

Estudio farmacogenético de la respuesta a flecainida y propafenona en pacientes con fibrilación auricular

Manuel Martínez-Sellés^a, Isabel Castillo^b, Pilar Montenegro^c, María L. Martín^b, Jesús Almendral^a y María Sanjurjo^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

^bServicio de Farmacia. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

^cServicio de Farmacia. Hospital Gómez Ulla. Madrid. España.

Se analizó el polimorfismo del citocromo P450-2D6 mediante la determinación del fenotipo, utilizando la ratio entre dextrometorfano y su metabolito dextrorfan. Estudiamos a 18 varones y 22 mujeres, con una edad media de $54,6 \pm 11,9$ años. En 9 pacientes se realizó una determinación de la ratio metabólica antes de iniciar el tratamiento antiarrítmico y una segunda determinación bajo tratamiento, con un incremento promedio de $0,13 \pm 0,15$ ($p = 0,03$). De los 40 pacientes, 19 eran metabolizadores lentos y 21 metabolizadores rápidos. Los efectos secundarios fueron más frecuentes en los metabolizadores lentos (21,1%) que en los metabolizadores rápidos (4,8%) ($p = 0,12$). El tratamiento antiarrítmico fue eficaz en 27 pacientes (67,5%), con un porcentaje similar en metabolizadores lentos y rápidos.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Genética. Farmacogenética. Polimorfismo. CYP2D6.

Pharmacogenetic Study of the Response to Flecainide and Propafenone in Patients With Atrial Fibrillation

We analyzed cytochrome P450 2D6 polymorphism by determining phenotype as the metabolic ratio between dextromethorphan and its main metabolite, dextrorphan. We studied 18 men and 22 women in whom mean age was 54.6 ± 11.9 years. In 9 patients metabolic ratio was determined before antiarrhythmic treatment and again during treatment, with a mean increase of 0.13 ± 0.15 ($P = .03$). We found 19 poor metabolizers and 21 extensive metabolizers. Adverse effects were more frequent in poor metabolizers (21.1%) than in extensive metabolizers (4.8%; $P = .12$). Antiarrhythmic treatment was effective in 27 patients (67.5%), with no difference between poor and extensive metabolizers.

Key words: Atrial fibrillation. Genetics. Pharmacogenetics. Polymorphism. Cytochrome P450 2D6.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La flecainida y la propafenona son efectivas para la reversión o la prevención de la fibrilación auricular (FA). Sin embargo, ambos fármacos tienen potencial arritmogénico y es difícil predecir qué efecto prevalecerá: el antiarrítmico o el proarrítmico¹. Además, la incidencia de efectos secundarios es alta². El CYP2D6 es el encargado del metabolismo de la propafenona y flecainida. Se ha observado una variación interindi-

dual de hasta 10.000 veces en su actividad metabólica³ y hay 2 fenotipos claramente diferenciados: los metabolizadores lentos (ML) y los metabolizadores rápidos (MR)⁴. Además, evidencias científicas hacen sospechar la existencia de una tercera población, los metabolizadores ultrarrápidos (MU)^{5,6}.

Nuestro objetivo fue estudiar la interrelación de las variantes fenotípicas del gen CYP2D6 y el tratamiento con propafenona o flecainida.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyó retrospectivamente a pacientes con FA que, tras cardioversión eléctrica, farmacológica o espontánea hubiesen recibido propafenona o flecainida entre enero de 1999 y octubre de 2002 y mediante selección prospectiva desde noviembre de 2002. Los cardiólogos que realizaron la dosificación del fármaco

Este estudio recibió la beca Fundación 3M, concedida por la Sociedad Española de Cardiología.

Correspondencia: Dr. M. Martínez-Sellés.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: mmselles@navegalia.com

Recibido el 22 de abril de 2004.

Aceptado para su publicación el 14 de octubre de 2004.

ABREVIATURAS

CYP2D6: isoenzima citocromo P450-2D6.

FA: fibrilación auricular.

ML: metabolizadores lentos.

MR: metabolizadores rápidos (estándares).

MU: metabolizadores ultrarrápidos.

RM: ratio metabólica.

eran ciegos para el resultado de la fenotipificación. Se registraron: *a*) la eficacia: < 1 recurrencia (aparición de síntomas claramente sugestivos de taquiarritmia y/o documentación electrocardiográfica de FA) cada 2 meses y de duración < 1 h, y *b*) efectos secundarios que motivaron la suspensión del tratamiento o la bajada de dosis, los cuales sólo se contabilizaron la primera vez que aparecían.

Se excluyó a todos los pacientes que presentaban alguno de los siguientes criterios de exclusión: *a*) cardiopatía estructural; *b*) enfermedad hepática, renal u otra que acortase de forma significativa la expectativa de vida o que afectase la forma de eliminación del fármaco; *c*) < 18 años; *d*) embarazadas; *e*) mala adherencia al tratamiento, con más de un incumplimiento terapéutico a la semana, y *f*) no dar consentimiento informado por escrito.

La determinación del polimorfismo del CYP2D6 se realizó mediante la medición de su actividad enzimática, utilizando dextrometorfano, a través de la relación con su metabolito dextrorfano en orina, 8 h tras la administración de 30 mg de dextrometorfano (RM)^{4,5}. Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos fenotípicos, según el RM: *a*) ML > 0,3⁴; *b*) como el valor que

separa MU de MR no está bien definido, consideramos < 0,005 como MU por ser lo más aceptado^{5,6}, y *c*) MR correspondía a 0,3-0,005. El RM se determinó tras el inicio del tratamiento antiarrítmico, aunque en 9 pacientes se realizó un RM antes y otro tras el tratamiento. La determinación utilizada para clasificarlos fue la realizada bajo tratamiento.

El investigador que analizó los datos y que clasificó a los pacientes según su respuesta clínica era ciego para los datos del fenotipo. Para evaluar el efecto independiente del tipo de metabolismo CYP2D6 sobre la presencia de efectos secundarios o sobre la eficacia terapéutica, se realizaron análisis de regresión logística en los que se controlaron las posibles variables de confusión. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 11.0.

RESULTADOS

De los 40 pacientes, 27 (67,5%) estaban en tratamiento con flecainida, 6 (15,0%) con propafenona y 7 (17,5%) recibieron ambos fármacos en distintos períodos. La mediana de tiempo desde el inicio de tratamiento antiarrítmico a la determinación del RM fue 21 meses y la de seguimiento clínico desde el inicio del tratamiento fue de 3,4 años (rango, 6 meses a 6,1 años). Ningún paciente se perdió para el seguimiento.

El RM de los 40 pacientes, durante el tratamiento antiarrítmico, osciló entre 0,008 y 7,3, con una media de $0,5 \pm 1,3$. En 9 pacientes se realizó también un RM antes del tratamiento, que tras el tratamiento mostró un incremento de $0,13 \pm 0,15$ ($p = 0,03$), y en 4 pacientes (44,4%) pasó de MR a ML, mientras en los 5 restantes no se modificó el grupo fenotípico.

Centrándonos en el fenotipo realizado durante tratamiento, 19 pacientes eran ML y 21 MR. En las tablas 1 y 2 se muestra su perfil clínico. Cinco pacientes pre-

TABLA 1. Características clínicas, procedimientos previos, medicación antiarrítmica concomitante y hábitos tóxicos según el fenotipo de CYP2D6

	Metabolizadores lentos, n = 19 (%)	Metabolizadores rápidos, n = 21 (%)
Edad, años, media $\pm$ DE	57,1 $\pm$ 10,4	52,3 $\pm$ 12,8
Varones, n (%)	7 (36,8)	11 (52,4)
Peso, kg, media $\pm$ DE	72,2 $\pm$ 10,1	76,6 $\pm$ 18,6
Procedimientos previos, n (%)		
Cardioversión eléctrica	3 (15,8)	3 (14,3)
Ablación de venas pulmonares	4 (21,1)	3 (14,3)
Intento de ablación de venas pulmonares sin éxito	1 (5,3)	1 (4,8)
Ablación del istmo cavotricuspidé	1 (5,3)	3 (14,4)
Consumo de café, n (%)	9 (50,0)	6 (28,6)
Tabaquismo activo, n (%)	4 (21,1)	5 (19,1)
Tratamiento antiarrítmico, n (%)		
Digoxina	0 (0,0)	1 (4,8)
Bloqueadores beta	4 (21,1)	3 (14,3)
Amiodarona	0 (0,0)	3 (14,3)
Antagonistas del calcio	2 (10,5)	1 (4,8)

DE: desviación estándar.

TABLA 2. Otra medicación concomitante según el fenotipo de CYP2D6

	Metabolizadores lentos, n = 19 (%)	Metabolizadores rápidos, n = 21 (%)
Anticoagulación	12 (63,2)	10 (47,6)
Antiagregación	4 (21,1)	7 (33,3)
IECA	4 (21,1)	4 (19,0)
Estatinas	4 (21,1)	3 (14,3)
Protectores gástricos	3 (15,8)	4 (19,0)
Diuréticos	4 (21,1)	3 (14,3)

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

sentaron efectos secundarios en los primeros 6 meses (el 21,1% en ML frente al 4,8% en MR; $p = 0,12$). Sólo los ML presentaron efectos secundarios que motivaron la suspensión del tratamiento (tabla 3). El análisis multivariable controlando por variables que pudieran influir en la aparición de efectos adversos (edad, sexo, hábitos tóxicos y tratamiento antiarrítmico concomitante introducido como variable dicotómica) mostró para los ML, respecto a los MR, una *odds ratio* (OR) de 2,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,3-26,3).

El tratamiento antiarrítmico fue eficaz en 27 pacientes (67,5%), con un porcentaje similar tanto en ML (63,2%) como en MR (71,4%) ($p = 0,74$). El análisis multivariable no mostró ningún efecto independiente del tipo de metabolismo en la eficacia terapéutica (OR de ML = 0,7; IC del 95%, 0,2-2,6). Tampoco encontramos diferencias en las dosis promedio de flecainida (ML 214 ± 54 y MR 210 ± 74 ; $p = 0,87$) ni de propafenona (600 ± 193 frente a 510 ± 251 , respectivamente, $p = 0,52$).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos encontrado que casi la mitad de los pacientes era ML. Este dato puede resultar sorprendente si lo comparamos con estudios previos realizados en voluntarios sanos, con una prevalencia de ML en la población blanca en torno al 5-10%⁷. Además, no hemos tenido en nuestra muestra ningún MU. La prevalencia de MU en la población blanca y, en concreto, en voluntarios sanos en España se estima

en un 7%⁶. Por ello, en voluntarios sanos, el restante 82-85% sería MR, mientras que en nuestra muestra sólo 21 de los 40 pacientes fueron MR. Uno de los hallazgos más importantes de nuestro estudio fue encontrar que el tratamiento con propafenona o flecainida incrementó el promedio del RM. Además, en 4 de 9 pacientes esto se tradujo en un cambio de MR a ML. Esto confirma el hallazgo de Haefeli et al⁸ que, en 8 voluntarios sanos observaron una inhibición del CYP2D6 producida por flecainida. Esta inhibición, añadida a la administración de medicación concomitante frecuente, podría explicar la alta prevalencia de ML encontrada y la ausencia de MU.

El hecho de que el tratamiento con flecainida y propafenona incremente el RM y, por lo tanto, reduzca la actividad de CYP2D6 podría contribuir a la alta tasa de efectos secundarios de nuestro estudio y en estudios previos². En nuestra muestra, estos efectos fueron más frecuentes en los ML, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. No hemos encontrado series previas en las que se haya analizado la tasa de efectos secundarios según el perfil fenotípico de CYP2D6, pero sí se ha descrito 1 caso de efectos secundarios severos en 1 paciente tratado con propafenona, en relación con un escaso metabolismo de CYP2D6⁹.

Por otro lado, no hemos podido demostrar diferencias en eficacia de los fármacos dependiente del fenotipo. Jazwinska-Tarnawska et al¹⁰ estudiaron un número similar de pacientes en tratamiento con propafenona y encontraron una correlación entre el fenotipo y la persistencia de ritmo sinusal. Es posible que esto se deba a que en la serie de estos autores sí había MU que, además, presentaron una eficacia del 0%. Además, nuestra muestra era muy heterogénea, con un tamaño pequeño y con múltiples procedimientos previos. Incluso suponiendo que el fenotipo influya en la eficacia de la flecainida o propafenona, muchos otros factores también influyen en el efecto del tratamiento y, dado el pequeño tamaño de nuestra muestra, es comprensible que nuestro estudio no tenga poder para detectar un posible efecto del fenotipo sobre la eficacia del tratamiento.

Algunos de nuestros pacientes fueron incluidos de forma prospectiva y otros retrospectiva, por lo que podría haber un sesgo de clasificación. Además, los tiem-

TABLA 3. Pacientes que presentaron efectos secundarios en los primeros 6 meses de tratamiento con flecainida o propafenona, según el fenotipo de CYP2D6

	ML, n (%)	MR, n (%)	Tipo de efecto secundario con flecainida	Tipo de efecto secundario con propafenona
Efectos secundarios que motivaron la suspensión del tratamiento	4 (21,1)	0	Insomnio/nerviosismo Estreñimiento	Malestar general Elevación de transaminas
Efectos secundarios con ambos fármacos	1 (5,3)	0	Amargor de boca	Elevación de transaminas
Efectos secundarios que motivaron la reducción de dosis	0	1 (4,8)	Amargor de boca	Bradicardia sinusal

ML: metabolizadores lentos; MR: metabolizadores rápidos.

pos de seguimiento fueron variables. Se minimizaron las posibilidades de sesgos al desconocer los cardiólogos responsables el resultado de la fenotipificación. Por último, no hemos podido realizar la determinación de las concentraciones en sangre, por lo que desconocemos si tienen correlación con el fenotipo de CYP2D6.

Pese a sus limitaciones, nuestro estudio demuestra que el tratamiento con flecainida y propafenona reduce la actividad de la isoenzima encargada de su metabolización. Aunque desconocemos las implicaciones de esta reducción de actividad, es posible que el metabolismo lento de CYP2D6 experimentado tras recibir tratamiento implique una mayor tasa de efectos secundarios. Se necesitan más estudios de farmacogenética, realizados en condiciones habituales de la práctica clínica, que evalúen el impacto de los polimorfismos genéticos y permitan dilucidar el papel de genotipo y fenotipo en el ajuste del tratamiento antiarrítmico y en la reducción de los efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cosío FG, Delpón E. New antiarrhythmic drugs for atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:276-8.
2. Feld GK, Chen P-S, Nicod P, Fleck P, Meyer D. Possible atrial proarrhythmic effects of class IC antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*. 1990;66:378-83.
3. McElroy S, Richmond J, Lira M, Fiedman D, Silber BM, Milos PM. *CYP2D6* genotyping as an alternative to phenotyping for determination of metabolic status in a clinical trial setting. *AAPS Pharmsci*. 2000;2:1-13.
4. Henthorn TK, Benítez J, Avram MJ, Martínez C, Llerena A, Cobaleda J, et al. Assessment of the debrisoquin and dextromethorphan phenotyping tests by gaussian mixture distributions analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;45:328-33.
5. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet*. 1997;60:284-95.
6. Agúndez JA, Ledesma MC, Ladero JM, Benítez J. Prevalence of *CYP2D6* gene duplications and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57:256-9.
7. Rioux PP. Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: methods and applications. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57:887-98.
8. Haefeli WE, Bargetzi MJ, Follath F, Meyer UA. Potent inhibition of cytochrom P450IID6 (debrisoquin 4-hydroxylase) by flecainide *in vitro* and *in vivo*. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;15:776-9.
9. Morike K, Magadum S, Mettang T, Griesse EU, Machleidt C, Kuhlmann U. Propafenone in a usual dose produces severe side-effects: the impact of genetically determined metabolic status on drug therapy. *J Intern Med*. 1995;238:469-72.
10. Jazwinska-Tarnawska E, Orzechowska-Juzwenko K, Niewinski P, Rzemislawa Z, Loboż-Grudzien K, Dmochowska-Perz M, et al. The influence of CYP2D6 polymorphism on the antiarrhythmic efficacy of propafenone in patients with paroxysmal atrial fibrillation during 3 months propafenone prophylactic treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001;39:288-92.