



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Farmacogenética y su importancia clínica: hacia una terapia personalizada segura y eficiente

Oscar Arturo Prior-González,¹ Elvira Garza-González,² Hugo Alejandro Fuentes-de la Fuente,¹ Celina Rodríguez-Leal,¹ Héctor J. Maldonado-Garza,¹ Francisco Javier Bosques-Padilla.¹

¹Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

²Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma de Nuevo León

Recibido: Enero 2011. Aceptado: Enero 2011

PALABRAS CLAVE

Farmacogenética;
CYP2C19; población
mexicana; inhibidores
de bomba de protones;
citocromo P450; México.

Resumen

La habilidad de los individuos de metabolizar fármacos depende de numerosos factores, entre ellos el perfil genético. Así, pacientes con alteraciones en la expresión de ciertas enzimas pueden presentar una eliminación disminuida o aumentada del fármaco, generando el fracaso terapéutico, riesgo de intoxicaciones y efectos adversos. La mayoría de los medicamentos son efectivos en un rango que oscila de 25% a 60%.

El objetivo del presente artículo es presentar aspectos fundamentales de la farmacogenética y farmacogenómica, abordar algunos casos particulares como el del metabolismo de la enzima tiopuril S-metil transferasa y el sistema microsomal hepático de la CYP2C19, además de mostrar resultados generados por nuestro grupo, en relación al metabolismo de los inhibidores de bomba de protones.

La farmacogenética y farmacogenómica son disciplinas nuevas que se encuentran en un proceso evolutivo. Conocer el genotipo del paciente es de suma importancia ya que el metabolismo varía dependiendo de la población estudiada, por lo que no se puede generalizar un tratamiento para una enfermedad de manera global. Esto resalta la importancia de personalizar la terapia farmacológica, con la finalidad de proporcionar el tratamiento y dosis óptimas, mejorando así la calidad de vida del paciente y el desenlace clínico.

Correspondencia: Dr. Francisco Javier Bosques Padilla. Avenida Francisco I. Madero y Avenida Gonzalitos s/n. Colonia Mitras Centro. Monterrey N. L. México. C. P. 64460. Teléfono: (+52) 81 8346 2310 Fax: (+52) 81 8348 5981 *Correo electrónico:* fbosques58@hotmail.com

KEYWORDS

Pharmacogenetics; thiopurine methyl transferase enzyme; CYP2C19 hepatic microsomal system; proton pump inhibitors; Mexican population; Mexico.

Pharmacogenetic and its clinical importance: to a safe and efficient therapy**Abstract**

An individual's ability to metabolize certain drugs depends on multiple factors, including its genetic profile. Patients with altered expression of certain enzymes can have an decreased or increased clearance of the administered drug, causing therapeutic failure, risk of intoxication or adverse effects. It has been reported that most pharmaceutical drugs are effective in a range from 25% to 60%.

The aim of this article is to define fundamental aspects of pharmacogenetics and pharmacogenomics, addressing particular cases such as the metabolism of the thiopurine-methyl-transferase-enzyme and the CYP2C19 hepatic microsomal system and present results about the metabolism of proton pump inhibitors, generated by our group.

It is stated that pharmacogenetics and pharmacogenomics are new fields of study, which are constantly evolving. We consider noteworthy for the doctor to know a patient's genotype because there is a variation in the metabolism of certain drugs depending on the studied population. Therefore, a global treatment for a given disease can not be generalized. This highlights the importance of a tailored-based pharmacological therapy in order to prescribe the treatment at optimal doses, improving the patient's quality of life and clinical outcome.

Introducción

La habilidad de los individuos de metabolizar sustancias depende de numerosos factores incluyendo el medio ambiente, el género, la edad, el estado nutricional y el perfil genético. Este último es de suma importancia ya que puede causar cambios en la estructura de las enzimas que participan en el metabolismo de fármacos, las cuales llevan a cabo la biotransformación de los mismos, modificando la concentración plasmática y produciendo dos escenarios: una respuesta pobre y un tratamiento inefectivo o una respuesta exagerada y un riesgo de toxicidad potencialmente deletéreo, según sea el caso.¹

Se reporta que la mayoría de los medicamentos son efectivos en un rango que oscila entre 25% a 60%.² Hay una población de pacientes que reacciona de manera diferente, ya sea que no responden al medicamento o desarrollan una toxicidad a éste, denominándose: reacción idiosincrática, la cual se define como una reacción adversa que no deriva de una interacción fármaco-fármaco y que cumple con varios criterios: Ocurre en una fracción pequeña de personas expuestas al medicamento (<5%), no están relacionadas al efecto farmacológico del medicamento *per se*, no demuestran una relación obvia con la dosis y ocurren con patrones inconsistentes y temporales en relación a la exposición de la droga.³

El descubrimiento del genoma humano marcó la pauta para el desarrollo de la farmacogenética y la farmacogenómica, las cuales han dado resultados prometedores e invitan al clínico a prescribir una medicina individualizada con la finalidad de optimizar la respuesta al tratamiento y reducir los efectos adversos que se pudieran presentar.

Las reacciones adversas a los medicamentos tienen una base metabólica que involucra algunos polimorfismos genéticos en las enzimas clave de la transformación de los mismos. Por lo anterior, es importante comprender los avances en la farmacogenética de patologías clínicas frecuentes, tales como las enfermedades cardiovasculares, tromboembólicas, psiconeuropatológicas y gastrointestinales, por mencionar algunas. La caracterización genotípica, fenotípica o ambas de las enzimas clave del metabolismo de los fármacos empleados en el manejo de estas enfermedades, sería de beneficio para la selección terapéutica y mejorar el desenlace clínico del paciente enfermo.

El objetivo de este artículo es presentar aspectos fundamentales de la farmacogenética y farmacogenómica, abordando de forma breve el caso de la enzima tiopurina S-metil transferasa y su papel en la toxicidad por las tiopurinas. Asimismo, se revisará la importancia de la enzima CYP2C19 y su relación con los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), mostrando la prevalencia de su polimorfismo en algunos países del mundo y en México, citando el análisis farmacogenético de esta enzima en una muestra de pacientes del noreste de México realizada en nuestro centro y su repercusión clínica.

Principios genéticos: farmacogenómica y farmacogenética: Antes de revisar las relaciones entre los distintos polimorfismos del CYP450 y su relación con la respuesta a los IBPs, se hará una revisión breve del tema iniciando por aclarar la definición de ambas disciplinas. Existe controversia acerca del uso de los términos farmacogenética y farmacogenómica. Algunos autores utilizan el término de manera indiscriminada, ya que la diferencia entre éstas dos disciplinas es pequeña. La farmacogenética

Tabla 1. Diversas patologías y la respuesta terapéutica a fármacos de uso frecuente.

| Enfermedad | Fármaco | Pobres/No respondedores (%) |
|--------------------------------|--|-----------------------------|
| Asma | Agonistas beta-2 adrenérgicos. | 40-75 |
| Cáncer (mama, pulmón, cerebro) | Varios | 70-100 |
| Depresión | Inhibidores de la recaptación de serotonina, Antidepresivos tricíclicos, Inhibidores de la monoamino oxidasa | 20-40 |
| Diabetes | Sulfonilureas, biguanidas, glitazonas | 50-75 |
| Úlcera duodenal | Antagonistas H2, Inhibidores de la bomba de protones | 20-70 |
| Hiperlipidemia | HMGCoA reductasa, resinas, niacina | 30-75 |
| Hipertensión | Diuréticos tiazídicos, Betabloqueantes, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina | 10-70 |

Modificado de Sanaris, J. d. L. Genoma y Medicina. Segunda edición, (Genoma España, 2004)

estudia la relación de los factores genéticos que influyen en la respuesta variable de los individuos a cierto medicamento. En contraste, la farmacogenómica estudia la variación en la expresión de los genes relevantes para las enfermedades y la respuesta variable a cierto medicamento.

La farmacogenómica se remonta al año 510 a. C, cuando Pitágoras describió que la ingestión de habas resultaba en una reacción potencialmente fatal; sin embargo, ésta no ocurría en todos los individuos. Aquella reacción ahora se conoce como el resultado de una anemia hemolítica inducida por la deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. En 1956, Friedrich Vogel introdujo el término Farmacogenética para explicar la variación individual en la respuesta a los medicamentos.⁴

Los objetivos de investigación en la farmacogenética son principalmente: a) Identificar las variaciones en el genoma relacionadas con la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos. b) Evaluar su desenlace clínico. c) Desarrollar métodos de diagnóstico mediante el análisis del ADN para identificar pacientes que puedan presentar reacciones idiosincráticas antes de la administración de un fármaco, lo cual es denominado como terapia personalizada.⁵

El proyecto genoma humano inició en 1990 en Estados Unidos de América, bajo la dirección del *National Institutes of Health* (NIH) y se lograron codificar más de 2.91 billones de pares de bases y 30 000 genes presentes en los 46 cromosomas del ser humano.⁶ De manera sorprendente, sólo 1.5% expresan la información para la síntesis de proteínas.

Normalmente existen variaciones genéticas en el genoma. Si la frecuencia de la variación está presente en más de 1% de la población, se denomina polimorfismo; si está presente en menos de 1% de la población, es denominada mutación.⁷ Estos polimorfismos pueden ser funcionales o no funcionales, siendo los primeros los que se traducen en la expresión de la función de una

proteína en el organismo. Existen diferentes tipos de polimorfismos: polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) o repetición en tándem de número variable (VNTR). Los SNP son los más comunes e importantes ya que están ampliamente distribuidos a lo largo del genoma. Existen diferentes metodologías para la detección de estos polimorfismos. La mayoría de estas se basan en la reacción de cadena de la polimerasa.⁸

Aplicación clínica de la farmacogenética: La respuesta terapéutica a los fármacos de primera línea es pobre en muchas patologías prevalentes en la práctica clínica (Tabla 1). Los beta-bloqueadores, anti-arrítmicos, anti-psicóticos, entre otros, son sólo algunos ejemplos de fármacos cuyo metabolismo se puede ver alterado por diversos polimorfismos (Tabla 2). Lo anterior cobra importancia en medicamentos con un índice terapéutico estrecho.⁵

Polimorfismos de tiopurina S-metil transferasa y su papel en la toxicidad por tiopurinas: Las tiopurinas son fármacos inmunosupresores que se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes, así como en pacientes trasplantados.⁹ La 6-Mercaptopurina (6MP), la Azatioprina (AZA) y la 6-Tioguanina (6-TG) son tiopurinas ampliamente utilizadas en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal.¹⁰⁻¹² La eficacia de estos fármacos en el control de patologías gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal, ha sido ampliamente demostrada.^{13,14} Sin embargo, estos fármacos generan efectos adversos en algunos individuos, por lo cual se puede suspender o modificar el tratamiento en 9% a 28% de los pacientes.¹⁵ Los efectos adversos pueden ser desde un malestar gastrointestinal como diarrea, hasta manifestaciones potencialmente letales como presencia de mielotoxicidad, hepatotoxicidad o pancreatitis.^{16,17}

En la vía metabólica, la AZA es transformada a 6-MP mediante una reacción no enzimática que requiere de glutatión. Posteriormente, la 6-MP es metabolizada a través de tres vías enzimáticas: la tiopurina S-metil

Tabla 2. Enzimas cuyos polimorfismos se relacionan con cambios en el metabolismo de ciertos fármacos y sus efectos.

| Gen | Fármacos | Efecto farmacológico ligado al polimorfismo |
|---------------------------|---|--|
| CYP2D6 | Betabloqueantes Antidepresivos Antipsicóticos Codeína Dextrometorfan Encaína Flecainida Metoxiamfetamina | Disquinesia tardía con antipsicóticos efectos secundarios narcóticos, eficacia y dependencia Requerimientos de dosis de imipramina; Efecto de los betabloqueantes. |
| CYP2C9 | Tolbutamida Warfarina Fenitoína Antiinflamatorios no esteroideos. | Efecto anticoagulante de la warfarina. |
| DIHIDROPIRIMIDINA-DH | Fluorouracilo | Neurotoxicidad por Fluorouracilo |
| TIOPURILMETIL TRANSFERASA | Mercaptopurina Tioguanina Azatioprina | Toxicidad y eficacia; riesgo de cáncer secundario. |

Modificado de Sanaris, J. d. L. Genoma y Medicina. Segunda edición, (Genoma España, 2004)

transferasa (TPMT), la xantina-oxidasa (XO) y la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT). La TPMT genera 6-metilmercaptopurina (6-MMP) y la HGPRT produce nucleótidos de 6-Tioguanina (6-TGN). Los niveles elevados de 6-MMP se han correlacionan con hepatotoxicidad, mientras que niveles altos de 6-TGN producen mielotoxicidad¹⁸ (Figura 1).

Se han descrito 17 alelos diferentes para la enzima TPMT. De la población 10% presenta actividad reducida y uno de cada 300 pacientes tienen actividad nula.¹⁹ Los alelos TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*2B y TPMT*3C representan 80% a 95% de las variantes con actividad disminuida.²⁰ Lo anterior, condiciona una producción excesiva de 6-TGN por la HGPRT, generando los efectos adversos antes descritos.²¹

En la actualidad existen tres maneras de dosificar las tiopurinas. La forma empírica se basa en una dosificación cuidadosa, comenzando con dosis orales bajas (50 mg/d de 6-MP o 100 mg/d de AZA). Posteriormente, se ajusta la dosis en base a la cuenta de leucocitos en la biometría hemática.²² A los pacientes que no responden al tratamiento después de varios meses se les puede aumentar la dosis, manteniendo la leucopenia en un grado leve.²³ Se ha demostrado que si la 6-MP es iniciada y se realizan biometrías hemáticas semanales, se puede detectar a los pacientes con deficiencia de TPMT ya que ellos rápidamente desarrollan leucopenia, pudiendo disminuir la dosis antes de que se presente riesgo de infección. Estos pacientes pueden requerir solamente 25 mg de 6-MP cada dos o tres días.

La farmacogenética brinda una forma más personalizada de dosificar las tiopurinas. Se puede identificar a los metabolizadores lentos antes de iniciar el tratamiento mediante la medición del genotipo de TPMT y el nivel

de metabolitos de la misma enzima. En caso de encontrar una actividad nula de TPMT, no se deben de indicar las tiopurinas en ese paciente debido a que presenta un riesgo elevado de neutropenia grave. Los metabolizadores lentos pueden recibir dosis menores (30% a 50% de la dosis estándar) para después elevar la dosis en base al monitoreo de la biometría hemática.

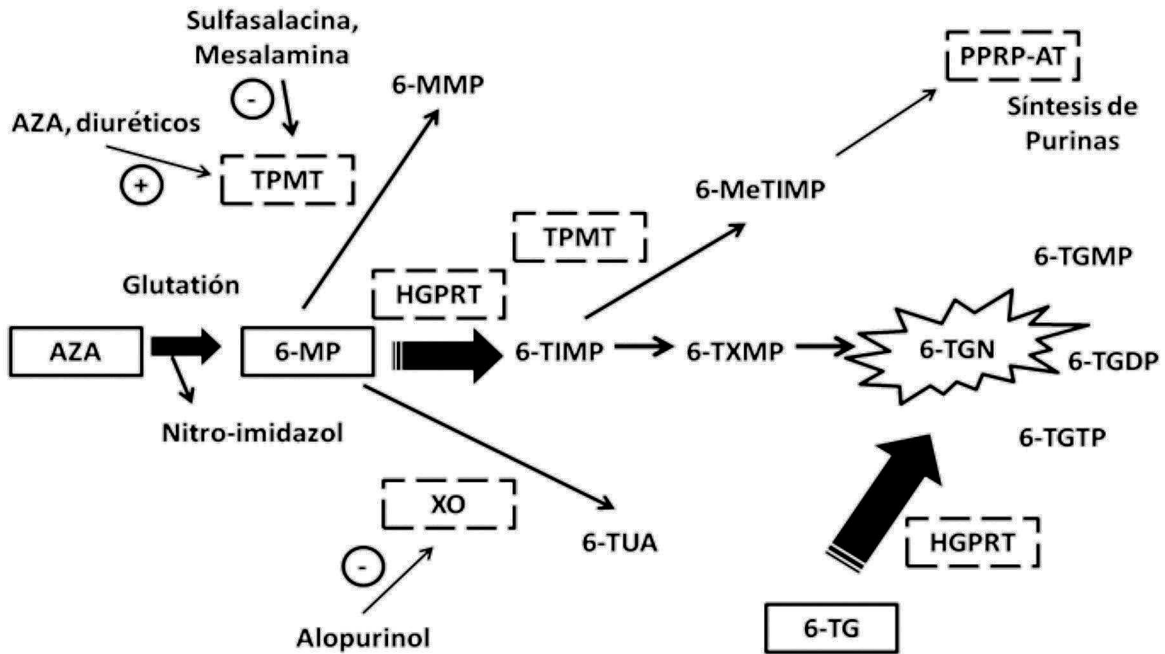
A pesar de estas ventajas teóricas ofrecidas por la dosificación de las tiopurinas en base al perfil genético, la utilidad de la medición de la TPMT aun es controversial. Dos estudios intentaron demostrar la premisa, sin embargo, no obtuvieron resultados concluyentes.²⁴⁻²⁶

CYP2C19 y su relación con los IBPs: El sistema citocromo P450 (CYP450) representa una familia muy grande de enzimas que catalizan el metabolismo de una gran diversidad de medicamentos, más que cualquier otra familia enzimática y comprende varias isoenzimas dentro de las cuales se incluye la CYP2C19.²⁷ Esta enzima cataliza el metabolismo de diferentes medicamentos prescritos frecuentemente como el diazepam, algunos barbitúricos, antidepresivos tricíclicos, así como el omeprazol y sus análogos estructurales.²⁸

Se han identificado distintas variaciones alélicas de la CYP2C19. El alelo CYP2C19*1 corresponde al gen silvestre o no mutado, el alelo CYP2C19*2 representa una mutación puntual de bases (G→A) en el exón cinco resultando en una proteína no funcional y el alelo CYP2C19*3 representa una mutación puntual (G→A) en el exón cuatro la cual produce un codón de detención prematuro.²⁹

La combinación de genotipos de las mutaciones en los exones cuatro y cinco se ha asociado con variaciones genotípicas. Los individuos con el genotipo CYP2C19 *1/*1 se definen como Metabolizadores Rápidos (MR) homocigotos,

Figura 1. Metabolismo de las Tiopurinas. La Azatioprina (AZA), la 6-Mercaptopurina (6-MP) y la 6-Tioguanina (6-TG) son metabolizadas por las enzimas Tiopuril Metil Transferasa (TPMT), Hipoxantina Guanina Fosforribosil Transferasa (HGPRT) y Xantina Oxidasa (XO). Los metabolitos activos son nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN), Mono-di y trifosfato de 6-tioguanina (6-TGMP, 6-TGDP, 6-TGTP) y 6-metil monofosfato tiinosínico. (6-MeTIMP). El último interfiere con la síntesis de purinas, los demás se incorporan al DNA y RNA. Los metabolitos tóxicos que producen mielotoxicidad y hepatotoxicidad son los 6-TGN y la 6-Metil mercaptopurina (6-MMP) respectivamente. 6-Tiioinosin Monofosfato (6-TIMP) 6-Tioxantin Monofosfato. (6 TXMP) Ácido Tiourico (6-TUA)



Adaptada de Louis, E. & Belaiche, J. Optimizing treatment with thioguanine derivatives in inflammatory bowel disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 17, 37-46, doi:S152169180290346X [pii] (2003).

aquellos con genotipo *1/*2 o *1/*3 se definen como MR heterocigotos y por último, aquellos con genotipo *2/*3, *2/*2 o *3/*3 como Metabolizadores Lentos (ML).³⁰ La expresión clínica de estos resultados fenotípicos se traduce en la concentración sérica final del fármaco que se alcanza en el paciente.

La farmacocinética de los distintos IBP, así como algunos antibióticos utilizados para la erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) son dependientes del sistema enzimático del CYP2C19, por lo cual su estatus genotípico podría afectar la eficacia de estos medicamentos.^{31,32} En el caso de los IBP, el área bajo la curva del omeprazol que depende del grado de concentración sérica del fármaco, está determinado si el paciente es un ML, MR heterocigotos o MR, lo cual tiene una repercusión clínica, ya que el paciente que es MR, tendrá menos exposición al efecto del omeprazol que el ML o MR heterocigotos (Figura 2). Se ha demostrado que el porcentaje de erradicación de la infección por *H. pylori* es menor en pacientes con genotipo CYP2C19*1 (MR) que en pacientes con genotipo CYP2C19*2 o *3 (ML o MR heterocigotos) en la terapia dual con omeprazol y amoxicilina,³³ así como en esquemas

Figura 2. Que representa la distribución de metabolizadores para IBP's en un estudio realizado en nuestro centro. (Un metabolizador lento, tiene una exposición 20 veces mayor al IBP utilizado que un metabolizador rápido homocigoto). AUC: Área Bajo la Curva.

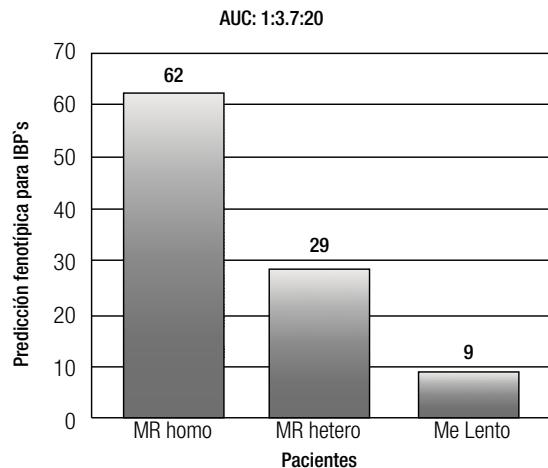


Tabla 3. Frecuencia del genotipo de los alelos de CYP2C19 en diferentes grupos étnicos. wt/m, es la proporción de heterocigotos en el subgrupo de MR*1, pacientes con genotipo wt/wt (genotipo no mutado) (MR)*2, pacientes con genotipo mutado homocigoto para exón cinco (ML's)*3, pacientes con genotipo mutado homocigoto para exón cuatro (ML). ML = Metabolizador Lento, MR= Metabolizador Rápido.

| | Fenotipo | | Genotipo | | | Alelos | | | |
|-----------------------|----------|---------|----------|---------|---------|--------|-------|-------|-------|
| | N | ML's(%) | n | ML's(%) | wt/m(%) | N | *1(%) | *2(%) | *3(%) |
| Afroamericanos | 922 | 3.9 | 966 | 3.7 | 29.0 | 1932 | 82.3 | 17.3 | 0.4 |
| Chinos | 1555 | 13.6 | 573 | 13.8 | 49.8 | 1146 | 64.7 | 30.0 | 5.1 |
| Caucásicos | 3990 | 2.8 | 1356 | 2.1 | 26.0 | 2712 | 85.3 | 14.7 | 0.04 |

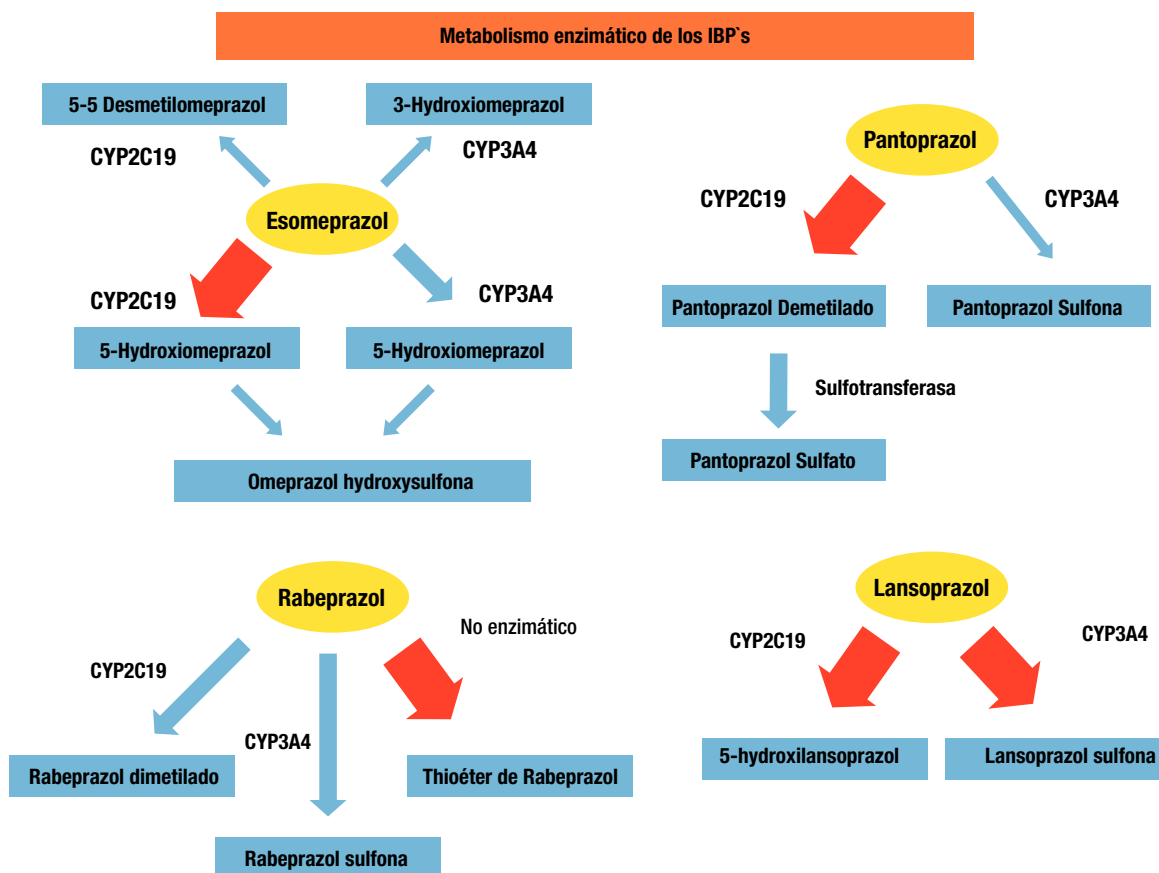
Rev. Pharmacol. Toxicol. 2001 (adaptada)

triples con omeprazol o lansoprazol aunado a amoxicilina y claritromicina.³⁴

Existen variaciones étnicas en la frecuencia relativa de los genotipos y fenotipos de CYP2C19. La frecuencia reportada de CYP2C19*2 en población China es de

30%, lo cual representa casi el doble del valor reportado en población afroamericana (17%) o caucásica (15%), mientras que para el alelo CYP2C19*3, la frecuencia es de 5% para la población China, en contraste a 1% en pacientes afroamericanos y caucásicos (Tabla 3).²⁹

Figura 3. Se expresan gráficamente las vías de eliminación principales para el esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol y lansoprazol. La flecha gruesa representa la vía enzimática más importante para la droga específica. Cabe mencionar que la vía metabólica más importante del rabeprazol es no enzimática.



Adaptada de Fuhr U, Jetter A, Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions. Pharmazie. 2002;57:595-601.

La prevalencia de dichos polimorfismos genéticos ha sido determinada en la población mexicana, tanto en un estudio llevado a cabo por nuestro grupo que incluyó individuos del noreste de México, así como en otra investigación en Guadalajara y otra más en Tlaxcala. Los resultados muestran una frecuencia de MR de 94% en Guadalajara, 92% en el noreste y 29% en la población de Tlaxcala. Este último trabajo tiene la limitante de que el número de pacientes es relativamente bajo (Figura 3).³⁵⁻³⁷

Experiencia fuera de México: Existe amplia diversidad mundial en la prevalencia del tipo de metabolizador respecto al polimorfismo de la enzima CYP2C19 (Tabla 4).³⁸⁻⁴³ Se ha descrito que algunos IBPs no son metabolizados por esta vía enzimática, así como que otros factores, tales como el tabaco, son más importantes sobre el efecto clínico final de los IBP que el polimorfismo de CYP2C19.⁴⁴

Adachi y colaboradores, no encontraron diferencia en la inhibición de la acidez gástrica luego de la administración de rabeprazol entre los MR, ML y MR heterocigotos. De los 20 pacientes investigados 35% fueron MR, 45% fueron MR heterocigotos y 20% fueron ML. En contraste, sí se observaron diferencias entre los MR luego de la administración de lanzoprazol (Figura 3).⁴⁵

En un estudio de 189 pacientes colombianos, se encontró que 83.6% son MR, 15.3% son MR heterocigotos y 1.1% son ML. Estos valores son muy semejantes a los reportados en nuestro país.⁴⁶ El esquema estándar para la erradicación de *H. pylori* es una terapia triple con un IBP, amoxicilina y claritromicina y es utilizado en distintos países, entre ellos el nuestro. Además del metabolismo de los fármacos, otro de los factores clave para el éxito o fracaso en la erradicación de la bacteria es la presencia de cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina.

Furuta y colaboradores, basándose en la premisa de que una terapia personalizada modificando las dosis dependiendo de la susceptibilidad al antibiótico y del tipo de metabolizador, podría impactar la tasa de erradicación, realizó un estudio aplicando este concepto. Encontró que la tasa de erradicación del *H. pylori* es más alta en el régimen modificado (96.6%), comparado con el grupo estándar (72.9%),⁴⁷ subrayando la importancia práctica de este concepto.

En otro estudio realizado en nuestro centro explorando la misma idea en relación al polimorfismo del IBP y la respuesta al tratamiento con un esquema triple de amoxicilina, claritromicina y rabeprazol, no se encontró evidencia de que los genotipos de CYP2C19 o la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos administrados afectaran la tasa de erradicación en esta población particular.³⁵

Otros resultados en México: González y colaboradores, realizaron un ensayo clínico prospectivo, no aleatorizado en el cual administraron 20 mg de omeprazol a 127 pacientes mestizos del área metropolitana de la ciudad de Guadalajara, México. Se extrajeron muestras de sangre al momento de ingerir el fármaco y tres horas después y se midieron la concentración de omeprazol, hidroxymeprazol y omeprazol sulfona, los cuales son metabolitos del CYP2C19 y CYP3A4. Determinaron tres tipos de fenotipos

Tabla 4. Frecuencia de fenotipos de enzima CYP2C19 en diversas poblaciones.

| País | Referencia | N | ML | MR |
|-------------------------------|--------------------|-----|-------|-------|
| Estados Unidos-Caucásicos | Wedlund et al. | 183 | 2.7% | 97.3% |
| Estados Unidos-Afroamericanos | Edeki et al. | 191 | 1.0% | 99.0% |
| Francia | Jacqz et al. | 132 | 6.1% | 93.9% |
| Japón | Horai et al. | 200 | 22.5% | 77.5% |
| Japón | Kubota et al. | 186 | 18.8% | 81.2% |
| Korea | Sohn et al. | 206 | 12.6% | 87.4% |
| Suecia | Sanz et al. | 253 | 2.8% | 97.2% |
| Suiza | Küpfer and Preisig | 221 | 5.4% | 94.6% |
| México (Guadalajara) | González H. et al. | 127 | 6.0% | 94.0% |
| México (Monterrey) | Bosques F. et al. | 100 | 8.0% | 92.0% |
| México (Tlaxcala) | González H. et al. | 13 | 31.0% | 69.0% |

Modificado de Ishizaki T, Horai, Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Supp3):27-36

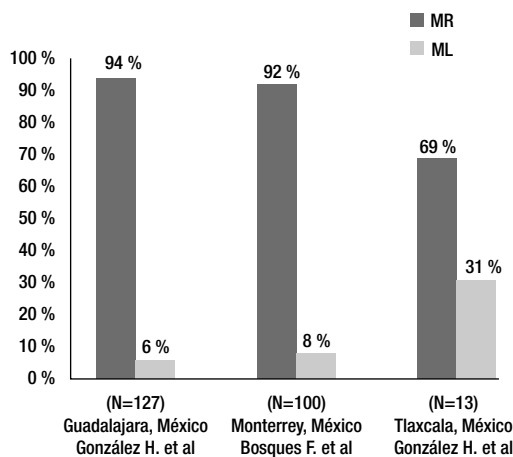
para cada enzima: metabolizadores ultra rápidos, MR, y ML. En 4% de la población fue metabolizador ultrarrápido, 90% MR y 11% fueron ML.³⁵

Otro estudio realizado por el mismo grupo en una muestra pequeña de individuos de Tlaxcala, México, se encontró un aumento en el porcentaje de ML de 31%. Sin embargo, este trabajo posee una limitante, la población estudiada fue de sólo 13 pacientes, pero se podría esperar que existan diferencias en la prevalencia del polimorfismo, ya que la población mexicana posee un mestizaje importante y muy variable dependiendo la región geográfica que se desea estudiar (Figura 4).³⁷

Conclusiones

La farmacogenética y la farmacogenómica son disciplinas nuevas y se encuentran en un proceso evolutivo. Gracias a la finalización del Proyecto Genoma Humano y la simplificación de las técnicas de aislamiento del ADN se esperan avances a pasos agigantados en esta área. El conocer el genotipo del paciente será de gran importancia para seleccionar el medicamento apropiado y para ajustar la dosis del mismo, con la finalidad de proporcionar

Figura 4. Prevalencia de diferentes fenotipos de CYP2C19 en poblaciones mexicanas. Frecuencia de metabolizadores rápidos (MR) y metabolizadores lentos (ML).



el tratamiento y las dosis óptimas. Esto ayudará al clínico a tratar las enfermedades y reducir las reacciones adversas.

Actualmente existen tablas de recomendaciones de ajuste de dosis de fármacos metabolizados por las diferentes enzimas, las cuales están basadas en estudios publicados utilizando el análisis del genotipo o fenotipo. Incluso se menciona ya el término “pasaporte genético”, el cual consistirá en una base de datos con la información genotípica del paciente, que será de gran importancia para el médico al momento de prescribir un medicamento, permitiendo el ajuste de dosis en forma individual. Se espera que poco a poco se modifique el proceso de cómo se prescriben y administran los medicamentos a los pacientes y así, que el desenlace clínico de éstos sea más certero y favorable.⁵

Como se mostró, existen diferencias en el polimorfismo de la CYP2C19 incluso en un mismo país, subrayando la heterogeneidad dependiendo de la población estudiada, por lo que no se puede generalizar un tratamiento sin conocer el bagaje genético de la población que uno atiende.

Referencias

- Evans WE. Pharmacogenomics: marshalling the human genome to individualise drug therapy. *Gut* 2003;52(Suppl 2):ii10-18.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;352:2211-2221.
- Roth RA, Luyendyk JP, Maddox JF, Ganey PE. Inflammation and drug idiosyncrasy--is there a connection? *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:1-8.
- Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:345-347.
- Sanaris JL. Genoma y Medicina. Segunda Edición, Genoma España, 2004.
- Venter JC. The Sequence of the Human Genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
- Saito YA, Talley NJ. AJG series: molecular biology for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2583-2587.
- Deepak S, et al. Real-Time PCR: Revolutionizing Detection and Expression Analysis of Genes. *Curr Genomics* 2007;8:234-251.
- Burckart GJ, Liu XI. Pharmacogenetics in transplant patients: can it predict pharmacokinetics and pharmacodynamics? *Ther Drug Monit* 2006;28:23-30.
- Dewit O. Usefulness of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolite analysis in clinical practice in patients with inflammatory bowel diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73:331-335
- Bloomfield RS, Onken JE. Mercaptopurine metabolite results in clinical gastroenterology practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:69-73.
- Seinen ML, van Asseldonk DP, Mulder CJ, de Boer NK. Dosing 6-thioguanine in inflammatory bowel disease: expert-based guidelines for daily practice. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:291-294.
- Ardizzone S, Cassinotti A, Manes G, Porro G. B. Immunomodulators for all patients with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:31-42.
- Huang LJ, Zhu Q, Lei M, Cao Q. Current use of immunosuppressive agents in inflammatory bowel disease patients in East China. *World J Gastroenterol* 2009;15:3055-3059.
- Hindorf U, et al. Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1423-1431.
- Ngo S, Sauvetre G, Vittecoq O, et al. [Azathioprine-associated severe myelosuppression: Indication of routine determination of thiopurine S-methyltransferase variant?]. *Rev Med Interne* 2010. Article in Press, Corrected Proof
- Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:157-165.
- Louis E, Belaiche J. Optimizing treatment with thioguanine derivatives in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:37-46..
- Dong XW, Zheng Q, Zhu MM, et al. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine toxicity in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:3187-3195.
- González-Del Angel A, et al. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) genetic polymorphisms in Mexican newborns. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:703-708.
- Maddocks JL, Lennard L, Amess J, et al. Azathioprine and severe bone marrow depression. *Lancet* 1986,1:156.
- Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635-643.
- Colonna T, Korelitz, B. I. The role of leukopenia in the 6-mercaptopurine-induced remission of refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89: 362-366.
- Curvers WDL, Stokkers P, et al. No predictive value of TPMT genotyping for leucopenia or hepatotoxicity during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003;124:A49-A73.
- Seddik MTF, Cortot A, Libersa C, et al. Thiopurine S-methyltransferase genotyping does not predict azathioprine-induced myelosuppression in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003.
- Dubinsky MC, Singh H, et al. 6-Thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003:298-303.

27. Lares-Asseff I, et al. Phenotypical expression of CYP2D6 in amerindians of tepehuano origin from Durango, Mexico. *Proc West Pharmacol Soc* 2005;48: 102-107
28. Goldstein JA, de Morais SM. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* 1994;4:285-299.
29. de Morais SM, et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994;269:15419-15422.
30. Shirai N, et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 15 2001:1929-1937.
31. Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology* 2000;61:174-183.
32. Inaba T, et al. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:748-753.
33. Furuta T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998;129:1027-1030.
34. Furuta T, et al. Effects of genotypic differences in CYP2C19 status on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by dual therapy with rabeprazole plus amoxicillin. *Pharmacogenetics* 2001;11:341-348.
35. Garza González E, et al. [*Helicobacter pylori* eradication and its relation to antibiotic resistance and CYP2C19 status]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:71-75.
36. González HM. CYP2C19- and CYP3A4-Dependent Omeprazole Metabolism in West Mexicans. *J Clin Pharmacol* 2003;43:211-215.
37. González H. M, L. E. de JChavez C, T. Trevino, et al. Prevalence of CYP2C19 and CYP3A4 in Poor Metabolizers among Inhabitants of Tlaxcala, Mexico. *Proceedings-Western Pharmacology Society* 2006;49:102-103.
38. Ishizaki T, Horai, Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Supp3):27-36.
39. Katsakiori PF, Papapetrou EP, Goumenos DS, et al. Investigation of clinical interaction between omeprazole and tacrolimus in CYP3A5 non-expressors, renal transplant recipients. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:265-269.
40. Kuwayama H, et al. Rabeprazole-based eradication therapy for *Helicobacter pylori*: a large-scale study in Japan. *Alimentary Pharmacol Therapeutics* 2007;25:1105-1113.
41. Lee JH, et al. The Influence of CYP2C19 Polymorphism on Eradication of *Helicobacter pylori*: A Prospective Randomized Study of Lansoprazole and Rabeprazole. *Gut Liver* 2010;4:201.
42. Saitoh T, et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1811-1817.
43. Sugimoto M, Furuta T, Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1725-1732.
44. Suzuki T, et al. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on *H. pylori* eradication success. *Epidemiol Infection* 2006;135:171.
45. Adachi K, et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1259-1266.
46. Isaza C, Henao J, Martínez J, et al. Phenotype-genotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals. *BMC Clinical Pharmacology* 2007;7:6.
47. Furuta T, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:521-528.