

Polimorfismos en los genes CYP450 y NAT2 y metabolismo de fármacos para el tratamiento antituberculosis estandarizado

Manuel de J. Castillejos-López,* Ma. Cecilia García-Sancho,* Francisco Quiñones-Falconi,* José R. Pérez-Padilla*

*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in DOTS

ABSTRACT

It has been described an increase of the frequency of Directly Observed Therapy Short-course (DOTS) failure in countries with high rates of mycobacterial drug resistance. This increase could be due to the standardized doses of DOTS results in low or insufficient dosage of drugs in plasma. Several members of cytochrome P450 enzymes superfamily could explain the variations on acetylation velocity and in drug disposition. A population with slow acetylation has a higher risk of toxicity, as that potent inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid (CYP2C19 y CYP3A) are dependent of INH plasmatic concentration. This inhibitory effect has been described also for CYP12, CYP2C9 and CYP2E1. INH is metabolized by N-acetyltransferase 2 (NAT2). The wide variability interethnic and intraethnic in acetylation velocity is associated with the polymorphisms of NAT2. Patients with rapid acetylation have plasmatic concentration of INH low or insufficient which induces treatment failure. The study of genotypes of P450 and NAT2 allow us to predict therapeutic and individualized dosages.

Key words. NAT2. CYP2C9. CYP2E1. Isoniazid. Treatment failure.

INTRODUCCIÓN

Para el año 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado una incidencia a nivel mundial de tuberculosis pulmonar (TBP) de 136 casos por 100,000 habitantes, con 60 por 100,000 casos nuevos confirmados por baciloscopia. La prevalencia mundial se estima en 217 casos por 100,000 habitantes, con 24 defunciones por 100,000 habitantes.¹ Es-

RESUMEN

Se ha descrito un incremento en la frecuencia de fracaso al Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) en países con elevadas tasas de resistencia. Este incremento podría ser debido a que las dosis estandarizadas del TAES se traducen en dosis plasmáticas insuficientes. Varios miembros de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (CYP) catalizan la oxidación de fármacos considerándose que las diferencias en los polimorfismos de P450 podrían explicar las variaciones en la velocidad de acetilación y en la disposición a fármacos. Las personas con acetilación lenta de INH tienen un riesgo mayor de toxicidad, ya que el grado de inhibición debida a la INH de distintas isoformas del citocromo P450 (CYP2C19 y CYP3A) es dependiente de la concentración de INH. El efecto inhibitorio de la INH se ha descrito también para CYP12, CYP2C9 y CYP2E1. La INH se metaboliza a través de la enzima N-acetiltransferasa 2 (NAT2). La gran variabilidad intra e interétnica en la velocidad de acetilación se asocia con los polimorfismos de NAT2. Los pacientes con acetilación rápida tienen concentraciones plasmáticas de INH insuficientes que inducen fracaso terapéutico. El estudio de los genotipos de P450 y de NAT2 permitirá predecir una dosis de INH terapéutica e individualizada.

Palabras clave. NAT2. CYP2C9. CYP2E1. Isoniacida. Fracaso del tratamiento.

tas tasas se traducen en 8.8 millones de casos nuevos de TBP de los cuales 7.4 millones se diagnosticaron en Asia y África subsahariana. También en 2005, la TBP causó la muerte de 1.6 millones de personas, entre ellas 195,000 infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).² El 95% de los casos nuevos y 98% de las defunciones ocurren en países en desarrollo, de los cuales el grupo de edad más afectado son los adultos en edad reproductiva.

El TAES tiene cinco componentes que son: a) la voluntad política de las autoridades de salud con un financiamiento grande y sostenido; b) la detección de casos manteniendo un control de calidad de diagnóstico bacteriológico; c) el tratamiento estandarizado, con supervisión y apoyo a los pacientes; d) un efectivo aporte de fármacos y un sistema de manejo de los mismos, y e) un sistema de evaluación y monitoreo, con una evaluación del impacto.³ En este artículo nos referiremos al componente del tratamiento acortado estrictamente supervisado. El tratamiento acortado estrictamente supervisado está definido por las normas nacionales como: el tratamiento que administra el personal de salud o personal comunitario capacitado por personal de salud, quien debe confirmar la ingesta y deglución del fármaco para garantizar el cumplimiento del tratamiento. Se instituye en todos los casos nuevos e incluye la administración de IHN, RIF, pirazinamida (PZA) y etambutol (ETM).⁴

El TAES es la medida de control de la TBP que tiene mayor impacto epidemiológico en la morbilidad y mortalidad. El objetivo de los programas de control ha sido detectar al menos a 70% de los casos nuevos de TBP bacilíferos y curar por lo menos a 85% de estos pacientes.⁵ La administración de los fármacos antituberculosis incluidos en el esquema TAES ha sido una estrategia costo-efectiva en la mayoría de los países que la han desarrollado; sin embargo en varios países no ha sido posible aumentar las tasas de curación porque tienen altas tasas de TBP con resistencia a múltiples fármacos (TB-MDR)⁶ o de infección por VIH-1.⁷

El fracaso al tratamiento antituberculosis estandarizado es un problema grave que enfrentan algunos programas nacionales de control de la enfermedad. Se ha descrito un incremento en la frecuencia de fracaso al tratamiento en países en los cuales existe una tasa elevada de resistencia a INH y que una alta proporción de estos casos resistentes a INH puede desarrollar resistencia a rifampicina (RIF) durante el tratamiento.⁸

Entre los factores de riesgo asociados a fracaso al tratamiento antituberculosis se han identificado la falta de adherencia al tratamiento,⁹ el retratamiento¹⁰ y la tuberculosis con resistencia a múltiples fármacos.¹¹

Otro factor de riesgo que explica la diferencia en eficacia y toxicidad de un tratamiento antituberculosis estandarizado observada en diferentes grupos de pacientes con TBP son los polimorfismos genéticos en humanos que determinan el metabolismo de fármacos. En esta revisión de la literatura se analizan

los polimorfismos genéticos en pacientes con TBP que se expresan fenotípicamente en una velocidad metabólica lenta, intermedia y rápida y su asociación con una buena o mala respuesta terapéutica.

MÉTODOS DE REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se hizo una revisión exhaustiva en el MEDLINE de 1966 a 2007. Los criterios de búsqueda fueron: metabolismo de fármacos, efecto de los genotipos de NAT2 sobre el metabolismo de fármacos y efecto de P450 sobre el metabolismo de fármacos. Se hizo una revisión sistemática de la literatura, que incluyó información sobre: autor, año de publicación, lugar de publicación, tipo de población estudiada, tamaño de la muestra estudiada, alelo, frecuencia encontrada, asociaciones estadísticas encontradas.

TRATAMIENTO ACORTADO ERICTAMENTE SUPERVISADO (TAES) Y METABOLISMO DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS

El componente del TAES de supervisar directamente la terapia tiene dos propósitos: a) asegurar que el paciente con TBP complete el tratamiento para lograr la curación, y b) prevenir el desarrollo de resistencia a fármacos en la comunidad.¹² El logro de estos objetivos puede verse impedido si las diferencias metabólicas que presentan los pacientes con TBP de acuerdo a sus genotipos de P450 y NAT2 se traducen en elevadas tasas de toxicidad y en una reducción en la eficacia del TAES debido a una pobre biodisponibilidad de los fármacos en los pacientes.

El proceso de biotransformación se subdivide en etapas o fases. Bajo la denominación de Fase I se engloban procesos químicos de distinta naturaleza (principalmente oxidación, oxigenación, reducción e hidrólisis, así como desalquilaciones y deshalogenaciones), cuyo resultado es la modificación química de las moléculas con la aparición de nuevos grupos funcionales. El metabolito resultante es más polar, más reactivo y sensiblemente menos lipofílico. Con frecuencia los metabolitos generados en la Fase I se unen covalentemente a moléculas endógenas de la célula tales como ácido glucorónico, glutatión, sulfato y aminoácidos generando conjugados (Fase II). Este proceso conlleva un considerable aumento de la hidrosolubilidad y por lo general, también una disminución de su actividad farmacológica y/o toxicológica. Ambos procesos facilitan la eliminación renal o biliar de los metabolitos (Fase III), pero no necesariamente todos los fármacos sufren un proceso de

Fase I seguido de otro de Fase II. El objetivo principal de las reacciones de biotransformación es el modificar la hidrofobicidad de un compuesto de manera que se facilite su eliminación y en ocasiones tal objetivo se alcanza sólo con reacciones de Fase I, sólo de Fase II o ambas.

Las reacciones de Fase I son catalizadas por un grupo de enzimas que se encuentran tanto en el citosol como en el retículo endoplásmico de las células. En la fracción microsomal destaca sobre todo la presencia de monooxigenasas, que son enzimas que hacen uso del oxígeno molecular para oxigenar el fármaco. Existen dos grandes familias de oxigenasas en el hígado: las dependientes de citocromo P450 (denominadas P450, CYP) y las flavín monooxigenasas (denominadas FMO). Por otra parte, las reacciones de Fase II facilitan la conjugación de fármacos o de los metabolitos generados en las reacciones de Fase I, con moléculas endógenas tales como el ácido glucorónico, glutatión o N-acetil. Éstas se llevan a cabo por varias enzimas entre las que destacan UDP-glucoronil transferasa, glutatión transferasa (GST) y la N-acetil transferasa 2 (NAT-2), que es la enzima que tiene un papel importante en el metabolismo de fármacos antituberculosis de primera línea como INH y RIF.

Son dos los estudios que han mostrado que los niveles plasmáticos de fármacos antituberculosis de primera línea pueden no ser los adecuados para obtener la curación. En un estudio realizado en pacientes con TBP sin infección por VIH-1 quienes estaban siendo tratados con TAES y que no respondieron al tratamiento, se investigaron los niveles séricos de fármacos. Para INH y RIF 68% y 64% de los pacientes, respectivamente, tuvieron niveles menores que los recomendados. Entre 14 pacientes que recibían INH 900 mg, y RIF 600 mg, 29% tuvieron bajos niveles de ambos fármacos. Los autores sugieren que en pacientes que no responden a la terapia debe de considerarse el monitoreo sérico de los niveles de fármacos antituberculosis.¹³ Un segundo estudio realizado en pacientes con TBP con y sin infección por VIH-1 muestra resultados similares, con disminución de los niveles séricos INH, RIF y ETM, en contraste con los niveles de PZA, los cuales fueron similares a los niveles estándar.¹⁴ Estos datos muestran que la estrategia de administrar la misma dosis de fármacos a todos los pacientes pudiera no ser la adecuada para aumentar las tasas de curación. Estas concentraciones no óptimas de fármacos antituberculosis en pacientes que fracasan al tratamiento podrían estar explicadas por la velocidad de acetilación de los pacientes.

Otro problema que se ha observado con el TAES son las interacciones farmacológicas. Las interacciones entre INH, RIF y fluoroquinolonas en pacientes con TB pueden ser también responsables de niveles plasmáticos subóptimos de los fármacos y de fracaso al tratamiento y más que las interacciones entre los fármacos antituberculosis entre sí, son las interacciones de estos fármacos con otro tipo de drogas las que pueden estar asociadas a fracaso terapéutico o a toxicidad. La isoforma del citocromo P450 es responsable de muchas interacciones (especialmente aquellas que involucran RIF e INH) durante la biotransformación de la droga en el hígado o en el intestino. Generalmente la RIF es una enzima inductora y la INH actúa como un inhibidor. Los agentes que interactúan significativamente con la RIF incluyen anticoagulantes, anticonvulsivantes, antibióticos, medicamentos cardiovasculares, anticonceptivos, glucocorticoides, inmunosupresores, psicotrópicos, sulfonilureas y teofilinas. La INH interactúa principalmente con anticonvulsivantes, teofilina, benzodiazepinas, paracetamol y con algunos alimentos. La absorción de las fluoroquinolonas puede alterarse por una variedad de agentes, especialmente de metales catiónicos. Otras interacciones de las fluoroquinolonas resultan de su potencial inhibidor de enzimas o de mecanismos farmacodinámicos.¹⁵

Varios miembros de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (CYP) catalizan la oxidación de fármacos. Los fenotipos asociados a variaciones genéticas contribuyen a las diferencias en el metabolismo de drogas y en la dinámica de interacciones droga-droga. En otras palabras, las diferencias interétnicas en los polimorfismos del citocromo P450 podrían explicar las variaciones en la disposición a fármacos observadas entre grupos étnicos.

La INH permanece siendo el fármaco más costo-efectivo en el tratamiento y profilaxis de la TBP. El uso de la INH se ha incrementado en los años previos debido principalmente a la coepidemia de la TBP y el VIH-1. La INH en la actualidad se administra a personas críticamente enfermas y a quienes se les administra una gran cantidad de fármacos. Se ha documentado en humanos la capacidad de la INH para elevar las concentraciones plasmáticas o la toxicidad a drogas administradas concomitantemente con la INH, incluyendo algunas que tienen un rango terapéutico estrecho. Las personas con acetilación lenta a la INH pueden tener un riesgo mayor de interacciones adversas a drogas, ya que se ha observado que el grado de inhibición debida a la INH de distintas isoformas del citocromo P450 (*CYP2C19* y *CYP3A*) es dependiente de la concentración de INH.

Estos datos, obtenidos en estudios *in vitro* brindan las bases para el entendimiento de la interacción de fármacos con INH y el poder predecir que los fármacos metabolizados por las mismas enzimas pueden también presentar interacciones.¹⁶

Además de la inhibición inducida por la INH a diferentes isoformas del P450, en un estudio realizado *in vitro* se analizaron los efectos inhibitorios de la piracinamida y etionamida, fármacos químicamente relacionados a la INH. No se observaron mayores efectos en la actividad enzimática inducida por la piracinamida y etionamida. Además del efecto inhibitorio potente observado para la INH sobre *CYP12*, *CYP2A6*, *CYP2C19* y *CYP3A*, los resultados de un estudio *in vitro* realizado en microsomas hepáticos humanos mostró por primera vez este mismo efecto en las actividades de *CYP2C9* y *CYP2E1*. Estos resultados sugieren, al decir de los autores, que la piracinamida y la etionamida no parece causar interacciones graves con otras drogas. En contraste, la INH puede contribuir a interacciones graves por un mecanismo inhibitorio diferente.

TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH-1

En los pacientes con infección por VIH-1 y enfermedad tuberculosa, la administración simultánea de fármacos antituberculosis y antirretrovirales se asocia a tres complicaciones importantes: a) la inducción de las enzimas de P-450 y de la glicoproteína P por la rifampicina (y sus derivados) que resulta en concentraciones plasmáticas reducidas de los antirretrovirales, en particular de los inhibidores de proteasa, con pérdida potencial de eficacia y de desarrollo de resistencia viral; b) las toxicidades de los fármacos antituberculosis y de los antirretrovirales se traslapan, por lo que se hace necesario frecuentemente suspender el tratamiento o aumentar el riesgo de abandono de tratamiento; c) las reacciones inmunológicas, denominadas “síndrome de reconstitución inmunológica” o reacción paradójica¹⁷ que ocurren frecuentemente cuando se inicia la terapia con antirretrovirales en pacientes con TB.^{18,19} Debido a estas interacciones entre fármacos, los CDC han recomendado el uso de rifabutina en lugar de rifampicina en los regímenes de múltiples fármacos para el tratamiento de TB en pacientes VIH-1 positivos debido a que la rifabutina puede ser administrada junto con un tratamiento antirretroviral que incluya inhibidores de la proteasa.²⁰

Por otra parte, estudios recientes han mostrado que los pacientes VIH-1 positivos tienen un mayor riesgo de desarrollar resistencia adquirida a fárma-

cos antituberculosis que los pacientes sin infección por VIH-1.²¹⁻²⁴ En un estudio de casos y controles que incluyó 16 casos de TB con resistencia adquirida, realizado en San Francisco entre 1990 y 1994, el SIDA, la no adherencia al tratamiento antituberculosis y los síntomas gastrointestinales estuvieron independientemente asociados a la adquisición de fármaco resistencia.²³ Durante el periodo de estudio uno de cada 16 pacientes con SIDA y TB y con síntomas gastrointestinales o no adherencia al tratamiento desarrollaron resistencia adquirida. En un segundo estudio de casos y controles pareado por VIH-1 en el que los casos fueron pacientes con TB con monorresistencia a rifampicina, los casos VIH-1 positivos tuvieron mayor probabilidad de haber tenido diarrea, haber usado rifabutina o haber recibido tratamiento antimicótico. El análisis de los resultados de laboratorio disponibles en este estudio no mostró evidencia de diseminación de una clona única de *M. tuberculosis* que pudiera explicar la monorresistencia a rifampicina.²⁵ Se desconoce el por qué la monorresistencia adquirida a rifampicina es más frecuente entre los pacientes con infección por VIH-1, aunque la mala absorción de fármacos antituberculosis ha sido postulada como un factor causal de la monorresistencia.²⁶ Otra hipótesis es que los fármacos antirretrovirales y la rifampicina compiten por la misma enzima metabólica, lo que reduciría la concentración plasmática de rifampicina con la consecuencia de seleccionar cepas resistentes a este fármaco.²⁷

Se han usado modelos matemáticos para explicar la dinámica de la coinfección entre TB y VIH-1 y la respuesta al tratamiento antituberculosis.²⁸ En un modelo matemático realizado en México, publicado recientemente y que evaluó el efecto de la variación de la fuerza de la respuesta inmune sobre la dinámica de aparición de micobacterias resistentes, los resultados indicaron que una carga bacteriana baja como es la observada en la infección latente por *M. tuberculosis* y con una reducción mínima en la respuesta inmune, el tratamiento con un solo fármaco es capaz de curar la infección antes de la aparición de fármaco resistencia. Sin embargo, cuando hay inmunodeficiencia grave, el uso de dos fármacos puede actuar durante un periodo más largo antes de que emerja la resistencia. En este caso, un tratamiento con dos fármacos para infección latente puede ser más eficiente en el control de la infección.²⁹ Resumiendo, se requieren estudios clínicos prospectivos para identificar las causas de desarrollo de resistencia a rifampicina en las personas coinfectadas por VIH-1 y TB.

GENERALIDADES DE LAS SUBFAMILIAS DE GENES CYP450 Y EL FRACASO EN EL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS

Uno de los elementos que determinan la respuesta terapéutica es la presencia de polimorfismos en las enzimas implicadas en la ruta metabólica de biotransformación de fármacos en el organismo, que puede generar compuestos más activos que el fármaco original u otros con actividad nula o disminuida. El citocromo p450 es una superfamilia de genes que codifica para enzimas metabólicas de una gran variedad de fármacos entre ellos varios de los utilizados en el tratamiento antituberculosis. Los estudios moleculares de estas enzimas brindan las bases para investigaciones epidemiológicas en la población, en las cuales las mutaciones funcionales en los genes que alteran la respuesta terapéutica pueden servir como marcadores de susceptibilidad para varias condiciones clínicas.

En 1989 se establecieron los principios del sistema de nomenclatura y clasificación que se utiliza hoy en día, el cual obedece a criterios filogenéticos y se basa en la identidad de la secuencia de aminoácidos en las cadenas polipeptídicas de las diferentes enzimas.³⁰ Según este criterio, los P450 se identifican con las siglas CYP seguido de un número que designa la familia, una letra que identifica la subfamilia y otro número que se corresponde con el gen (p. e. *CYP1A1*, *CYP2C9*). Con este sistema de nomenclatura quedan totalmente identificados todos los P450s, tanto procariotas como eucariotas. En una misma familia se agrupan aquellas enzimas cuya secuencia de aminoácidos tiene una similitud en la identidad y en la homología estructural mayor de 40%, independientemente de la especie de procedencia. Dentro de una familia los P450s se agrupan en diferentes subfamilias que, siempre que haya más de una, se denominan correlativamente empezando siempre por la letra A (p. e. *CYP1A*, *CYP2B*, *CYP3C*, etc.). En este caso, el requisito para que dos P450 pertenezcan a la misma subfamilia es que tengan una homología en la secuencia de aminoácidos superior a 40%. Por último, dentro de la misma subfamilia, los isoenzimas individuales se designan según números empezando siempre por el 1 (p. e. *CYP1A1*, *CYP2B2*), teniendo en cuenta que dos P450 se consideran como diferentes siempre y cuando sus respectivas secuencias difieran en más de un 3%. Por último, un asterisco seguido de un número describe la variedad alélica.³¹

Las variaciones en las secuencias de estos genes difieren considerablemente entre grupos étnicos.³² Además de la variabilidad interétnica se ha descrito una

gran variabilidad intraétnica en estos polimorfismos.³³ Los genes que codifican para las enzimas metabolizadoras de fármacos *CYP2E1* y *GSTP1* (glutathione-S-transferase, GST por sus siglas en inglés) con las fases del metabolismo I y II, respectivamente, están involucradas en la activación metabólica y en la detoxificación de varios compuestos potencialmente genotóxicos. El polimorfismo funcional de estos genes muestra amplias variaciones individuales en la susceptibilidad a varias enfermedades y en las diferencias en la respuesta terapéutica de los pacientes.^{34,35}

Cada uno de estos genes contiene dos o más alelos, o lo que es lo mismo, dos o más genotipos que determinan dos o más fenotipos enzimáticos lo que provocaría, según el tipo de mutación/alelo, la expresión de una enzima más o de una enzima menos, condicionando que los individuos tengan un metabolismo rápido o lento, con la consiguiente repercusión diferencial interindividual de los efectos farmacológicos esperados.

Un estudio del metabolismo de 315 fármacos reveló que 56% de ellos fueron metabolizados mediante el P450, siendo los más importantes: *CYP3A4* (50%), *CYP2D6* (20%) y *CYP2C9* (15%). El porcentaje restante se llevó a cabo por *CYP2E1*, *CYP2A6* y *CYP1A2*.³⁶

POLIMORFISMOS DEL GEN *CYP2C9* EN DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS

El miembro de la superfamilia del citocromo P450 *CYP2C9* es un grupo de enzimas que se expresan polimorfológicamente y que están involucradas en la inactivación de varias drogas, incluyendo antiepilépticos, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, hipoglucemiantes orales y anticoagulantes. Muchas de estas drogas tienen un estrecho margen terapéutico y hay evidencia creciente que indica un importante papel de los polimorfismos de *CYP2C9* en la respuesta terapéutica y en el desarrollo de eventos adversos entre pacientes que son tratados con fármacos que son sustratos de *CYP2C9*. Las diferencias interétnicas en los polimorfismos P450 pueden ser responsables, al menos en parte, de las variaciones en la disposición de drogas entre los grupos étnicos. De los diferentes alelos de *CYP2C9*, se ha reportado que los alelos *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* muestran actividades catalíticas alteradas cuando se comparan con el alelo tipo silvestre *CYP2C9*1*.³⁷ Se ha descrito que la frecuencia de *CYP2C9*2* es menor entre personas México americanas que entre españoles ($p < 0.05$).³⁸ Este es el único estudio en la literatura que reporta la frecuencia de polimorfismos de *CYP2C9* en una población similar a la población latina.

POLIMORFISMOS DEL GEN *CYP2E1* EN DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS

De particular interés es el estudio de la isozima *CYP2E1*. Se han caracterizado varios genotipos de esta isozima, los cuales parecen estar asociados a diferentes niveles de expresión de actividad enzimática³⁹ que se traducen a su vez en variaciones individuales en la susceptibilidad a distintas enfermedades y en la diferencia en la respuesta terapéutica de los sujetos.

Para los sujetos de una población de sujetos sanos en una ciudad en el sur de la India, las frecuencias de *CYP2E1**1, con genotipos de BA2A2, A2A1 y A1A1 fueron de 61%, 36% y 3% respectivamente. Se observaron resultados similares en las proporciones de diferentes alelos para los genotipos *CYP2E1**5B, *CYP2E1**5B y *CYP2E1**1B.¹⁶ Las frecuencias de polimorfismos en *CYP2E1**5B y en *CYP2E1**6 entre sujetos sanos que participaron voluntariamente en un estudio en el Brasil y que fueron grupos de población blanca y no blanca mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de sujetos, aunque las proporciones del polimorfismo encontradas fueron todas menores a 1%.⁴⁰

Son dos los estudios que muestran la asociación entre polimorfismos del *CYP2E1* y un mayor riesgo de toxicidad hepática a INH. En pacientes con TBP que recibieron tratamiento estandarizado, el riesgo de toxicidad hepática inducida por INH cuando se compararon los pacientes con genotipo (wt/wt)/ *CYP2E1* c1/c1 versus genotipo (m/m) c2 *CYP2E1* c1/c2 o c2/c2, fue de RM = 2.52, p = 0.009. El riesgo de toxicidad fue de RM = 3.94 cuando se comparó el genotipo de acetiladores lentos versus acetiladores rápidos, y el riesgo de toxicidad hepática fue de RM = 2.38, p = 0.017, ajustado por edad y estatus de acetilador para el genotipo *CYP2E1* c1/c1.⁴¹ En el segundo estudio que incluyó a 89 sujetos PPD positivos que recibieron quimiopprofilaxis con INH, también se observó un riesgo significativamente mayor de presentar un incremento en las transaminasas hepáticas incluyendo hepatitis clínica en los sujetos con genotipo *CYP2E1**1A/*1a [RR = 3.4, (IC95% 1.1-12), p = 0.02].⁴²

EFFECTO INDUCTOR DE LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS EN EL *CYP2E1* Y *CYP2C9* HEPÁTICOS

Una causa frecuente de hepatitis aguda y crónica es la inducida por fármacos antituberculosis. La gravedad del daño hepático inducido por fármacos varía desde cambios menores inespecíficos en la estructura hepática hasta la insuficiencia hepática fulminante, ci-

rrrosis y cáncer hepático. El tiempo requerido para que los metabolitos alcancen niveles hepatotóxicos es mucho menor cuando se administran INH y RIF juntas que cuando se utiliza únicamente INH y este efecto ha mostrado ser sinérgico, más que aditivo. El citocromo inducible por fármacos antituberculosis *CYP2E1* está constitutivamente expresado en el hígado.

En cultivos de hepatocitos humanos se han evaluado *in vitro* distintos fármacos como inductores de las enzimas del citocromo P450, específicamente la INH y la RIF. Estudios experimentales han mostrado que el gen *CYP2E1* es inducido por la RIF (2.2-veces, n = 5), e INH (2.3-veces, n = 5).⁴³ En un estudio similar se observó que 20 μ M de RIF incrementaron la proteína *CYP2E1* en 2.1 veces.⁴⁴

En un estudio se utilizó la expresión de microarreglos para probar los efectos de la RIF sobre el patrón global de expresión de mRNA de múltiples enzimas en hepatocitos primarios humanos. La expresión de microarreglos basada en cDNA mostró que la RIF causó un incremento de 7.7 ± 6.6 veces la inducción en *CYP2A6* y de 4.0 ± 2.0 veces en las enzimas de la familia *CYP2C* mientras que tuvo un efecto pequeño sobre *CYP2E1* o *CYP2D6*. Los resultados de este estudio también mostraron que la RIF produce muchos cambios en el patrón de expresión de los genes más que un incremento en la expresión de un pequeño número de enzimas metabólicas. Los autores sugieren que los investigadores o clínicos que utilizan RIF u otras drogas que inducen el metabolismo de drogas deben tener presente la posibilidad de múltiples efectos.⁴⁵ Las propiedades inductoras del metabolismo descritas para la rifabutina son dependientes de la dosis; sin embargo estos efectos son menores a los observados para la RIF.⁴⁶

A nivel experimental, el gen *CYP2C9* fue inducido por la RIF (3.5-veces, n = 10). Se ha observado asimismo que la inducción de mRNA de *CYP2C9* en respuesta a la RIF se potencia por la dexametasona.⁴⁷

GENENOTIPOS DE N-ACETIL-TRANSFERASA 2 (NAT2) Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS

El estudio de los polimorfismos genéticos en humanos asociados a la respuesta terapéutica con fármacos antituberculosis permite identificar a dos grupos de pacientes:

- Los individuos que presentan reacciones adversas a los fármacos debido a una baja velocidad de acetilación y que por lo tanto abandonan su tratamiento debido a toxicidad, principalmente hepática.

- b) Los pacientes que presentan fracaso terapéutico debido que la velocidad de acetilación puede estar asociada a dosis plasmáticas subóptimas o elevadas de la INH o de su metabolito, la acetil-isonia-cida (AcINH).⁴⁸

ESTUDIOS QUE ASOCIAN LA VELOCIDAD DE ACETILACIÓN CON EL GRUPO ÉTNICO

La INH es un fármaco antituberculosis de primera línea, la cual es metabolizada principalmente en el hígado a través de la enzima N-acetil-transferasa 2 (NAT2). La gran variabilidad interindividual en la velocidad de acetilación a drogas ha sido asociada con el polimorfismo genético de NAT2 observándose también diferencias interétnicas importantes en la proporción de acetiladores rápidos o lentos.

Desde 1996 se ha determinado la velocidad de acetilación en diferentes grupos étnicos y en poblaciones sanas o con TBP. En voluntarios sanos de diferentes grupos étnicos en China la prevalencia promedio de personas con acetilación lenta fue de 20%,⁴⁹ mientras que personas de una población Hmong en Minnessota, EUA, mostraron una prevalencia de acetiladores lentos de 92.2%.⁵⁰ Esta gran variabilidad ha sido observada también entre pacientes con TBP. La prevalencia de acetiladores lentos entre pacientes con TBP varía desde 13.1% en Japón,⁵¹ a 31.2% en Polonia,⁵² 45.7% en Marruecos⁵³ y a 61.8% en Túnez.⁵⁴

La frecuencia de acetiladores lentos en una población también varía de acuerdo al método utilizado para medir la velocidad de acetilación. En un estudio realizado en el Japón se determinó la frecuencia de acetiladores lentos en 434 pacientes con TBP utilizando tres métodos basados en los niveles urinarios de INH y de AcINH: porcentaje de AcINH, el índice de inactivación o acetilación (AcINH/INH) y el cociente metabólico molar (INH/AcINH) en orina. Con el primer método la frecuencia de acetiladores lentos fue de 12.7%; con el segundo método fue de 52% y con el tercero de 13.1%. Los autores consideraron que el tercer método reflejó mejor la bimodalidad del evento.³⁵

ESTUDIOS QUE ASOCIAN EL GENOTIPO DE NAT2 CON VELOCIDAD DE ACETILACIÓN Y CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS

La INH es metabolizada por la enzima genéticamente polimórfica de NAT2. Un gran número de alelos ha sido asociado a una elevada actividad

enzimática con un aumento en la capacidad de acetilación y en algunos reportes, a una baja eficacia y a toxicidad de la INH. Los metabolizadores lentos de NAT2 constituyen una explicación de la diferencia interindividual en la concentración plasmática de INH. Son dos estudios los que han determinado los genotipos y fenotipos (velocidad de acetilación) de NAT2 sin considerar el metabolismo específico de la INH.

En un reporte que resumió y reanalizó los estudios realizados en China mediante un meta-análisis sobre la incidencia de acetiladores lentos y la distribución de genotipos NAT2 y la frecuencia de alelos NAT2, la proporción del genotipo de homocigotos acetiladores lentos fue de 25.4%.³³ Un segundo estudio realizado también en población China mostró que existe una alta correlación entre los genotipos de NAT2 y los fenotipos expresados en la velocidad de acetilación. La proporción de acetiladores lentos encontrados en este estudio fue de 16.7%.⁵⁵

GENOTIPO NAT2, PERFIL DE ACETILACIÓN Y METABOLISMO DE LA INH

Los estudios que correlacionan el genotipo, perfil de acetilación y concentración plasmática de isonia-cida se empezaron a reportar desde 1997. Las concentraciones séricas de INH se han determinado habitualmente mediante HPLC (High-performance liquid chromatography, por sus siglas en inglés).

La asociación entre genotipo, perfil de acetilación y el metabolismo de la INH también varía si se trata de una población sana o de pacientes con TBP. En pacientes con TBP las concentraciones séricas de INH muestran una alta correlación con el genotipo y fenotipo NAT2 a nivel individual. En un estudio realizado en pacientes con TBP en Sudáfrica, el alelo NAT2*12A, el cual codifica para la acetilación rápida, fue el más frecuentemente observado, mientras que el genotipo acetilador intermedio estuvo constituido por alelos codominantes rápidos y lentos; las concentraciones de INH en suero fueron significativamente diferentes entre los tres fenotipos de eliminadores que se detectaron ($p < 0.05$).⁵⁶ Utilizando diferentes indicadores metabólicos, se ha observado que los pacientes con TBP que son acetiladores rápidos tienen concentraciones plasmáticas de INH insuficientes o dosis excesivas si se trata de personas con velocidad de acetilación lenta.^{36,37} Con base a estos resultados, algunos autores recomiendan disminuir la dosis estandarizada de INH de 5 mg/kg peso/día a 3 mg/kg peso/día para evitar la toxicidad hepática observada en los pacientes con acetilación lenta.³⁸

Además de las concentraciones séricas de INH, las concentraciones urinarias del fármaco también han mostrado una alta correlación con el genotipo y la velocidad de acetilación tanto en poblaciones sanas como en pacientes con TBP. El porcentaje de INH en orina fue mayor entre los acetiladores rápidos *versus* los intermedios o lentos en sujetos con y sin TBP.⁵⁷

Estas diferencias en el metabolismo de la INH pueden tener gran relevancia clínica si resultan en fracaso terapéutico en sujetos con acetilación rápida. En un estudio se reportó que en pacientes con TBP que son acetiladores rápidos, la concentración plasmática de INH medida tres horas después de haberse administrado la dosis puede ser insuficiente, menor a 1 mcg/mL en 38.6% de los pacientes;³⁶ este hallazgo ha sido confirmado en niños menores de 13 años con TBP para los grupos de heterocigotos rápidos y homocigotos rápidos; para estos dos genotipos, la concentración media de INH dos horas después de la administración de INH fue de [5.131 (\pm 1.864) *versus* 3.938 (\pm 1.754)] para el primero y segundo grupos, respectivamente,⁵⁸ es decir que los homocigotos rápidos pueden obtener una dosis sérica insuficiente de INH. Otros autores opinan, sin embargo, que la dosis actual de INH recomendada de 5 mg/kg/día es apropiada para pacientes con alelos asociados a una elevada capacidad metabólica.⁵⁹

Los resultados de los estudios que asocian genotipos de NAT2 y concentración de INH en plasma para los sujetos con velocidad de acetilación lenta han sido más consistentes. En varios estudios se ha observado que las concentraciones plasmáticas de INH son significativamente mayores en comparación con las concentraciones plasmáticas de AcINH entre pacientes con TBP que tienen genotipos asociados con acetilación lenta.^{36,37} En un estudio realizado en Túnez, cuya población tiene una de las tasas más elevadas de acetiladores lentos que se han reportado en la literatura (63.1%), se observó que 56% de los pacientes recibieron inicialmente una dosis alta de INH. En 60 pacientes se registró un incremento en las transaminasas séricas, de los cuales 78.3% eran acetiladores lentos. Después de ajustar la dosis de INH, 53 pacientes retornaron a sus valores enzimáticos normales.³⁸ Esta dificultad para metabolizar la INH en sujetos con genotipos NAT2 asociados a acetilación lenta ha sido observada utilizando diferentes indicadores. El cociente de AcINH/INH (Cm) y el nivel de AcINH como porcentaje en plasma fue menor en pacientes con TBP con acetilación lenta comparados con los valores observados en pacientes con acetilación rápida.⁴⁰ En otro estudio

realizado en sujetos caucásicos sanos, la depuración individual de INH se calculó como depuración (litros/hora) = $10 + 9 \times (\text{número de alelos de NAT2} \times 4)$, determinándose que la dosis de 5 mg/kg es adecuada para pacientes con alelos de alta actividad, mientras que en pacientes con ninguno o dos alelos de alta actividad la dosis de INH podría reducirse en un 50%.⁴³ Un estudio realizado en niños confirmó una depuración lenta de INH plasmática en homocigotos lentos después de dos horas de administrada la dosis, habiéndose reportado una concentración media de INH de 8.599 ± 1.974 mg/L.⁴² Estos hallazgos sugieren que varios genotipos de NAT2 en pacientes con TBP tienen un gran impacto sobre la capacidad metabólica de NAT2. El número de alelos de alta actividad podría explicar algunos reportes de baja eficacia o toxicidad a la INH en estudios clínicos. El conocer la frecuencia de genotipos asociados a acetilación lenta, rápida e intermedia, permitirá, a largo plazo, la administración de dosis de fármacos terapéutica e individualizada.⁴²

Con base en estos estudios se puede concluir que existe una gran variabilidad en la concentración plasmática de INH de acuerdo al genotipo NAT2 y que aunque esta variabilidad es fundamental no explica por sí misma los fracasos al tratamiento TAES que se han observado en distintas poblaciones. No obstante lo anterior, la estrategia de administrar una dosis similar a todos los pacientes puede no ser la adecuada. Esto puede contribuir a bajas concentraciones plasmáticas del fármaco, a fracaso terapéutico y a toxicidad relacionada con el fármaco. Para propósitos clínicos se ha recomendado como objetivo en el tratamiento de los pacientes con TBP una concentración en plasma de 3 a 5 μ /mL de INH después de una dosis oral de 300 a 450 mg.⁶⁰ En el estudio realizado en población China se observó que en 29 de 46 pacientes (63.0%) la dosis de INH plasmática fue menor de 2 μ mol/L a las dos horas de administrada la dosis. La concentración mínima y máxima de INH fue de 0.88 y 30.42 μ mol/L, respectivamente y se observaron diferencias interindividuales de casi 35 veces entre un paciente y otro.³⁹ En México se desconoce la frecuencia de genotipos del citocromo P450 y su asociación con velocidad de acetilación de fármacos antituberculosis.

Además de los motivos de fracaso al tratamiento relacionados principalmente con la adherencia de los pacientes, un aspecto poco evaluado es el que los fármacos pudieran contener dosis menores a las reportadas por los laboratorios farmacéuticos. Este problema en la formulación del compuesto se podría asociar a una velocidad lenta, intermedia y rápida

del metabolismo, con la consecuente disminución de la dosis terapéutica o incremento en la toxicidad. En este sentido, las autoridades sanitarias deben garantizar que, como todos los fármacos, los medicamentos utilizados en el TAES cumplan las normas de eficacia, inocuidad y calidad.

CONCLUSIONES

El conocer la prevalencia de genotipos de NAT2 asociados a la velocidad de acetilación es útil para caracterizar a las poblaciones en las que se está administrando el TAES. Este conocimiento también será útil a mediano plazo para identificar a los pacientes con tuberculosis que tienen un alto riesgo de fracaso terapéutico o de toxicidad.

ABREVIATURAS

ADN. Ácido desoxirribonucleico

Cm. Cociente molar.

C/M AcINH/INH. Cociente acetyl-isoniacida/isoniacida.

CYP. Citocromo P450.

GSTP1. Glutathione-S-transferase, GST por sus siglas en inglés.

CYP12, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y CYP3A4. Nomenclatura de la superfamilia p450, familia, alelo y cambios en los nucleótidos.

ETM. Etambutol.

Genotipo NAT2 (m/wt). Heterocigotos para el alelo mutante.

Genotipo NAT2 (m/m). Homocigotos para el alelo mutante.

Genotipo NAT2 (wt/wt). Homocigotos para el alelo tipo silvestre.

HPLC. High-performance liquid chromatography, por sus siglas en inglés. Cromatografía de líquido de alta resolución.

INH. Isoniacida.

NAT2. N- acetyl-transferasa tipo 2.

OMS. Organización Mundial de la Salud.

PCR. Reacción en cadena de la polimerasa.

PZA. Pirazinamida.

%AcINH. Nivel plasmático de acetyl-isoniacida en porcentaje.

RIF. Rifampicina.

RNA. Ácido ribonucleico.

TAES. Tratamiento acordado estrictamente supervisado.

TB. Tuberculosis.

TBP. Tuberculosis pulmonar.

TB-MDR. Tuberculosis multifármacorresistente VIH-1. Virus de la inmunodeficiencia humana

REFERENCIAS

1. Global tuberculosis control - surveillance, planning, financing. WHO Report 2007. WHO/HTM/TB/2007.376. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2007/en/index.html
2. Organización Mundial de la Salud, Control Mundial de la Tuberculosis 2007. Resultados principales. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2007/download_centre/en/index.html
3. World Health Organization. The five elements of DOTS. Disponible en: <http://www.who.int/tb/dots/whatisdots/en/index.html>
4. Secretaría de Salud. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Diario Oficial de la Federación, Martes 27 de septiembre de 2005.
5. World Health Organization, 2006. The Stop TB Strategy. http://www.who.int/tb/publications/2006/stoptb_strategy_sp.pdf.
6. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-9.
7. Van den Broek J, Borgdorff MW, Pakker NG, Chum HJ, Kloke AH, Senkoro KP, et al. HIV-1 infection as a risk factor for the development of tuberculosis: a case-control study in Tanzania. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1159-65.
8. Storla DG, Rahim Z, Islam MA, Plettner S, Begum V, Myrvang B, et al. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in the Sunamganj District of Bangladesh. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 142-5.
9. Chen J, Li NX, Wan KL, Yang GJ, Wang Q. Analysis on risk factors of drug resistance for tuberculosis in Sichuan and Anhui Provinces. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 38: 135-7.
10. Cox H, Kebede Y, Allamuratova S, Ismailov G, Davletmuratova Z, Byrnes G, et al. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: impact of drug resistance. *PLoS Med* 2006; 3: e384. Published online 2006 October 3. doi: 10.1371/journal.pmed.0030384.
11. Wang GJ, Xu JY, Wang GB, Zhen XA, Gao SY, Du CM. Impact of anti-tuberculosis drug resistance on treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients receiving directly observed treatment strategy in Henan Province, China. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2006; 29: 527-30.
12. Davies PD. The role of DOTS in tuberculosis treatment and control. *Am J Respir Med* 2003; 2: 203-9.
13. Kimerling ME, Phillips P, Patterson P, Hall M, Robinson CA, Dunlap NE. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. *Chest* 1998; 113: 1178-83.
14. Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, Hopewell P, Reingold AL, Lockman S, et al. Serum Concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *CID* 2005; 41: 461-9.
15. Yew WW. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug Saf* 2002; 25: 111-33.
16. Desta Z, Soukhova NV, Flockhart DA. Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 382-92.

17. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-61.
18. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* 2007; 196(Suppl 1): S63-S75.
19. Matteelli A, Regazzi M, Villani P, De Iaco G, Cusato M, Carvalho AC, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. *Curr HIV Res* 2007; 5: 349-53.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 214-15.
21. Nolan CM, Williams DL, Cave MD, Eisenach KD, el-Hajj H, Hooton TM, et al. Evolution of rifampin resistance in human immunodeficiency virus-associated tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1067-71.
22. Bishai WR, Graham NM, Harrington S, Page C, Moore-Rice K, Hooper N, Chaisson RE. Brief report: rifampin-resistant tuberculosis in a patient receiving rifabutin prophylaxis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1573-76.
23. Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, Schecter GF, Hopewell PC, Small PM. The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. *Lancet* 1996; 348: 928-31.
24. Lutfey M, Della-Latta P, Kapur V, Palumbo LA, Gurner D, Stotzky G, et al. Independent origin of mono-rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 837-40.
25. Ridzon R, Whitney CG, McKenna MT, Taylor JP, Ashkar SH, Nitta AT, et al. Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1881-4.
26. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Swaminathan S, et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4473-5.
27. Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F. Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 194-209.
28. Kirschner D. Dynamics of co-infection with *M. Tuberculosis* and HIV-1. *Theor Popul Biol* 1999; 55: 94-109.
29. Alavez-Ramírez J, Castellanos JR, Esteva L, Flores JA, Fuentes-Allen JL, García-Ramos G, Gómez G, López-Estrada J. Within-host population dynamics of antibiotic-resistant *M. tuberculosis*. *Math Med Biol* 2007; 24: 35-56.
30. Nebert DW, Adesnik M, Coon MJ, Estabrook RW, Gonzalez FJ, Guengerich FP, et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA* 1987; 6: 1-11.
31. Miranda GE, Ostrosky P. Bases científicas de las respuestas idiosincráticas en la terapéutica. El papel del gen CYP2D6. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2004; 2: 59-63.
32. Soya SS, Padmaja N, Adithan C. Genetic polymorphisms of CYP2E1 and GSTP1 in a South Indian population-comparison with North Indians, Caucasians and Chinese. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 315-19.
33. Garcia-Martin E, Martinez C, Ladero JM, Agundez JA. Interethnic and intraethnic variability of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in healthy individuals. *Mol Diagn Ther* 2006; 10: 29-40.
34. Dorne JL. Impact of inter-individual differences in drug metabolism and pharmacokinetics on safety evaluation. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 609-20.
35. Schwarz UI. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(Suppl 2): 23-30.
36. Bertz RJ, Granneman GR. Use in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clinical Pharmacokinet* 1997; 32: 210-58.
37. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 349-55.
38. Llerena A, Dorado P, O'Kirwan F, Jepson R, Linicio J, Wong ML. Lower frequency of CYP2C9*2 in Mexican-Americans compared to Spaniards. *Pharmacogenomics J* 2004; 4: 403-6.
39. Thier R, Bruning T, Roos PH, Rihs HP, Golka K, Ko Y, Bolt HM. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206: 149-71.
40. Rossini A, Lima SS, Raposo DC, Faria M, Albano RM, Pinto LF. CYP2A6 and CYP2E1 polymorphisms in a Brazilian population living in Rio de Janeiro. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 195-201.
41. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 924-30.
42. Vuilleumier N, Rossier MF, Chiappe A, Degoumois F, Dayer P, Mermillod B, et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 423-29.
43. Madan A, Graham RA, Carroll KM, Mudra DR, Burton LA, Krueger LA, et al. Effects of prototypical microsomal enzyme inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 421-31.
44. Hesse LM, Sakai Y, Vishnuvardhan D, Li AP, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effect of bupropion on CYP2B6 and CYP3A4 catalytic activity, immunoreactive protein and mRNA levels in primary human hepatocytes: comparison with rifampicin. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 1229-39.
45. Rae JM, Johnson MD, Lippman ME, Flockhart DA. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 849-57.
46. Reinach B, de Sousa G, Dostert P, Ings R, Gugenheim J, Rahmani R. Comparative effects of rifabutin and rifampicin on cytochromes P450 and UDP-glucuronosyl-transferases expression in fresh and cryopreserved human hepatocytes. *Chem Biol Interact* 1999; 121: 37-48.
47. Gerbal-Chaloin S, Pascucci JM, Pichard-Garcia L, Daujat M, Waechter F, Fabre JM, et al. Induction of CYP2C genes in human hepatocytes in primary culture. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 242-51.
48. Chen B, Li JH, Xu YM, Wang J, Cao XM. The influence of NAT2 genotypes on the plasma concentration of isoniazid and acetylisoniazid in Chinese pulmonary tuberculosis patients. *Clin Chim Acta* 2006; 365: 104-8.
49. Xie HG, Xu ZH, Ou-Yang DS, Shu Y, Yang DL, Wang JS, et al. Meta-analysis of phenotype and genotype of NAT2 deficiency in Chinese populations. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 503-14.
50. Straka RJ, Burkhardt RT, Lang NP, Vang T, Hadsall KZ, Tsai MY. Verified predominance of slow acetylator phenotype N-acetyltransferase 2 (NAT2) in a Hmong population residing in Minnesota. *Biopharm Drug Dispos* 2006; 27: 299-304.
51. Kohno H, Kubo H, Takada A, Mori M, Arias TD. Isoniazid acetylation phenotyping in the Japanese: The molar metabolic ratio INH/AcINH. *Am J Ther* 1996; 3: 74-8.
52. Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z. Type of isoniazid (INH) acetylation determined in tuberculosis patients treated

- at the Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Warsaw during the years 1990-1997. *Pneumonol Alergol Pol* 2002; 70: 180-92.
53. Ait Moussa L, Khassouani CE, Hue B, Jana M, Begaud B, Soulaymani R. Determination of the acetylator phenotype in Moroccan tuberculosis patients using isoniazid as metabolic probe. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 548-53.
 54. Mehiri BR, Zouaoui A, Cherif J, Ourari B, Daghfous R, Oueslati MH, et al. Isoniazid acetylation in a group of Tunisian patients. Report of 620 patients. *Tunis Med* 2005; 83: 385-9.
 55. Chen B, Zhang WX, Cai WM. The influence of various genotypes on the metabolic activity of NAT2 in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 355-9.
 56. Parkin DP, Vandenplas S, Botha FJ, Vandenplas ML, Seifart HI, van Helden PD, et al. Trimodality of isoniazid elimination: phenotype and genotype in patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1717-22.
 57. Kita T, Tanigawara Y, Chikazawa S, Hatanaka H, Sakaeda T, Komada F, et al. N-Acetyltransferase2 genotype correlated with isoniazid acetylation in Japanese tuberculous patients. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 544-9.
 58. Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI, Werely CJ, Hesseling PB, van Helden PD, et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 614-8.
 59. Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A, Scheidel B, Jakob V, Rodamer M, et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1733-8.
 60. Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Tuberculosis* 1997; 18: 79-87.

Reimpresos:

Dra. Ma. Cecilia García-Sancho-Figueroa
 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
 Calzada de Tlalpan 4502,
 Col. Sección XVI
 14080 México, D.F.
 Tel.: (55) 5666-4539, ext. 238
 Fax: (55) 5665-4623
 Correo electrónico: mcegarcia@iner.gob.mx

*Recibido el 30 de mayo de 2007.
 Aceptado el 21 de septiembre de 2007.*