

POLIMORFISME GENÈTIC DEL METABOLISME DE FÀRMACS.

IMPLICACIONS CLÍNiques

Memòria presentada per Josep Maria Castel Llobet per a optar
al títol de doctor en Medicina.

Unitat de Farmacologia Clínica
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, gener de 1990



El Dr Joan-Ramon Laporte Roselló, catedràtic de Farmacologia
Clínica de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma
de Barcelona,

C E R T I F I C A: que la present tesi doctoral, presentada
per JOSEP MARIA CASTEL LLOBET amb el tí-
tol "Polimorfisme genètic del metabolisme
de fàrmacs. Implicacions clíniques", ha
esta realitzada sota la meva direcció.

I per a que consti als efectes oportuns, signo el present
certificat a Barcelona, a sis de febrer de mil noucents
noranta.



Joan-Ramon Laporte

Unitat de Farmacologia Clínica
Unitat Docent de la Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Ciutat Sanitària de la Seguretat Social

Per a Olga

Josep Maria i Aurora

AGRAÏMENTS:

A Joan-Ramon Laporte, com a mestre i amic.

Als companys del Departament de Farmacologia Clínica de la Vall d'Hebron, dels quals he après tot el que sé, i, sobretot, a aquells que m'han donat el millor d'ells, personalment i professionalment.

Aquesta tesi ha estat en part finançada mercès al Projecte
87/1154 del FISSS

ÍNDIX

	<u>Pàgina</u>
1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. VARIABILITAT INTERINDIVIDUAL EN LA RESPOSTA ALS FÀRMACS	2
1.1.1. VARIABILITAT METABÒLICA DEGUDA A FACTORS GENÈTICS I AMBIENTALS	3
1.1.2. DIFERENCIACIÓ ENTRE FACTORS GENÈTICS I AMBIENTALS	4
1.2. CONCEPTE DE POLIMORFISME GENÈTIC	6
1.2.1. POLIMORFISME GENÈTIC DEL METABOLISME DE FÀRMACS	7
1.2.2. INFLUÈNCIA DE LA ÈTNIA EN EL POLIMORFISME DEL METABOLISME DE FÀRMACS	9
1.3. CONCEPTE DE FARMACOGENÈTICA	10
1.3.1. METODOLOGIA D'ESTUDI DE LA FARMACOGENÈTICA	11
1.3.1.1. In vivo	11
1.3.1.2. In vitro	12
1.4. POLIMORFISME GENÈTIC EN LA RESPOSTA ALS FÀRMACS	13
1.4.1. POLIMORFISMES FARMACODINÀMICS	13
1.4.2. POLIMORFISMES FARMACOCINÈTICS (DE METABOLISME)	22
1.4.2.1. Pseudocolinesterasa atípica	22

ÍNDEX (cont)

	<u>Pàgina</u>
1.4.2.2. Acetilació	24
1.4.2.2.1. Mesura del caràcter acetilador	25
1.4.2.2.1.1. Determinació amb isoniazida i sulfadimidina	26
1.4.2.2.1.2. Determinació amb dapsona	27
1.4.2.2.2. Factors que poden afectar la determinació del fenotip acetilador	29
1.4.2.2.2.1. Fàrmacs	29
1.4.2.2.2.2. Patologies	30
1.4.2.2.2.3. Edat, pes i estat nutricional	33
1.4.2.2.2.4. Ètnia	34
1.4.2.2.3. Conseqüències clíniques del polimorfisme de l'acetilació	39
1.4.2.2.3.1. Isoniazida	39
1.4.2.2.3.2. Procaïnàmidà	46
1.4.2.2.3.3. Hidralazina	49
1.4.2.2.3.4. Altres antihipertensius emparentats amb la hidralazina	53
1.4.2.2.3.5. Sulfasalazina i altres sulfamides	54
1.4.2.2.3.6. Dapsona	56
1.4.2.2.3.7. Fenelzina	57

ÍNDEX (cont)

	<u>Pàgina</u>
1.4.2.2.3.8. Altres fàrmacs	59
1.4.2.2.4. Relació del fenotip acetilador amb algunes patologies	62
1.4.2.2.4.1. Neoplàsia de bufeta	62
1.4.2.2.4.2. Lupus eritematós sistèmic, artritis reumatoide i síndrome de Sjögren	64
1.4.2.2.4.3. Diabetis mel.litus	66
1.4.2.2.4.4. Síndrome de Gilbert	68
1.4.2.3. Polimorfisme hidroxilador de fàrmacs	69
1.4.2.3.1. Mètodes de determinació del poli- morfisme hidroxilador	73
1.4.2.3.1.1. Debrisoquina (D)	73
1.4.2.3.1.2. Esparteïna	74
1.4.2.3.2. Variacions del polimorfisme hidroxilador en diferents grups racials	76
1.4.2.3.3. Conseqüències clíniques del poli- morfisme hidroxilador de fàrmacs que comparteixen la mateixa via que la debrisoquina i l'esparteïna	77
1.4.2.3.3.1. Bloquejadors beta-adrenèrgics	78
1.4.2.3.3.2. Perhexilina	83
1.4.2.3.3.3. Antidepressius tricíclics i clorpromazina	85

ÍNDEX (cont)

	<u>Pàgina</u>
1.4.2.3.3.4. Fenitoïna i mefenitoïna	87
1.4.2.3.3.5. Encainida	90
1.4.2.3.3.6. Dextrometorfà	91
1.4.2.3.3.7. Altres fàrmacs	91
1.4.2.3.4. Càncer i oxidació de substàncies tòxiques ambientals	96
1.4.2.3.5. Malaltia de Parkinson i oxidació de substàncies ambientals i fàrmacs	97
1.4.2.3.6. Variabilitat genètica de l'oxidació de fàrmacs no relacionada amb el metabolisme de la debrisoquina i l'esparteïna	101
1.4.2.3.7. El polimorfisme del metabolisme i el desenvolupament de nous fàrmacs	103
2. OBJECTIUS	105
3. MATERIAL I MÈTODES	109
3.1. CONSIDERACIONS GENERALS	110
3.2. DETERMINACIÓ DEL FENOTIP ACETILADOR DE LA ISONIAZIDA	114
3.2.1. POBLACIÓ ESTUDIADA	114
3.2.2. TÈCNICA ANALÍTICA	115
3.2.3. ASSIGNACIÓ DEL FENOTIP	117

ÍNDIX (cont)

	<u>Pàgina</u>
3.2.4. CARACTERÍSTIQUES FARMACOCINÈTIQUES RELLEVANTS DE LA ISONIAZIDA	118
3.3. DETERMINACIÓ DEL FENOTIP HIDROXILADOR DE LA DEBRISOQUINA	119
3.3.1. POBLACIÓ ESTUDIADA	119
3.3.2. TÈCNICA ANALÍTICA	121
3.3.3. ASSIGNACIÓ DELS FENOTIPS	124
3.3.4. FARMACOCINÈTICA	125
3.4. DETERMINACIÓ DEL FENOTIP HIDROXILADOR DE LA DEBRISOQUINA I LA FENITOÏNA EN MALALTS PARKINSONIANS	126
3.4.1. POBLACIÓ ESTUDIADA	126
3.4.2. TÈCNiques ANALÍTiques	127
3.4.2.1. Debrisoquina	127
3.5. MÈTODES ESTADÍSTICS	127
4. RESULTATS	131
4.1. MOSTRA DE POBLACIÓ. ACETILADORS DE LA ISONIAZIDA (INH)	132
4.2. HIDROXILADORS DE LA DEBRISOQUINA (D)	160
4.3. FENOTIP HIDROXILADOR DE LA DEBRISOQUINA EN MALALTS PARKINSONIANS	187
4.4. COMPARACIÓ DEL FENOTIP HIDROXILADOR DE LA DEBRISOQUINA EN PACIENTS PARKINSONIANS I EN INDIVIDUS NORMALS	204

ÍNDEX (cont)

	<u>Pàgina</u>
5. DISCUSSIÓ	219
5.1. FENOTIP ACETILADOR DE LA ISONIAZIDA	222
5.2. FENOTIP HIDROXILADOR DE LA DEBRISOQUINA	229
5.3. RELACIÓ ENTRE EL FENOTIP HIDROXILADOR I EL RISC DE MALALTIA DE PARKINSON	233
6. CONCLUSIONS	239
7. BIBLIOGRAFIA	243

1. INTRODUCCIÓ

1.1. VARIABILITAT INTERINDIVIDUAL EN LA RESPOSTA ALS FÀRMACS

Tenir en compte la variabilitat de resposta quan s'administra un fàrmac és un dels requisits de l'ús racional dels medicaments. Amb l'augment del nombre de fàrmacs emprats en terapèutica s'ha enregistrat un increment en la incidència de reaccions adverses. Per tal de disminuir-les al mínim i aconseguir una resposta terapèutica òptima, cal conèixer quins són els factors que influeixen en la relació dosi/resposta i, dins del possible, individualitzar la dosi quan això sigui realitzable.

Quan s'administra una dosi establerta d'un fàrmac, en molts casos apareix una variabilitat de resposta que pot ser fruit de factors ambientals (edat, sexe, processos patològics, interaccions farmacològiques) i/o genètics que poden alterar principalment el metabolisme i, en menor quantia, l'absorció, distribució i excreció del mateix. L'objectiu del metabolisme és augmentar la polaritat dels fàrmacs, per tal de facilitar-ne l'eliminació. Si la velocitat d'aquesta inactivació està disminuïda, l'acumu-

lació del fàrmac en forma activa pot provocar reaccions inesperades.

Al contrari, una excessiva velocitat del metabolisme pot reduir la resposta terapèutica d'un fàrmac, perquè aquest ha sofert una desactivació massa ràpida. Per aquesta raó és d'evident interès poder identificar grups de població susceptibles de patir reaccions inesperades després de l'administració d'un medicament i individualitzar la dosi en aquests grups de risc per intentar disminuir al mínim la variabilitat de la resposta.

1.1.1. VARIABILITAT METABÒLICA DEGUDA A FACTORS GENÈTICS I AMBIENTALS

Vesell (1980) va revisar les interaccions entre gens i factors ambientals i la repercussió que poden tenir sobre el metabolisme dels fàrmacs. Nombrosos gens, cadascun d'ells amb un efecte limitat, poden configurar un determinat fenotipus o produir una distribució contínua

de la intensitat de la resposta al fàrmac si existeix una interacció amb factors ambientals (multifactorial). Del punt de vista farmacocinètic, les diferències fenotípiques es poden expressar en termes de concentracions plasmàtiques, raó entre las concentracions del fàrmac i dels seus metabòlits (raó metabòlica), depuració, o temps de vida mitjana.

1.1.2. DIFERENCIACIÓ ENTRE FACTORS GENÈTICS I AMBIENTALS

L'estudi de la influència de factors genètics i ambientals sobre la població té en primer lloc l'objecte d'identificar i de diferenciar aquests determinants. Es realitza mitjançant l'estudi d'individus bessons, que segons siguin monozigots o dizigots, permeten discernir si la variabilitat del caràcter que s'ha d'estudiar es deu a influències externes (ambientals) o a influències codificades pel mateix material genètic (Osborne i col.ls, 1959).

La diferenciació es faria de la manera següent:

Variabilitat per factors ambientals.- Les diferències en parells de bessons monozigots són similars a les observades en parells de bessons dizigots.

Variabilitat per factors genètics.- No s'objectiven diferències entre els bessons monozigots, en comparació amb les que s'observen entre bessons dizigots.

Aquestes diferències es poden expressar de manera numèrica mitjançant l'anomenat coeficient d'herència (ch), que es calcula amb la fórmula següent:

$$ch = \frac{\text{Diferència entre dizigots} - \text{diferència entre monozigots}}{\text{diferència entre dizigots}}$$

Aquesta relació es mou en un interval de valors que van de 0 a 1, i s'atribueix de manera contínua una probabilitat d'influència genètica més o menys alta.

És important tenir en compte que amb aquest càlcul no es pot discriminar si el caràcter heretat és monogènic (mendelià) o poligènic. Això s'ha de fer amb estudis familiars o de "pedigree" (transmissió) i amb estudis poblacionals. Un caràcter monogènic (mendelià) es manifestarà, si està sotmès a polimorfisme, en distribucions bi o trimodals, en les quals cada subgrup hi representarà un determinat fenotip. Si és poligènic (multifactorial), serà molt difícil de separar els factors genètics i els ambientals, que donaran lloc a una distribució unimodal sense subpoblacions, amb aparença de distribució normal.

1.2. CONCEPTE DE POLIMORFISME GENÈTIC

El polimorfisme genètic és un caràcter monogènic que es manifesta en la població en dos o més fenotips identificables. És el resultat de l'acció de més d'un al·lel, que actuen sobre un únic "locus" d'un gen (Voguel i Motulsky, 1979). La traducció d'aquest fenomen és que quan s'estudia un caràcter poblacional sotmès a polimor-

fisme, quan es representa la població en estudi en una distribució, aquesta reflectirà tantes modes com fenotips pugui expressar aquell caràcter, sempre i quan no existeixin artefactes o factors de confusió. La proporció dels genotips d'un caràcter pot variar d'una comunitat de població a l'altra, probablement per motius de selecció natural. El fenomen del polimorfisme genètic és molt comú a la natura i és una de les fonts més clares de variabilitat biològica (Harris i col.ls, 1968).

1.2.1. POLIMORFISME GENÈTIC DEL METABOLISME DE FÀRMACS

Es conegut que la capacitat de metabolitzar els fàrmacs o altres substàncies estranyes a l'organisme pot estar influïda pel polimorfisme genètic (efecte de més d'un al·lel sobre un mateix "locus" d'un mateix gen). Quan un polimorfisme d'aquest tipus s'expressa amb histogrames de freqüència que representin dades farmacocinètiques (concentracions plasmàtiques o altres), es posa de manifest la bi o trimo-

dalitat de la distribució. Chapman (1977), Harris i col.ls (1968) i Kalow (1962, 1982) han realitzat extenses revisions dels diversos exemples de polimorfismes de metabolisme de fàrmacs que n'afecten la resposta dels qui els prenen. La variabilitat de resposta a aquests fàrmacs reflecteix les diferències de l'activitat enzimàtica degudes a una modificació de la quantitat d'enzim o a un canvi en la seva qualitat (afinitat de substrat).

Ja que la freqüència dels diferents al·lels pot variar segons el grup de població, també poden variar les freqüències de les subpoblacions amb cada fenotip (Chapman, 1977). Un dels objectius més importants de la farmacogenètica és establir la significació clínica que poden tenir els diferents polimorfismes de metabolisme coneguts fins ara.

1.2.2. INFLUÈNCIA DE LA ÈTNIA EN EL POLIMORFISME DEL METABOLISME DE FÀRMACS

La revisió de Kalow (1982) fa ènfasi en el fet que les proporcions dels fenotips d'alguns polimorfismes poden variar d'una comunitat ètnica a una altra. Això, com ja s'ha dit anteriorment, es deu a que les freqüències dels diversos al·lels que determinen un caràcter poden ser diferents d'un grup de població a l'altre (Chapman, 1977).

Més que les diferències de freqüència fenotípica per diferents grups racials, la veritable importància d'aquest fenomen radica en el fet que una determinada ètnia que tingui un percentatge molt elevat d'un determinat fenotip pot necessitar l'aplicació de mesures terapèutiques especials en termes de dosificació i de prevenció de reaccions adverses greus per alguns fàrmacs.

1.3. CONCEPTE DE FARMACOGENÈTICA

La farmacogenètica estudia les modificacions de la resposta als fàrmacs degudes a causes genètiques. L'any 1959 Voguel va proposar aquest terme, que defineix una branca bàsica de la farmacologia humana.

Quan un individu presenta una resposta tòxica o poc habitual a un fàrmac administrat a les dosis habituals i teòricament segures, es pot sospitar una alteració de la resposta per causa genètica.

Els objectius de la farmacogenètica són els següents:

- La identificació de la variabilitat de resposta de causa genètica.
- L'estudi de les bases moleculars d'aquest fenomen.
- La valoració de la seva significació en la pràctica clínica.

- El desenvolupament de mètodes el més senzills possible per detectar els individus afectats abans de sotmetre'ls a tractaments que poden resultar inefectius o provocar reaccions perjudicials.

1.3.1. METODOLOGIA D'ESTUDI DE LA FARMACOGENÈTICA

1.3.1.1. In vivo

Són estudis de tipus poblacional. En general es considera que n'hi ha de quatre tipus:

- a) De grans mostres.- Es realitzen amb voluntaris sans. Permeten estudiar com es distribueixen els diferents fenotips d'un polimorfisme en una població.
- b) De famílies.- Permeten interpretar quins són els possibles tipus de transmissió d'un determinat caràcter genètic. Es realitzen estudiant el que s'anomena "pe-

digree" d'individus seleccionats.

- c) De bessons.- Amb aquest tipus d'estudi s'intenta discriminar els factors ambientals i els genètics que poden afectar la manifestació d'un caràcter. Aquest concepte es pot expressar numèricament, mitjançant el coeficient d'herència.
- d) Encreuats.- Permeten buscar correlacions entre la farmacocinètica d'un determinat fàrmac i un polimorfisme, generalment de metabolisme. Es realitzen amb individus dels quals es coneix el fenotip metabolitzador. Això pot ajudar a demostrar que un fàrmac nou es metabolitza per una via determinada per un gen d'efecte ampli.

1.3.2.2. In vitro

En general es realitzen sobre cultius de cèl.lules hepàtiques humanes.

- a) De formació de metabòlits.
- b) D' especificitat de substrats.
- c) D'inhibició enzimàtica.
- d) D'inducció enzimàtica.

1.4. POLIMORFISME GENÈTIC EN LA RESPOSTA ALS FÀRMACS

1.4.1. POLIMORFISMES FARMACODINÀMICS

a) Dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PD)

Un dels mecanismes de defensa enfront dels agents oxidants, que poden produir toxicitat i mort cel.lular, és el manteniment de dipòsits intracel.lulars de glutatió reduït a càrrec de la G6PD. El dèficit hereditari d'aquest enzim s'acompanya de fenòmens de toxicitat cel-

lular en forma de lisi. Aquesta alteració es transmet de manera dominant incompleta, lligada al sexe. Els pacients afectats pel defecte enzimàtic poden desenvolupar anèmies hemolítiques per exposició a substàncies químiques ambientals o a nombrosos fàrmacs. Els glòbuls rojos, que es troben en un medi líquid que pren contacte amb totes les substàncies estranyes a l'organisme que penetren en el medi intern, tenen una elevada activitat enzimàtica de destoxificació oxidant. En els individus amb un dèficit en G6PD els eritròcits més vells serien especialment susceptibles de presentar reaccions de lisi en contacte amb fàrmacs oxidants (Pranker, 1964; Bienzle, 1981; Panick, 1981). Atesa la forma de transmissió del defecte, es poden donar diversos graus de gravetat de l'hemòlisi. Així, en el homes, el defecte es manifesta clínicament en tots els casos, i en les dones heterozigotes s'enregistra una afectació de grau intermedi.

S'han identificat com a mínim 80 variants del defecte de G6PD, en les quals nombrosos factors, tals com diferències en l'activitat enzimàtica, en l'afinitat de l'enzim, diferències entre races, i d'altres (Motulsky i Yoshida,

1971; Bienzle, 1981) determinen diferents graus d'afectació clínica. En tots els casos la intensitat de la deficiència de l'enzim es correlaciona amb la gravetat de la reacció d'hemòlisi en les proves d'exposició d'eritròcits in vitro (Kirkman, 1968; Yoshida, 1973). Les dades disponibles indiquen que en els homes afectats l'expectativa de vida està disminuïda (Petraakis i col.ls, 1979). S'ha vist que els països on el paludisme és endèmic són els que també tenen una alta incidència de dèficit de G6PD, i que els individus heterozigots per aquest defecte són més resistent a patir formes greus de paludisme. Això es pot explicar per un probable mecanisme adaptatiu al medi. En aquest sentit, en un interessant treball es va poder demostrar que tots els nens nascuts en una zona endèmica de paludisme són susceptibles a l'anèmia hemolítica induïda per medicaments de manera transitòria en un període de dues a tres setmanes (Zinkham, 1957).

b) Metahemoglobinèmia hereditària

Es tracta d'un dèficit dels enzims reponsables de la re-

ducció de la metahemoglobina en els eritròcits, per a transformar-la en hemoglobina (Bloom i Zarkowsky, 1969). El procés de reducció del ferro és necessari per tal que la metahemoglobina es transformi en hemoglobina. Això es realitza per una cadena successiva de 4 reduccions mitjançades per l'àcid ascòrbic, el glutatió o bé NADPH i l'enzim metahemoglobina-NADH-reductasa (Harris, 1970).

Aquest darrer és contínuament oxidat per la metahemoglobina i reduït pel NADH. En els pacients amb metahemoglobinèmia congènita hi ha una absència de metahemoglobina-NADPH-reductasa (Scott, 1960). El defecte es transmet de manera autosòmica recessiva i per tant el presenten els individus homozigots d'ambdós sexes. Generalment es manifesta amb cianosi en néixer (Cohen i col.ls, 1968). Els fàrmacs que poden desencadenar aquesta alteració són principalment els nitrits, encara que també la poden provocar els nitrats després d'haver estat reduïts a nitrits per les bacteries intestinals. S'ha de tenir en compte que existeixen fàrmacs que no produeixen metahemoglobinèmia per ells mateixos, sinó que són els seus metabòlits els que provoquen la toxicitat. Això té un interès

especial, perquè els fàrmacs i substàncies que reuneixen aquestes característiques donaran resultat negatiu en les proves in vitro de reducció. Se'n poden esmentar els compostos arílics, les anilines i les sulfamides (Pranker, 1961).

c) Porfíria hepàtica

La regulació anormal de la síntesi dels compostos naturals del grup hem és la base d'aquest defecte genètic. En els individus afectats es pot objectivar una alta excreció de precursors del grup hem. Aquests precursors són l'àcid aminolevulànic (ALA) i el porfobilinogen (PBG) que es transformaran en porfirines, les quals donaran a l'orina del pacient un intens color roig molt característic quan aquesta es deixa reposar (De Matteis, 1967). Hi ha tres formes conegudes d'aquesta malaltia: la porfíria intermitent aguda (de tipus suec), la porfíria abigarrada (de tipus sudafricà) i la coproporfíria hereditària. La forma aguda es caracteritza per un augment bruscat dels nivells plasmàtics i de l'excreció urinària o fecal de porfirines,

que es manifesta amb dolors abdominals, neuritis i psicosi en la variant sueca o fotosensibilitat cutània i lesions ulceroses en la variant sudafricana. La transmissió genètica dels tres tipus de porfíria és autosòmica dominant. Una altra variant de porfíria és la denominada cutània tarda de la que no se'n coneix el component genètic. Aquesta es manifesta amb simptomatologia exclusivament cutània, sense símptomes abdominals ni neurològics. La porfíria cutània tarda s'ha pogut observar en algunes comunitats africanes associada a la ingesta d'alcohol i amb patologia hepàtica crònica concomitant.

Els fàrmacs -i sobretot els que han estat descrits com a possibles inductors enzimàtics en condicions normals- poden desencadenar un atac de porfíria. Els barbitúrics són els que s'han implicat més sovint en la inducció de crisis clíniques d'aquesta malaltia genètica. Altres fàrmacs implicats són les sulfamides, l'aminopirina i la fenilbutazona (Moore i col.ls, 1981; Moore, 1980). En general, sembla que el responsable d'aquesta reacció és el grup al.lil que contenen alguns fàrmacs. Sembla ser que es produiria un augment de la síntesi d'ALA i en conseqüència

un augment de la producció de profirines per sobre de l'efecte regulador que efectua el propi grup hem sobre la síntesi d'àcid aminolevulànic.

Alguns dels fàrmacs que poden desencadenar crisis de porfíria en els individus sensibilitzats també ho poden fer en persones normals. S'han descrit veritables epidèmies d'aquesta patologia, com la que es va enregistrar a Turquia l'any 1956, induïda per la ingesta d'un blat fumigat amb un determinat fungicida. S'ha descrit un altre brot massiu de la malaltia, que es va produir entre els treballadors d'una fàbrica d'herbicides; en aquest cas l'agent incriminat va ser un producte anàleg químic de la dioxina, que és un potentíssim inductor enzimàtic (Poland i Glover, 1973). Bé que en aquests dos accidents els individus més sensibles varen ser els principalment afectats, també varen presentar crisi de porfíria individus normals que no tenien el defecte genètic.

Sembla ser que els esteroides sexuals també podrien provocar crisis agudes d'aquesta malaltia, sobretot en l'edat adolescent. De fet, ja és ben coneguda la capacitat dels

estrògens de desencadenar una porfíria hepàtica (Kappas i col.ls, 1972).

d) Resistència a la warfarina

És una alteració genètica de transmissió autosòmica dominant. Els anticoagulants com la warfarina i la cumarina competeixen amb la vitamina K per la síntesi de diversos factors de la coagulació (II, VII, IX i X). Els enzims implicats en la síntesi dels esmentats factors tenen augmentada la seva afinitat per la vitamina K. Per aquesta raó cal assolir concentracions de warfarina més elevades que les habituals per tal que pugui competir amb la vitamina K per a inhibir la formació de factors de la coagulació. Aquesta resistència pot portar un pacient a necessitar fins a 20 vegades una dosi mitjana habitual d'anticoagulant per tal de mantenir un temps de protrombina adequat (O'Reilly i col.ls, 1964). En els estudis realitzats amb individus afectats s'han descartat problemes d'absorció, d'unió a proteïnes plasmàtiques i d'excreció, ja que aquests paràmetres han resultat tenir

una magnitud similar a la dels individus que responen normalment als cumarínics. La resistència a la warfarina és una alteració genètica molt rara de la qual només n'hi ha referències de dues famílies en las quals s'ha pogut estudiar la genealogia de la transmissió del caràcter (De Luca i Suttie, 1970).

e) Raquitisme resistent a la vitamina D

Atès que als països desenvolupats pràcticament no es veu el raquitisme clàssic, aquesta forma especial de raquitisme s'ha estudiat amb detall. Es caracteritza per retard del creixement, amb nivells baixos de fosfats que poden o no cursar amb deformacions òssies. En general els nivells de calci són normals. Les dosis habituals de vitamina D no són capaces de compensar aquesta situació. Per a què sigui efectiva, la vitamina s'ha d'administrar a dosis unes 1.000 vegades superiors a les normals. Es pot aconseguir temporalment el mateix efecte que amb l'administració massiva de vitamina D si es dona una infusió intravenosa de sals de calci, que augmenten temporalment la reabsorció de

fosfats. Aquesta alteració es transmet per un mecanisme dominant lligat al sexe (Winters i col.ls, 1957; Graham i col.ls, 1959). La patogènia d'aquest tipus de raquitisme no està aclarida, però es creu que les manifestacions podrien ser secundàries a una activitat paratiroidal anormal. Podria ser que aquesta alteració genètica es pogués explicar en termes semblants als de la resistència als anticoagulants, quadre en el qual hi ha una modificació de l'afinitat del substrat (vegeu l'apartat d), que en aquest cas seria la vitamina D (Wasserman i Taylor, 1966).

1.4.2. POLIMORFISMES FARMACOCINÈTICS (DE METABOLISME)

1.4.2.1. Pseudocolinesterasa atípica

És un defecte que es transmet per un mecanisme autosòmic recessiu. Els individus homozigots per aquest caràcter són susceptibles de patir un bloqueig neuromuscular amb apnea per prolongació del efectes del suxametoní (succinilcolí-



na). Aquest bloquejador muscular és àmpliament emprat en anestèsia perquè el seu efecte disminueix ràpidament quan s'atura la infusió. L'afinitat de la colinesterasa atípica per la succinilcolina és aproximadament 100 vegades inferior del normal. S'ha comprovat que la dibucaïna, un anestèsic local, és útil per caracteritzar l'enzim defectuós amb una tècnica in vitro. La capacitat de la dibucaïna per a inhibir la colinesterasa plasmàtica es veu disminuïda en unes 20 vegades quan aquesta colinesterasa és atípica. Així, es parla del "número de dibucaïna", que reflecteix la capacitat inhibidora de l'anestèsic local sobre la colinesterasa. Un número de dibucaïna baix prediu invariablement els individus que presentaran una resposta anormal a la succinilcolina.

Existeix una altra variant de colinesterasa, que es pot detectar per la prova d'inhibició amb fluorur i que no es manifesta amb la inhibició amb dibucaïna. Sembla ser que aquesta variant és conseqüència de l'efecte d'un al·lel diferent que es situa en el mateix locus que el de la colinesterasa atípica dibucaïna positiva. L'apnea amb succinilcolina només apareix en els homozigots de la variant

fluorur positiu.

1.4.2.2. Acetilació

Des de fa més de vint anys es coneix el polimorfisme en la capacitat d'acetilar alguns fàrmacs. La primera demostració d'una distribució bimodal en una població, deguda a una diferència de caire genètic pel metabolisme de la isoniazida, es deu a Price Evans i col.ls (1960); posteriorment, Kalow (1962) va escriure un llibre on es feia una excel.lent discussió de les observacions de Price Evans. Existeixen nombroses formes de l'enzim acetiltransferasa, descrites tant en animals d'experimentació com en l'espècie humana (Weber i Glowinski, 1980). El polimorfisme acetilador pot tenir repercussions en el maneig clínic d'alguns fàrmacs, com la isoniazida, la procainamida, la hidralazina, la dapsona, la sulfadimidina i altres sulfamides, així com algunes substàncies carcinogèniques (Horai i col.ls, 1987).

D'altra banda, no totes les formes d'acetiltransferasa poden estar afectades per aquest polimorfisme; hi ha fàrmacs que són metabolitzats per acetilació i no s'ha pogut demostrar que els acetiladors lents de la isoniazida presentin algun alentiment del seu metabolisme; aquest seria el cas de l'àcid para-aminosalicílic i de la sulfanilàmida.

1.4.2.2.1. Mesura del caràcter acetilador

Per a determinar el fenotipus acetilador i distingir els individus "acetiladors ràpids" dels "acetiladors lents", s'ha emprat la majoria dels fàrmacs sotmesos al polimorfisme acetilador que tenen distribucions bimodals o fins i tot trimodals. El caràcter fenotípic "acetilador ràpid" comprèn tant els homozigots com els heterozigots per a l'esmentat caràcter. S'ha de tenir en compte que els heterozigots per al caràcter ràpid ocupen una posició intermèdia entre els dos genotips homozigots (ràpid i lent).

S'han desenvolupat diferents mètodes per a determinar el fenotip acetilador, sempre basats en l'administració d'algun dels fàrmacs que presenten polimorfisme del seu metabolisme: isoniazida (Price Evans i White, 1964), sulfadimidina (Rao i col.ls, 1970; Du Souich i col.ls, 1979; White i Price Evans, 1968), procainamida (Reidenberg i col.ls, 1975) i dapsona (Gelber i col.ls, 1971; Horai i col.ls, 1988). Tots ells han donat uns resultats molt similars pel que fa a la distribució dels dos fenotips, la qual cosa posa en evidència que el polimorfisme acetilador és determinat per una forma d'acetiltransferassa que intervé en el metabolisme de diversos fàrmacs. Altres mètodes de determinació més recents, com el que utilitza cafeïna (Grant i col.ls, 1984; Tang i col.ls, 1987), encara no estan del tot desenvolupats.

1.4.2.2.1.1. Determinació amb isoniazida i sulfadimidina

La isoniazida és el fàrmac tradicionalment utilitzat per a determinar el fenotip acetilador (Price Evans i White,

1964). La determinació es realitza en orina després de l'administració d'una dosi terapèutica del fàrmac. Més recentment s'ha desenvolupat el mètode amb sulfadimidina (Rao i col.ls, 1970; Talseth i Landmark, 1977; Lee i col.ls, 1982), tant en plasma com en orina. El mètode està subjecte a variació degut a factors com l'edat o la presència de patologia concomitant (insuficiència renal, etc.), encara que aquesta variació s'objectiva més en l'anàlisi en orina (Du Souich i col.ls, 1979).

1.4.2.2.1.2. Determinació amb dapsona

El metabolisme acetilador de la dapsona va ser descrit per Gelber i col.ls (1971), els quals varen suggerir la possibilitat que el fàrmac fos útil per a determinar el fenotip; posteriorment Drayer i Reidenberg (1977) varen portar a la pràctica aquest mètode per a distingir els dos fenotips. La baixa excreció renal del metabòlit de la dapsona (mono-acetildapsona) invalida l'aplicació d'aquest mètode basada en les determinacions de les concentracions urinà-

ries del fàrmac i el seu metabòlit (Gelber i col.ls, 1971) fet que obliga a l'extracció d'una mostra de sang per tal de determinar concentracions plasmàtiques. Així s'ha obtingut una correlació perfecta amb els resultats obtinguts amb isoniazida (Hanson i col.ls, 1981). Els nivells en saliva tampoc no són adequats per a determinar el fenotip (Ahmad i Rogers, 1980; Peters i col.ls 1981).

Per a tots els mètodes descrits s'ha de tenir en compte que els acetiladors lents són homozigots del caràcter recessiu, però els acetiladors ràpids poden ser homozigots del caràcter dominant o heterozigots amb expressió fenotípica del caràcter dominant (ràpid). Estudis més recents classifiquen els heterozigots ràpids com a metabolitzadors intermedis, de manera que s'obté una distribució trimodal de la població (Chapron i Blum, 1976; Chapron i col.ls, 1978, 1980; Lee i Lee, 1982).

1.4.2.2.2. Factors que poden afectar la determinació del fenotip acetilador

1.4.2.2.2.1. Fàrmacs

El sistema de l'acetiltransferasa és saturable (Du Souich i col.ls, 1979b). Per tant és factible que fàrmacs que s'acetilen interfereixin el metabolisme del fàrmac emprat per a determinar el fenotip. Ahmad i col.ls (1981) van constatar que si a la determinació amb dapsona s'hi associava isoniazida o sulfadimidina, la raó metabòlica entre la monoacetildapsona i la dapsona disminuïa considerablement. En alguns casos això podria falsejar el fenotip i un individu podria ser catalogat de metabolitzador lent quan en realitat no ho és. Altres fàrmacs com la hidralazina no semblen modificar la raó metabòlica d'acetilació.

La prednisolona és un dels corticoides més emprats; provoca una disminució dels nivells plasmàtics de la isoniazida per un augment de l'eliminació renal, tant en els acetila-

dors lents com en els ràpids (Raghupati Sarma i col.ls, 1980). És possible que la prednisolona també augmenti la velocitat d'acetilació en els individus amb fenotip lent. Per aquesta raó s'ha de ser cautelós en la interpretació de dades sobre aquest polimorfisme quan, per exemple, s'estudien malalts amb lupus eritematós sistèmic que amb alta probabilitat poden estar tractats amb corticoides (Ishizaki i col.ls, 1981).

L'alcohol també sembla tenir capacitat inductora sobre l'acetilació. Olsen i Morland (1978) varen estudiar una sèrie de consumidors crònics d'alcohol en els quals es podia demostrar un augment del metabolisme de la sulfamidina. Amb concentracions plasmàtiques d'1 g/litre, 3 voluntaris que estaven classificats com a acetiladors lents presentaven un fenotip d'acetilador ràpid.

1.4.2.2.2.2. Patologies

Certs estats patològics també poden modificar l'acetilació

dels fàrmacs.

En un estudi es va aplicar la prova de la sulfadimidina a 10 malalts amb insuficiència renal sotmesos a diàlisi; en la meitat d'ells el fenotip obtingut era erroni (Fine i Sumner, 1975). En aquest cas la manera correcta de determinar el fenotip hauria d'haver pres en consideració la depuració metabòlica dels pacients.

Un altre estudi no controlat amb 58 pacients amb insuficiència renal, però no sotmesos a diàlisi, demostra que les proporcions dels dos fenotips s'ajusten perfectament als de la població general (Hall, 1981). Encara que els millors resultats d'aquest estudi s'obtenen amb els nivells plasmàtics, si es fa una correcció segons la depuració de la creatinina, aquests nivells urinaris resulten igualment correctes.

Molin i cols (1977) també han descrit diferències entre els fenotips d'una sèrie de malalts cardiòpates amb lleugera insuficiència renal i un grup control.

El fet que les sèries de malalts estudiades acostumen a ser petites dificulta que es puguin treure conclusions definitives sobre la influència de certes situacions patològiques sobre la determinació del fenotip acetilador. Val a dir que també hi ha publicacions en les quals els resultats de la prova de la sulfidimidina no es veuen en absolut afectats per la presència d'insuficiència renal avançada (Talseth i col.ls, 1977).

Una altra associació detectada és la d'un augment de la proporció d'acetiladors ràpids entre malaltes amb càncer de mamella, comparades amb un grup control (Bulovskaya i col.ls, 1978). Aquest fet suggereix que la neoplàsia de mamella pot produir una inducció de l'acetilació, atès que els autors de l'estudi varen poder constatar com algunes de les pacients varen passar d'un fenotip aparent lent a un de ràpid en el curs del desenvolupament del tumor. El fet que hi hagi certes patologies que demostrin una possible associació amb un determinat fenotip acetilador no sempre indica que l'esmentada associació sigui causal. En tot cas, aquest tipus de dades s'ha de valorar amb precaució (Ladero i col.ls, 1987; Philips i col.ls, 1987).

1.4.2.2.2.3. Edat, pes i estat nutricional

El fet que l'edat pugui ser un factor que alteri l'acetilació no està del tot clar. Encara que hi ha estudis en els quals no s'ha observat cap influència de l'edat sobre l'acetilació (Farah i col.ls 1977), en un treball més recent de Gachályi i col.ls (1984) es va enregistrar un nombre superior d'acetiladors lents entre 128 individus menors de 60 anys, comparats amb 125 d'edat superior a 60 anys.

Segons un treball de Chapron i col.ls (1982), el pes corporal augmenta la depuració de la sulfadimidina. Els autors recomanen ajustar la dosi de sulfadimidina segons el pes quan es fa la prova d'aquest fàrmac. Aquest estudi planteja la qüestió de si també s'hauria de fer aquest ajust quan la prova del fenotip acetilador es realitza amb altres fàrmacs.

L'estat nutricional sembla no alterar el fenotip acetilador (Arunkumar Shastri, 1982).

1.4.2.2.2.4. Ètnia

La proporció d'acetiladors ràpids i lents varia de manera considerable entre els diferents grups racials. Hi ha un predomini d'acetiladors ràpids entre els individus de raça mongoloide (95% dels esquimals canadencs); entre els individus de raça blanca i negra la proporció dels dos fenotips és aproximadament del 50%, respectivament. Entre comunitats àrabs existeix un clar predomini dels acetiladors lents (82% dels egipcis) (vegeu la taula 1) (Lunde i col.ls, 1977).

Aquestes notables diferències entre grups poblacionals podrien ser importants en el sentit que algunes comunitats concretes poden respondre de manera diferent a certs fàrmacs, tant pel que fa als efectes terapèutics com als indesitjables (Clark i col.ls, 1985).

Taula 1.- Distribució del fenotip acetilador en diferents grups ètnics (segons McQueen, 1980).

ètnia	acetiladors ràpids (%)
origen asiàtic	
esquimals canadencs	95-100
polinesis de Nova Zelanda	93
coreans	89
japonesos	88-90
lapons "Saame"	80
esquimals d'Alaska	79
indis americans	79
xinesos	78-85

(continua)

Taula 1.- Continuació.

ètnia	acetiladors ràpids (%)
tailandesos	72
filipins	72
indis canadencs	63
birmans	62
lapons "Skolt"	50
indis hindús	40
origen africà	
negres sud-africans	59
negres americans	49-58

(continua)

Taula 1.- Continuació.

ètnia	acetiladors ràpids (%)
negres sudanesos	35
negres etiops	20-50
origen europeu i mediterrani	
italians	51
noruegs	44
alemanys	43
francesos	41
grecs americans	40
txecoslovacs	40

(continua)

Taula 1.- Continuació.

ètnia	acetiladors ràpids (%)
suïssos	39
britànics	38-47
finlandesos	36-39
italians americans	36
escandinaus americans	33
suecs	32-49
canadencs	30-41
egipcis	18

1.4.2.2.3. Conseqüències clíniques del polimorfisme de l'acetilació

Aquesta qüestió ha estat revisada per diversos autors (Drayer i Reidenberg, 1977; Lunde i col.ls, 1977). L'opinió de Lunde és que abans de començar un tractament de llarga durada amb un fàrmac que es metabolitzi per acetilació, seria recomanable conèixer quin és el fenotip del pacient. Aquest fet faria possible ajustar la dosi i minimitzar les reaccions adverses que depenen de la dosi o aconseguir una resposta terapèutica més completa en cas que siguin necessàries dosis més elevades de les habituals, evitant així el fracàs terapèutic.

1.4.2.2.3.1. Isoniazida

Resposta terapèutica

La significació clínica del fenotip acetilador de la

isoniazida en el tractament de la tuberculosi depèn de la pauta de dosificació i dels fàrmacs que s'administrin de manera concomitant (Ellard, 1976). Si aquestes pautes són diàries, bisetmanals o unisetmanals, sembla que els acetiladors ràpids poden tenir problemes de fracàs terapèutic amb el règim unisetmanal. Aquesta possibilitat s'accentua quan el fàrmac s'associa a qualsevol dels altres antituberculosos. Quan la isoniazida es combina amb rifampicina, és menys probable que es produeixi aquesta situació (Ellard i Gammon, 1977). L'aplicació pràctica més clara d'aquest fet es va produir a Txecoslovàquia (Ellard, 1976), on de manera sistemàtica es tracten els acetiladors lents amb quimioteràpia unisetmanal, i els ràpids amb la bisetmanal. Té sentit aplicar aquesta mesura en comunitats on la proporció dels dos fenotips sigui important, ja que l'aplicació de la quimioteràpia intermitent en grups de població on abundin els acetiladors ràpids comporta un risc rellevant de fracàs terapèutic.

També és sabut que a les cavitats pulmonars pròpies de la malaltia, que en molts casos tenen un flux sanguini pobre, pot ser més difícil que hi arribin concentracions sufi-

cients d'isoniazida en els acetiladors ràpids (Canetti, 1958; Kalow, 1971).

En resum, no es poden treure conclusions generals respecte a si hi ha un fenotip que gaudeixi d'un millor pronòstic de resposta al tractament habitual.

Reaccions adverses

Hepatitis

Investigacions realitzades amb pacients que havien sofert una hepatitis induïda per isoniazida suggeriren que el fenotip ràpid és més freqüent en aquest subgrup de població (Mitchell i col.ls, 1975). Sembla que la raó d'aquesta incidència més elevada rauria en el fet que els acetiladors ràpids formarien una quantitat més elevada d'un metabòlit tòxic de la isoniazida, l'acetilhidrazina. Posteriorment Timbrell (1977) va estudiar l'excreció d'acetil-

hidrazina en els dos fenotips i va comprovar que els acetiladors ràpids excretaven una quantitat més gran de metabòlit que els lents. Altres estudis realitzats posteriorment no han trobat una causa clara de l'eventual influència del fenotip acetilador en la inducció d'hepatitis per isoniazida (Girling, 1978; Gronhagen Risca i col.ls, 1978). Per altra banda Ellard i Gammon (1977) no troben diferències en la capacitat d'hidrolitzar la isoniazida a acetilhidrazida en les dues poblacions d'acetiladors. Ells mateixos varen demostrar que el fet que els acetiladors ràpids de la isoniazida excretin més quantitat d'acetilhidrazina es deu a que el metabolisme d'aquest metabòlit també està sotmès a polimorfisme.

Dickinson (1981) va realitzar un estudi prospectiu en el qual es varen seguir 113 individus tractats amb isoniazida durant un mínim de 10 mesos per tal de valorar si apareixien signes d'afectació hepàtica. Es varen valorar proves hepàtiques abans i després del tractament. Aquest autor va arribar a la conclusió que el caràcter acetilador, l'edat, el sexe, l'ètnia i altres substàncies hepatotòxiques preses de manera concomitant, contribueixen a augmentar

el risc d'afectació hepàtica. Així, encara que sembla cert que el fenotip acetilador pot tenir alguna implicació en el desenvolupament de l'hepatitis induïda per isoniazida, és difícil valorar quina és la transcendència clínica d'aquest fet.

Neuropatia perifèrica

Sembla ser que els acetiladors lents poden tenir una predisposició superior a patir aquesta reacció deguda a l'administració de la isoniazida (Lunde i col.ls, 1977; Drayer i Reidenberg, 1977). Això es pot constatar en un treball realitzat per Devadatta i col.ls (1960), en el qual un 20% dels acetiladors lents tractats amb isoniazida van desenvolupar una neuropatia perifèrica en comparació amb tan sols un 3% dels ràpids. Aquest efecte també és observat per Ellard (1976), en estudis realitzats al Centre de Quimioteràpia Antituberculosa de Madras. Atès que la neuropatia es resol ràpidament amb l'associació de piridoxina, no sembla necessària la determinació del

fenotip en tots els malalts tractats o sotmesos a profilaxi amb isoniazida.

Anticossos antinuclears i lupus eritematós sistèmic

Malgrat que la inducció de lupus per isoniazida és un fet poc usual, hi ha proves que els acetiladors lents semblen tenir una predisposició més gran a patir aquesta reacció adversa (Alarcón Segovia i col.ls; 1971, 1976). El mateix Alarcón va observar que l'aparició d'anticossos antinuclears també és més freqüent en els acetiladors lents. En una revisió de Reidenberg (1981) es cita l'estudi de Gordeau, en el qual s'observaren 4 acetiladors lents d'entre 5 individus afectats de lupus per isoniazida. D'altra banda, Rothfield i col.ls (1978) varen observar que l'aparició d'anticossos antinuclears en administrar isoniazida rarament es manifesta clínicament. Així, es pot deduir que els acetiladors lents tenen, en principi, un risc no massa incrementat de desenvolupar un lupus eritematós sistèmic, encara que hi ha dades contradictòries al respecte (Horai

i col.ls, 1982).

Interaccions farmacològiques

La isoniazida inhibeix el metabolisme d'altres fàrmacs, com per exemple la fenitoïna. Fins i tot es coneix la més gran susceptibilitat dels acetiladors lents als efectes tòxics de la fenitoïna (Kutt i col.ls, 1970). Més recentment s'han publicat casos d'interaccions entre la isoniazida i la carbamazepina (Valsalan i Cooper, 1982). Malgrat això, no queda clara la transcendència que pot jugar el fenotip acetilador en aquestes interaccions.

En relació amb els anestèsics inhalats, sembla ser que els acetiladors ràpids presenten uns nivells superiors de fluorà després de l'administració d'enflurà sol o amb òxid nitrós quan aquests són tractats de manera concomitant amb dosis terapèutiques d'isoniazida. Sembla que aquest fenomen es produeix per augment de la desfluoració dels anestèsics inhalats produït pels metabòlits de la isonia-

zida (Mazze i col.ls, 1982). Malgrat les aportacions de l'estudi de Mazze, la possible influència del caràcter acetilador sobre aquesta interacció requereix més investigació.

1.4.2.2.3.2. Procainamida

La procainamida s'acetyla de manera polimòrfica, transformant-se en N-acetilprocainamida, que sembla tenir una certa acció antiarítmica similar a la del fàrmac original (Drayer i col.ls, 1974; Elson i col.ls, 1975). Això pot fer que la resposta clínica després de l'administració del fàrmac no es vegi afectada pel polimorfisme del seu metabolisme. Malgrat que l'activitat antiarítmica de la N-acetilprocainamida està bastant ben documentada i acceptada (Lahita i col.ls, 1979; Roden i col.ls, 1980b), hi ha treballs que recolzen la teoria que el metabòlit de la procainamida pot antagonitzar l'acció farmacològica d'aquesta i que els acetiladors ràpids aconseguirien uns nivells elevats de N-acetilprocainamida, produïnt uns efectes antiarítmics menys intensos que els esperats (Schröder i

col.ls, 1979). Per aquesta raó, podria plantejar-se teòricament un problema de fracàs terapèutic mentre hi hagués uns nivells plasmàtics del fàrmac dins del marge terapèutic. Hi ha altres estudis que indiquen que els acetiladors ràpids necessitarien dosis més altes de procainamida per mantenir el fàrmac en el replà de concentracions terapèutiques (Lima i col.ls, 1979). No obstant, de moment sembla més eficaç la determinació dels nivells plasmàtics (del fàrmac i del metabòlit) que la determinació del fenotip prèvia a l'inici del tractament (Ylitalo i col.ls, 1983).

Reaccions adverses

Davies i col.ls (1975) han referit una sèrie de 7 malalts amb anticossos antinuclears positius, mentre eren tractats amb procainamida. Dels 7 malalts, 5 eren acetiladors ràpids. Els autors suggerien que els anticossos apareixen amb tractaments prolongats i possiblement provocats per la presència de N-acetilprocainamida.

Altres autors suggereixen que aquesta reacció és deguda a un grup amínic primari que no posseeix la molècula, i per tant no consideren que el metabòlit de la procainamida sigui el responsable del desenvolupament d'anticossos (Drayer i Reidenberg, 1977; Lahita i col.ls, 1979).

S'han publicat bastants treballs que suggereixen un risc superior de patir un lupus entre els acetiladors lents. A més a més, s'ha indicat que la malaltia seria molt més aguda que entre els ràpids. També es pot detectar l'aparició d'anticossos antinuclears de manera més precoç i a dosis més baixes (Woosley i col.ls, 1978). Els acetiladors ràpids tarden molt més a desenvolupar anticossos o la mateixa malaltia, en contrast amb el que va observar Davies en el seu treball sense grup de control (Drayer i Reidenberg, 1977; Woosley i col.ls, 1978). Si s'ajusten les dosis de manera que els dos fenotips tinguin els mateixos nivells de procainamida, no es troben diferències en la incidència de l'aparició de la reacció adversa (Sonnag i col.ls, 1979).

1.4.2.2.3.3. Hidralazina

Aquest fàrmac és sotmès a un important metabolisme de primer pas quan s'administra per via oral, amb la lògica repercussió sobre la seva biodisponibilitat. Nombrosos autors han comprovat la important influència del fenotip acetilador sobre el metabolisme de la hidralazina (Jounela i col.ls, 1975; Shepherd i col.ls, 1981; Timbrell i col.ls, 1980; Zacest i Koch-Weser, 1972). L'administració intravenosa del fàrmac també es veu afectada per la influència del fenotip (Shepherd i col.ls, 1981). Es troben uns nivells unes dues vegades superiors en els acetiladors lents, comparats amb els ràpids. Aquest factor s'ha emprat com a guia de dosificació del fàrmac (Hunyor, 1975). Treballs més recents demostren que, amb unes dosis per sobre dels 200 mg, en els acetiladors lents la hipertensió respon més aviat (Ramsay i col.ls, 1984). Una altra conclusió d'aquests fets és que els acetiladors ràpids tenen una major probabilitat de no obtenir efectes beneficiosos amb unes dosis habituals de 200 mg al dia. Quan no s'obté resposta d'un pacient tractat amb hidralazina, és recomanable efectuar la determinació del caràcter acetilador. Si el

pacient és un acetilador ràpid, es podran augmentar les dosis.

La utilitat de la determinació del fenotip acetilador en el tractament amb hidralazina no és acceptada per tothom. Hi ha autors que argumenten l'existència de diferències mínimes de les dosis que precisa cadascun dels fenotips (288 i 268 mg al dia) (Hunyor i col.ls, 1975). Tampoc no es coneixen casos d'efecte hipotensor prolongat en individus acetiladors lents, en contraposició amb el que es podria esperar d'uns nivells plasmàtics més elevats (Hunyor, 1975). També s'ha de tenir en compte que, en alguns casos, la hidralazina s'associa amb diurètics i bloquejadors beta-adrenèrgics. Les dosis de la primera poden ser més baixes quan s'utilitza amb altres fàrmacs, i així l'efecte del fenotip seria menys evident (Vandenburg i col.ls, 1982). A més a més, cal tenir en compte que després de la introducció dels bloquejadors beta-adrenèrgics, dels bloquejadors dels canals del calci i dels antagonistes de l'enzim conversor de l'angiotensina en el tractament de la hipertensió, la hidralazina ha passat a ser un fàrmac d'ús rar en terapèutica.

Reaccions adverses

Els acetiladors lents tenen més probabilitat de desenvolupar anticossos antinuclears i lupus eritematós sistèmic que els ràpids (Perry, 1973; Perry i col.ls, 1970). D'altra banda, també s'han descrit acetiladors ràpids que han sofert aquesta reacció durant el tractament amb hidralazina (Harland i col.ls, 1980; Vandenburg i col.ls, 1982). Durant un període de 3 anys es va fer un seguiment d'una àmplia sèrie de pacients tractats amb hidralazina, i encara que es va observar que el desenvolupament d'anticossos a curt termini era superior entre els acetiladors lents, al cap de tres anys la proporció d'afectats era simètrica en els dos tipus d'acetiladors (Mansilla-Tinoco i col.ls, 1982). Fins i tot quan el fàrmac es dona a dosis inferiors a 200 mg al dia, els acetiladors lents presenten una incidència més elevada d'anticossos antinuclears (Strandberg i col.ls, 1976). S'ha de destacar que, en aquest darrer estudi, un 86% dels acetiladors lents afectats eren dones, i això fa pensar que probablement el sexe pot ser un factor de risc afegit. Un altre factor de risc és l'aparició d'antígens d'histocompatibilitat (HLA-DR) (Batchelor i

col.ls, 1980). Si al probable risc dels antigens d'histocompatibilitat s'hi afegeix l'associat al fenotip, augmenta el valor predictiu d'aquestes dades per a identificar els pacients susceptibles de patir un lupus per hidralazina.

Hi ha altres reaccions adverses d'aquest fàrmac, com els fogots, la fredor d'extremitats i el mal de cap, que semblen aparèixer amb més freqüència en els metabolitzadors lents (Reece i col.ls, 1980). Un estudi realitzat per Ramsay i col.ls (1984) no va poder demostrar cap diferència entre acetiladors ràpids i lents en la freqüència de la sensació subjectiva d'efectes adversos; en aquest estudi es va emprar un qüestionari de signes i símptomes. En aquest mateix sentit, un estudi realitzat anteriorment per Vandenburg i col.ls (1982) amb malalts tractats amb hidralazina associada a diürètics tiazídics i bloquejadors beta-adrenèrgics va arribar a les mateixes conclusions.

Del que s'ha exposat fins aquí, es pot concloure que la determinació del fenotip acetilador és útil per a predir el risc de lupus que té un pacient que comença un tractament amb hidralazina. No s'ha d'oblidar que a aquest risc

hi contribueixen altres factors identificats com el sexe i l'aparició d'antígens HLA-DR.

1.4.2.2.3.4. Altres antihipertensius emparentats amb la hidralazina

Un dels fàrmacs anàlegs de la hidralazina és l'endralazina, que no sembla tenir un metabolisme afectat pel fenotip acetilador. Altres antihipertensius d'introducció més recent, com el prizidilol -que combina l'activitat vasodilatadora amb l'antagonista beta-adrenèrgica-, té una part de la seva molècula que és hidrazínica. Aquesta part és la que podria tenir polimorfisme en el seu metabolisme, encara que no es coneix si això té o tindrà transcendència clínica (Larsson i col.ls, 1981).

1.4.2.2.3.5. Sulfasalazina i altres sulfamides

Es tracta de fàrmacs d'ampli ús i hi ha molts estudis sobre la possible influència del fenotip acetilador sobre la seva cinètica i efectes. El fàrmac més estudiat és la salazosulfapiridina (sulfasalazina), que és una sulfamida emprada per al tractament de patologia inflamatòria intestinal. La seva acció es deu al seu metabòlit àcid 5-amino-salicílic (5-ASA). La sulfapiridina actuaria com a portador i impediria la inactivació del 5-ASA i la seva absorció en els primers trams del budell prim i per a assegurar concentracions de 5-ASA elevades al colon. En els acetiladors lents es poden trobar concentracions elevades de sulfapiridina (Sharp i col.ls, 1981). En estudis realitzats en pacients ambulatoris afectats de colitis ulcerosa i tractats amb salazosulfapiridina, s'han trobat uns nivells de metabòlit de 20 mg/l en un 90% dels casos en què la patologia estava en fase de remissió. Això s'aconseguia amb dosis de 3 a 4 g al dia quan el pacient era acetilador ràpid, però si era lent aquestes dosis podien ser excessives i provocar reaccions adverses associades a uns nivells massa elevats de sulfapiridina (més de 50 mg/l). En els

acetiladors lents es pot obtenir un bon control de la malaltia amb 2 a 3 g al dia (Cowan i col.ls, 1977).

Un estudi realitzat per Hees i col.ls (1979) és absolutament contundent en demostrar la importància clínica que té el fenotipus acetilador en el metabolisme d'aquest grup de fàrmacs. Els malalts tractats amb dosis superiors a 4,5 g de salazosulfapiridina presenten un risc elevat de patir reaccions hemolítiques i d'aquests un 89% són acetiladors lents. Si s'estudien els que no han patit l'hemòlisi, entre ells només hi ha un 35% d'acetiladors lents. Quan s'estudien altres reaccions adverses del fàrmac (náusees i mal de cap), s'observa el mateix fenomen (Azad Khan i col.ls, 1983). S'han descrit dos casos d'agranulocitosi induïda per salazosulfapiridina, el fenotip dels quals es va poder determinar, i tots dos varen resultar ser acetiladors lents (Hutchinson i Wyld, 1983). Així, sembla que el coneixement de la capacitat metabòlica del pacient és d'utilitat reconeguda i això ha estat recolzat per diversos autors (Sharp i col.ls, 1981; Goldstein i col.ls, 1979). No queda tan clar si aquesta mesura també s'ha de prendre amb els nens; sembla ser que no seria necessari si

les dosis es poden mantenir entre 40 i 70 mg/kg al dia.

1.4.2.2.3.6. Dapsona

Com ja s'ha comentat anteriorment, la dapsona és un dels fàrmacs emprats per a determinar el fenotip acetilador. L'acetilació sembla ser una de les vàries vies de metabolització de la dapsona. En pacients leprosos que reben aquest fàrmac no s'ha pogut demostrar una bona correlació entre la resposta terapèutica, la farmacocinètica i el fenotip acetilador (Peters i col.ls, 1979). Els casos de resistència al fàrmac tampoc no presenten una bona correlació amb el fenotip dels pacients (Halmekoski i col.ls, 1978).

La dapsona pot provocar anèmia hemolítica amb relativa freqüència, fins i tot en una proporció més elevada de pacients que la sulfadimidina. Aquest fàrmac té més probabilitat de desencadenar l'hemòlisi en els individus amb defecte de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PD),

per causa de la baixa concentració de glutatió reduït (Woolhouse i Atu-Taylor, 1982). Aquests mateixos investigadors varen estudiar la possible relació entre el defecte en G6PD i el fenotip acetilador. Varen trobar una associació positiva entre el defecte enzimàtic i una prevalença més alta del fenotip lent. Per aquesta raó, varen concloure que la dapsona, que es dona com a antileprós en països on el dèficit de G6PD és freqüent, estaria relativament contraindicada en pacients amb un defecte de l'acetilació.

1.4.2.2.3.7. Fenelzina

El possible paper que pot jugar el fenotip acetilador en el metabolisme d'aquest fàrmac està molt controvertit. No hi ha proves clares que aquest inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) s'acetili. Malgrat això, hi ha estudis que demostren diferències d'eficàcia i d'incidència de reaccions adverses entre els dos fenotips, però sembla que gran part d'aquestes diferències es poden deure al disseny

de l'estudi (Sanders i Rawlins, 1979).

El primer treball que va posar de relleu la possible associació va ser el de Johnstone i Marsh (1973). Tilstone i Johnstone (1978) varen referir després una certa relació entre el fenotip acetilador i la resposta clínica, però reconeixien que aquesta seria molt minsa. Posteriorment, Paykel i col.ls (1982) varen fer un estudi controlat a doble cec amb placebo i varen concloure que els acetiladors lents tractats amb fenelzina presentarien una resposta clínica més intensa. Malgrat això, els resultats no deixen de ser de difícil interpretació, per causa de raons òbvies, referides al concepte de "resposta terapèutica" en una malaltia com la depressió. Altres estudis no han demostrat cap diferència entre els dos fenotips i l'administració del fàrmac (Davidson i col.ls, 1978; Marshall i col.ls, 1978; Mountjoy i col.ls, 1980).

En una acurada revisió sobre aquesta qüestió, Sanders i Rawlins (1979) arriben a la conclusió que no hi ha proves concloents de l'associació entre el fenotip acetilador i la resposta clínica a la fenelzina. En una altra revisió,

Rose (1982) va arribar a la mateixa conclusió, no semblant-li justificada la determinació del fenotip dels pacients que inicien tractament amb un IMAO.

1.4.2.2.3.8. Altres fàrmacs

Nitrazepam i clonazepam

Encara que la formació del metabòlit reduït del nitrazepam sembla tenir relació amb la via de l'acetilació, i per tant pot estar subjecte a polimorfisme (Karim i Price Evans, 1976), no s'han trobat diferències significatives en la resposta ni en el temps de vida mitjana entre els dos fenotips (Swift i col.ls, 1980).

Quelcom semblant ha succeït amb el metabòlit del clonazepam. Encara que s'havia dit que la seva formació dependria del caràcter acetilador (Miller i col.ls, 1981), no queda clar quines poden ser les repercussions clíniques

del fenomen. Per altra banda, és possible que els acetiladors lents desenvolupin abans un quadre de dependència i una possible síndrome d'abstinència a la retirada del fàrmac, perquè durant el tractament tindrien nivells plasmàtics més elevats que els acetiladors ràpids.

Aminoglutetimida i timoxamina

Hi ha proves del polimorfisme d'acetilació de l'aminoglutetimida en l'espècie humana. Coombes i col.ls (1982) consideren que el metabolisme accelerat d'aquest fàrmac pot perjudicar la resposta al mateix per causa d'una menor capacitat d'inhibició del metabolisme esteroïdal del metabòlit N-acetilat. Adam i col.ls (1984) han observat que la relació acetilaminoglutetimida/aminoglutetimida és superior en els acetiladors ràpids, i que el temps de vida mitjana d'aquests és més llarg, amb una depuració inferior a la dels lents. Aquesta situació paradoxal no està aclarida, ni tampoc no ho està la influència que pot tenir el fenotip acetilador sobre el carcinoma de mamella quan

aquest es tracta amb aminoglutetimida.

Sembla que el fenotip lent està associat a una millor resposta a la timoxamina oral quan s'utilitza en el tractament de la síndrome de Ménière (Young, 1980).

Cafeïna

Està demostrat que un dels metabòlits de la cafeïna es forma per acetilació, amb una clara influència del polimorfisme genètic (Grant i col.ls, 1983; 1984).

Existeix la possibilitat que alguns metabòlits de la cafeïna tinguin efectes citotòxics i, per tant, que aquesta toxicitat estigui influïda pel caràcter acetilador.

1.4.2.2.4. Relació del fenotip acetilador amb algunes patologies

1.4.2.2.4.1. Neoplàsia de bufeta

Diversos autors han exposat la possibilitat que la susceptibilitat a algunes substàncies carcinogèniques no sigui la mateixa per als dos fenotips acetiladors (Glowinski i col.ls, 1978; Lower i col.ls, 1979). L'acetilació és un pas de la biotransformació de substàncies com les arilamines.

En els darrers anys s'ha estudiat l'associació entre el càncer de bufeta i el fenotip acetilador. Wolf i col.ls (1983) varen trobar una proporció significativament superior d'acetiladors lents amb carcinoma de bufeta.

En un estudi es varen comparar pacients de càncer de bufeta procedents de 3 grups professionals diferents (tenyidors, oficinistes i enginyers) amb un grup control. Els resultats van donar un excés significatiu d'acetiladors

lents només en el grup dels tenyidors, fet que podria tenir relació amb la intensa exposició d'aquest grup a alguna substància carcinògena (Cartwright i col.ls, 1982). Altres estudis fets amb diferents grups laborals han resultat totalment negatius, com els realitzats per Miller (1982) i Miller i Cosgriff (1983) en treballadors de la indústria aèria. En un altre estudi, en el que es varen incloure 100 pacients amb càncer de bufeta, Price Evans i col.ls (1983) varen enregistrar una forta associació entre la patologia i el fenotip lent. Apart d'aquests resultats, Price Evans també va concloure que els acetiladors lents tenien una esperança de vida superior a la dels ràpids en les mateixes condicions d'estadi de la malaltia. En conseqüència, sembla que seria recomanable determinar el fenotip acetilador dels pacients amb aquesta neoplàsia en el mateix moment del diagnòstic.

1.4.2.2.4.2. Lupus eritematós sistèmic, artritis reumatoide i síndrome de Sjögren

L'associació entre el polimorfisme acetilador i el desenvolupament de lupus eritematós sistèmic (LES), induït per fàrmacs i idiopàtic, ha estat revisada per Uetrech i Woosley (1981) i per Reidenberg (1981). Basant-se en la teoria segons la qual certes amines ambientals que es metabolitzen per acetilació poden jugar un paper etiològic en la malaltia, Reidenberg i Martin (1974) varen ser els primers que varen suggerir una probabilitat o risc més alt del normal de patir LES entre els acetiladors lents. Altres estudis han confirmat posteriorment els realitzats per aquests autors (Fishbein i Alarcón Segovia, 1979; Foad i col.ls, 1977; Johansson i col.ls, 1981; Larsson i col.ls, 1977). Reidenberg (1980) ha fet un recull de tots els estudis i comunicacions sobre l'associació entre el risc de lupus i el fenotip lent i conclou que no es pot donar una opinió absolutament definitiva sobre aquest tema per causa de les notables irregularitats de selecció dels grups de control dels estudis revisats. Reidenberg diu fins i tot que la incidència més elevada de lupus entre els acetila-

dors lents pot estar sobreestimada degut a un possible efecte inhibitor de l'acetilació de la mateixa malaltia. Hi ha altres estudis, amb un disseny més correcte, que qüestionen aquesta associació (Horai i col.ls, 1982; Ishizaki i col.ls, 1981; Lawson i col.ls, 1979; Morris i col.ls, 1979; Vansant i col.ls, 1978). Són d'especial interès els estudis realitzats pels autors japonesos (el de Horai i el de Ishizaki), perquè en aquesta ètnia la proporció d'acetiladors ràpids és del 90%. Aquesta distribució ajuda a discriminar millor si un subgrup de la població presenta un excés d'acetiladors lents. Els autors proposen un estudi rigorós per tal de determinar la incidència de LES en la població japonesa, ja que si l'associació LES-acetiladors lents fos certa, la freqüència de la malaltia hauria de que ser menor en aquesta comunitat.

Malgrat que hi ha nombrosos estudis en els quals s'ha determinat el fenotip de pacients amb artritis reumatoide, no s'ha pogut demostrar cap associació amb el fenotip acetilador (Ehrenfeld i col.ls, 1983; Lawson i col.ls, 1979; Oka i Seppala, 1978). Donat que entre els malalts d'artritis reumatoide hi ha un percentatge

important de síndromes de Sjögren i entre aquests molts presenten manifestacions semblants a les del LES, Leden i col.ls (1981) varen determinar el fenotip acetilador en una sèrie de malalts amb aquestes característiques i vanren observar que la proporció d'individus amb el fenotip lent era important. Així, varen concloure que, per a establir el pronòstic pot ser útil determinar el fenotip dels pacients amb artritis reumatoide.

1.4.2.2.4.3. Diabetis mel.litus

Les observacions que els acetiladors lents són més propensos a tenir neuropatia perifèrica produïda per isoniazida varen orientar els estudis de McLaren i col.ls, (1977) cap a la determinació del fenotip dels malalts diabètics amb afectació de neuropatia i sense ella. Els resultats d'aquest estudi demostren un increment important d'acetiladors ràpids entre els diabètics sense neuropatia. Aquestes observacions han estat confirmades per altres investigacions (Burrows i col.ls, 1978; Surana i col.ls,

1982). Això suggereix que alguns factors genètics diferents dels que influeixen de manera directa sobre l'aparició o no de la malaltia poden predisposar el pacient a desenvolupar una neuropatia. Altres autors com McLaren apunten la possibilitat que el metabolisme acetilador es vegi alterat per la mateixa diabetis.

També hi ha estudis que no han trobat cap associació entre els dos fets (Ladero i col.ls, 1982). De moment els intents de relacionar la insulíndependència amb el caràcter acetilador no han resultat reveladors (Bodansky i col.ls, 1981). Aquests mateixos autors varen fer un recull de diversos estudis que tractaven aquest tema i varen concloure que possiblement l'associació acetilador ràpid i diabetis insulíndependent pugui ser positiva.

Un estudi de Thom i col.ls (1981) demostra un increment de l'acetilació induït per la glucosa. Si això fos cert, l'elevada incidència d'acetiladors ràpids entre els diabètics podria ser un artefacte degut a la hiperglucèmia. Per aquesta raó, Suhardjono i col.ls (1984) varen intentar estudiar la influència de la hiperglucèmia sobre la

farmacocinètica de la sulfidimidina, però no varen poder establir diferències significatives.

De moment és molt difícil assegurar que conèixer el caràcter acetilador suposi algun avantatge per al tractament de la diabetis.



1.4.2.2.4.4. Síndrome de Gilbert

La síndrome de Gilbert és un defecte hereditari que es caracteritza per una hiperbilirubinèmia no conjugada (Macklon i col.ls, 1979). Hi ha un estudi que relaciona aquest defecte genètic amb el fenotip acetilador, i que dona un percentatge d'acetiladors lents superior al del grup control entre els individus afectats de síndrome de Gilbert.

1.4.2.3. Polimorfisme hidroxilador de fàrmacs

El metabolisme hidroxilador és un dels processos oxidatius més comuns de biotransformació, tant de fàrmacs com de substàncies químiques ambientals. La majoria de les reaccions oxidatives es realitzen mitjançant els isoenzims P-450. Es tracta d'una família d'enzims que, en molts casos, té una baixa especificitat de substrat (Breimer, 1983). Si es troba que el metabolisme d'un fàrmac per hidroxilació està augmentat, això no vol dir que qualsevol altre fàrmac que s'hidroxili hagi de tenir aquesta particularitat, ja que el responsable de la metabolització del segon pot ser un altre isoenzim (citocrom P-450).

Es coneix des de fa uns anys que el citocrom P-450 està sotmès a una influència genètica poligènica. El primer fàrmac amb el qual es va poder observar el polimorfisme hidroxilador va ser la debrisoquina (Mahgoub i col.ls, 1977). Quan s'observa com es distribueix la capacitat de metabolitzar aquest fàrmac, es pot veure que la població estudiada es reparteix de manera bimodal, representant dos fenotips diferents. Així, es poden distingir els metabo-

litzadors "extensos" o "normals" i els "parcials" o "pobres". Estudis familiars realitzats per Mahgoub i col.ls indiquen que aquest caràcter està determinat per un sol gen (Steiner i col.ls, 1985). Els metabolitzadors pobres poden tenir un efecte hipotensor augmentat quan se'ls tracta la hipertensió amb debrisoquina (Idle i col.ls, 1978).

S'han descrit efectes adversos de l'esparteïna, emprada com a antiarítmic i oxitòxic, entre les pacients que tenen una baixa capacitat de metabolitzar-la (Eichelbaum i col.ls, 1975; 1979). Estudis poblacionals realitzats amb famílies han demostrat que el metabolisme de l'esparteïna també està determinat per un sol gen, i que el caràcter "pobre" és homozigot d'un caràcter autosòmic recessiu (Eichelbaum i col.ls, 1979).

Entre un 5 i un 10% de la població de raça blanca és metabolitzadora pobre de la debrisoquina i l'esparteïna. Estudis realitzats amb els dos fàrmacs han revelat que els hidroxiladors pobres de la debrisoquina (4-hidroxilació) també ho són de l'esparteïna (N-hidroxilació), i d'això

s'ha deduït que el metabolisme dels dos fàrmacs està sotmès al mateix control genètic (Bertilsson i col.ls, 1980; Eichelbaum i col.ls, 1982; Inaba i col.ls, 1980b; 1983). En un extens estudi genètic fet per Price Evans i col.ls (1983b), s'arriba a la conclusió que el metabolisme dels dos fàrmacs està determinat per al·lels situats en 2 locus d'un gen però estretament lligats, amb un fort desequilibri del seu lligam.

Tant l'esparteïna com la debrisoquina són útils per a determinar el fenotip hidroxilador. Els metabolitzadors pobres d'un o altre fàrmac tenen alteracions farmacocinètiques de molts altres fàrmacs i grups farmacològics. Ha de quedar clar que els tipus de citocrom P-450 són múltiples i que el fet que un d'ells sigui defectuós no implica que tots els altres ho siguin (Eichelbaum i col.ls, 1983).

S'han fet estudis bioquímics per tal de determinar els substrats específics del citocrom P-450 que catalitzen la hidroxilació de la debrisoquina en l'home (Boobis i col.ls, 1983; Davies i Boobis, 1983; Otton i col.ls, 1983). També s'han fet assaigs "in vitro" amb cultius de micro-

somes hepàtics humans per estudiar l'activitat hidroxiladora (Kahn i col.ls, 1982). Amb aquests estudis s'ha pogut veure que l'esparteïna i altres fàrmacs com el guanoxà, la fenformina, la clorpromazina, alguns antidepressius tricíclics i propafenona (Kroemer i col.ls, 1989) inhibeixen la 4-hidroxilació de la debrisoquina. Altres, com l'acetanilida, l'antipirina, la fenitoïna, la tolbutamida i l'amobarbital no produeixen aquesta inhibició.

També s'han fet estudis similars als anteriors amb l'esparteïna i amb altres fàrmacs d'acció cardío-vascular. Aquests treballs han pogut objectivar que alguns bloquejadors beta-adrenèrgics com l'alprenolol, el metoprolol, l'oxprenolol, el propranolol, el timolol, i el pindolol, així com la lidocaïna, la mexiletina, la tolazolina, la quinidina i la quinina inhibeixen el metabolisme de l'esparteïna (Otton i col.ls, 1984).

Encara que la significació clínica d'aquestes observacions no està clara, es pot concloure que tots els fàrmacs esmentats anteriorment comparteixen el mateix polimorfisme que la debrisoquina i l'esparteïna respectivament.

1.4.2.3.1. Mètodes de determinació del polimorfisme hidroxilador

1.4.2.3.1.1. Debrisoquina (D)

Aquest fàrmac té una bona absorció oral i una ràpida excreció renal. La 4-hidroxilació de la debrisoquina dóna lloc a la 4-hidroxidebrisoquina (4-OHD). Com ja s'ha dit anteriorment, la producció d'aquest metabòlit està subjecta a control genètic. La utilització del fàrmac per determinar el fenotip hidroxilador es fa donant una dosi de 10 a 20 mg per via oral després d'haver buidat la bufeta urinària (Inaba i col.ls, 1983; Mahgoub i col.ls, 1977). Vuit hores després de la ingesta es recull una alíquota d'orina i s'hi determina la concentració de debrisoquina i de 4-hidroxidebrisoquina mitjançant cromatografia de gasos (Erdtmansky i Goehl, 1975; Lennard i col.ls, 1977). La raó metabòlica resultant de dividir el percentatge de la dosi excretada en forma de debrisoquina pel percentatge de la dosi excretada en forma de 4-hidroxidebrisoquina dóna una idea de la capacitat hidroxiladora de l'individu. Quan la

raó metabòlica descrita és superior a 12,6, l'individu és classificat com a metabolitzador pobre (Price Evans i col.ls, 1980).

1.4.2.3.1.2. Esparteïna

En moltes comunicacions es refereix l'ús d'aquest mètode per a determinar el fenotip hidroxilador. La dosi administrada és de 100 mg per via oral, després de buidar la bufeta. L'orina es recull 12 hores després de la presa (Clark, 1983). L'esparteïna i els seus metabòlits 2- i 5-deshidroesparteïna són analitzats per cromatografia de gasos o de líquids (Eichelbaum i col.ls, 1979; 1982). Igualment que per a la debrisoquina, el resultat de dividir el % de la dosi d'esparteïna pel % de la dosi que apareix en forma de metabòlits és l'indicador de la capacitat metabòlica. Una raó metabòlica superior a 20 cataloga l'individu com a metabolitzador pobre (Eichelbaum i col.ls, 1982).

S'han descrit avantatges i inconvenients d'un i altre mètode de determinació. Alguns autors recomanen la prova de l'esparteïna perquè la consideren més senzilla que la de la debrisoquina. Per altra banda, també s'han fet consideracions sobre la fiabilitat del mètode: s'ha dit que la prova de l'esparteïna pot diferenciar millor els dos fenotips, encara que en bastants casos els nivells de 2- i 5-deshidroesparteïna són indetectables amb aquest mètode (Eichelbaum i col.ls, 1982). S'han descrit també variacions dels resultats de la prova de la debrisoquina per acumulació del fàrmac en les plaquetes (Inaba i col.ls, 1980). Aquests mateixos autors varen estudiar una població oriental amb debrisoquina i varen observar que no existia una bimodalitat clara en la distribució de l'excreció de la 4-hidroxidebrisoquina (Inaba i col.ls, 1981).

Altres investigadors han trobat que el mètode de la debrisoquina és tan discriminant i fiable com el de l'esparteïna (Sloan i col.ls, 1983).

1.4.2.3.2. Variacions del polimorfisme hidroxilador en diferents grups racials

La incidència del fenotip hidroxilador pobre és d'un 5 a un 10% entre els individus de raça blanca (Eichelbaum i col.ls, 1979; Price Evans i col.ls, 1980; Leclercq i col.ls, 1987; Szózády i col.ls, 1987; Benítez i col.ls, 1988; Arvela i col.ls, 1988). Aquest percentatge és inferior entre els egipcis, que tenen menys d'un 2% de metabolitzadors pobres (Mahgoub i col.ls, 1979 i entre habitants de l'Aràbia Saudí (Islam i col.ls, 1980).

D'altra banda, poblacions estudiades a Nigèria i Ghana demostren una incidència d'hidroxiladors pobres en individus de raça negra similar a la de les poblacions blanques (Woolhouse i col.ls, 1979).

En un estudi que comparava voluntaris orientals i de raça blanca, es varen trobar diferències en les distribucions de les raons metabòliques entre les dues poblacions, encara que el punt de tall entre els metabolitzadors complets i els pobres va ser difícil d'establir en els voluntaris de raça oriental (Inaba i col.ls, 1981; Lou i col.ls,

1987).

El fet que existeixen diferències racials en la capacitat d'hidroxilar els fàrmacs està reconegut malgrat que els estudis realitzats no són suficients. La importància de conèixer com es comporten metabòlicament els diferents grups ètnics radica en el fet que una població amb un percentatge molt elevat d'hidroxiladors pobres pot requerir mesures especials de dosificació quan s'administren alguns fàrmacs d'ús habitual (Nakamura i col.ls, 1985).

1.4.2.3.3. Conseqüències clíniques del polimorfisme hidroxilador de fàrmacs que comparteixen la mateixa via que la debrisoquina i l'esparteïna

El fet que el citocrom P-450 tingui una baixa especificitat per a l'esparteïna i la debrisoquina, que tenen un mateix locus genètic (o dos amb un fort lligam), fa pensar que hi pot haver altres fàrmacs que siguin metabolitzats

pel mateix enzim microsomal. Així, els metabolitzadors pobres de la debrisoquina i l'esparteïna poden presentar nivells plasmàtics d'altres fàrmacs elevats, malgrat que siguin tractats amb dosis terapèutiques habituals. Aquestes variacions farmacocinètiques poden donar lloc a respostes i a reaccions no desitjades (Clark i col.ls, 1988; Brosen i Gram, 1989).

1.4.2.3.3.1. Bloquejadors beta-adrenèrgics

El metabolisme de molts dels fàrmacs d'aquest grup està relacionat amb el polimorfisme de la hidroxilació (Lennard i col.ls, 1986; Dayer i col.ls, 1985; McGourty i col.ls, 1985). Els primers investigadors que van posar de relleu aquesta associació varen ser Alvan i col.ls (1982), que varen determinar el fenotip de 4 pacients que presentaven nivells plasmàtics elevats d'alprenolol, metoprolol, o timolol quan se'ls administraven dosis habituals d'aquests fàrmacs. El resultat va ser que tots 4 pacients eren hidroxiladors pobres de la debrisoquina. La corelació entre

el polimorfisme hidroxilador i el dels bloquejadors beta-adrenèrgics va ser confirmada per Smith i col.ls, i a més aquests autors varen afegir que el propranolol també està relacionat amb aquest polimorfisme (Shah i col.ls, 1982). Sembla ser que els nivells de 4-hidroxipropranolol estan disminuïts en grau important en els hidroxiladors pobres de la debrisoquina (Lennard i col.ls, 1984; Raghuram i col.ls, 1984). El 4-hidroxipropranolol té també efectes boquejants beta. Diversos investigadors han demostrat que amb les mateixes dosis de propranolol l'efecte clínic de bloqueig no varia massa -pel que fa a la durada i la intensitat- d'un fenotip a l'altre (Lennard i col.ls, 1984; Raghuram i col.ls, 1984).

També s'han realitzat estudis in vitro que demostren que els bloquejadors beta-adrenèrgics esmentats anteriorment i altres com l'oxprenolol, el propranolol i el pindolol comparteixen la via metabòlica de l'esparteïna (Otton i col.ls, 1984). El metabolisme del bufuradol també està influït pel polimorfisme hidroxilador i s'han descrit casos de reaccions adverses entre els metabolitzadors pobres que suggereixen un risc més elevat en aquest grup

(Dayer i col.ls, 1982, 1983). L'eliminació de l'atenolol, que s'excreta principalment en forma inalterada, no sembla estar influïda pel polimorfisme de la debrisoquina i l'esparteïna (Freestone i col.ls, 1982). Estudis realitzats amb el metoprolol han posat de relleu que els nivells plasmàtics i les àrees sota la corba (AUC) són més grans en els hidroxiladors pobres que en els normals (complets). També s'ha demostrat una correlació entre la raó metabòlica de la debrisoquina i el temps de vida mitjana d'eliminació, l'AUC, i el percentatge de reducció a les 24 hores de la taquicàrdia induïda per l'exercici com a indicador del grau de bloqueig (Lennard i col.ls, 1982).

El metoprolol que s'empra en clínica és una combinació de dos enantiòmers, R i S. Lennard i col.ls (1983; 1989) varen observar que els metabolitzadors complets eliminen amb més facilitat la forma R-metoprolol que la S. Aquesta diferència no s'observa en els metabolitzadors lents, els quals eliminen aproximadament la mateixa proporció dels dos enantiòmers, o fins i tot més forma S que R. Atès que s'ha descrit que la forma S-metoprolol és la que té més activitat bloquejadora beta (Lennard i col.ls, 1983), caldria espe-

rar que els metabolitzadors normals tinguessin una millor resposta clínica al fàrmac. Quan es vulguin establir correlacions de concentració i efecte, s'ha de tenir en compte el fenomen de l'estereoselectivitat del metabolisme del metoprolol. Malgrat que es prengui en consideració, l'efecte de bloqueig després de l'administració de dosis similars del fàrmac continua essent molt diferent als dos fenotips (Lennard i col.ls, 1982a; 1983b). Lennard va suggerir que si els efectes bloquejadors es prolonguen molt en els hidroxiladors lents, podria ser que en tinguessin prou amb una sola dosi diària. També suggereixen que en pacients pre disposats (per exemple asmàtics) el risc de patir reaccions adverses al metoprolol pot ser més elevat si són metabolitzadors pobres.

Per altra banda, alguns estudis desmenteixen el polimorfisme hidroxilador del metoprolol (Jack i col.ls, 1983).

L'argument és que la via hidroxiladora és només una de les moltes possibles vies per les quals es processa aquest bloquejador beta. En canvi, Eichelbaum va demostrar que hi ha una forta corelació entre la depuració del metoprolol i la de l'esparteïna, i que per tant segueixen la mateixa via

de biotransformació. Un estudi realitzat per Jack i col.ls (1983), amb 113 pacients tractats amb una dosi de metoprolol, va revelar que les AUC es distribuïen de manera unimodal. S'ha de precisar que els autors no van determinar el fenotip dels individus estudiats i és possible que els metabolitzadors lents estiguin disposats en la cua d'una distribució d'aspecte unimodal. Un altre estudi realitzat per Lennard i col.ls (1983a), amb 119 participants, va trobar una distribució bimodal quan va valorar la raó metabòlica metoprolol/hidroxi-metoprolol.

Jack i Kendal (1982) apunten la possibilitat de detectar els metabolitzadors pobres simplement prenent el pols, per tal de poder valorar en la pràctica clínica si aquests individus de més risc teòric presenten realment un efecte més intens del metoprolol i d'altres bloquejadors beta-adrenèrgics. Per valorar la significació clínica d'aquesta qüestió, Clark i col.ls varen comparar 37 pacients hipertensos que havien deixat el tractament amb metoprolol per causa de les reaccions adverses que havien sofert, amb un grup control de 37 pacients que no havien presentat problemes amb el fàrmac. Varen determinar el fenotip de tots

dos grups amb esparteïna. Les distribucions i la proporció de metabolitzadors pobres varen ser totalment sobreposables en els dos grups. Fins i tot tres individus que havien experimentat reaccions asmàtiques amb el tractament eren hidroxiladors complets de l'esparteïna. Les dosis administrades eren molt similars en els dos grups.

En conclusió, encara que les alteracions farmacocinètiques que s'han objectivat amb diversos beta bloquejadors beta-adrenèrgics es poden atribuir al polimorfisme de la hidroxilació de la debrisoquina i l'esparteïna, no es poden treure conclusions definitives sobre la trascendència clínica d'aquestes dades.

1.4.2.3.3.2. Perhexilina

La perhexilina es metabolitza al fetge per hidroxilació, formant-se monohidroperhexilina. És conegut el fet que certs pacients desenvolupen una neuropatia perifèrica quan

són tractats amb aquest fàrmac. Aquests pacients presenten unes concentracions plasmàtiques màximes més elevades i un temps de vida mitjana superior al dels pacients que no presenten la reacció (Singlas i col.ls, 1978). Més recentment s'ha demostrat el metabolisme comú de la debrisoquina i la perhexilina, i, per tant, que els metabolitzadors pobres del primer fàrmac també ho són del segon (Cooper i col.ls, 1984). Anteriorment ja s'havia fet un estudi d'aquest tipus, en el que es varen incloure individus que en algun moment del seu tractament amb perhexilina havien experimentat una neuropatia perifèrica, comparats amb un grup compost per pacients que no havien presentat mai la reacció estudiada i un altre grup de pacients amb cardiopatia isquèmica però que mai no havien estat tractats amb perhexilina. El percentatge d'individus metabolitzadors pobres dels grups de control és totalment sobreposable a l'esperat en la població de voluntaris sans; en canvi aquesta proporció arribava al 50% entre el grup de malalts que havien tingut algun episodi de neuropatia (Shah i col.ls, 1982b). Aquests estudis mostren que en els hidroxiladors pobres el risc de patir neuropatia perifèrica per perhexilina és superior. Per aquesta raó, Shah i col.ls

suggereixen que pot tenir utilitat predictiva determinar el fenotip de tots el pacients que necessitin ser tractats amb aquest fàrmac, en un intent de minimitzar-ne els efectes indesitjables.

1.4.2.3.3.3. Antidepressius tricíclics i clorpromazina

Encara que alguns estudis han suggerit que el metabolisme de la nortriptilina es distribueix de manera unimodal (Sjöqvist i col.ls, 1980), altres associen el metabolisme d'aquest fàrmac amb el polimorfisme de la debrisoquina i l'esparteïna (Bertilsson i col.ls, 1980; Mellström i col.ls, 1981). En l'estudi de Bertilsson, els autors demostren que els hidroxiladors pobres tenen una depuració total de nortriptilina inferior a la dels metabolitzadors complets, fet que suggeriria que el metabolisme d'aquest antidepressiu té un control genètic similar al de la debrisoquina. Per altra banda, també s'ha estudiat el control genètic comú del metabolisme de l'esparteïna i el de la nortriptilina (Eichelbaum, 1982).

Treballs realitzats amb la desipramina també han demostrat una associació del seu metabolisme amb la hidroxilació de la debrisoquina (Bertilsson i Aberg-Wistedt, 1983; Spina i col.ls, 1984; Spina i col.ls, 1987). Bertilsson proposa la determinació del fenotip hidroxilador per tal de predir els nivells de fàrmac en els pacients amb depressió.

Sembla que aquests criteris es poden aplicar a altres fàrmacs antidepressius, com la imipramina i l'amitriptilina (Mellström i col.ls, 1986), dels quals s'ha demostrat que inhibeixen el metabolisme de l'esparteïna (Otton i col.ls, 1983). Aquesta inhibició també ha estat objectivada pels mateixos autors amb la clorpromazina. Això indica que aquests fàrmacs són substrat comú del mateix citocrom P-450 que processa l'esparteïna. Un estudi realitzat per Balant-Gorgia i col.ls (1982) demostra uns nivells molt baixos, tant en sang com en orina, d'hidroxiamitriptilina entre els metabolitzadors pobres. S'ha de tenir en compte que la principal via d'eliminació de l'amitriptilina és la desmetilació i no la hidroxilació, fet que descarta la utilitat de determinar el fenotip hidroxilador com a predictor dels nivells plasmàtics d'aquest fàrmac.

Malgrat el comprovat control genètic del metabolisme dels antidepressius descrits, no queda ben establerta quina és la transcendència clínica d'aquestes troballes.

1.4.2.3.3.4. Fenitoïna i mefenitoïna

Hi ha molt pocs estudis que aclareixin l'existència de polimorfisme en el metabolisme de la fenitoïna. Només es pot esmentar algun estudi familiar en el que s'ha pogut objectivar el metabolisme pobre d'aquest fàrmac en una família (Kutt i col.ls, 1964; Vasko i col.ls, 1980). Atesa l'absència de més estudis, tant de poblacions com familiars, s'ha qualificat el defecte de metabolisme d'aquests fàrmacs com a rar i poc freqüent (Kutt, 1971).

Sembla que el defecte de parahidroxilació de la fenitoïna està com a mínim parcialment vinculat al polimorfisme de la debrisoquina i l'esparteïna. Estudis encreuats realitzats amb voluntaris el fenotip hidroxilador dels quals era conegut, varen demostrar que els metabolitzadors pobres de

la debrisoquina tenien una taxa metabòlica inferior per a la fenitoïna en comparació amb els metabolitzadors complets (Idle i col.ls, 1980; Sloan i col.ls, 1981). Els individus amb defecte de la hidroxilació presentaven una capacitat disminuïda per a formar el metabòlit de la fenitoïna (baixa velocitat de formació) i una excreció urinària del mateix també inferior a la normal. És clar que això pot ser un factor d'acumulació del fàrmac en alguns pacients amb el consegüent perill de desenvolupar reaccions adverses. S'ha descrit un cas d'un pacient que va sofrir efectes adversos greus a la fenitoïna, després de l'administració de dosis habituals (300 mg al dia) i la seva raó metabòlica hidroxifenitoïna/fenitoïna va ser molt baixa. Aquest pacient va donar un metabolisme normal tant per a la debrisoquina com per a l'antipirina (de Wolff i col.ls, 1983). Aquest fet podria explicar-se per la parcial relació que sembla haver-hi entre el metabolisme de la fenitoïna i el de la debrisoquina, i en aquest pacient concret el defecte de la parahidroxilació del pacient no semblava involucrar el citocrom P-450 responsable del metabolisme de la debrisoquina i de l'antipirina.

Un estudi fet amb individus de raça blanca i de raça negra (Ghana) indica que els hidroxiladors lents de la debrisoquina excreten sistemàticament quantitats inferiors d'hidroxifenitoïna en els dos grups de població. Si es comparen els metabolitzadors complets de la població negra amb els metabolitzadors pobres de raça blanca, paradoxalment destaca que l'excreció del metabòlit de la fenitoïna és més baixa en els individus de la població de Ghana (raça negra) (Andoh i col.ls, 1980). Aquest estudi torna a demostrar que la relació entre el metabolisme dels dos fàrmacs només és parcial. Estudis in vitro realitzats per Davies i Boobis (1983) no concorden amb els estudis realitzats in vivo, i no s'hi troba cap mena de correlació entre la via metabòlica de la debrisoquina i la de la fenitoïna.

En el cas de la mefenitoïna Kupfer i col.ls (1979) varen suggerir que el metabolisme d'aquest fàrmac està sotmès a control monogènic. Els mateixos autors varen realitzar un estudi poblacional els resultats del qual suggeriren que el polimorfisme del metabolisme de la mefenitoïna es pot distingir clarament del de la debrisoquina i del de l'es-

parteïna (Kupfer i col.ls, 1981). S'han realitzat proves d'inhibició del metabolisme d'aquests dos fàrmacs per la mefenitoïna que han resultat negatives, i això significaria que probablement el citocrom P-450 responsable del metabolisme de la mefenitoïna seria diferent del descrit per a la debrisoquina i l'esparteïna (Jurima i col.ls, 1984). Posteriorment s'han realitzat estudis amb mefenitoïna en diferents grups racials (Inaba i col.ls, 1988).

1.4.2.3.3.5. Encainida

Sembla ser que l'activitat d'aquest antiarítmic depèn de la seva 0-desmetilació i que la seva eficàcia clínica disminueix molt en els pacients amb poca capacitat de metabolitzar-la (Roden i col.ls, 1980). Més recentment s'ha demostrat que l'encainida és molt poc activa en els hidroxiladors pobres de la debrisoquina (Woosley i col.ls, 1981; 1986), i per tant sembla necessari determinar el fenotip hidroxilador abans de començar un tractament amb aquest fàrmac.

1.4.2.3.3.6. Dextrometorfà

En un estudi s'inclouen 3 individus que eren a la vegada metabolitzadors pobres de la debrisoquina i d'aquest anti-tussigen. Per altra banda, en els tres participants es va poder establir una molt bona corelació entre la raó metabòlica dels dos fàrmacs. Els autors fins i tot proposen el dextrometorfà com a fàrmac útil per a la determinació del fenotip hidroxilador (Küpfer i col.ls, 1984; Drayer i col.ls, 1989).

1.4.2.3.3.7. Altres fàrmacs

Guanoxà

Aquest antihipertensiu amb acció similar a la de la guanetidina comparteix el polimorfisme de la debrisoquina i l'esparteïna. Els metabolitzadors pobres de la debrisoquina eliminen completament inalterat el guanoxà i en canvi els metabolitzadors normals tenen hidroximetabòlits