

La farmacogenética y su importancia en la clínica

Ismael Lares-Asseff,*,** Francisca Trujillo-Jiménez*

Recepción versión modificada 24 de enero del 2000; aceptación 24 de abril del 2000

Resumen

En el uso clínico de medicamentos, se ha observado con frecuencia ineficacia terapéutica o toxicidad farmacológica, las cuales pueden presentarse en algunos individuos quienes reciben tratamiento farmacológico. Debido a la presencia de algunas enzimas metabolizantes de fármacos, los medicamentos pueden participar como sustratos inhibidores o inductores de dichas enzimas, la actividad de éstas varía entre los individuos. Esta variabilidad enzimática puede ser determinada por el análisis del ADN recombinante como son: el análisis de restricción del ADN genómico Fragmentos de Restricción de Longitud Polimórfica (RFLP), y la amplificación enzimática del ADN por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Esta tecnología se ha empleado en estudios clínicos que permiten conocer los mecanismos de las variaciones heredadas en las respuestas a los fármacos las cuales son reguladas por los genes de cada individuo de las diferentes razas, donde estas diferencias enzimáticas también pueden estar influenciadas por hábitos nutricionales o factores ambientales. Con este trabajo pretendemos presentar la importancia que tiene el conocimiento del metabolismo de los fármacos aplicado al manejo terapéutico de individuos que presentan ineficacia terapéutica o toxicidad farmacológica.

Palabras clave: Farmacogenética, polimorfismos genéticos, metabolismo de fármacos enzimas metabolizantes

Summary

Therapeutic inefficacy and pharmacologic toxicity has frequently been seen in the clinical use of drugs or medicines in individuals under pharmacological treatment. Due to the presence of drug metabolizing enzymes, medicines may participate as substrate inhibitors or enzyme inductors. Their activity may vary among individuals. This enzymatic variability may be assessed through the analysis of recombinant DNA, using restriction analysis of the genomic DNA (fragment restriction of polymorphic length) and the enzymatic amplification of DNA through PCR (polymerase chain reaction). This technology has been used in clinical studies which allow us to know the mechanisms of inherited variations in response to drugs regulated by each individual's genes dependent on different races. These enzymatic differences may also be influenced by nutritional habits or environmental factors. This study deals with the importance of understanding the metabolism of drugs applied to the therapeutic management of individuals with therapeutic inefficacy or pharmacologic toxicity.

Key words: pharmacogenetics, genetic polymorphism, drug metabolism, metabolizing enzymes

* Unidad de Farmacología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría

** Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional del IPN, Unidad Durango, CIIDIR-IPN.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Ismael Lares Asseff Av. Iman No. 1 3er piso Col. Insurgentes Cuicuilco CP 04530 México D.F. Tel.: 5606-5026 Ext.: 426 y 428 Fax.: 5606-9455

Antecedentes

El estudio de las variaciones genéticamente determinadas en relación con la respuesta a los fármacos, es frecuentemente referido como farmacogenética, éste es un campo relativamente nuevo en la investigación farmacológica, en donde uno de los principales desafíos de los farmacólogos es incrementar el conocimiento de las bases biológicas y moleculares de las variaciones individuales en la respuesta a los fármacos.¹

Orígenes

Garrod en 1909² fundador de la bioquímica genética, fue el primero en sugerir que las variaciones en el metabolismo eran características que se heredaban a los descendientes. Motulsky en 1957,³ enfatizó que ciertas reacciones adversas pueden ser causadas por variaciones en la actividad de las enzimas que están genéticamente determinadas. Esto fue reconocido tanto en los estudios que demostraron variantes de las pseudocolinesterasas cuando eran inducidas por suxametonio, así como, la variabilidad encontrada en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Así mismo, Vogel en 1959,⁴ fue el primero en proponer el término de farmacogenética y en 1962 Kalow⁵ escribió la primera monografía sobre esta disciplina. Más adelante estas observaciones fueron confirmadas por las diferencias en la acetilación de isoniacida (INH).⁶

Resurgimiento

El campo de la farmacogenética cobra un gran interés en la década de los setentas, cuando Vesell y sus colegas en 1973⁷ demuestran que el metabolismo de varios fármacos en gemelos idénticos es menos divergente que en los gemelos no idénticos. En menos de 30 años, se han observado respuestas notablemente distintas, en lo que se refiere a la eficacia de los fármacos administrados; estas diferencias radican en respuestas exageradas en relación con su comportamiento farmacocinético. Cuando se trata de respuestas inusitadas como la ineficacia terapéutica o intoxicaciones farmacológicas, en éste sentido se habla de intolerancia o idiosincrasia

según los cambios, ya sean cuantitativos y/o cualitativos. Tanto la idiosincrasia como la intolerancia, tienen un origen genético y además están influenciadas por factores ambientales.⁸ Los factores genéticos son importantes ya que pueden causar cambios en la estructura de las enzimas metabolizantes de fármacos, las cuales llevan a cabo la biotransformación de los fármacos; estos cambios pueden ser de carácter poligénico o monogénico. En el caso de un solo gen (monogénico) se conocen dos diferentes clases de polimorfismos farmacogenéticos: 1) los polimorfismos comunes, y 2) los polimorfismos raros cuadro I.⁹

Cuadro I. Enfermedades relacionadas con los polimorfismos de relevancia clínica

Polimorfismo común	Polimorfismo raro
Algunos tipos de cáncer	Hipersensibilidad a la warfarina
Toxicidad farmacológica	Hipertermia maligna
Leucemias	Porfirias hepáticas
Idiosincrasia adversa	Variantes de hemoglobinas
Hipersensibilidad a tiopurinas, sulfonamidas, a compuestos aromáticos, sulfhidrilos	

Fuentes: Evans 1989, Gibaldi 1992, Hill 1991, Szumlanski 1996, Schütz 1993.

Polimorfismo genético

Inicialmente la definición de polimorfismo genético fue establecida por Ford en 1940,¹⁰ más tarde fue modificada por Cavalli-Sforza y Bodmer en 1971,¹¹ después Vogel y Motulsky en 1986¹² y Meyer en 1991,⁸ contribuyeron a distinguir entre los fenotipos raros y comunes. Un polimorfismo es definido como una característica monogénica o Mendeliana que se expresa en la población en al menos 2 fenotipos (por ejemplo metabolizadores rápidos o lentos), donde ninguno de los dos es raro y además ninguno de ellos ocurre con una frecuencia menor del 1-2%.¹² Este fenómeno puede ser identificado por la presencia de una distribución bimodal, en la cual una de las modas corresponde al porcentaje de los metabolizadores rápidos (MR) y la otra moda corresponde al porcentaje de metabolizadores lentos (ML) (Figura 1)¹³ La definición de la frecuencia del fenotipo raro es menor

del 1%, esto fue seleccionado para distinguir los polimorfismos como características comunes de las mutaciones espontáneas, las cuales ocurren en menor frecuencia. Sin embargo la definición fenotípica no especifica si el fenotipo raro es un genotipo homocigoto o heterocigoto para la variante alélica.⁸

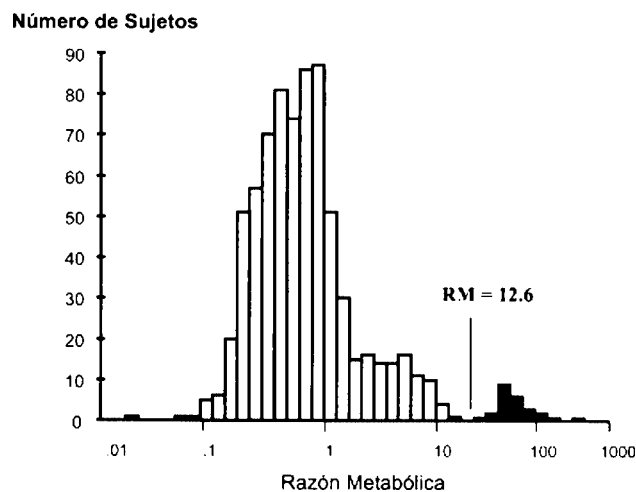


Figura 1. La distribución urinaria de la Razón Metabólica (RM) de debrisoquina/4-hidroxidebrisoquina en 757 sujetos blancos de origen sueco, las barras blancas indican a los hidroxiladores rápidos y las barras oscuras a los hidroxiladores lentos, donde el 5.4 % tiene una RM = 12.6 Fuente: Steiner E. Clin Pharmacol Ther 1988;44:4:431-35.

Impacto clínico

Algunos polimorfismos genéticos, pueden tener su principal impacto sobre funciones orgánicas importantes, o bien, pueden constituir factores de riesgo, como es el incremento del riesgo en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer,^{14,15} otros polimorfismos funcionan como mecanismos de defensa contra algunas enfermedades infecciosas, como son los casos de la malaria¹⁶ y tuberculosis.¹⁷ Como ejemplo de malaria citaremos el estudio de Hull y cols,¹⁶ en el cual la resistencia del huésped más conocida es la de la cadena beta de las variantes de hemoglobina (Hb, Hbs), las cuales revelan la presencia de variantes alélicas que aseguran que no todos los miembros de una población infectada mueren, al igual que la variabilidad en los sistemas de defensa que pueden ayudar a una población a sobrevivir a las exposiciones a sustancias químicas tóxicas, como es el caso de los insectos, los cuales sobreviven a los insecticidas,

debido a que la mayoría de sus poblaciones presentan algunas resistencias individuales.¹⁸

En los seres humanos las catástrofes tóxicas ocurren por sustancias producidas por bacterias, mohos u hongos. De vez en cuando ha sucedido como un hecho histórico la exposición natural tóxica masiva; como ejemplo, existe una experiencia reportada en humanos de origen europeo en la edad media, los cuales se infectaron con un hongo *Claviceps purpurea*, el cual creció sobre el grano de centeno antes de la cosecha. Existe el antecedente histórico en el cual se señala que por siglos en Europa el pan de centeno se contamina una y otra vez causando epidemias, en los cuales las características sintomatológicas han sido la aparición de gangrena en los pies, piernas, brazos y manos.

La exposición a micotoxinas de hongos como es la aflatoxina (que fue descubierta en los cacahuates), con frecuencia es producida por un hongo en el maíz. Esta toxina requiere de la activación metabólica, la cual probablemente se deba a la inducción de los citocromos CYP1A2 y CYP3A4. Esta aflatoxina ha sido llamada "agente de movilización genética", la cual entre los numerosos efectos que produce, es que en algunas poblaciones puede ser un factor determinante en el desarrollo de cáncer de hígado. Se cree que la variabilidad de este sistema de defensa ha ayudado a la población a sobrevivir durante las catástrofes químicas; así, la variabilidad genética de la susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas ayuda a la población a sobrevivir a grandes epidemias producidas por bacterias. Puede ser que la exposición catastrófica a algunas toxinas naturales fuera el motor principal para el desarrollo de polimorfismo de enzimas metabolizantes de fármacos, sin embargo puede esperarse que en una gran variedad de enzimas con capacidad de detoxificar innumerables sustancias químicas no sea la causa para que estas enzimas sean polimórficas.²⁰

Vías metabólicas

El hígado,²¹ es el principal órgano relacionado con el metabolismo de los fármacos, muchos de ellos son los sustratos para las enzimas o bien pueden alterar la actividad de éstas a través de la inducción o inhibición de los sistemas enzimáticos

microsomales hepáticos, localizados también en el riñón, pulmón, mucosa intestinal, plasma y tejido nervioso, los cuales contienen enzimas metabolizantes de fármacos, conocidas como enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales promueven la eliminación de sustancias liposolubles al ser transformadas en compuestos más polares. Los principales citocromos P450 relacionados con el metabolismo de fármacos son las familias CYP1, CYP2, y CYP3,²² así la actividad de estas enzimas varía entre los individuos y entre grupos étnicos.

Las reacciones que sufren los fármacos durante su metabolismo se encuentran divididas en dos fases: a) Las reacciones de fase I, son aquellas en las cuales las enzimas que participan causan un cambio en la molécula del fármaco; por ejemplo reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis, estas incluyen a las reductasas, oxidasas e hidrolasas y b) las reacciones de fase II, las cuales comprenden todas las enzimas que son transferasas ya que transfieren grupos como sulfatos, glutatión, aminoácidos y metilos a los fármacos que han sido metabolizados por enzimas de fase I,²³ estas enzimas llevan a cabo reacciones de conjugación, en las cuales hay formación de un conjugado con el fármaco y/o el metabolito producido en las reacciones de fase I.

Muchos medicamentos participan en el metabolismo oxidativo a través de enzimas metabolizantes de fármacos conocidas como citocromos P450 (CYP), que son hemoproteínas, las cuales tienen como función el promover la eliminación del fármaco a través de la biotransformación de sustancias liposolubles en compuestos más polares, para facilitar su excreción a través de la orina o bilis. Los fármacos hidrosolubles se eliminan sin modificarse por la orina y permanecen poco tiempo en el organismo, sin embargo los fármacos liposolubles no son metabolizados tan fácilmente y permanecen durante más tiempo en el organismo. En el metabolismo de ciertos compuestos externos o fármacos, se hacen evidentes las diferencias genéticas humanas de las enzimas tales como: la debrisoquina hidroxilasa, mefenitoina hidroxilasa, la N- acetiltransferasa 2 (NAT2),^{23,24} así como la familia del citocromo P450 (CYP2D6, CYP3A4) y otras.¹⁸ Dichas enzimas polimórficas han mostrado estar asociadas con el desarrollo de ciertas enfermedades como es el caso de algunos tipos de

cáncer,²⁵ Cuadro II, en virtud de que se sabe que el sujeto que elimina lento un medicamento, se supone que es resultado de una deficiencia de la enzima que metaboliza el fármaco, y por lo tanto puede aumentar el riesgo de toxicidad farmacológica, por una deficiente detoxificación del fármaco por el organismo, como podemos observar en la figura 2.

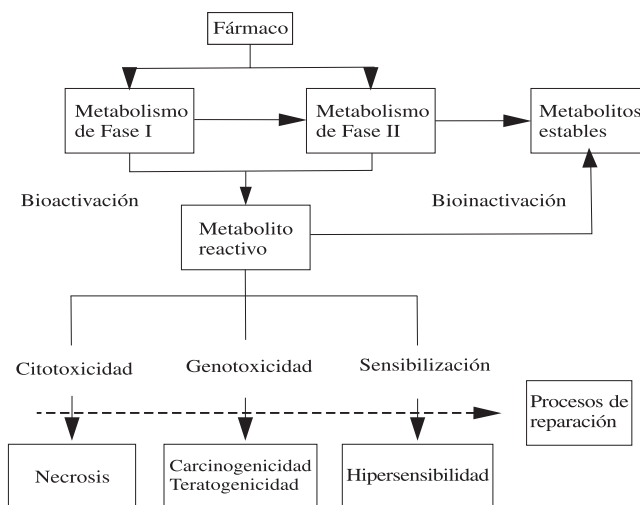


Figura 2. El papel de las enzimas metabolizantes de fármacos, en la bioactivación y biodesactivación de fármacos en el metabolismo de fase I y fase II donde la formación de metabolitos químicamente reactivos, pueden tener una detoxificación inadecuada y permitir la unión covalente a macromoléculas celulares resultando varias formas de toxicidad, incluyendo necrosis, teratogenicidad e hipersensibilidad Fuente: Pirmohamed M. 1996; Clin Pharmacokinet: 31(3)215-30.

Descubrimiento inicial de los polimorfismos

A principios de los años 50s se realizaron los primeros estudios en grupos humanos, como es el caso de pacientes que padecían tuberculosis los cuales eran tratados con INH. El metabolismo fue evaluado por primera vez en grandes poblaciones humanas, en las cuales se observó un gran polimorfismo genético el cual fue sospechado por las diferencias interindividuales, acompañado de reacciones adversas como es el caso de neuropatías periféricas que estaban relacionadas con la eliminación lenta del medicamento. Esta observación condujo a diferentes investigadores

Cuadro II. Vías metabólicas del metabolismo oxidativo de algunos fármacos de importancia en la clínica

Vía metabólica	Enzima participante	Sustrato Enzimático	Algunos Fármacos
Acetilación	N-acetiltransferasa	Sulfonamidas	Isoniacida, cafeína, Dapsona, Sulfametacina.
Metilación	Tiopurinametil-transferasa	Sulfhidrilos y Compuestos Aromáticos	Captocril, D-penicilamina, 6-mercaptopurina, azotiopurina.
Oxidación	P450	Aromáticos	Debrisoquina, Esparteína, Mefenitoína, Dextrometorfán.

Fuente: Gonzáles 1994, Bell 1993, Weber 1985

como Hughes en 1955,²⁶ Biehl en 1957,²⁷ Mitchell y col., en 1957²⁸ a determinar el fenotipo de los pacientes, a los cuales clasificaron como ML, intermedios y MR según su capacidad para eliminar la INH.²⁹ Con respecto al fenotipo ML se encontró que este podía deberse a una característica autosómica recesiva.

Investigación genética

La primera sugerencia sobre las bases genéticas del polimorfismo surge a partir del estudio acerca del metabolismo de la INH en el hombre, estas observaciones fueron obtenidas por Mitchell y col., en 1958,³⁰ quienes probaron que las variaciones en la inactivación de la INH podían estar bajo control genético, de acuerdo con los resultados obtenidos durante este trabajo. Más tarde Harris y col., en 1958³¹ estudiaron a 25 Nisei (ciudadanos americanos de origen japonés nacidos en los Estados Unidos de América) y los compararon con 25 ciudadanos del norte de Europa; los resultados mostraron que solamente 3 individuos del grupo de los japoneses tenían concentraciones de INH libre, lo cual indicaba que eran ML, comparados con 13 sujetos del grupo de los europeos que caen dentro de la misma categoría. En éste trabajo los autores observaron que la distribución de los datos no tenían la forma de una distribución normal, como en la curva de variación biológica, sino como la de un sistema discontinuo, como es el caso de la segregación de los genes Mendelianos.³¹

Los primeros reportes de la biotransformación de un gran número de fármacos de uso clínico que tienen un variado potencial carcinogénico, se han

asociado con la N-acetilación polimórfica de la enzima N-acetiltransferasa 2 (NAT2) en el hombre, con obvias implicaciones clínicas y toxicológicas, como es el caso de los trabajos de Drayer y Reidenberg en 1977³² y de Evans en 1989,³³ en los cuales se ha citado a la N-acetilación como un factor de potencial importancia en la susceptibilidad para desarrollar cáncer de vejiga, lo cual sucede por inducción de las arilaminas.^{34,35} Este fenómeno también puede ser aplicado a la hidralacina y a otros fármacos cuando son administrados en una sola dosis.

El polimorfismo genético de la N-acetilación es representativo de las características farmacogenéticas, que son la base interindividual de la respuesta al fármaco, este polimorfismo se encuentra determinado por la enzima localizada en el hígado y corazón, razón por la cual el polimorfismo de la N-acetilación ha sido implicado en los efectos terapéuticos y reacciones adversas de diversos fármacos que contienen aminas, como es el caso de la misma INH, sulfametacina, procainamida, sulfapiridina, dapsona, nitrocepa y cafeína, los cuales muestran polimorfismo en la tasa de acetilación; de tal manera que la capacidad metabólica queda comprendida dentro de la clasificación de los fenotipos acetilador lento y acetilador rápido.³⁶

La velocidad de acetilación de la INH depende de la raza, pero no del sexo ni de la edad, los acetiladores rápidos predominan entre los esquimales y japoneses, mientras que los acetiladores lentos son fenotipos que predominan en los escandinavos, judíos y caucásicos del norte de África. La frecuencia de acetiladores lentos entre los diferentes tipos de razas de Estados Unidos es del 50%. Se ha observado que el polimorfismo genético de las enzimas metabolizantes de fármacos como la

NAT2, son relevantes en la práctica clínica; así, la deficiencia de esta enzima es mayor del 50% en poblaciones caucásicas la cual es responsable de la toxicidad asociada con fármacos.^{37,38}

La actividad de la expresión de NAT2 puede ser determinada por fenotipificación de individuos usando ciertos fármacos como sustratos sondas para explorar la capacidad metabólica de sistemas enzimáticos, como en los casos en los cuales se utiliza sulfametacina, isoniacida, hidralacina, procainamida y cafeína, monitoreando respectivamente sus metabolitos en orina por HPLC, como es el caso de la cafeína la cual es ampliamente usada como sustrato sonda para determinar el fenotipo acetilador, en virtud de que esta sustancia está presente en muchas bebidas de consumo diario como el caso del café, té, refrescos de cola, analgésicos etc. De acuerdo con estas consideraciones, Evans en 1989³³ fenotipificó a 26 niños y adolescentes a través de la colección de orina durante 4 horas, después de administrar una dosis oral única de cafeína, y determinando la razón metabólica urinaria para dos metabolitos de cafeína; el 5-acetilamino-6-amino-3-metiluracilo (AFMU) y la 1-metilxantina (1x).³⁹ Por medio del cálculo de la razón metabólica (fracción del fármaco inalterado / fracción del fármaco metabolizado) obtuvieron lo siguiente: del AFMU/ (AFMU + 1X) fue <de 0.3 lo que significa que se trata de un acetilador lento y la razón metabólica > 0.4 es la que define a un individuo acetilador rápido.^{40,41}

Existen otros fármacos que se han empleado como sustratos sondas; así por ejemplo en un estudio realizado en individuos mexicanos, por Castañeda-Hernández y Col.,⁴² en relación a la determinación de la frecuencia del fenotipo acetilador usando sulfametacina como sustrato sonda, se encontró que la distribución del fenotipo de 86 jóvenes voluntarios sanos fue trimodal en la población estudiada, clasificándose como: acetiladores lentos (26 sujetos), intermedios (36 sujetos) y rápidos (24 sujetos) siendo la frecuencia observada de 0.30, 0.42 y 0.28 respectivamente.⁴² Esto ha sido también observado con dapsona,⁴³ isoniacida²⁹ y cafeína.³³

Genotipificación

Desde 1953 se han reportado un gran número de enzimas sujetas a polimorfismos genéticos, las cuales muestran una gran variabilidad interindividual

en sus niveles de expresión. Esta variabilidad puede ser determinada por alelos variantes o nulos que resultan de mutaciones en genes que codifican para estas enzimas. La existencia de estos alelos más del 1-2% de la población se conoce como polimorfismo genético. El gen específico mutado puede ser identificado a través del análisis del ADN. La mutación puede resultar en la formación de enzimas funcionalmente anormales e inactivas. Con la tecnología de la biología molecular, la variabilidad individual humana heredada en el metabolismo de los fármacos, puede ser identificada.²³

Por medio del análisis del ADN genómico con enzimas de restricción, se reconocen secuencias específicas de pares de bases y los efectos de las mutaciones que afectan el orden de bases del ADN. Este método, detecta la presencia y las alteraciones de los genes de interés, utilizando fragmentos de ADN donado de este gen como sondas moleculares marcadas. De aquí que un gran número de polimorfismos del ADN se han reconocido en el genoma humano, en un promedio de 1 en 500 nucleótidos entre dos alelos seleccionados al azar, y alrededor del 5% de esta variabilidad pueden ser reconocidos a través de endonucleasas de restricción.⁴⁴

El "polimorfismo de la debrisoquina" es una característica genética clínicamente importante se presenta en 5-10% en individuos de poblaciones caucásicas y que modifica no solo el metabolismo de la debrisoquina sino de más de 20 fármacos. Este polimorfismo es heredado como una característica autosómica. Skoda y colaboradores analizaron el ADN de 53 sujetos por análisis de Southern Blot, después de la digestión con la endonucleasa de restricción XbaI y encontraron que 24 de estos sujetos eran ML y 29 sujetos eran MR, en los ML se encontró un fragmento polimórfico de 44 Kb en el 58%, pero solamente se encontró el 3.4% de los MR y otro fragmento polimórfico de 11.5 Kb estuvo presente en el 33% de los ML, pero en ninguno de los MR. De esta manera definieron dos alelos mutantes del gen de P450db1 asociados con el fenotipo ML para la hidroxilación de la debrisoquina. El locus del gen de P450db1 se localiza en el cromosoma 22 y es altamente polimórfico. Esto es de particular interés quizá por la cercanía del oncogen sis en el brazo largo del cromosoma 22.⁴⁵

Con la tecnología del ADN recombinante se esta incrementando su aplicación al estudio de los mecanismos de las variaciones heredadas en la respues-

ta a los fármacos a nivel de genes. Tres de estas técnicas son de mayor importancia. 1) El análisis de restricción del ADN genómico, 2) La amplificación enzimática del ADN por PCR, 3) La expresión de ADNc en cultivo de células. Estas técnicas se pueden emplear para analizar el ADN de grandes poblaciones de seres humanos, puede ser obtenido de pequeñas muestras de tejidos, aunadas al estudio de la expresión funcional de los ADNc permiten la investigación rápida de polimorfismos. Estas tecnologías moleculares tienen un gran impacto en el campo de la farmacogenética, en la identificación de los genes involucrados.⁴⁶

Polimorfismo oxidativo de debrisoquina/esparteína y mefenitoina

Existen investigaciones importantes realizadas durante la década de los 80s, las cuales tuvieron como resultado la identificación de dos polimorfismos independientes en la oxidación de fármacos, catalizados por enzimas específicas de la familia del citocromo P450 dentro de las cuales, una enzima específica cataliza la oxidación del fármaco debrisoquina⁴⁷ / esparteína⁴⁸ y otra la oxidación de mefenitoina.^{49,50} De acuerdo con González y col., en 1994,²³ el número de individuos que carecen de la habilidad de metabolizar debrisoquina es de un 5 al 10% y de mefenitoina es del 1-5% en caucásicos. En sujetos orientales el porcentaje de individuos que no pueden metabolizar mefenitoina es del 18% y se han identificado como eficientes para metabolizar debrisoquina. Estos hallazgos apoyan la idea de las diferencias significativas que pueden existir con respecto al metabolismo de fármacos en grupos étnicos.

El polimorfismo oxidativo tipo debrisoquina / esparteína, es una condición genética clínicamente importante del metabolismo de fármacos, caracterizado por dos fenotipos, el fenotipo MR y el fenotipo ML, que afecta del 5 al 10 % de las poblaciones de individuos caucásicos que son ML, y tienen deficiente el metabolismo de debrisoquina y el de más de 20 fármacos, es heredado como un rasgo autosómico recesivo. En estudios previos realizados por Kagimoto en 1990⁵¹ se ha encontrado que la ausencia de la proteína del citocromo P450 11D6. se debe a que los dos alelos mutantes del

locus del gen P45011D6 (CYP2D6) son mutantes identificados por análisis de RFLP asociados con el fenotipo ML, en donde estas mutaciones del gen CYP2D6 causan que no sintetice la proteína P45011D6. La familia de los citocromos P450 (CYP11D6), es un componente de multisustratos del sistema de monoaminooxigenasas es responsable del metabolismo oxidativo de un gran número de endobióticos y sustancias xenobióticas.⁵²

El polimorfismo de la debrisoquina parece tener consecuencias clínicas importantes por ser un fármaco antiarrítmico. Los fármacos polimórficos metabolizados por la vía de oxidación tipo debrisoquina son: alprenolol, amifiamina, amitriptilina, bufuralol, desipramina, dextrometorfán, encadeina, guanoxán, imipramina, indoramín, metiamida, metoprolol, metoxianfetamida, metoxifenamida, nortriptilina, N-propilamalina, perxejilina, fenacetina, fenformína, propafenona, propanolol, esparteína, timolol, y en la N-acetilación: acebutololácido p-aminobenzóico, aminoglutetimida, ácido p-aminosalicílico, cafeína, clonacepám, hidralacina, isoniacida, nitracepám, fenelcina, procainamida, sulfadiacina, sulfameracina, sulfapiridina y sulfametacina.³³

Por otra parte en el polimorfismo de la N-acetilación de la cafeína, participa la enzima P4501A2(CYP1A2) la cual esta asociada con la producción de radicales libres tóxicos intermedios. NAT2 es una N-acetiltransferasa que se localiza en el cromosoma 8q11 y se pueden identificar polimorfismos que expresan proteínas estructuralmente alteradas y correlacionadas con el fenotipo acetilador lento que ha sido ampliamente estudiado por ser un fármaco la cafeína de uso clínico frecuente.³³

En estudios farmacocinéticos realizados en sujetos mexicanos voluntarios sanos en relación a la disposición de nifedipina oral a una dosis convencional se , analizaron las muestras de plasma por la técnica de HPLC, y los resultados mostraron picos altos en el área bajo la curva (AUC) y en la concentración máxima C_{max} de nifedipina para los mexicanos , similares a los obtenidos para los japoneses y diferentes para los europeos y los americanos del norte; este aumento en la biodisponibilidad a la nifedipina en poblaciones no blancas puede ser debido a los hábitos alimenticios, a la presencia de ciertos flavonoides presentes en las frutas cítricas (jugo de toronja) y otros

alimentos que son de consumo común para los japoneses y mexicanos, aunados a factores genéticos. Al igual que con otro estudio hecho en mexicanos por Castañeda -H en 1997 con respecto a la ciclosporina que en condiciones similares a lo de nifedipina encontraron resultados parecidos, esto puede explicarse por que tanto la nifedipina como la ciclosporina son biotransformadas por el citocromo P450 subfamilia3A.^{54,55}

Consideraciones clínicas y sus expectativas

Las técnicas del ADN recombinante como es el RFLP de ADN genómico que dan patrones de fragmentos característicos de ADN, y la amplificación enzimática del ADN por PCR⁵⁷ así como las técnicas de HPLC para la cuantificación de metabolitos de fármacos en orina o plasma, son útiles para identificar individuos que se comportan como ML y MR de algunos fármacos que sufren biotransformación hepática. Algunas enzimas metabolizantes de fármacos que tienen un comportamiento polimórfico, pueden tener implicaciones clínicas relevantes en el desarrollo de algún tipo de cáncer, como es el caso de los individuos que presentan el fenotipo ML, en los cuales la detoxificación del fármaco es inadecuada.^{58,59}

En el metabolismo y en la disposición de compuestos externos incluyendo a los fármacos, los factores son dependientes del huésped. Sin embargo las bases genéticas para la individualidad en el metabolismo de los fármacos han sido bien reconocidas y recientemente confirmadas.⁶⁰ Ahora se entiende que un número finito de alelos de genes que codifican para las enzimas metabolizantes de fármacos que corresponden a fenotipos distintos en farmacología.

El inicio de la farmacogenética en el laboratorio clínico, resalta la influencia de la genética en la farmacología, Linder y Cols., en 1999 señalan la importancia de la estructura de las proteínas para mantener la concentración del fármaco en el estado de equilibrio, ellos revisan los conceptos fundamentales relacionados con la genética y con las enzimas metabolizadoras de los fármacos y dan ejemplos de como las distintas variaciones genéticas (polimorfismos) alteran la respuesta (fenotipo) de ciertas terapias en individuos seleccionados.^{60,61} Estas observaciones señalan la importancia de

genotipificar y/o fenotipificar, la capacidad para la biotransformación de fármacos a los pacientes, que requieren el uso de medicamentos, ya que existen numerosos tratamientos con fármacos de uso clínico frecuente, que al ser administrados a individuos deficientes en el metabolismo de estos fármacos, presentan serias complicaciones, ya sea por deficiencia o por la ausencia de éstas enzimas metabolizantes de fármacos.

En virtud de que existen pocos trabajos de farmacogenética realizados en poblaciones mexicanas, resulta muy importante el que se lleven a cabo este tipo de estudios antes de iniciar el tratamiento con medicamentos, con la finalidad de obtener resultados eficaces en la terapia de pacientes que cursan con una deficiencia enzimática en el metabolismo de fármacos, lo cual implica un riesgo de toxicidad para el paciente y la predisposición a desarrollar algún tipo de cáncer.³⁴ El desafío para quienes trabajan farmacogenética, es identificar las causas de la variación individual en la respuesta a las sustancias endógenas, así como la búsqueda de estrategias que permitan identificar pacientes a riesgo de sufrir fracaso terapéutico o reacciones adversas a los medicamentos.

Referencias

1. **Weinshilboum RM.** Human pharmacogenetics. Federation Proceedings 1983;43:2295-97.
2. **Garrod AE.** Inborn errors of metabolism. London: Henry Frowde 1909 London: Oxford University Press Reprint; 1963.
3. **Motulsky AG.** Drug reaction, enzymes and biochemical genetics. J Am Med Assoc 1957;165:835-37.
4. **Vogel F.** Moderne Probleme der Humangenetik. Ergeb Inn Med Kinderheilkd 1959;12:52-125.
5. **Kalow W.** Pharmacogenetics: Heredity and the response to drugs, Saunders Philadelphia 1962.
6. **Evans Price DA.** An improved and simplified method of detecting the acetylator phenotype. J Med Genet 1969;6:405-407.
7. **Vesell ES.** Advances in pharmacogenetics. Prog Med Genet. 1973;9:291-67.
8. **Pirmohamed M, Madden S, Park K.** idiosyncratic Drug Reactions. Clin Pharmacokinet 1996;31:21-30.
9. **Meyer Urs A.** Genotype or phenotype. The definition of a pharmacogenetic polymorphism. Pharmacogenetics 1991;1:66-7.
10. **Ford EB.** Polymorphism and taxonomy. In: Huxley, J (ed) The New Systematics, Clarendon Press Oxford 1940:49-573.
11. **Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF.** The genetics of human populations. San Francisco: W H Freeman and Col 971;41.

12. **Vogel F, Motulsky AG.** Human genetics. problems and approaches New York, Springer 1986;435.
13. **Steiner E, Bertilsson L, Säwe J, Bertling I, Sjöqvist F.** Polymorphic debrisoquin hydroxylation in 757 Swedish subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:4 PP 431-35.
14. **Ayesh R, Smith RL.** Genetic polymorphism in human toxicology. In: *Recent advances in Clin Pharmacology and Toxicology*, Tumer P, Volans GN. (eds) Churchill Livingstone 1989;137-57.
15. **Roots I, Drakoulis IN, Ploch M, Heinemeyer G, Loddenkemper R, Minks T, Nitz M, Otte F, Koch M.** Debrisoquine hydmyxylation phenotype acetylation phenotype and ABO blood groups as genetics host factors of lung cancer risk. *Klin. Wochenschr* 1988;66:87-97.
16. **Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D, Anstey NM, Twumasi P, Rowe PA, Bennett S, Brewster D, McMichael AJ, Greenwood BM.** Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature.* 1991;352:595-600.
17. **Stead WW.** Genetics and resistance to tuberculosis. Could resistance be enhanced by genetic engineering *J Ann. Intern. Med.* 1992;116:937-941.
18. **Kalow W.** Pharmacogenetics: Its biologic roots and the medical challenge. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:3:235-41.
19. **Jelinek CF, Pohland AE, Wood GE.** Worldwide occurrence of mycotoxins in foods and feeds- an update. *Journal Assoc of the Official Analyt Chem* 1989;72:223-30.
20. **Gonzalez FJ, Nebert DW.** Evolution of the P450 gene superfamily: animal:plant "warfare", molecular drive and human genetic differences in drug oxidaUon. *Trends Genet* 1990;6:182-6.
21. **Bowman y Rand.** Farmacología Bases bioquímicas y patológicas, aplicaciones clínicas 2a. Ed. Editorial Interamericana 1984;40:40.12.
22. **Brosen K.** Drug interactions and The cytochrome P450 system *Clin Pharmacokinet* 1995;29:20-5.
23. **González F, Idle JR.** Pharmacogenetic phenotyping and genotyping clin. *Pharmacokinetic* 1994;26:59-70.
24. **Bell DA, Taylor JA, Butler MA, Stephens EA, Wiest J, Brubaker LH, Kadlubar FF, Lucier GW.** Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow -acetylator allele common in African-Americans. *Short Communication.* Oxford University Press 1993;16:89-92.
25. **Weber WW, Hein WD.** N-acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol. Rev* 1985;37:25-69.
26. **Hughes H B, Schmidt LH, Bieh JP.** The metabolism of isoniazid, its implications in therapeutic use. *Trans. 14th. Conf Chemother. Tuberc. Washintong DCUS. Veterans Adm. Army Navy* 1955;217-22.
27. **Biehl JP.** Emergence of drug resistance as related to the dosage and metabolism of isoniazid. *Trans. 16th Conf. Chemother Tuberc Washington D.C. US. Veterans Adm Army Navy* 1957;108-113.
28. **Mitchell RS, Bell JC.** Clinical implications of isoniazid PAS and streptomycin blood levels in pulmonary tuberculosis. *Trans Am. Clin. Clim Ass* 1957;69:98-105.
29. **Evans Price DA, Manley KA, McKusick VA.** Genetic control of isoniazid metabolism in man. *British Medical Journal* 1960;485-91.
30. **Mitchell RS, Riemensnider DK, Harsch JR, Bel JC.** New information on the clinical implications of individual variations in the metabolic handling of antituberculous drugs particularly ioniiazid. *Trans. 17th. Conf. Chemother. Tuberc. Washington D.C. US. Veterans Adm. Army Navy* 1958;77-85.
31. **Harris HW, Knight RA, Selin KJ.** Comparison of isoniazid concentrations in the blood of people of Japanese and European descent. *Am Rev Tuberc* 1958;78:944-48.
32. **Drayer DD, Reidenberg MM.** Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. *Clinical and Pharmacological Therapeutics.* 1977;22:251-58.
33. **Evans WE, Relling MV, Petros WP, Meyer WH, Mirro J JR, Crom WR.** Dextrhometorphan and caffeine as probes for simultaneous determination of debrisoquin oxidation and N-acetylation phenotypes in children. *Clin Pharm Ther* 1989;45:568-73.
34. **Cartwright R, Glasham R, Rogers H, Ahmad R, Barham-Hall D, Higgins E, Khan M.** Role of N-acetyltransferases phenotypes in bladder carcinogenesis: A pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet* 1982;2:842-46.
35. **Silverman D, Hartge P, Morrison A, Devesa SS.** Epidemiology of bladder cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am* 1992;6:1-30.
36. **Gibaldi M.** Pharmacogenetics: Part I *The Annals of Phannacotherapy* 1992;26:121-26.
37. **Mattila MJ, Tiitinen H.** The rate of isoniazid inactivation in finnish diabetic and non diabetic patients. *Ann Acad Sci fenn (Med)* 1987;45:423-27.
38. **La Du BM.** Isoniazid and pseudocholinesterase polymorphisms. *Fed Proc* 1972;31:1276-85.
39. **Kalow W, Bing-Kou T.** Use of caffeine metabolite ratios to explore CYP1A2 and xanthine oxidase activities *Clin Pharm Ther;* 1991;50:508-19.
40. **Evans DAP.** N-acetyltransferase. *Pharm Ther* 1989;42;157-234.
41. **Gibaldi M.** Pharmacogenetics: Part II. *The Annals of Pharmacotherapy* 1992;26;255-61.
42. **Castañeda-Hernández G, Falcon-Neri A, Herrera-Abarca A, Herrera JE, Flores-Murrieta FJ.** Determination of three acetylator phenotypes in a Mexican population using sulfamethazine metabolic ratio. *American Journal of Therapeutics* 1995;2:57-60.
43. **Peters JH, Gordon GT, Ghou DC, Tolentino JC, Walsh GP, Levy L.** The disposition of the antileprotic drug dapsone (DDS) in philippine subjects. *Am J Trop Med Hyg* 1972;21:450-57.
44. **Antonarakis SE.** Diagnosis of genetic disorders at the DNA level *New Engl J. Med* 1989;320:153-163.
45. **Skoda RC, González FJ, Demierre A, Meyer UA.** Two mutant alleles of the human cytochrome P450 db1 gene (P450 C2DI) associated with genetically deficient metabolism of debrisoquine and other drugs *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:5240-43.
46. **Meyer UA.** Molecular genetics and the future of pharmacogenetics. *Pharmac Ther* 1990;46;349-55.
47. **Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL.** Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *The Lancet* 1977;17;584-86.

48. **Nelson JL, Thomas PD, Gash V W.** Unsaturated amines IV. Structures and Reaction of the dehydrosparteines and their salts. *This Journal* 1955;20:1552-58.
49. **Kupfer A, Roberts RK, Schenker S, Branch RA.** Stereoselective metabolism of mephenytoin in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1981;218:193-99.
50. **Kupfer A, Preisig R.** Pharmacogenetics of mephenytoin: A new drug hydroxylation polymorphism in man. *Eur J. Clin Pharmacol* 1984;26:753-59.
51. **Kagimoto M, Heim M, Kagimoto K, Zeugin T, Meyer UA.** Multiple mutations of the human cytochrome P450IID6 gene (CYP2D6) in poor metabolizers of debrisoquine. *The Journal of Biological Chemistry* 1990;265:28 Issue 17209-214.
52. **Agúndez JAC, Martínez C, Ladero J, Ledesma CM, Ramos JM, Martín R, Rodríguez A, Jara C, Benítez J.** Debrisoquin oxidation genotype and susceptibility to lung cancer. *Clin Pharm Ther* 1994;55:10-14.
53. **Dobrocky PPN, Bennett LJ, Notarianni LJ.** Rapid method for the routine determination of caffeine and its metabolites by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography B: Biomedical Applications* 1994;652:104-108.
54. **Castañeda-Hernández G, Hoyo-Vadillo C, Palma-Aguirre JA, Flores-Murrieta FJ.** Pharmacokinetics of oral nifedipine in different populations. *The J of Clin Pharmacol* 1993;33:140-45.
55. **Castañeda-Hernández G, Palma-Aguirre JA, Montoya-Cabrera MA, Murrieta-Flores FJ.** Interethnic variability in nifedipine disposition: reduced systemic plasma clearance in Mexican subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:
56. **Palma-Aguirre JA, González-Llaven J, Flores-Murrieta FJ, Castañeda-Hernández G.** Bioavailability of oral cyclosporine in healthy Mexican volunteers: Evidence for Interethnic Variability *The J. of Clin Pharmacology* 1997;37:630-34.
57. **Heim M, Meyer URS A.** Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *Lancet* 1990;336:529-32.
58. **Nebert WD.** Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: What is their clinical relevance and why do they exist? *Am J Hum Genet* 1997;60:265-71.
59. **Walter-Sackl, Klotz U.** Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinetics* 1996;47-64.
60. **Linder M, Valdes R Jr.** Fundamentals and applications of pharmacogenetics for the clinical laboratory [in process citation]. *Ann Clin Lab Sci* 1999;29:140-9.
61. **Krynesti Ki Ey, Evans WE.** Pharmacogenetics as a molecular basis for individualized drug therapy: the thiopurine S-methyltransferase paradigm [in process citation]. *Pharm Res* 1999;16:342-9.
62. **Szumanski C, Otterness, Her Ch, Lee D, Brandriff B, Kelsell D, Spurr N, Lennard L, Wieben E, Weinshilbom R.** Thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: human gene cloning and characterization of a common polymorphism. *DNA and Cell Biology* 1996;15:117-30.
63. **Schutz E, Gummert J, Mohr F, Oellerich.** Azopurin-induced myelosuppression in thiopurine methyltransferase deficient heart transplant recipient. *The Lancet* 1993;341:13.