

Sección: Revisión Bibliográfica

FACTORES GENÉTICOS QUE INTERFIEREN EN LA BIOTRANSFORMACIÓN DE LA ISONIACIDA

Alma Y. Vázquez Sánchez

almays54@hotmail.com

Estudiante de la Lic. En Ciencias Farmacéuticas
Universidad de las Américas Puebla

La tuberculosis desde hace mucho tiempo es una enfermedad infecciosa muy relevante. Actualmente, la tuberculosis es una enfermedad que en todo el mundo es responsable de millones de muertes al año. El uso de medicamentos, en especial de los que contienen isoniacida, representa la terapia más importante para el control de esta enfermedad. Existe un detalle muy interesante con respecto a la isoniacida, determinados grupos poblacionales presentan una alteración genética que interfiere en la biotransformación del fármaco, provocando que estas personas sean más propensas a desarrollar efectos tóxicos provocados por las dosis terapéuticas normales de isoniacida. El siguiente artículo tiene la finalidad de explicar la influencia de la farmacogenética en la biotransformación de la isoniacida, en base a distintas fuentes bibliográficas.

INTRODUCCIÓN:

La tuberculosis es una enfermedad producida por un bacilo llamado *Mycobacterium tuberculosis*. Este bacilo se transmite muy fácilmente a través de la vía respiratoria, de hecho, las personas que tienen tuberculosis pueden contagiar a otras con el simple hecho de hablar o de toser cerca de ellas. Este bacilo se implanta en los pulmones donde se multiplica, provocando infecciones pulmonares, que si no se tratan a tiempo, provocarán la destrucción de los tejidos pulmonares, seguida de una cicatrización parcial y fijación de calcio en los sitios infecciosos. (1)

La terapia más importante para el control de la tuberculosis la constituyen los medicamentos. El éxito de esta terapia se debe al descubrimiento de la isoniacida (ácido isonicotínico hidracida) ya que es un fármaco específico para este tipo de bacterias y muy efectivo, además de barato y de fácil absorción por vía oral. (1)

La isoniacida es un profármaco que inhibe la síntesis de los ácidos micólicos (componentes estructurales de la pared bacteriana) y “tiene efecto bactericida en microorganismos en división y se comporta como bacteriostático frente a las bacterias en reposo”. (2)

El tratamiento típico contra la tuberculosis incluye dosis diarias de isoniacida y rifampicina durante dos meses, seguido de dosis bisemanales hasta completar 9 meses en total, para erradicar al bacilo y prevenir la aparición de cepas resistentes a estos antibióticos. (1)

DESARROLLO:

Las propiedades farmacocinéticas de la isoniacida son las siguientes:

Absorción:

Es soluble en agua y puede ser administrado por vía oral y parenteral. Se absorbe en el tracto digestivo, aunque su

FACTORES GENÉTICOS QUE INTERFIEREN EN LA BIOTRANSFORMACIÓN DE LA ISONIACIDA

Alma Y. Vázquez Sánchez almays54@hotmail.com Estudiante de la Lic. En Ciencias Farmacéuticas Universidad de las Américas Puebla

La tuberculosis desde hace mucho tiempo es una enfermedad infecciosa muy relevante. Actualmente, la tuberculosis es una enfermedad que en todo el mundo es responsable de millones de muertes al año. El uso de medicamentos, en especial de los que contienen isoniácida, representa la terapia más importante para el control de esta enfermedad. Existe un detalle muy interesante con respecto a la isoniácida, determinados grupos poblacionales presentan una alteración genética que interfiere en la biotransformación del fármaco, provocando que estas personas sean más propensas a desarrollar efectos tóxicos provocados por las dosis terapéuticas normales de isoniácida. El siguiente artículo tiene la finalidad de explicar la influencia de la farmacogenética en la biotransformación de la isoniácida, en base a distintas fuentes bibliográficas.

INTRODUCCIÓN:

La tuberculosis es una enfermedad producida por un bacilo llamado *Mycobacterium tuberculosis*. Este bacilo se transmite muy fácilmente a través de la vía respiratoria, de hecho, las personas que tienen tuberculosis pueden contagiar a otras con el simple hecho de hablar o de toser cerca de ellas. Este bacilo se implanta en los pulmones donde se multiplica, provocando infecciones pulmonares, que si no se tratan a tiempo, provocarán la destrucción de los tejidos pulmonares, seguida de una cicatrización parcial y fijación de calcio en los sitios infecciosos. (1)

La terapia más importante para el control de la tuberculosis la constituyen los medicamentos. El éxito de esta terapia se debe al descubrimiento de la isoniácida (ácido isonicotínico hidrácido) ya que es un fármaco específico para este tipo de bacterias y muy efectivo, además de barato y de fácil absorción por vía oral. (1)

La isoniácida es un profármaco que inhibe la síntesis de los ácidos micólicos (componentes estructurales de la pared bacteriana) y “tiene efecto bactericida en microorganismos en división y se comporta como bacteriostático frente a las bacterias en reposo”. (2)

El tratamiento típico contra la tuberculosis incluye dosis diarias de isoniácida y rifampicina durante dos meses, seguido de dosis bisemanales hasta completar 9 meses en total, para erradicar al bacilo y prevenir la aparición de cepas resistentes a

estos antibióticos. (1)

DESARROLLO:

Las propiedades farmacocinéticas de la isoniacida son las siguientes:

Absorción: Es soluble en agua y puede ser administrado por vía oral y parenteral. Se absorbe en el tracto digestivo, aunque su

Número 5. Enero-Febrero 2006.

www.infarmate.org.mx 15

absorción se reduce si se administra conjuntamente con antiácidos. (3)

Distribución:

La isoniácida no se une a las proteínas séricas y fácilmente se distribuye en los fluidos tisulares. (3)

Metabolismo y Excreción:

La isoniácida es acetilada por la N-acetiltransferasa (enzima presente en el hígado, riñón y mucosa intestinal). Durante este proceso se forma un metabolito llamado acetilisoniazida que es rápidamente excretado por orina. (3)

Pero, es en este punto en el que la isoniácida presenta una peculiaridad muy interesante, no todas las personas pueden eliminarla de igual forma. Estudios recientes demostraron que administrando la misma dosis de isoniácida por vía oral a cierta población, la mitad de esta mostró $<20 \mu\text{mol/L}$ de este fármaco en la concentración sanguínea, mientras que la otra mitad mostró $>20 \mu\text{mol/L}$. (4)

Y, ¿qué es lo que determina que ciertas personas hayan presentando una mayor concentración de isoniácida en sangre, mientras que otras no? La respuesta se encuentra en un gen!! Existe un gen autosómico recesivo, sin relación alguna con la edad y el sexo, (2) asociado con una baja actividad de la acetiltransferasa en el hígado en ciertas personas a las que se les denomina acetiladores lentos, mientras que otras, presentan una actividad muy alta de la misma enzima. En este caso, la anomalía genética es una diferencia entre la cantidad de enzima disponible, más que una alteración en el funcionamiento de la propia enzima. (5)

Las personas que presentan estas anomalías genéticas son más propensas a desarrollar serios efectos tóxicos cuando se les administra dosis normales de isoniácida. (5) Además,

pueden presentar una inhibición en el metabolismo de fármacos como la difenilhidantoína y afectar la velocidad de metabolización de otros fármacos (hidralacina, sulfametacina y diversas sulfamidas, sulfasalacina, entre otras). (2)

Los efectos tóxicos producidos por la isoniácida se manifiestan en dos tipos diferentes. El primero causa una neuropatía periférica, la cual se asocia en mayor proporción a los acetiladores lentos en comparación con los acetiladores rápidos. El siguiente efecto produce hepatotoxicidad provocada por la conversión del metabolito acetilado en acetil hidracina; este fenómeno se observa en mayor proporción en individuos acetiladores rápidos. (4)

“La incidencia de personas que son acetiladores lentos es muy alta en grupos geográficos específicos: 44 al 54% en poblaciones Caucásicas Americanas y Afroamericanas; 60% en Europeos; y sólo un 5% en Esquimales”. (5)

CONCLUSIONES:

Son muchos los factores que influyen en la cinética de un fármaco. El hecho de que solamente ciertos grupos específicos de personas reaccionen de manera diferente ante un fármaco despierta un notable interés ya que son factores genéticos los que están detrás de esta reacción. En el caso de la isoniácida, ciertas personas experimentan una respuesta inusual e impredecible al fármaco que se manifiesta como una sensibilidad extrema a pequeñas dosis o una insensibilidad a altas dosis del mismo, cuya administración terapéutica normal, no produciría este efecto. El mecanismo que origina esta extraña respuesta se basa en una modificación genética que provoca la baja o alta actividad de la enzima metabolizadora del fármaco, la N-acetiltransferasa.

absorción se reduce si se administra conjuntamente con antiácidos. (3)

Distribución: La isoniácida no se une a las proteínas séricas y fácilmente se distribuye en los fluidos titulares. (3)

Metabolismo y Excreción: La isoniácida es acetilada por la N- acetiltransferasa (enzima presente en el hígado, riñón y mucosa intestinal). Durante este proceso se forma un metabolito llamado acetilisoniazida que es rápidamente excretado por orina. (3)

Pero, es en este punto en el que la isoniácida presenta una peculiaridad muy interesante, no todas las personas pueden eliminarla de igual forma. Estudios recientes demostraron que administrando la misma dosis de isoniácida por vía oral a cierta población, la mitad de esta mostró $<20 \mu\text{mol/L}$ de este fármaco en la concentración sanguínea, mientras que la otra mitad mostró $>20 \mu\text{mol/L}$. (4)

Y, ¿qué es lo que determina que ciertas personas hayan presentando una mayor concentración de isoniácida en sangre, mientras que otras no? La respuesta se encuentra en un gen!! Existe un gen autosómico recesivo, sin relación alguna con la edad y el sexo, (2) asociado con una baja actividad de la acetiltransferasa en el hígado en ciertas personas a las que se les denomina acetiladores lentos, mientras que otras, presentan una actividad muy alta de la misma enzima. En este caso, la anormalidad genética es una diferencia entre la cantidad de enzima disponible, más que una alteración en el funcionamiento de la propia enzima. (5)

Las personas que presentan estas anormalidades genéticas son más propensas a desarrollar serios efectos tóxicos cuando se les administra dosis normales de isoniácida. (5) Además,

Número 5. Enero-Febrero 2006.

pueden presentar una inhibición en el metabolismo de fármacos como la difenilhidantoína y afectar la velocidad de metabolización de otros fármacos (hidralacina, sulfametacina y diversas sulfamidas, sulfasalacina, entre otras). (2)

Los efectos tóxicos producidos por la isoniácida se manifiestan en dos tipos diferentes. El primero causa una neuropatía periférica, la cuál se asocia en mayor proporción a los acetiladores lentos en comparación con los acetiladores rápidos. El siguiente efecto produce hepatotoxicidad provocada por la conversión del metabolito acetilado en acetil hidracina; este fenómeno se observa en mayor proporción en individuos acetiladores rápidos. (4)

“La incidencia de personas que son acetiladores lentos es muy alta en grupos geográficos específicos: 44 al 54% en poblaciones Caucásicas Americanas y Afroamericanas; 60% en Europeos; y sólo un 5% en Esquimales”. (5)

CONCLUSIONES: Son muchos los factores que influyen en la cinética de un fármaco. El hecho de que solamente ciertos grupos específicos de personas reaccionen de manera diferente ante un fármaco despierta un notable interés ya que son factores genéticos los que están detrás de esta reacción. En el caso de la isoniacida, ciertas personas experimentan una respuesta inusual e impredecible al fármaco que se manifiesta como una sensibilidad extrema a pequeñas dosis o una insensibilidad a altas dosis del mismo, cuya administración terapéutica normal, no produciría este efecto. El mecanismo que origina esta extraña respuesta se basa en una modificación genética que provoca la baja o alta actividad de la enzima metabolizadora del fármaco, la N-acetiltransferasa.

Solamente un número reducido de poblaciones resultan afectadas por este desorden genético, así que generalmente se ignora a la farmacogenética en la práctica clínica porque se requiere de estudios muy específicos y costosos. La mayoría de los factores genéticos que interfieren con la farmacocinética de fármacos son descubiertos en estudios posteriores a la salida al mercado de los medicamentos, por lo mismo, cada día se descubren nuevas mutaciones que originan reacciones inesperadas a distintos fármacos. Por tanto, creo que son imprescindibles los estudios de farmacovigilancia para que se haga el seguimiento de los efectos que produce la isoniácida en los consumidores y de esta forma, seguir determinando la incidencia de los distintos tipos de acetiladores y tratar de evitar las reacciones adversas al medicamento.

Número 5. Enero-Febrero 2006.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Madigan T. Michael, Martinko M. John y Parker Jack. Brock Biología de los Microorganismos. Décima Edición. Trad. Gacto Fernández Mariano et al. Ed. Capella Isabel. Pearson Prentice Hall, Madrid España, 2004. 874-876.
- (2) P. Lorenzo et al. Velásquez, Farmacología Básica y Clínica. 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana, Madrid, España, 2005. 47-48, 860
- (3) Craig R. Charles and Stitzel E. Robert. Modern Pharmacology. First Edition. Little, Brown and Company, USA, 1982. 51, 671.
- (4) Rang H. P., et al. Pharmacology. Churchill. Livingstone, USA, 1995. 788.
- (5) Levine R. Ruth. Pharmacology, Drug Actions and Reactions. Fifth Edition. In collaboration with Walsh T. Carol and Schwartz D. Rochelle. The Parthenon Publishing Group, New York, USA, 1996. 272-273.

Solamente un número reducido de poblaciones resultan afectadas por este desorden genético, así que generalmente se ignora a la farmacogenética en la práctica clínica porque se requiere de estudios muy específicos y costosos. La mayoría de los factores genéticos que interfieren con la farmacocinética de fármacos son descubiertos en estudios posteriores a la salida al mercado de los medicamentos, por lo mismo, cada día se descubren nuevas mutaciones que originan reacciones inesperadas a distintos fármacos. Por tanto, creo que son imprescindibles los estudios de farmacovigilancia para que se haga el seguimiento de los efectos que produce la isoniazida en los consumidores y de esta forma, seguir determinando la incidencia de los distintos tipos de acetiladores y tratar de evitar las reacciones adversas al medicamento.

Número 5. Enero-Febrero 2006.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Madigan T. Michael, Martinko M. John y Parker Jack. Brock Biología de los Microorganismos. Décima Edición. Trad. Gacto Fernández Mariano et al. Ed. Capella Isabel. Pearson Prentice Hall, Madrid España, 2004. 874- 876.
- (2) P. Lorenzo et al. Velásquez, Farmacología Básica y Clínica. 17a Edición. Editorial Médica Panamericana, Madrid, España, 2005. 47-48, 860
- (3) Craig R. Charles and Stitzel E. Robert. Modern Pharmacology. First Edition. Little, Brown and Company, USA, 1982. 51, 671.
- (4) Rang H. P., et al. Pharmacology. Churchill. Livingstone, USA, 1995. 788.
- (5) Levine R. Ruth. Pharmacology, Drug Actions and Reactions. Fifth Edition. In collaboration with Walsh T. Carol and Schwartz D. Rochelle. The Parthenon Publishing Group, New York, USA, 1996. 272-273.

www.infarmate.org.mx 17