

Para: **Profesionales Sanitarios**

De: **MAGÍSTRA JENNY E. VERGARA S.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

**NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS  
SUPLEMENTOS DIETÉTICOS POPULARES Y ALIMENTOS QUE TIENEN UN ALTO  
RIESGO DE INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS METABOLIZADOS POR CITOCROMO  
P450 3A4**

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Health Canada, inició una revisión de seguridad, usando como referencia la publicación de MedSafe, Nueva Zelanda sobre "Metabolismo de medicamentos: La Importancia del Citocromo P450 3A4".

En este artículo, se discuten las interacciones entre algunas hierbas y alimentos con medicamentos que son metabolizados a nivel hepático.

Las enzimas del citocromo P450 son esenciales para el metabolismo de muchos medicamentos y compuestos endógenos. La familia CYP3A es la más abundante subfamilia de las isoformas de CYP en el hígado. Hay por lo menos cuatro isoformas: 3A4, 3A5, 3A7 y 3A43; donde la 3A4 es la más importante.

Los inhibidores potentes de CYP3A4 incluyen claritromicina, eritromicina, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, verapamilo, goldenseal y grapefruit.

Los inductores de CYP3A4 incluyen fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan y los glucocorticoides.

La CYP3A4 contribuye a la desintoxicación de ácido biliares, la terminación de la acción de las hormonas esteroides, y la eliminación de fitoquímicos en los alimentos y en la mayoría de los medicamentos.

Es importante destacar que, al reducir la tasa de estas enzimas de procesamiento y la eliminación, ciertos medicamentos pueden permanecer en el cuerpo por más tiempo de lo normal, lo que podría llegar a niveles tóxicos. En algunos casos, se administran medicamentos en su forma inactiva y requieren un procesamiento por estas enzimas que se activan en el cuerpo.

#### **Cambios y diferencias relacionadas con el género y la edad**

Niveles fetales de expresión CYP3A4, el contenido y la actividad son muy bajos, pero parecen alcanzar los niveles del adulto en alrededor de un año de edad.

Los estudios clínicos indican que las mujeres metabolizan los fármacos que son sustratos del CYP3A4 más rápidamente que los hombres (aumento del 20-30%). Los análisis demuestran que los niveles de proteínas de CYP3A4 en mujeres es más alto que en hombres.

#### **Localización**

CYP3A4 se encuentra principalmente en el hígado y el intestino delgado y es el más abundante citocromo en estos órganos. Sin embargo, los niveles de CYP3A4 en los intestinos no están correlacionados con los del hígado.

Algunos medicamentos que son sustratos de CYP3A4 tienen baja biodisponibilidad oral (pero no intravenosa) debido al metabolismo intestinal. La biodisponibilidad de estos sustratos se cambia drásticamente por la inhibición, la inducción o la saturación de CYP3A4.

### **Polimorfismos**

La actividad del CYP3A4 es extremadamente variable entre la población.

Alguna variabilidad puede atribuirse a la variación alélica. Un polimorfismo de nucleótido único recientemente descubierto (CYP3A4 \* 22) parece estar asociada con una disminución de la expresión y actividad (1.7 a 5 veces menos). Sin embargo, la frecuencia de esta variante en alrededor de 2% de la población limita su contribución a la variabilidad general CYP3A4.

Otro polimorfismo identificado es CYP3A4 \* 1B que ocurre a una frecuencia de 2-9% en algunas poblaciones. Sin embargo, un efecto funcional de esta variante no se ha establecido.

Y la expresión hepática de CYP3A4 intestinal presenta una distribución unimodal de la actividad que sugiere que la variabilidad de la población no es debido al polimorfismo genético de la propia enzima.

Sin embargo, hay indicios de heredabilidad sustancial. Variación de CYP3A4 entre los individuos sanos es más probable que sea el resultado de diferencias en los mecanismos de regulación homeostática.

### **Interacciones Alimentos e Hierbas**

Suplementos dietéticos populares y alimentos que tienen un alto riesgo de interacción con medicamentos metabolizados por CYP3A4 incluyen (pero no se limitan a) lo siguiente:

#### **Goldenseal**

Goldenseal (*Hydrastis canadensis*) se toma a menudo para tratar de prevenir los resfriados comunes y las infecciones del tracto respiratorio superior. Se ha informado para reducir la actividad mediada por CYP3A 88%, equivalente a la observada con claritromicina.

#### **Black pepper**

Pimienta Negra (*Piper nigrum*) se ha utilizado como un agente saborizante y en la medicina. Cuando se utiliza para dar sabor a los alimentos, no es probable que afecten el metabolismo de la mayoría de los medicamentos. Sin embargo, el uso excesivo o el uso en los suplementos dietéticos (piperina o piperamides superiores a 10 mg) pueden producir interacciones clínicamente significativas, incluyendo la inhibición de CYP3A4.

#### **Schisandra**

Preparaciones a base de frutas de enredaderas leñosas de especies *Schisandra* se utilizan en la medicina china tradicional, japonés y ruso, a menudo como agentes hepatoprotectores. Actualmente los datos clínicos disponibles sugieren que los extractos de *Schisandra* representan un riesgo significativo para la elevación de los niveles sanguíneos de los medicamentos que son sustratos del CYP3A.

#### **St John's Wort (Hierba de San Juan)**

Este se utiliza por su actividad antidepresiva. El principio activo es hiperforina, el activador más potente conocido del receptor X de pregnano (PXR). Los estudios clínicos han demostrado que los productos que contienen menos de 1% de hiperforina son menos propensos a producir interacciones. Sin embargo, la mayoría de los productos contienen 3% hiperforina.

#### **Grapefruit**

Es un potente inhibidor de CYP3A4 intestinal que se ha propuesto para interactuar con más de 44 medicamentos y dar lugar a efectos adversos graves.

#### **Situación en Panamá:**

En la actualidad estos productos alimenticios y a base de hierbas se encuentran registrados en la Autoridad Panameña de Seguridad de Alimentos (AUPSA).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección de Farmacia y Drogas de Panamá recomienda:

- Los profesionales de la Salud deben preguntar a los pacientes sobre el uso de medicinas complementarias y alternativas al considerar el uso de un medicamento que se altera por el CYP3A4.
- A los pacientes cualquier consulta sobre estos productos preguntar a su médico.
- Debemos recordar que aunque los medicamentos de venta libre tienen menos riesgos, no están exentos de ellos y hay que utilizarlos con precaución.
- A los profesionales de la salud y a los pacientes se les anima a reportar eventos adversos o efectos secundarios relacionados con el uso de estos medicamentos.

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, fax 512-9404/9196, e-mail: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

**P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.**

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Fuentes bibliográficas:

- (1) <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/hydrastis-eng.php>
- (2) <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2014DrugMetabolismCytochromeP4503A4.htm>
- (3) <http://200.46.196.147/aupsa/regsanitario.asp,2012>

MFD -----última línea-----