

# Mecanismos farmacocinéticos de resistencia en el tratamiento psicofarmacológico. El rol de la glicoproteína-P

Silvia Wikinski

Médica psiquiatra (UBA). Miembro de la Carrera del Investigador Científico en el Instituto de Investigaciones Farmacológicas (CONICET).  
Profesora Adjunta de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. E-mail: swikinsk@ffyba.uba.ar

La falta de respuesta al tratamiento farmacológico es un problema clínico que afecta a proporciones importantes de pacientes psiquiátricos. Trabajos previos al advenimiento de los antipsicóticos atípicos señalaban que entre un 20 y un 40% de los pacientes esquizofrénicos no respondía al tratamiento(6). Es razonable pensar que con los nuevos fármacos, con menos efectos adversos, el porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento puede haber bajado, pero aun así una proporción importante de esquizofrénicos responde sólo parcialmente o no responde al tratamiento. Estas cifras no son más alentadoras cuando se refieren a pacientes deprimidos: entre un 10 y un 50% de los pacientes(13) no responde a la administración de antidepresivos o de asociaciones de antidepresivos con otras drogas. Cifras similares se han reportado para el trastorno obsesivo compulsivo, y para diversas formas del trastorno bipolar.

Las causas de la resistencia al tratamiento farmacológico, fenómeno que desde luego no es exclusivo de la psicofarmacología, están siendo objeto de intenso estudio en los últimos años. Una forma de agrupar las dis-

tintas causas posibles consiste en recurrir a categorías farmacológicas. Así resultaría que la resistencia puede ser de origen farmacodinámico o de origen farmacocinético.

La farmacodinamia estudia los mecanismos por los cuales los fármacos ejercen su acción. Desde esta perspectiva la falta de respuesta podría deberse a modificaciones en los sitios a los que el fármaco se une para producir su efecto.

La farmacocinética, por otro lado, investiga los cambios que sufre el fármaco desde que es administrado hasta que es eliminado del organismo. Una resistencia de base farmacocinética podría corresponder a cambios en la absorción, la distribución, la metabolización o la excreción del compuesto, de tal suerte que se altere la concentración que alcanza el compuesto en su sitio de acción y por lo tanto su respuesta.

La investigación acerca de las bases farmacodinámicas de la resistencia en psicofarmacología no ha dado por el momento resultados ciertos. Por el contrario, en los últimos años se ha avanzado considerablemente en la comprensión de las posibles causas farmacocinéticas

---

## Resumen

En los últimos años se ha determinado que los transportadores de eflujo, entre los cuales se cuenta a la glicoproteína-P, cumplen un importante papel en la regulación del acceso de drogas al sistema nervioso central. Estos transportadores se expresan de manera constitutiva en el endotelio de los capilares que forman parte de la barrera hematoencefálica, pero su expresión o su actividad pueden ser inhibidas o inducidas por otros fármacos o verse modificadas en diversas condiciones patológicas. Drogas antipsicóticas (amisulprida, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, olanzapina, pimozida, prometazina, quetiapina, risperidona, trifluoperazina), antidepresivas (amitriptilina, doxepina, nortriptilina, venlafaxina) y antiepilépticas (felbamato, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital y topiramato) son sustratos de la glicoproteína-P. Las interacciones a nivel de glicoproteína-P podrían explicar algunos casos de resistencia en pacientes polimedcados. Otros factores, aún desconocidos, podrían inducir la expresión de este transportador y constituir la causa de un pobre acceso de psicofármacos al sistema nervioso y, por lo tanto, su falta de eficacia.

**Palabras clave:** inducción de glicoproteína-P – Inhibición de glicoproteína-P – Epilepsia – Esquizofrenia – Depresión – Transportadores de eflujo

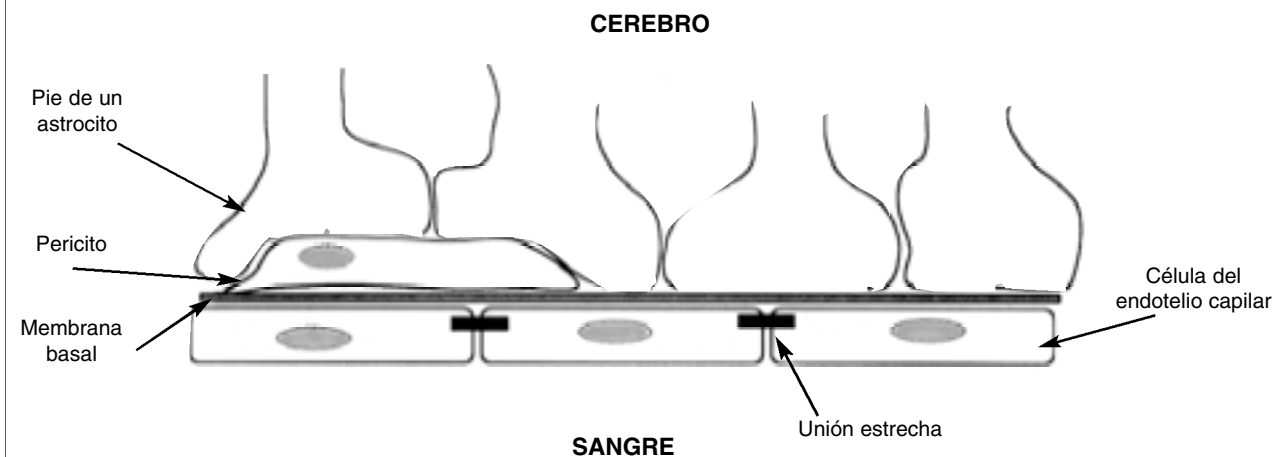
PHARMACOKINETIC MECHANISMS UNDERLYING RESISTANCE IN PSYCHOPHARMACOLOGICAL TREATMENT. THE ROLE OF P-GLYCOPROTEIN

## Summary

In the last years efflux transporters, as for example P-glycoprotein, have been shown to play an important role in the regulation of the uptake of drugs in the central nervous system. These transporters are expressed constitutively in the brain capillary endothelial cells which form the brain-blood barrier, but their expression or activity could be inhibited or induced by other compounds or could be modified under pathological conditions. Some antipsychotics (amisulpride, chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol, olanzapine, pimozide, prometazine, quetiapine, risperidone, trifluoperazine), antidepressants (amitriptyline, doxepine, nortriptyline, venlafaxine), and antiepileptics (felbamate, gabapentin, lamotrigine, phenobarbital and topiramate) are P-glycoprotein substrates. Interactions that could take place at the P-glycoprotein level may explain some cases of resistance in polimedicated patients. Other factors, yet unknown, could induce the expression of this transporter and therefore decrease the uptake of psychotropic drugs in the central nervous system, affecting their efficacy.

**Key words:** P-glycoprotein induction – P-glycoprotein inhibition – Epilepsy – Schizophrenia – Depression – Efflux transporters

**Figura 1**  
**Componentes celulares de la barrera hematoencefálica**



La barrera que separa la circulación sanguínea de los fluidos y componentes celulares del sistema nervioso central (barrera hematoencefálica) está compuesta por el endotelio de los capilares cerebrales, una gruesa membrana basal, los pericitos y los pies de las células astrogliales. Como las células endoteliales están firmemente unidas unas a otras (uniones estrechas) la difusión paracelular de compuestos es prácticamente imposible. Sólo pueden ingresar al fluido extracelular del sistema nervioso sustancias altamente liposolubles, dado que deben primero solubilizarse en las membranas celulares, en la gruesa membrana basal del endotelio capilar y en los componentes celulares que rodean a este último.

de la resistencia a psicofármacos y por lo tanto es a ellas a las que nos referiremos en esta revisión.

### El gen de multi-resistencia a drogas y la glicoproteína-P

Se han descrito al menos dos mecanismos farmacocinéticos que podrían mediar la falta de respuesta a drogas: aumento de la degradación o alteraciones en la distribución. Con respecto al primero hay algunos trabajos que demuestran que casos aislados o subpoblaciones de individuos con diversos polimorfismos para enzimas metabolizadoras de drogas muestran concentraciones plasmáticas inferiores a las esperadas para la dosis administrada y, por lo tanto, falta de respuesta. Pero el mecanismo más novedoso, y al que nos referiremos con más detalle en esta revisión, es el relacionado con la distribución, en particular con el acceso al sistema nervioso central.

Hace ya varios años se describió un grupo de proteínas cuya expresión se correlacionaba con la resistencia de tejidos tumorales al tratamiento con antineoplásicos. La función de esta familia de moléculas consiste en transportar del interior al exterior celular sustancias tanto endógenas como exógenas. Entre los diversos sustratos descritos para estos transportadores se han incluido no sólo compuestos con acción antineoplásica sino, entre otros, drogas antiepilépticas, antidepresivas y antirretrovirales. El fenotipo que surge de la expresión de esta familia de proteínas ha recibido el nombre de fenotipo de multi-resistencia a drogas. Uno de los transportadores de eflujo mejor descritos en este fenotipo es la glicoproteína-P.

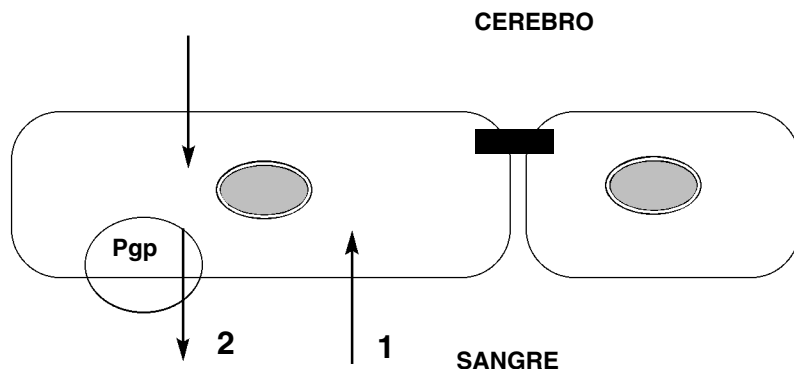
Esta proteína está codificada por el gen ABCB1, tam-

bién llamado gen de multi-resistencia a drogas 1 (*multi-drug resistance 1* o MDR1) localizado en el hombre en el cromosoma 7. La importancia funcional de esta proteína se pone en evidencia cuando se anula por ingeniería genética el gen MDR. Ratones transgénicos en los que se realizó esta manipulación y que, por lo tanto, están impedidos de sintetizar la glicoproteína-P, muestran un marcado incremento de la neurotoxicidad para diversas sustancias(1). Esto revela que la glicoproteína-P protege al cerebro de sustancias potencialmente tóxicas.

El acceso de sustancias al cerebro es limitado debido a las características estructurales de la barrera hematoencefálica. A diferencia de los capilares que irrigan los demás órganos, los que llevan la sangre al cerebro tienen un endotelio con una membrana basal engrosada y células firmemente unidas (ver Figura 1). Estas dos condiciones, sumadas a la presencia de pericitos y de los pies de las células astrogliales, impiden la difusión de moléculas presentes en el torrente circulatorio y fuerzan a los compuestos a diluirse en las membranas celulares para acceder al sistema nervioso central. Así, sólo pueden ingresar sustancias con un alto grado de liposolubilidad o las que cuentan con transportadores específicos.

La glicoproteína-P (también conocida por la sigla correspondiente a su nombre en inglés, *P-glycoprotein* o Pgp), localizada en la membrana luminal de la célula endotelial (ver Figura 2) actúa como un transportador que, consumo de energía mediante, expulsa las drogas que le sirven de sustrato del interior de la célula al torrente circulatorio. Esta acción, por un lado, produce una disminución de la concentración de la droga en la célula y, por lo tanto, en el sistema nervioso y, por el otro, mantiene baja la concentración en la célula endotelial. Como consecuencia de esto último, las moléculas de droga que lograron eludir al transportador e ingresa-

**Figura 2**  
**Efectos de la acción de la glicoproteína-P en la barrera hematoencefálica**



La glicoproteína-P (Pgp) se expresa en la membrana luminal del endotelio de los capilares cerebrales. Cuando sustratos de la Pgp transportados en la sangre difunden al interior de las células (1), la glicoproteína-P los transporta nuevamente a la corriente sanguínea (2). Este mecanismo mantiene una concentración baja del compuesto en el interior de la célula, lo que favorece que, por gradiente, difundan las moléculas del mismo que pudieran haber ingresado al sistema nervioso central (3). Una vez en el interior de la célula endotelial, la Pgp expulsa el compuesto a la circulación (2).

ron al tejido nervioso tienden a regresar a la célula endotelial a favor del gradiente de concentración, de donde son expulsadas por la Pgp.

La Pgp no es la única encargada del transporte de sustancias del interior de las células endoteliales a la circulación. Se han descrito muchos otros transportadores, pero sólo la Pgp tiene un papel establecido en la resistencia a fármacos de acción central.

### Sustratos conocidos de la glicoproteína-P

Los primeros compuestos para los que se reconoció la propiedad de ser sustratos de la glicoproteína-P fueron algunos antineoplásicos. Más recientemente se ha determinado que numerosas drogas de acción específicamente nerviosa pueden unirse a la Pgp y por lo tanto ver dificultado su ingreso al cerebro. Veamos la siguiente enumeración(9, 10):

*Drogas antiepilépticas:* felbamato, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital y topiramato.

*Drogas antidepresivas:* amitriptilina, doxepina, nortriptilina, venlafaxina.

*Drogas antipsicóticas:* amisulprida, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, olanzapina, pimozida, quetiapina, risperidona, trifluoperazina.

Debemos aclarar que la ausencia de una droga en esta lista no significa que no sea sustrato de la Pgp. Sólo puede descartarse la interacción entre la Pgp y los diversos compuestos a través de resultados experimentales directos. Por ejemplo hace ya unos años se informó que, a diferencia de la amitriptilina (mencionada más arriba), las concentraciones cerebrales de fluoxetina no se modifican en ratones transgénicos que no expresan el transportador(16), con lo que se demuestra que la fluoxetina no sería sustrato de la Pgp.

Por otro lado, con respecto a la carbamazepina, la pa-

roxetina y la fenitoína hay informes contradictorios ya que, si bien algunos autores observaron modificación en la difusión de estas drogas en animales transgénicos para Pgp (ver revisión de Löscher, 10), otros, utilizando bloqueantes del transportador, no detectaron diferencias(11). Cabe señalar, por otro lado, que estos mismos autores demostraron que la inhibición de la Pgp no modifica las concentraciones intracelulares de clozapina, lo que indicaría que este antipsicótico atípico no sería sustrato de la proteína(11).

### Regulación de la función de Pgp y sus consecuencias farmacocinéticas

La glicoproteína-P se expresa constitutivamente en el endotelio de los capilares cerebrales. Sin embargo, su presencia usualmente no interfiere con el ingreso de psicofármacos al sistema nervioso central. Esto indica que las dosis de drogas que han sido

identificadas como clínicamente útiles admiten la acción de Pgp dentro de los límites normales.

Pero la actividad de la glicoproteína-P puede ser inducida (aumentada) o inhibida por la interacción con otros compuestos o por condiciones fisiológicas o patológicas.

Entre otros, son inhibidores de la Pgp el verapamilo, la digoxina, algunos flavonoides e isoflavonas(8), la ciclosporina A(14), la fenitoína, el ácido valproico y la lamotrigina(18). También se ha observado que el óxido nítrico inhibe a la Pgp, al menos en intestino(12).

Por otro lado, algunos fármacos y algunas condiciones patológicas estimulan la síntesis de esta proteína, incrementándose así su actividad. Se ha descrito por ejemplo que el propranolol y la rifampicina incrementan la expresión de Pgp(4). También se observó que las crisis convulsivas inducen a la glicoproteína-P(7, 17).

A la fecha faltan numerosos datos para contar con un conocimiento profundo de las condiciones que modulan este transportador. ¿Sufrir cambios su expresión a lo largo de la vida? ¿Y qué sucede en el embarazo? ¿Se expresa en la placenta? Además de la epilepsia ¿qué otras condiciones patológicas pueden modificarlo?

Es bastante evidente que la actividad y expresión de Pgp puede verse modificada en esquemas farmacológicos con más de un compuesto. Así es posible hipotetizar que la co-administración de un fármaco inductor de Pgp podría comprometer el ingreso de otro, sustrato de la misma proteína al sistema nervioso central y, por lo tanto, promover la resistencia al mismo.

### La glicoproteína-P y la resistencia al tratamiento en neurofarmacología

La epilepsia fue la primera patología del sistema nervioso central para la cual se postuló y demostró un papel importante de la Pgp en la resistencia al tratamien-

to. El análisis de la expresión de Pgp en tejido epileptogénico resecaado de pacientes epilépticos sometidos a cirugía para el tratamiento de un cuadro refractario mostró un incremento marcado de éste y otros transportadores con funciones similares(2, 5, 15).

A pesar de que se sabe que muchos de los antipsicóticos, tanto atípicos como típicos, son sustratos de la glicoproteína-P, hasta la fecha no parece haber existido interés en investigar el papel que podría tener este transportador en la resistencia al tratamiento en los pacientes esquizofrénicos. Un dato, sin embargo, resulta interesante. La clozapina, antipsicótico de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia resistente, no es sustrato del transportador(3), y por lo tanto la expresión del mismo es incapaz de modificar el ingreso del fármaco al sistema nervioso central.

Si bien, como ya vimos, varios antidepresivos son sustratos de la glicoproteína-P, el papel de este transportador en el conocido fenómeno de resistencia al tratamiento antidepresivo no ha sido dilucidado. Sería interesante contar con modelos experimentales de resistencia al tratamiento antidepresivo que permitieran poner a prueba hipótesis sobre este tema.

## Conclusiones

Los transportadores de eflujo, como la glicoproteína-P, se han revelado como moduladores importantes en el acceso de drogas al sistema nervioso central. Junto con otros mecanismos farmacocinéticos, como la inducción de enzimas metabolizadoras, o farmacodinámicos, como la expresión de las moléculas que constituyen el sitio de acción de los diversos compuestos, las modificaciones en la expresión de Pgp podrían participar en la falta de respuesta al tratamiento farmacológico. Este campo de investigación es importante, sobre todo si tenemos en cuenta lo frecuente que es la politerapia en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, y por lo tanto la potencialidad de interacciones entre los distintos fármacos a nivel de su acceso mediado por Pgp ■

## Referencias bibliográficas

1. Abu-Qare AW, Elmasry E, Abou-Donia MB. A role for P-glycoprotein in environmental toxicology. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2003 May-Jun;6(3):279-288.
2. Aronica E, Gorter JA, Ramkema M, et al. Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2004; 45(5):441-451.
3. Boulton DW, DeVane CL, Liston HL et al. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life Sci* 2002; 71: 163-169.
4. Collett A, Taniaris-Hughes J, Warhurst G. Rapid induction of P-glycoprotein expression by high permeability compounds in colonic cells in vitro: a possible source of transporter mediated drug interactions? *Biochem Pharmacol.* 2004;68(4):783-790.
5. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(12): 1501-1506.
6. Hellewell, JSE. Treatment-resistant schizophrenia: reviewing the options and identifying the way forward. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 23:14-19.
7. Lazarowsky A, Ramos AJ, Garcia-Rivello H et al. *Cell Mol Neurobiol.* 2004 ;24(1):77-85.
8. Limtrakul P, Khantamat O, Pintha K. Inhibition of P-glycoprotein function and expression by kaempferol and quercetin. *J Chemother.* 2005;17(1):86-95.
9. Löscher W, Potschka H. Blood-Brain Barrier Active Efflux Transporters: ATP-Binding Cassette Gene Family. *NeuroRx* 2005, 2: 86-98.
10. Löscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat Rev Neurosci* - *ce* 2005; 6: 591-602.
11. Maines LW, Antonietti DA, Wolpert EB, et al.. Evaluation of the role of P-glycoprotein in the uptake of paroxetine, clozapine, phenytoin and carbamazepine by bovine retinal endothelial cells. *Neuropharmacology.* 2005;49: 610-617
12. Riganti C, Miraglia E, Viarisio E et al. Nitric oxide reverts the resistance to doxorubicin in human colon cancer cells by inhibiting the drug efflux. *Cancer Res.* 2005; 15;65(2):516-525.
13. Russell JM, Hawkins K, Ozminkowski RJ, et al..The cost consequences of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(3):341-347.
14. Svirnosvsky A, Pasiukov V. Attempts to influence the drug resistance of tumor cells in experimental system. *Exp Oncol.* 2005;27(1):43-46.
15. Thisler DM, Weinberg KI, Hinton DR, et al. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1995 ;36(1):1-6.
16. Uhr M, Steckler T, Yassouridis A, et al. Penetration of amitriptyline but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 380-387.
17. Volk HA, Burkhardt K, Potschka H et al. Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. *Neuroscience.* 2004;123(3):751-759.
18. Weiss J, Kerpen CJ, Lindenmaier H, et al. Interaction of antiepileptic drugs with human P-glycoprotein in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(1):262-267.