

INTERACCION DEL JUGO DE GRAPEFRUIT CON LA FELOPINA Y LA NIFEDIPINA

Beatriz Badilla B.*

RESUMEN

El jugo de grapefruit presenta interacción con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina como la felodipina, la nifedipina y la nitrendipina. La interacción, que es mediada por una isoforma del citocromo P 450, produce un aumento en la biodisponibilidad de los inhibidores del calcio, que en algunos casos puede tener importancia clínica. (*Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1995; 16- 3: 61-63)

En la década pasada se hicieron algunas observaciones respecto a la posible interacción entre el jugo de "grapefruit" (*Citrus paradisi*) (1), conocido en algunos países centroamericanos como pomelo, con varios medicamentos antihipertensores.

Se reporta un nuevo tipo de interacción alimento-droga en la que se encuentra involucrado el jugo de "grapefruit" y los antagonistas del calcio derivados de dihidropiridina como la felodipina, la nifedipina y la nitrendipina (2). La interacción presenta una gran variabilidad interindividual y consiste en el aumento de la biodisponibilidad de la felodipina y de la nifedipina, producto de la inhibición de su metabolismo presistémico o metabolismo de primer paso (3). El efecto de la "grapefruit" parece estar mediado por la inhibición

de la biotransformación de las dihidropiridinas que es llevado a cabo por la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 (4). Los productos de este paso metabólico carecen de efecto vasodilatador (3).

Se le han dado varias explicaciones a este efecto. Un grupo de investigadores ha postulado que es producido por un compuesto sesquiterpenoide que se encuentra en el jugo de la "grapefruit" (5), sin embargo recientemente se ha demostrado en forma fehaciente que la inhibición del metabolismo es debido a la naringina, el bioflavonoide más abundante en el jugo de la "grapefruit" y que no está presente en el jugo de naranja (6).

La naringina se encuentra en las flores, en la fruta y en la corteza del árbol de la "grapefruit". Es más abundante en las frutas inmaduras y es el principal componente del sabor amargo del jugo de esta fruta (7). La naringina es un débil inhibidor de la actividad microsomal; sin embargo su aglicona, la naringenina, también es activa y parece ser un inhibidor más potente (8). En el humano, la naringina es convertida en naringenina, presumiblemente en el intestino (9).

La especificidad de la acción de la naringenina sobre el CYP3A4 no está claramente definida. En esta inhibición pueden estar involucradas más de una isoforma del citocromo P450 debido a que los flavonoides también inhiben in vitro procesos bioquímicos mediados por este grupo enzimático.

Resulta interesante comentar que el

Centro de Información de Medicamentos (CIMED)
Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica

CYP1A2 e el CYP3A4 están involucrados en la activación de carcinógenos y mutágenos (10); como resultado, algunos investigadores han discutido la posibilidad de la quimio-prevención del cáncer por medio de la inhibición del citocromo P450.

A pesar de que la felodipina y lanifedipina son rápidamente absorbidas a partir de la vía oral, su biodisponibilidad es baja (15% para la felodipina y 50% para la nifedipina) (11) debido al alto metabolismo de primer paso que sufre (12). Un aumento en su biodisponibilidad daría como resultado un mayor efecto farmacológico en el paciente.

En síntesis, el jugo de "grapefruit" puede aumentar la biodisponibilidad de la felodipina en un 184% y la de la nifedipina en un 34% (9). Esto se refleja en un aumento del área bajo la curva (AUC), parámetro farmacocinético directamente involucrado con la actividad del medicamento. Este aumento se produce también con la cafeína en donde se reporta un aumento de un 31% en su vida media (10). En cuanto a su efecto clínico, no debe olvidarse la gran variación interindividual que presenta esta interacción.

ABSTRACT

Grapefruit juice presents interaction with dihydropyridine derived calcium antagonists such as felodipine, nifedipine and nitrendipine. The interaction which is mediated by an isoform of cytochrome P-450 produces an increase in calcium inhibitors biodisponibility which in some cases be of clinical importance.

BIBLIOGRAFIA

1. Holdrige L.R. y L. Poveda. Arboles de Costa Rica. Ed. Científica Tropical. Vol I 1975:455
2. Edgar B.; Bailey D.G.; Bergstrand R.; Johnssons G.; Regardth CG. Acute effect of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics of felodipine and its potencial clinical relevance. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1192; 42:313-7.
3. Bailey DG.; Arnold M.; Muñoz C.; Spence J.D.. Grapefruit juice-felodipine interaction: Mechanism, predictability and effect of naringin. Clin. Pharmacol, and Ther. 1993 ;53: 637-42
4. Bailey D.G. ; Spence J.D.; Muñoz C; Arnold M.O. Interaction of citric fruit juices with felodipine and nifedipine. Lancet. 1991; 337:268-269.
5. Chayen R. y Rosenthal T. Interaction of Citrus juices with felodipine and nifedipine. Lancet. 1991; 337: 854-855.
6. Kuhnau J. The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. World Rev. Nutr. Diet. 1976; 41:117-91.
7. Anónimo. The Merck Index. Merck and Comp. Inc. 11ava ed. 1989:1016.
8. Guengerich F.P. y Kim D.H. In vitro inhibition of dihydropiridine oxidation and aflatoxin B-1 activation in human liver microsomes by naringenine and other flavonoids. Carcinogenesis. 1990; 11:2275-2279.
9. Fuhr, W,; Klittich K.; Staib H. Inhibitory effect of grapefruit juice and the active component on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. Br. J. Clin. Pharmac. 1993; 35 :31-436.
10. Bailey D.G.; Muñoz C.; Arnold J.M.O.; Strong H.A.; Spence J.D. Grapefruit juice and naringin interaction with nitrendipine Clin. Pharmacol. 1992; 51:156-157.
11. Edgar B.; Regardh CG.; Johnssons G. Felodipine kinetics in healthy man. Clin. Pharmacol. Ther. 1985; 38: 205-211.
12. Yedinak K. y Lopez L. Felodinine: a new dihydropiridine calcium channel antagonist. The Annals of Pharmacther. 1991; 25: 1193-1206.

BBB.

ref: grape: BB26A -B.wp.