

La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada

En su reciente artículo en *Medicina (Buenos Aires)* Belloso y Redal señalan entre los antecedentes de la farmacogenética y la farmacogenómica, la diferenciación entre "acetiladores rápidos y lentos" para la isoniacida (INH)¹.

Desde su introducción como agente antituberculoso en 1952, la INH se ha considerado el componente principal del tratamiento antituberculoso, rol que desde la década de los 60 comparte con la rifampicina (RFP)². La INH ejerce actividad bactericida sobre los bacilos en reproducción activa por inhibición de la síntesis de ácidos micólicos, en la pared celular de las micobacterias. En el hígado la enzima acetiltransferasa la transforma en acetil-INH, que a su vez se desdobra en ácido isonicotínico y acetilhidrazina, esta última poderoso agente acetilante y productor de necrosis hepática. Dos *loci* genéticos muy relacionados entre sí codifican dos N-acetiltransferasas de estructura similar, NAT1 y NAT2.

Se observó que entre 10 y 20% de quienes recibían INH manifestaban evidencia bioquímica de injuria hepática, coincidiendo con la característica de "acetiladores rápidos"³⁻⁵. Se atribuyó esto a la mayor liberación de acetilhidrazina. El fenotipo de acetiladores lentos resultó ser más frecuente entre europeos, africanos e hindúes del sur (60-65%), y el de acetiladores rápidos en esquimales, japoneses y chinos (80-90%). En Buenos Aires, usando un sencillo método biológico se identificaron estos fenotipos en los pacientes tuberculosos, hallándose un porcentaje de acetiladores lentos del orden del 60-79%^{6, 7}.

Se sugirió que los acetiladores rápidos tendrían una menor respuesta al tratamiento con INH que los acetiladores lentos. Pero la relación entre acetilación rápida y pobre respuesta a la INH fue sólo evidente cuando se la administraba una vez por semana, ya fuera asociada a RFP o a rifapentina, independientemente de la otra droga asociada⁸. La velocidad de la acetilación no altera la eficacia del tratamiento cuando la INH se da en forma diaria, o tres veces por semana, como ocurre actualmente. Podemos decir entonces que esta interesante característica genética no influiría, ni a favor ni en contra, en los resultados del tratamiento actual de la tuberculosis².

También se ha investigado la relación entre cáncer, exposición a aminas aromáticas (presentes en humo de cigarrillo, carnes asadas y ciertos contaminantes industriales) y la genética de su metabolismo por acetilación. Los fumadores activos o pasivos podrían correr un riesgo aumentado para el cáncer de mama, que a su vez variaría

según el fenotipo de NAT2⁹. Se analizaron los riesgos para diferentes tumores de mama, la exposición a aminas heterocíclicas y el fenotipo de acetilador¹⁰. Los resultados de diversos estudios no mostraron una asociación entre el fenotipo de acetilador lento o rápido (NAT2) y cáncer de mama, aunque el hábito de fumar podría modificar esa asociación¹¹.

Globalmente, la farmacogenómica, tuvo en sus inicios, más de 10 años atrás, un crecimiento extraordinario que parece haberse detenido (*hype, hope and reality*). El hecho de haberse publicado 25 veces más artículos de revisión sobre el tema, que trabajos originales, pudo haber contribuido a esa "desaceleración". Sin embargo, es posible que el análisis criterioso de estudios y resultados permita separar lo curioso o interesante de lo clínicamente significativo, y dar a esta joven disciplina un nuevo impulso¹²⁻¹⁴.

Isabel N. Kantor

e-mail: isabel.kantor@gmail.com

1. Belloso WH, Redal MA. La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. *Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70: 265-74.
2. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis Guidelines. Fourth Ed., Geneva: WHO, 2009. En: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf; consultado el 21 de junio de 2010.
3. Evans DA, Manley KA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 1960; 2: 485-91.
4. Mitchell JR, Thorgeirsson UP, Black M, et al. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydrazine metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18: 70-9.
5. Ellard GA, Gammon PT. Pharmacokinetics of isoniazid metabolism in man. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1976; 4: 83-113.
6. Leston J, Dubra F, Cetrángolo A, Pilheu J. Concentración de isoniacida libre en suero de tuberculosos pulmonares. *Prensa Médica Argentina* 1961; 48: 1675-80.
7. Pilheu JA, De Salvo MC, Manchinú I, Negroni NR de, Szemzo J. Incidencia de las alteraciones hepáticas en relación con el fenotipo acetilador de la isoniacida. Actas 20 Congreso Panamericano ULAST (Unión Latinoamericana de Sociedades de Tisiología), Montevideo, diciembre 1979, p 848-52.
8. Weiner M, Burman W, Vernon A, et al. Low isoniazid concentrations and outcome of tuberculosis treatment with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1341-7
9. Conlon MS, Johnson KC, Bewick MA, Lafrenie RM, Donner A. Smoking (active and passive), N-acetyltransferase 2, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 142-9.
10. Rabstein S, Brüning T, Harth V, et al. N-acetyltransferase 2, exposure to aromatic and heterocyclic amines, and

receptor-defined breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 100-9.

11. Ochs-Balcom HM, Wiesner G, Elston RC. A meta-analysis of the association of N-acetyltransferase 2 gene (NAT2) variants with breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 246-54.
12. Pandhi P. Pharmacogenomic studies: hype & reality. *Indian J Med Res* 2006; 123: 597-600.
13. The hype, hope and reality of pharmacogenetic tests. *Pharmaceutical Technology Europe*, April 1, 2010. En: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Manufacturing/The-hype-hope-and-reality-of-pharmacogenetic-tests/ArticleStandard/Article/detail/661597?ref=2>; consultado 23 de junio de 2010.
14. Perkel JM. Pharmacogenomics, nov.2, 2009. En: <http://www.biocompare.com/Articles/FeaturedArticle/1048/Pharmacogenomics.html>; consultado 23 de junio de 2010.

- - - -

La presente es en respuesta a la carta dirigida a *Medicina (Buenos Aires)* por la Dra. Isabel N. Kantor en relación a nuestro trabajo "La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada".

En primer lugar, queremos agradecer sinceramente la carta y la atención dispensada a nuestra revisión. Los datos que aporta la Dra. Kantor en relación a los polimorfismos de la N-acetil transferasa-2 (NAT2) y su impacto —o ausencia del mismo— en relación a la eficacia de la isoniacida y en lo referente al riesgo de neoplasias, son importantes y esclarecedores. En lo que respecta a la isoniacida, coincidimos que el estudio farmacogenético de la enzima no ha demostrado una relación con la tasa de curación de la tuberculosis, y de hecho, en nuestro trabajo, el único comentario realizado fue vinculado a la toxicidad de la droga. Es probable que esa ausencia de relación, junto con la superposición del perfil de efectos adversos por parte de distintos fármacos antituberculosos de primera línea, hayan sido las principales razones de la ausencia de un desarrollo más amplio del análisis de variantes alélicas.

Por otro lado, no creemos realmente que la farmacogenómica haya sufrido un freno en su crecimiento. Como en cualquier nuevo campo del diagnóstico o de la terapéutica, el establecimiento de las áreas asistenciales de rédito más concreto y sus indicaciones precisas requiere un tiempo de conocimiento e implementación en el que progresivamente se refina la herramienta y se evalúa su utilidad en el campo. Este tiempo contribuye a tamizar lo verdaderamente costo-eficaz de aquello con utilidad marginal, o lo meramente anecdótico. El campo de la farmacogenómica, es cierto, parece haber alcanzado una meseta en el desarrollo de algunos análisis farmacocinéticos,

posiblemente en relación a la complejidad de las vías metabólicas de muchos fármacos y a la existencia de fuentes alternativas de variabilidad, que limitan la aplicabilidad práctica del estudio genético. Aun así, en los últimos años diversas agencias regulatorias han recomendado la realización del análisis farmacogenómico en la práctica asistencial para casos como el de los anticoagulantes dicumarínicos, el antirretroviral abacavir, el clopidogrel, el irinotecan y varios psicofármacos¹⁻⁸. Por otro lado, el impulso del desarrollo del área en el terreno de los blancos de acción de drogas y de las proteínas transportadoras se ha incrementado, en particular en el campo de la oncología, la psiconeurofarmacología y las enfermedades vasculares⁹. Esto podría ser un indicio de la maduración de una disciplina que empieza a transitar su edad adulta.

Mientras tanto, sobre todo en ámbitos en los que la farmacogenómica no es una herramienta muy difundida, las revisiones permiten difundir los fundamentos básicos y los alcances de esta disciplina.

Waldo H. Belloso

María A. Redal

e-mail: waldo.belloso@HIBA.org.ar

1. Hynicka LM, Cahoon WD Jr, Buckaveckas BL. Genetic testing for warfarin therapy initiation. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1298-303
2. Nolan D. HLAB. *5701 screening prior to abacavir prescription: clinical and laboratory aspects. *Crit Lab Sci* 2009; 46: 153-65.
3. Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther* 2009; 13: 1-9.
4. Lai-Godman M, Faruki H. Abacavir hypersensitivity: a model system for pharmacogenetic test adoption. *Genet Med* 2008; 10: 874-8.
5. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of function allele or proton-pump inhibitor co-administration. A systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 134-43.
6. Fujiwara Y, Minami H. An overview of the recent progress in irinotecan pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 391-406.
7. Houtsma D, Gutchelaar HJ, Gelderblom H. Pharmacogenetics in oncology: a promising field. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 155-63.
8. Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 69-76.
9. Holmes MV, Shah T, Vickery C, Smeeth L, Hingorani AD, Casas JP. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. *PLoS One* 2009; 4: e7960.