brain barrier, they limit or facilitate the presence of elevated or diminished therapeutic concentrations of psychotropic drugs.

KEY WORDS: P-glycoprotein, blood brain barrier, psychotropic drugs.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento del concepto de glicoproteína-P nace hace unos 40 años atrás cuando se notó que ciertos tipos de cáncer adquirían resistencia a tratamientos que previamente habían sido efectivos. Este fenómeno fue denominado resistencia a multidrogas (MDR, por sus siglas en inglés). Con el tiempo, se encontró que un gen ubicado en el cromosoma 7 de las células cancerosas, llamado MDR1, era el responsable de aumentar la expresión de una proteína que podía expulsar de

la célula a algunas drogas oncológicas mediante su transporte activo a través de la membrana. A esta proteína transmembrana, fosforilada y glicosilada, se le denominó glicoproteína-P (P-gp).⁽¹⁾

CARACTERÍSTICAS

La P-gp (P es por permeabilidad) está conformada por 1 280 aminoácidos y pertenece a una superfamilia conocida como *adenosine-triphosphate-binding cassette* (ABC). El transportador de flujo ABC es el más estudiado y se encuentra codificado en el gen humano ABCB1, previamente conocido como MDR1 o PGY1.⁽²⁾ Esta proteína actúa como una bomba transmembrana que elimina las drogas de la membrana celular y el citoplasma. La hidrólisis del ATP proporciona la energía para el transporte activo de la droga, el mismo que se lleva a cabo a contra-gradiente de fuertes concentraciones.⁽³⁾ Así, este transportador trabaja como una bomba de flujo excretando los xenobióticos al lumen intestinal, bilis y orina, limitando su acumulación en el cerebro.⁽⁴⁾

Podemos encontrar a la P-gp en los enterocitos del ápice de las vellocidades intestinales del yeyuno y colon, donde trabaja asociada al citocromo P450 3A4 (CYP3A4), bombeando parte de las drogas de regreso

1. Profesor, Sección de Psiquiatría y Salud Mental.
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

al lumen intestinal, permitiendo su mayor exposición al CYP3A4.⁽⁵⁾ Como resultado de esta sinergia se mejora la eficiencia del metabolismo de primer paso de los medicamentos administrados.⁽⁶⁾

Su presencia es también abundante en el endotelio capilar de la barrera hematoencefálica (BHE),⁽⁷⁾ así como en la barrera hematotesticular, glándula adrenal, túbulo renal proximal, células pancreáticas y placenta.⁽⁸⁾ Factores a tener en cuenta en el accionar de la P-gp son los sustratos, inhibidores e inductores, el sexo y el polimorfismo genético.^(9,10)

PLACENTA Y P-GP

En este aparte deseo referirme de manera especial a la acción de esta proteína a nivel placentario ya que esto tiene relación con la actividad de algunos psicofármacos en el desarrollo fetal. Como se sabe, la placenta desempeña un importante papel de protección actuando como una barrera semipermeable que minimiza la exposición fetal a compuestos exógenos. Las proteínas de membrana que participan en el transporte de xenobióticos se hallan ubicadas en el sincitiotrofoblasto y en los capilares fetales; siendo la P-gp el transportador ABC más importante, muchos medicamentos pueden atravesar la barrera placentaria si la concentración de aquélla disminuye, aumentándose el riesgo de efectos teratogénicos.⁽¹¹⁾

IMPORTANCIA CLÍNICA

La presencia de la P-gp en las células del endotelio capilar de la BHE limita el ingreso de sustratos al Sistema Nervioso Central (SNC), influyendo de manera importante en la respuesta terapéutica y efectos secundarios de las drogas psicoactivas.⁽¹²⁾ Hay evidencias de que la activación de la proteína-quinasa C β 1 (PKC β 1) a nivel de la BHE en animales de experimentación logra revertir el aumento de la expresión de la P-gp, por lo que puede concluirse que su empleo sería una estrategia eficaz para mejorar el ingreso de ciertos fármacos al SNC, sobretodo en pacientes resistentes a los medicamentos.⁽¹³⁾ Una ventaja del uso de la PKC β 1 es que no se hace necesario la combinación con sustancias inhibitoras de la P-gp.

Antidepresivos

Debido a la importancia del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y los glucocorticoides en la fisiopatología de la depresión, parece oportuno establecer alguna relación entre la P-gp, el eje HPA y los antidepresivos. Se acepta que los antidepresivos administrados

crónicamente disminuyen la densidad de los receptores a glucocorticoides a la par que aumentan la densidad de los receptores a los mineralocorticoides.⁽¹⁴⁾ Se ha encontrado que el estrés crónico y el uso de antidepresivos tienen un efecto opuesto en la función de la P-gp a nivel de la BHE. En un estudio hecho en ratas sometidas a estrés crónico, un factor ciertamente contributivo en la fisiopatología de la depresión, se concluyó que la administración prolongada de venlafaxina induce una mayor función de la P-gp en la BHE.⁽¹⁵⁾ Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescribe venlafaxina concomitantemente con otros sustratos de este transportador por el riesgo de producir interacciones droga-droga.⁽¹⁶⁾ Interesantemente, el metabolito activo de la venlafaxina –desvenlafaxina– no tiene efectos sobre la P-gp.

Otros datos indican que los portadores del genotipo 2677 GG/GT responden mejor al escitalopram en comparación con los portadores del genotipo 2677 TT, por lo que se ha establecido que el polimorfismo de la P-gp ejerce una gran influencia sobre la concentración plasmática y espinal de este medicamento.⁽¹⁷⁾ Por el contrario, estudios del mismo tipo llevados a cabo con paroxetina no han encontrado diferencias significativas en la respuesta terapéutica.⁽¹⁸⁾

Se ha estudiado la actividad de la P-gp en relación con sertralina, bupropión y los metabolitos de ambos. Se ha encontrado que la primera tiene una alta afinidad por este transportador mientras que es muy débil en el caso del segundo.⁽¹⁹⁾ Por otro lado, 200 mg de fluvoxamina alcanza una mayor concentración plasmática en los portadores del genotipo CT + TT en comparación con los portadores del genotipo CC; pero, en dosis menores no se halló tal diferencia, por lo que se deduce que la farmacocinética de fluvoxamina es dependiente del polimorfismo ABCB1 tan sólo en dosis altas.⁽²⁰⁾ Otro estudio determinó que el riesgo de hipotensión ortostática con nortriptilina está relacionado con la presencia de cierto polimorfismo.⁽²¹⁾

Antipsicóticos

Usando la actividad de la ATPasa como marcador de la afinidad por la P-gp, se ha establecido un rango de afinidad en el cual quetiapina ocupa el primer lugar seguida por risperidona, olanzapina, clorpromazina, haloperidol y clozapina.⁽²²⁾ Interesantemente, otro grupo de datos indican que olanzapina y risperidona son los únicos antipsicóticos que realmente pueden inhibir a la P-gp a nivel de la BHE.⁽²³⁾ En el caso de clozapina se

ha establecido que solamente el polimorfismo ABCB1 influye en su farmacocinética.⁽²⁴⁾

En un estudio de regresión múltiple, se demostró que el polimorfismo ABCB1 predice el 41% de la variabilidad en la concentración de quetiapina y norquetiapina y se asocia al 48% de la variabilidad en la puntuación de la 'Positive and Negative Syndrome Scale' en los pacientes con esquizofrenia, por lo que se sugiere que este polimorfismo puede ser un marcador predictivo de la respuesta a quetiapina.⁽²⁵⁾ Asimismo, la alta prevalencia del polimorfismo ABCB1 en humanos representa un factor importante en la variabilidad de las dosis requeridas para su efecto terapéutico y la presentación de eventos adversos.⁽²⁶⁾

Estudios similares llevados a cabo con risperidona, su metabolito activo paliperidona y haloperidol han hallado que la concentración de las dos primeras aumenta hasta en diez veces en los ratones 'knockout' para P-gp.⁽²⁷⁾ De igual forma, se ha logrado identificar que tanto aripiprazol como su metabolito activo dehidroaripiprazol son sustratos de la P-gp. En consecuencia, este hecho debe ser tenido en cuenta en los efectos clínicos observados en pacientes que reciben este medicamento.⁽²⁸⁾

En un curioso estudio, se evalúa el polimorfismo genético de la P-gp en relación con la ganancia de peso inducida por risperidona y olanzapina en mujeres con esquizofrenia. Mientras los genotipos 759C/T 5HT2C no cumplen un papel importante en esta variable, las variantes G2677T MDR1 y C3435T tienen influencia porque están asociadas a una menor función de la P-gp y, por ende, predisponen a un mayor acceso de estos antipsicóticos al cerebro.⁽²⁹⁾

Anticonvulsivantes

Algunos hallazgos sugieren que el genotipo ABCB1 3435TT se asocia a una disminución de los niveles plasmáticos de carbamazepina, aunque no han sido replicados en otros estudios.^(30,31) Por otro lado, lamotrigina y topiramato no aumentan la expresión de la P-gp en contraste con carbamazepina y ácido valproico.⁽³²⁾

ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

La alteración de la función de la P-gp parece estar implicada en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas. Investigaciones a base de tomografía por emisión de positrones con marcadores específicos encuentran que la función de esta proteína disminuye con el aumento de la edad y destacan la

importancia de este cambio en el envejecimiento, patogénesis y progresión de las enfermedades neurodegenerativas.^(33,34) Por ejemplo, se conoce que en la Enfermedad de Alzheimer el flujo de β -amiloide está mediado por la presencia de la P-gp en la BHE. En un estudio reciente,⁽³⁵⁾ no se ha encontrado evidencias de una asociación entre las variantes G2677T/A y C3435T y los niveles de β -amiloide en el líquido cefalorraquídeo.

HACIA UN TRATAMIENTO PERSONALIZADO

Como se ha podido apreciar, el importante polimorfismo genético de la P-gp (codificada en el gen ABCB1) la involucra significativamente en la respuesta clínica a sus sustratos. Es de esperar, entonces, que los estudios permitan predecir en el futuro la respuesta individual a ciertos fármacos. Así, tenemos el trabajo que afirma que el polimorfismo en el gen ABCB1 predice la respuesta al tratamiento antidepressivo.⁽³⁶⁾ Por otra parte, usando el ensayo con monocapa de células Caco-2, se puede determinar si los fármacos candidatos son sustratos o inhibidores de la P-gp.⁽³⁷⁾ Asimismo, se ha desarrollado y validado un método tándem de cromatografía líquida/espectrometría de masa muy rápido y sensible para determinar in vivo la actividad de la P-gp y del CYP3A en simultáneo.⁽³⁸⁾ Finalmente, se acaba de crear un método para analizar la función e inhibición de los transportadores ABC mediante un contador automático de células con capacidad de detección de fluorescencia con el fin de ayudar a revelar nuevos inhibidores y caracterizar posibles interacciones droga-droga.⁽³⁹⁾

CONCLUSIÓN

Son tres los factores más importantes que vinculan la acción de la P-gp con la presencia de efectos terapéuticos, secundarios e interacciones medicamentosas. El primero está relacionado con el hecho de ser o no uno de sus sustratos, ya que de ello depende su ingreso o no al interior de la célula. El segundo tiene que ver con la presencia del polimorfismo genético, el cual es bastante manifiesto puesto que está asociado con la mayor o menor concentración plasmática del fármaco. Incluso, se propone que este polimorfismo puede predecir la respuesta terapéutica individual a determinado medicamento. El tercer y último factor radica en la capacidad de algunos fármacos de ser inhibidores o inductores de la P-gp. Si se trata de una acción inhibitoria habrá un mayor ingreso de los sustratos y, por el contrario, si la acción es inductora, el ingreso será

menor y aparejado con una limitación del efecto clínico.

Finalizando, se puede sostener que los substratos alcanzan una baja concentración cerebral en la medida que exista una elevada presencia de la P-gp a nivel de la BHE por lo que se esperaría una respuesta terapéutica deficiente. En el caso opuesto de una merma en la expresión de la P-gp a nivel de esta barrera, el ingreso de la droga es mayor con el riesgo de presentarse mayores eventos adversos y tóxicos aún a dosis terapéuticas. En ambas situaciones el médico deberá tener presente estas posibilidades para ejercer el ajuste necesario de las dosis y de las combinaciones de fármacos necesarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Juliano R, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in chinese hamster ovary cell mutants. *Biochem Biophys Acta*. 1976;455:152-162.
2. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res*. 2001;11:1156-1166.
3. Johnstone R, Ruefli A. Multiple physiological functions of multidrug transporter P-glycoprotein? *Trend Biochem Sci*. 2000; 25:1-6.
4. Lin J, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:59-98.
5. Doherty M, Charman W. The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism? *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:235-253.
6. Van Waterschoot R, Schinkel A. A critical analysis of the interplay between cytochrome P 450 3A and P-glycoprotein: recent insights from knockout and transgenic mice. *Pharmacol Rev*. 2011;63:390-410.
7. Cordon-Cardo C, O'Brien J, Casals D, et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci*. 1989;86:695-698.
8. Thiebaut F, Tsuruo T. Cellular localization of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci*. 1987;84:7735-7738.
9. Ballent M, Lifschitz A, Virkel G, et al. Gender-related differences on P-glycoprotein-mediated drug intestinal transport in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63:619-626.
10. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:3473-3478.
11. Kozłowska-Rup D, Czekaj P. Barrier role of ABC family of proteins in human placenta. *Ginekol Pol*. 2011;82:56-63.
12. Bendayan R, Ronaldson P, Gingras D, et al. In situ localization of P-glycoprotein (ABCB1) in human and rat brain. *J Histochem Cytochem*. 2006;54:1159-1167.
13. Wang X, Hawkins B, Miller D. Activating PKC β 1 at the blood-brain barrier reverses induction of P-glycoprotein activity by dioxin and restores drug delivery to the CNS. *J Cereb Flow Metab* 2011; doi:10.1038/jcbfm.2011.44.
14. Masson B, Pariante C. The effects of antidepressants on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Drugs News Perspect*. 2006;19:603-608.
15. De Klerk O, Bosker F, Willemsen A. Chronic stress and antidepressant treatment have opposite effects on P-glycoprotein at the blood-brain barrier: an experimental PET study in rats. *J Psychopharmacol*. 2010;24:1237-1242.
16. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Ganey N. Induction of drug efflux protein expression by venlafaxine but not desvenlafaxine. *Biochem Drugs Dispos*. 2011;32:233-244.
17. Nikisch G, Eap C, Baumann P. Citalopram enantiomers in plasma and cerebrospinal fluid of ABCB1 genotyped depressive patients and clinical response: a pilot study. *Pharmacol Res*. 2008;58:344-347.
18. Gex-Fabry M, Eap C. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit*. 2008;30:474-482.
19. Wang J, Zhu H, Gibson B. Sertraline and its metabolite desmethylsertraline, but not bupropion or its three major metabolites, have high affinity for P-glycoprotein. *Biol Pharm Bull*. 2008;31:231-234.
20. Fukui N, Suzuki Y, Sawamura K. Dose-dependent effects of the 3435C/T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit*. 2007;29:185-189.
21. Roberts R, Joyce P, Mulder R, et al. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenom J*. 2002;2:191-196.
22. Boulton D, DeVane C, Liston H, et al. Human recombinant P-glycoprotein specificity for atypical antipsychotics. *Life Sci*. 2002;71:163-169.
23. Wang J, Zhu H, Markowitz J. Evaluation of antipsychotic drugs as inhibitors of multidrug resistance transporter P-glycoprotein. *Psychopharmacol (Berl)* 2006;187:415-423.
24. Jaquenoud S, Knezevic B, Morena G, et al. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:319.
25. Nikisch G, Baumann P, Oneda B. Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study. *J Psychopharmacol*. 2010; PMID: 21148022 (PubMed).
26. Wang J, Taylor R, Ruan Y, et al. Olanzapine penetration into brain is greater in transgenic ABCB1 P-glycoprotein-deficient mice than FVB1 (wild type) animals. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:551-557.
27. Kirschbaum K, Henken S, Hiemke C. Pharmacodynamic consequences of P-glycoprotein-dependent pharmacokinetics of risperidone and haloperidol in mice. *Behav Brain Res* 2008; 188:298-303.
28. Kirschbaum K, Uhr M, Holthoewer D, et al. Pharmacokinetics of acute and subchronic aripiprazole in P-glycoprotein deficient mice. *Neuropharmacology*. 2010;59:474-479.
29. Kuzman M, Medved V, Bozina N. The influence of 5HT2C and MDR1 genetic polymorphism on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2008; 160:308-315.
30. Meng H, Guo G, Ren J, et al. Effects of ABCB1 polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011; 21:27-30.
31. Crowe A, Teoh Y. Limited P-glycoprotein mediated efflux for antiepileptic drugs. *J Drug Target*. 2006;14:291-300.
32. Wang-Tilz Y, Tilz C, Wang B, et al. Influence of lamotrigine and topiramate on MDR1 expression in difficult-to-treat temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:233-239.
33. Bauer M, Karch R, Neumann F, et al. Age dependency of cerebral P-gp function measured with (R)-11C-verapamil and PET. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:941-946.
34. Bartels A, De Klerk O, Kortekaas R, et al. 11C-verapamil to assess P-gp function in human brain during aging, depression and neurodegenerative disease. *Curr Top Med Chem*. 2010; 10:1775-1784.
35. Kohen R, Shofer J, Korvatska O. ABCB1 genotype and CSF- β -amyloid in Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2011;24:63-66.
36. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*. 2008;57:203-209.
37. Elsby R, Gillen M, Butters C, et al. The utility of in vitro data in

- making accurate predictions of human P-glycoprotein-mediated drug-drug interactions: a case study for AZD5672. *Drug Metab Dispos.* 2011;39:275-282.
38. Xue X, Huang M, Xiao H, et al. Rapid and simultaneous measurement of midazolam, 1-hydroxymidazolam and digoxin by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to an in vivo study to simultaneously measure P-glycoprotein and Cytochrome P4503A activity. *J Pharm Biomed Anal.* 2011;55:187-193.
39. Robey R, Lin B, Qiu J, et al. Rapid detection of ABC transporter interaction: potential utility in pharmacology. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2011;63:217-222.