

# Farmacogenética: importancia de la determinación del fenotipo acetilador

ALVARO PEREZ

---

El campo de la investigación relacionado con las respuestas de base hereditaria a las drogas se ha denominado farmacogenética. Se han descrito al menos 60 polimorfismos farmacogenéticos en la medicina clínica; muchos de ellos son responsables de las marcadas diferencias en la predisposición genética para desarrollar toxicidad por drogas o cáncer. En este momento los polimorfismos de mayor atención son los de la debrisoquina-esparteína y de la N-acetilación por el gran número de fármacos de prescripción común y de aminos carcinogénicas que utilizan estas enzimas para su inactivación.

## **PALABRAS CLAVE**

**FARMACOGENETICA  
FENOTIPO ACETILADOR  
POLIMORFISMO**

---

**L**a farmacogenética definida como el estudio de las variaciones en las respuestas a los medicamentos, controladas genéticamente, tiene

como objetivos: a) establecer la presencia de dichas variaciones y su importancia clínica; b) estudiar los mecanismos moleculares que las causan; c) desarrollar métodos diagnósticos para identificar los individuos susceptibles antes de iniciar la terapia o de la exposición a posibles tóxicos en el ambiente laboral (1).

La carga genética del individuo se expresa fenotípicamente en la configuración, estructura y concentración de las proteínas. Un fármaco interactúa con ellas de múltiples formas: pasando a través de membranas, uniéndose a receptores y sufriendo biotransformación controlada enzimáticamente. Cualquier mutación que altere la cantidad o calidad de estas proteínas podría producir un trastorno en la farmacogenética o en la farmacodinamia de un medicamento (2).

Se han identificado pocas variaciones genéticas que afecten la farmacodinamia, no sólo por la dificultad técnica para su determinación, sino principalmente por una razón genética. Los receptores son sistemas de transducción de señales cuya función

DOCTOR ALVARO PEREZ ARCILA, Médico, estudiante del Programa de Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas, Área de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

natural es interactuar con ligandos reguladores endógenos. Los fármacos no crean nuevas funciones en los sistemas celulares sino que modulan las existentes a través de los mismos receptores; la ausencia de éstos o su acción defectuosa corresponderá entonces a una patología clínica altamente incapacitante o en algunos casos letal, donde la variación en la respuesta a los fármacos no es el efecto principal (2).

Las variaciones genéticas que afectan la farmacogenética tienen que ver con el sistema químico de defensa, representando así una alteración de importancia farmacológica.

Se han identificado hasta el momento cerca de 60 polimorfismos genéticos que afectan el metabolismo de los medicamentos; los más estudiados y comprendidos y de mayor importancia clínica actual son el de la debrisoquina-esparteína y el de la N-acetilación, que actúan sobre un número alto de fármacos de uso frecuente y conciernen a un grupo importante de pacientes (3,5).

El polimorfismo de la acetilación se conoce desde hace casi 40 años cuando, durante el monitoreo terapéutico en pacientes sometidos a tratamiento anti-TBC con isoniácida, se encontró una distribución bimodal pues los pacientes podían ser clasificados como **eliminadores lentos** o **rápidos** de la droga. Después, con estudios de pedigrí, se estableció que la capacidad para eliminar isoniácida estaba determinada por dos alelos de un gen autosómico y que la situación homocigótica del gen recesivo era la de los eliminadores lentos de la droga (4).

Mediante el uso de tecnología aportada por la genética molecular se ha determinado la presencia en el cromosoma 8 del gen que codifica para esta enzima y que las mutaciones siempre se asocian con el fenotipo acetilador lento (1).

La distribución poblacional de estos fenotipos varía de acuerdo al grupo étnico estudiado, así: el fenotipo ML (metabolizador lento) se encuentra en el 5% de los esquimales, en el 50% de los caucásicos y en el 30% de los árabes (3); en nuestro medio no se ha realizado ninguna investigación para definir el patrón de distribución de estos fenotipos.

Con respecto a la importancia de la determinación del fenotipo acetilador existen dos facetas de gran interés. La primera es relevante desde el punto de vista clínico para establecer la relación del fenotipo con la presencia de reacciones adversas y los efectos terapéuticos de drogas como isoniácida, trimetoprim-sulfametoxazol, hidralacina, dapsona, sulfas,

nitrazepam, aminoglutetimida, procainamida y dipirona, entre otras; la segunda tiene importancia desde el punto de vista biológico para explicar la asociación estadística encontrada entre el fenotipo acetilador lento y el síndrome de Sjögren en pacientes con artritis reumatoidea, el síndrome de Gilbert, el LES idiopático y carcinomas vesical, de laringe y bronquial; y entre el fenotipo acetilador rápido y diabetes mellitus tipo I, carcinomas mamario y colo-rectal (4).

Las consecuencias del desarrollo de pruebas tamiz utilizando ADN genómico para establecer el genotipo serán benéficas para el paciente, el sistema de salud y la industria farmacéutica. Este desarrollo será sin duda un arma indispensable para que el médico al momento de tomar una decisión terapéutica farmacológica, sopesa cuidadosamente los riesgos y beneficios, de la misma forma que lo hace al tomar una decisión quirúrgica (2).

---

**SUMMARY**  
**PHARMACOGENETICS: IMPORTANCE OF ACETYLATED PHENOTYPE DETERMINATION**  
Research concerning hereditary basis of response to drugs is known as pharmacogenetics; at least 60 pharmacogenetic polymorphisms have been described in clinical medicine; many of them are responsible for marked differences in predisposition towards drug toxicity or cancer. The debrisoquine-esparteine and the N-acetylation polymorphisms are presently the most important, since they involve both many frequently prescribed drugs, and carcinogenic amines that use this enzyme for inactivation.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. MEYER UA. Molecular genetics and the future of pharmacogenetics. *Pharmacol Therap* 1990; 46: 349-355.
2. KALOW W. Pennsylvania State University College of Medicine, 1990 Bernard B. Brodie Lecture. Pharmacogenetics: past and future. *Life Sci* 1990; 47: 1385-1397.
3. CLARK D. Genetically determined variability in acetylation and oxidation. Therapeutic implications. *Drugs* 1985; 29: 342-375.
4. EVANS DAP. N-Acetyltransferase. *Pharmacol Therap* 1989; 42: 157-234.
5. MEYER UA. The genetic polymorphism of debrisoquine-esparteine. *Pharmacol Therap* 1990; 46: 297-308.