

Polimorfismos genéticos y su influencia en la efectividad del tratamiento quimioterapéutico de pacientes leucémicos

Genetic polymorphisms and its influence in chemotherapeutic treatment of leukemic patients

Luis Quiñones Sepúlveda¹
Angela Roco Arriagada²
Valentina Squicciarini Rueda³
Dante D. Cáceres Lillo⁴
Carla Miranda Melo⁵
Jaime Sasso Aguirre⁶
José A.G Agúndez⁷
Elena García-Martin⁸
Iván Saavedra Saavedra⁹

Resumen

En Chile la incidencia de leucemia es de 4.2/100.000 adultos al año. Dentro de ellas, 2,8/100.000 son leucemias agudas y 1,4/100.000 son leucemias crónicas.

La quimioterapia para el cáncer ha progresado desde su introducción a la práctica clínica y constituye una modalidad terapéutica muy útil en las leucemias. Sin embargo, su uso se ve limitado por la imposibilidad de predecir la respuesta individual, por lo que la elección de la terapia suele ser en base a criterios médicos y de las guías clínicas establecidas. Esta variación inter-individual en la respuesta a un fármaco antineoplásico puede deberse a factores farmacocinéticos y/o farmacodinámicos, relacionados con otros factores genético-metabólicos, que se traducen en variantes polimórficas de las enzimas encargadas de la biotransformación de estos fármacos o receptores. Al respecto, se estima que la genética da cuenta entre un 20 a un 95% de la variabilidad en la respuesta terapéutica y toxicológica. De todas las drogas conocidas involucradas en reacciones adversas un 80% son metabolizadas por estas enzimas.

Este artículo pretende dar una visión general acerca de la respuesta potencial de los pacientes sometidos a los protocolos quimioterapéuticos establecidos en Chile para las leucemias de acuerdo a sus perfiles genéticos en las enzimas de biotransformación involucradas.

Palabras clave: Farmacogenética, leucemia, biotransformación, quimioterapia, CYP450.

Recibido el 01 de agosto de 2010. Aceptado el 04 de noviembre de 2010

- 1 Bioquímico. Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, División Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile. Correspondencia a: lquinone@med.uchile.cl.
- 2 Bioquímico. Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, División Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
- 3 Bioquímico. Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, División Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
- 4 Médico Veterinario. División de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.
- 5 Bioquímico. Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, División Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
- 6 Químico – Farmacéutico. Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, División Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
- 7 Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, España.
- 8 Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, España.
- 9 Químico – Farmacéutico. Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, División Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Abstract

In Chile, the incidence of leukemia is 4.2/100.000 adults a year. Among them, 2.8/100.000 is acute leukemia and 1.4/100.000 chronic leukemia.

The chemotherapy for cancer has been improved through the years in clinical practice and it constitutes a very useful therapeutic option in leukemia. However, its use is limited due to uncertain response; therefore, the pharmacotherapy choice is mainly empiric. In this sense the inter-individual differences in response to antineoplastic drugs could be due to pharmacokinetic factors (affecting absorption, distribution, metabolism and excretion) or pharmacodynamics (affecting receptors or another pharmacological target).

It is estimated that genetics accounts for 20 to 95% of variability in therapeutics and toxicological response to drugs, which are mainly metabolized through polymorphic biotransformation enzymes (80%).

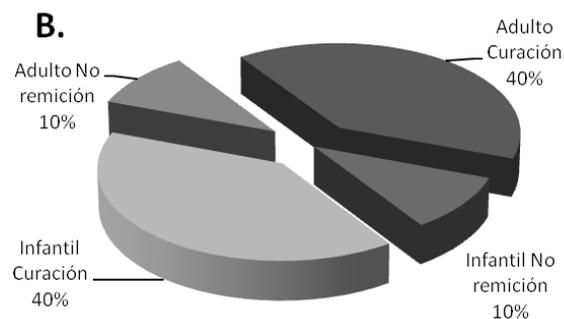
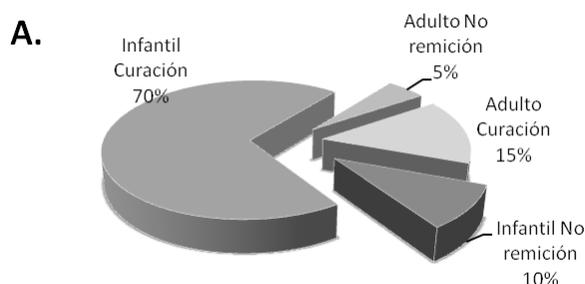
Therefore, the present review gives a comprehensive study of the probable response of patients to established leukemia chemotherapy treatment in Chile according their genetic profiles on involved metabolizing enzymes.

Key words: Pharmacogenetics, leukemia, biotransformation, chemotherapy, CYP450.

INTRODUCCIÓN

Existen cuatro tipos principales de leucemia: mieloide y linfocítica aguda y linfocítica crónica. La leucemia aguda se caracteriza por la proliferación excesiva de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) no funcionales; esta proliferación excesiva conlleva una disminución de las células normales, provocando anemia, trombocitopenia, neutropenia, etc., lo que sin tratamiento apropiado, puede ser rápidamente fatal. Constituye la neoplasia más frecuente del niño y del adulto, y aumenta progresivamente con la edad. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa la neoplasia más frecuente del niño, con una alta tasa de curación en comparación con los adultos. Por otro lado, la leucemia mieloide aguda (LMA) tanto en el niño como en el adulto, tiene tasas de curación significativamente menores (Figura 1). Estudios realizados en el Hospital del Salvador demostraron que la supervivencia a 5 años de los pacientes con LMA y LLA está entre 11 y 24% respectivamente^{1,2}.

Figura 1:
Porcentajes de casos de leucemias agudas en niños y adultos, y su remisión A. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), B. Leucemia Mieloide Aguda (LMA)



Se calcula que la incidencia de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es 0.4/100.000 adultos al año, por lo que podrían diagnosticarse alrededor de 52 casos/año³ con rango de edad de 55 a 60 años. Esta enfermedad representa sólo 2-3% de las leucemias del niño. El promedio de supervivencia de LMC ha mejorado significativamente con la aparición de los inhibidores de tirosina kinasa^{4,5}, con una supervivencia libre de eventos a 60 meses de 83%. Sin embargo, aún no es posible suspender el medicamento, ya que se producen recaídas, por lo tanto, no hay erradicación del clon leucémico.

En Chile, de un total de 8.050 egresos hospitalarios por leucemia en el año 2003, un 54,4% correspondieron a personas de 10 años y más, con un total de 47.204 días de estada, y una letalidad de 3,54/100 egresos^{4,6}. La tasa de mortalidad en ambos sexos fue 3,7/100.000 con un total de 581 fallecidos; 54% correspondieron a hombres (4,0/100.000) y 46% mujeres (3,4/100.000). Durante el año 2004 se presentaron 486 casos nuevos de leucemia en personas de 15 años y más, siendo un 60%, leucemias agudas⁸. El total de casos estimados leucemias crónicas y agudas) a tratar por año sería aproximadamente entre 450-500 casos-país⁹. La tasa de supervivencia relativa a 5 años

de las leucemias ha ido mejorando sustancialmente en las últimas décadas desde 14% en los '60s hasta 48% en el 2006.

Las tasas de supervivencia de leucemia en el periodo 1995-2001 en USA y su comparación con Chile se presentan en la tabla 1.

TABLA 1:
Sobrevivencia según tipo específico de leucemia, en Chile y EE.UU.

Tipo de Leucemia	E.E.U.U.	Chile Menores de 15 años	Chile Mayores de 15 años
Leucemia Linfática Aguda	64,6% (88,4% < 5 años)	73%	25%
Leucemia Mieloide Aguda	19,8% (52% < 15 años)	50%	26%
Leucemia Promielocítica Aguda	80% en adultos	No hay datos	68%
Leucemia Linfática Crónica	74,2% en adultos	No hay datos	70%
Leucemia Mieloide Crónica	89,3% global	75%	80%

* FUENTE: (MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Leucemia del Adulto. Santiago: Minsal, 2007.)

Tratamiento Quimioterapéutico de las Leucemias

La Guía Clínica de Leucemia del adulto del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL, 2005), describe los tratamientos recomendados para los diferentes tipos de Leucemias, entre los que destaca la quimioterapia⁹.

Hoy en día se utilizan más de 100 medicamentos antineoplásicos, solos o combinados. Una terapia combinada permite que los medicamentos con diferentes tipos de acción trabajen juntos para destruir un mayor número de células cancerosas y reducir la posibilidad de resistencia a un medicamento quimioterapéutico en particular. La terapia a usar, las dosis, la vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento dependerán del tipo de cáncer, su localización, el grado de crecimiento, cómo está afectando las funciones normales de su cuerpo y del estado general de salud. Estos protocolos quimioterapéuticos pueden administrarse diariamente o incluso cada semana o cada mes. Generalmente, se administra mediante ciclos que alternan los fármacos con períodos de descanso, que permiten al organismo volver a fabricar células sanas y recuperarse del efecto de las drogas. Los agentes antineoplásicos empleados en las terapias oncológicas pueden dividirse en varias categorías en función de su mecanismo de acción sobre las células malignas: agentes alquilantes

(ej. cisplatino, carboplatino, clorambucilo y busulfano), nitrosureas (ej. carmustina y lomustina), antimetabolitos (ej. 5-fluoracilo y metotrexato), antibióticos antitumorales (ej. doxorubicina, mitoxantrona), inhibidores mitóticos (ej. paclitaxel, docetaxel) e inhibidores de tirosina quinasa (ej. imatinib y dasatinib).

La quimioterapia sin embargo, es un arma de doble filo, puesto que la administración de drogas citotóxicas que eliminan células tumorales produce la inevitable muerte de un importante número de células sanas debido a la falta de selectividad de este tipo de tratamiento.

Metabolismo de Agentes Quimioterapéutico y Resistencia

Así como resulta difícil establecer el tipo y magnitud de los efectos adversos, también resulta extremadamente incierto el resultado de este tratamiento. Esto se debe a las diferencias individuales en el metabolismo de estos agentes quimioterapéuticos y en los mecanismos de multiresistencia, originados ambos en la variabilidad genética. Los principales factores de multiresistencia lo constituyen las proteínas transportadoras de drogas (MDR-1 -PgP-)^{10,11}, las MRP ("multidrug resistance protein")^{12,13}, la inducción de genes que codifican proteínas que inhiben apoptosis, tales como Bcl-2, Bcl-XL¹⁴, el aumento de la reparación del DNA^{13,15} y la regulación de la expresión de enzimas de biotransformación, entre otros factores¹⁶⁻¹⁹.

El metabolismo o biotransformación de drogas y en particular de agentes antineoplásicos se realiza básicamente en 2 fases: la fase I, catalizada principalmente por el sistema de monooxigenasas dependiente del citocromo P450 y la fase II, por transferasas que catalizan reacciones de conjugación de los xenobióticos con diversas moléculas de naturaleza endógena como ácido glucurónico, sulfatos, acetato, glutatión o algunos aminoácidos. El objetivo final de ambas fases es reducir la actividad farmacológica y/o aumentar la solubilidad en agua de los compuestos y así facilitar su excreción del organismo a través de la orina o la bilis²⁰.

Existe muy poca información disponible acerca del metabolismo y las interacciones farmacocinéticas de las drogas anticancerosas en humanos. Sin embargo, se sabe a este respecto que existen interacciones clínicamente significativas entre drogas que hacen menos eficiente su aplicación simultánea y que, en algunos casos,

producen efectos inesperados. Es así como las enzimas P450 han resultado ser de gran relevancia en el estudio de la resistencia a la quimioterapia. Por ejemplo, algunas enzimas de la familia CYP3A juegan un importante papel en el metabolismo de epipodofilotoxinas, ifosfamida, tamoxifeno, taxol y alcaloides de la vinca²¹.

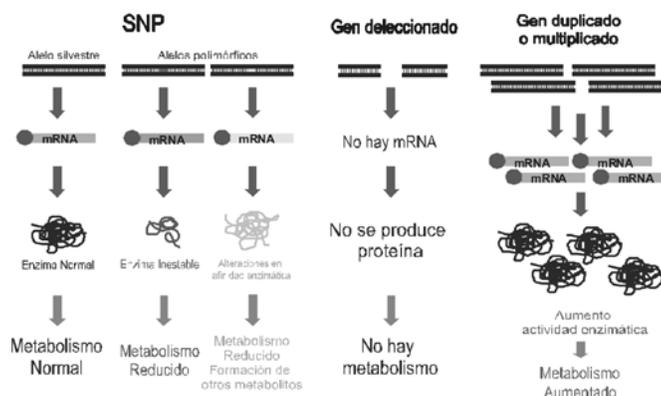
Por otro lado, se han realizado experimentos en los cuales una prodroga ha sido dirigida específicamente a una enzima P450 lo que ha incrementado sustancialmente la activación intratumoral sin toxicidad en el paciente²². Debido a ello, la terapia del cáncer basada en enzimas citocromo P450 es una nueva estrategia de activación de prodrogas para mejorar la seguridad y eficacia de la quimioterapia^{23,24}. Uno de los objetivos más importantes es aumentar selectivamente la exposición de las células tumorales a los agentes citotóxicos por activación de enzimas P450 específicas bioactivadoras, estrategias que han sido eficientes en el caso de algunos agentes alquilantes como la ciclofosfamida e ifosfamida. Una considerable mejoría puede ser alcanzada utilizando una droga establecida, junto a la inducción o incorporación de un gen P450 bioactivador de esta droga²⁵. Por lo tanto, uno de los principales puntos a dilucidar es el papel de las múltiples enzimas P450 en el metabolismo de compuestos antineoplásicos y el efecto de sus variaciones en la expresión génica^{26,27}. Un estudio completo de las vías desde el gen hasta la expresión proteica permitiría conocer en detalle las implicancias sobre las estrategias preventivas y terapéuticas en el cáncer²⁷.

Polimorfismos genéticos y Leucemia

La farmacogenética es una disciplina que conjuga las áreas de la farmacología y genética y que estudia como las variaciones genéticas (polimorfismos genéticos) determinan la acción de drogas.

Se ha descrito que las enzimas de biotransformación son altamente polimórficas y los cambios genéticos en ellas pueden producir profundas variaciones en la actividad enzimática final, caracterizando a un individuo particular como metabolizador lento, moderado, rápido o ultrarrápido para determinados medicamentos^{27,28,29} (Figura 2). Estos polimorfismos han sido postulados además como biomarcadores de susceptibilidad a diversos tipos de cáncer^{27,30-34} con profundas diferencias inter-etnia³⁵⁻³⁹.

Figura 2:
Mecanismos moleculares, desde el DNA hasta la expresión de proteínas, que modifican el metabolismo de fármacos



Otro aspecto relevante, es la observación de que algunos agentes antineoplásicos son a la vez inhibidores de enzimas de biotransformación, lo que lleva a la conclusión que la administración de tal agente afectaría el metabolismo de otros, modificando por lo tanto, su eficacia, en una eventual aplicación en conjunto. Por lo tanto, resulta necesario definir, cuáles agentes deben o no ser aplicados en conjunto, tal es el caso de irinotecan y tamoxifeno, inhibidores comprobados de CYP3A⁴⁰. Por lo tanto, su administración favorecería la acción de agentes tales como elipticina, mitoxantrona, etopósido, tenipósido, alcaloides de la vinca, docetaxel y paclitaxel, pero desfavorecería la acción de las fosfamidas, doxorubicina, tiotepa, tamoxifeno y AQ4N. Es por ello que resulta extremadamente necesario reconocer la magnitud de estos efectos, las posibles interacciones entre agentes quimioterapéuticos y el diseño de esquemas quimioterapéuticos sinérgicos. Otro ejemplo corresponde a tamoxifeno una prodroga que es metabolizada por CYP3A4 (citocromo P450 3A4) y CYP2D6 (citocromo P450 2D6) dando origen al metabolito antiestrogénico endotoxifeno, en un 30% de las pacientes este medicamento se administra en conjunto con paroxetina (también metabolizado por CYP2D6), se ha observado que la concentración de endotoxifeno disminuye en un 64% en mujeres con genotipo silvestre para CYP2D6, pero sólo en un 24% en mujeres con CYP2D6 no funcional⁴¹.

En el caso de imatinib, el cual es primariamente metabolizado por CYP3A4, inhibidores (como eritromicina y ketoconazol) o inductores (como dexametasona, carbamazepina o hierba de San Juan) de esta enzima afectan sus niveles plasmáticos y por ende, eventualmente,

su efectividad terapéutica. La administración de hierba de San Juan aumenta el aclaramiento de imatinib en un 43% en pacientes con LMC o tumores gastrointestinales⁴².

Estudios recientes con blancos terapéuticos moleculares han demostrado que es posible predecir la respuesta en determinados tumores a imatinib en la leucemia mieloide crónica y sarcoma gastrointestinal (GIST) y del gefitinib en el carcinoma de pulmón cuando estos tumores expresan una alteración puntual de un gen⁴³.

No se descarta que muchos tumores pueden estar supeditados en etapas muy precoces de su crecimiento a una o pocas alteraciones génicas sobre las que se pueda actuar como en los casos referidos. Cabe pensar también en la posibilidad de actuar simultáneamente sobre diferentes vías o de definir perfiles génicos capaces de predecir la respuesta a diferentes fármacos o combinaciones. La respuesta a estas suposiciones sólo la puede dar el desarrollo de ensayos prospectivos con base farmacogenética.

Algunos efectos tóxicos graves luego de la administración de fármacos oncológicos pueden estar asociados con polimorfismos genéticos, por ejemplo, la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (enzima que degrada 5-fluorouracilo) puede predisponer a efectos adversos serios, incluyendo toxicidades neurológicas y gastrointestinales⁴⁴. La actividad de tiopurina-S-metil transferasa (TPMT), enzima que inactiva a la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina se ve afectada por polimorfismos genéticos; 1 de cada 300 pacientes tiene deficiencia hereditaria de TPMT. Los individuos con fenotipo mutante pueden tener neutropenia grave o potencialmente fatal con la administración de 6-mercaptopurina, 6-tioguanina o azatioprina⁴⁵. Los polimorfismos en metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuyo papel en el ciclo del folato es fundamental para la metilación y síntesis de ADN y homocisteína, predisponen a la toxicidad grave en la médula ósea durante el tratamiento con inhibidores de la síntesis de folato (metotrexato). Los polimorfismos de la MTHFR existen en promedio en el 10% de la población mundial, pero son mucho más frecuentes en España y poblaciones hispánicas (50% de prevalencia), dentro de las que se puede extrapolar la población chilena, considerando sin embargo, las limitantes étnicas y la representatividad estadística de los grupos estudiados⁴⁶, lo que sugiere fuertemente la necesidad de estudiar estas variantes en nuestra etnia. Citidina desaminasa (CDA), enzima

que inactiva a citarabina transformándola desde ara-C a ara-U, es también polimórfica, por lo que el estudio de genotipificación de esta enzima en pacientes podría ser una herramienta de utilidad para la caracterización de la respuesta quimioterapéutica^{47,48}.

Los polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas que intervienen en reacciones de glucuronización (UDP-glucuronosiltransferasa -UGT-) también son importantes para la toxicidad de las drogas oncológicas. Se ha hallado una asociación significativa entre los genotipos UGT1A1*27 y UGT1A1*28 de la isoforma UGT1A1 y la toxicidad grave por irinotecan, un sustrato de esa enzima⁴⁹.

Las diversas isoformas de glutatión-S-transferasa (GST) tienen un importante papel en la desintoxicación de fármacos y se asocian con la resistencia de los tumores a las drogas oncológicas. Los polimorfismos de GST pueden alterar el riesgo de ototoxicidad por cisplatino⁵⁰.

Las enzimas asociadas al citocromo P450, particularmente las de la subfamilia CYP3A, están involucradas en la activación (ifosfamida, tamoxifeno, etc.) e inactivación (paclitaxel, docetaxel, alcaloides de vinca) de varios agentes anticancerosos. Un ejemplo de ello es el caso de los agentes antileucémicos imatinib y vincristina que son metabolizados por CYP3A4 y daunorrubicina que es bioactivada por la misma enzima, por lo tanto las variantes polimórficas de ésta producirán una alteración en la respuesta a estos medicamentos⁵¹. También se han realizado estudios en voluntarios sanos sometidos a imatinib y que presentan el alelo mutado para CYP3A4, CYP3A4*1B, evaluándose los niveles plasmáticos; se observó una correlación entre el aumento de la concentración plasmática con la presencia de la variante (*1B/*1B), en comparación con el genotipo silvestre¹⁶. Un estudio publicado el año 2005 demostró en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia estándar que la presencia de polimorfismos en CYP3A4 y GST produce diferencias significativas en la expectativa de vida de estas pacientes⁵¹. La fase II de inactivación de algunas drogas oncológicas, como la amonafida, dependen de la actividad de N-acetiltransferasas codificadas por el gen polimórfico NAT2, las variaciones interindividuales en la actividad de esta enzima podrían explicar el espectro de toxicidades clínicas informadas para la amonafida⁵². Por otra parte, el polimorfismo de NAT2, otro gen que ha demostrado una amplia variabilidad interétnica, ha sido implicado en diversas formas de leucemia, por lo que pueden esperarse

genotipos alterados en estos pacientes, que pueden modificar su respuesta al tratamiento comparados con los pacientes con genotipos no mutados⁵³.

DISCUSIÓN

Si bien los principales logros en la lucha contra el cáncer son aquellos alcanzados mediante medidas preventivas, el éxito en el tratamiento de un cáncer establecido dependerá de la etapa en la cual es detectado, del tipo de cáncer y de su localización. En muchos casos no es posible definir a un individuo que tiene una remisión por varios años como un éxito terapéutico, debido a que siempre existe una buena opción de que un nuevo proceso neoplásico aparezca⁶. La quimioterapia para el cáncer ha progresado desde su introducción a la práctica clínica y constituye una modalidad terapéutica muy útil en esta patología. Su uso, sin embargo, se ve limitado por la imposibilidad de predecir la respuesta del paciente, por lo que la elección de la terapia suele ser empírica. Cada persona reacciona de manera diferente a los agentes quimioterapéuticos y puede darse incluso que un paciente no experimente ninguno de los efectos adversos descritos o que éstos varíen de grado a lo largo de todo el tratamiento.

Estas variaciones inter-individuales en la respuesta a una terapia farmacológica pueden deberse a factores farmacocinéticos y/o farmacodinámicos. Los factores farmacocinéticos influyen en el nivel plasmático y tisular que se alcanzan con una determinada dosis haciendo que sean más altos o más bajos de lo esperado, es decir, afectan a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Los factores farmacodinámicos no modifican el nivel sino la sensibilidad, haciendo que el mismo nivel produzca un efecto mayor o menor del esperado, ello es debido a que afectan a receptores u otros blancos farmacológicos como enzimas o proteínas involucradas en la transducción de señales.

Por otra parte, la farmacogenética cada día más se establece como una disciplina relevante en la definición de la respuesta terapéutica y que, combinada con nuevas disciplinas como la metabolómica (disciplina que estudia intermediarios, metabolitos, hormonas y otras moléculas señal, que se pueden encontrar en un sistema biológico), puede constituir un pilar fundamental en la medicina personalizada⁵⁴. Las variaciones genéticas particulares pueden expresarse a distintos niveles, ya sea a nivel farmacocinético como farmacodinámico, lo que

finalmente deriva en una respuesta distinta y particular a un tratamiento específico. En el caso de los agentes quimioterapéuticos la determinación de las características genéticas que predisponen la respuesta son de particular importancia debido a los estrechos rangos terapéuticos de éstos, los que fácilmente alcanzan niveles tóxicos y a que, en general, los pacientes presentan otras complicaciones de salud, por lo tanto, los niveles de droga circulante deben ser monitoreados y los factores que repercuten en estos parámetros, caracterizados.

En la actualidad existen fármacos concretos en cuya ficha técnica la FDA recomienda realizar una monitorización farmacogenética para mejorar su prescripción y/o dosificación⁵⁵. En algunos casos esta información se ha incorporado a la ficha técnica mucho tiempo después de la autorización del fármaco por las agencias reguladoras. En otros casos, los datos farmacogenéticos se han obtenido durante el proceso de desarrollo del fármaco y se han tenido en cuenta para su autorización. Un ejemplo reciente lo constituyen warfarina, codeína, paclitaxel, clopidogrel, entre otros⁵⁶.

El Ministerio de Salud de Chile ha definido dentro de los tres niveles de intervención prioritarios respecto del cáncer al denominado Programa Nacional de Quimioterapia, que intenta garantizar el tratamiento para aquellos tipos de cáncer en los cuales la quimioterapia es altamente efectiva y donde hay protocolos estandarizados. Por lo tanto, el lograr establecer patrones de resistencia predictivos que nos permitan ofrecer una terapia personalizada con un mejor pronóstico a los pacientes con LMA o LLA podría constituirse en un gran avance en el desarrollo terapéutico y, por ende, en la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

1. Puga B, Cabrera Me, Undurraga Ms, Etcheverry R, Vacarezza R, Ducach G. Et Al. [Acute myeloid leukemia in the adult. Results of the National Antineoplastic Drug Protocol at the Hospital del Salvador, 1990-1998]. *Rev Med Chil* 2000;128(11):1191-8.
2. Puga B, Cabrera Me, Undurraga Ms. [Results of the National Protocol for Antineoplastic Drugs in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Experience at the Hospital del Salvador, 1990-1997]. *Rev Med Chil* 1998;126(9):1093-9.
3. Arias R, Figueroa M, Saavedra S. Alteraciones cualitativas y cuantitativas en médula ósea y sangre periférica en

- pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica tratados con Glivec en el Hospital San Juan de Dios [Tesis para optar al título de Tecnólogo Médico, Facultad de la Salud, J. Universidad Nacional Andrés Bello, 2006.
4. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'brien S, Kurzrock R, Kantarjian Hm. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341(3):164-72.
 5. Druker Bj, Guilhot F, O'brien Sg, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Et Al. Five year follow up of patients receiving imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
 6. Ministerio de Salud. Guía Clínica Leucemia del Adulto. In: Salud Md, ed. Santiago, 2007.
 7. DEIS. Departamento de Estadísticas de Salud. In: Salud Md, ed, 2002.
 8. Ministerio de Salud, PANDA. Programa Nacional del Cáncer del Adulto, Santiago, Minsal, 2004.
 9. Ministerio de Salud, PANDA. Programa Nacional del Cáncer del Adulto, Santiago, Minsal, 2005.
 10. Ferrao P, Sincock P, Cole S, Ashman L. Intracellular P-gp contributes to functional drug efflux and resistance in acute myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2001;25(5):395-405.
 11. Zeng H, Bain Lj, Belinsky Mg, Kruh Gd. Expression of multidrug resistance protein-3 (multispecific organic anion transporter-D) in human embryonic kidney 293 cells confers resistance to anticancer agents. *Cancer Res* 1999;59(23):5964-7.
 12. Hu Xf, Slater A, Kantharidis P, Rischin D, Juneja S, Rossi R, Et Al. Altered multidrug resistance phenotype caused by anthracycline analogues and cytosine arabinoside in myeloid leukemia. *Blood* 1999;93(12):4086-95.
 13. Kool M, Van Der Linden M, De Haas M, Scheffer GJ, De Vree Jm, Smith Aj. Et Al. MRP3, an organic anion transporter able to transport anti-cancer drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(12):6914-9.
 14. Schaich M, Illmer T, Seitz G, Mohr B, Schakel U, Beck Jf. Et Al. The prognostic value of Bcl-XL gene expression for remission induction is influenced by cytogenetics in adult acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2001;86(5):470-7.
 15. Fukushima T, Inoue H, Takemura H, Kishi S, Yamauchi T, Inai K, Et Al. Idarubicin and idarubicinol are less affected by topoisomerase II-related multidrug resistance than is daunorubicin. *Leuk Res* 1998;22(7):625-9.
 16. Felix Ca, Walker Ah, Lange Bj, Williams Tm, Winick Nj, Cheung Nk, Et Al. Association of CYP3A4 genotype with treatment-related leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(22):13176-81.
 17. Rooney Ph, Telfer C, Mcfadyen Mc, Melvin Wt, Murray Gi. The role of cytochrome P450 in cytotoxic bioactivation: future therapeutic directions. *Curr Cancer Drug Targets* 2004;4(3):257-65.
 18. Ueda M, Hung Yc, Terai Y, Kanda K, Takehara M, Yamashita H, Et Al. Glutathione S-transferase GSTM1, GSTT1 and p53 codon 72 polymorphisms in human tumor cells. *Hum Cell* 2003;16(4):241-51.
 19. Fujitaka K, Oguri T, Isobe T, Fujiwara Y, Kohno N. Induction of cytochrome P450 3A4 by docetaxel in peripheral mononuclear cells and its expression in lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;48(1):42-6.
 20. Winters Dk, Cederbaum Ai. Biochemistry of Cytochrome P450. 407-20. Hepatic and bile secretion: Physiology and pathophysiology 1993.
 21. Yao D, Ding S, Burchell B, Wolf Cr, Friedberg T. Detoxication of vinca alkaloids by human P450 CYP3A4-mediated metabolism: implications for the development of drug resistance. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294(1):387-95.
 22. Schwartz Ps, Chen Cs, Waxman Dj. Enhanced bystander cytotoxicity of P450 gene-directed enzyme prodrug therapy by expression of the antiapoptotic factor p35. *Cancer Res* 2002;62(23):6928-37.
 23. Baldwin A, Huang Z, Jounaidi Y, Waxman Dj. Identification of novel enzyme-prodrug combinations for use in cytochrome P450-based gene therapy for cancer. *Arch Biochem Biophys* 2003;409(1):197-206.
 24. Quiñones L, Rosero M, Roco A, Moreno I, Sasso J, Varela N. Et Al. Papel de las enzimas citocromo p450 en el metabolismo de fármacos antineoplásicos: Situación actual y perspectivas terapéuticas. *Rev Méd Chile* 2008;136:1327-1335.
 25. Waxman Dj, Chen L, Hecht Je, Jounaidi Y. Cytochrome P450-based cancer gene therapy: recent advances and future prospects. *Drug Metab Rev* 1999;31(2):503-22.
 26. Kivisto Kt, Kroemer Hk, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40(6):523-30.
 27. Agundez ja. Cytochrome P450 gene polymorphism and cancer. *Curr Drug Metab* 2004;5(3):211-24.
 28. Lin Jh, Lu Ay. Interindividual variability in inhibition and induction of cytochrome P450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:535-67.
 29. Guengerich fp, shimada t, raney kd, yun ch, meyer dj, ketterer b, et al. Elucidation of catalytic specificities of human cytochrome P450 and glutathione S-transferase enzymes and relevance to molecular epidemiology. *Environ Health Perspect* 1992;98:75-80.
 30. Clapper Ml. Genetic polymorphism and cancer risk. *Curr Oncol Rep* 2000;2(3):251-6.
 32. AU WW. Life style factors and acquired susceptibility to environmental disease. *Int J Hyg Environ Health* 2001;204(1):17-22.

32. Quinones L, Lucas D, Godoy J, Cáceres D, Berthou F, Varela N. Et Al. CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 genetic polymorphisms. The effect of single and combined genotypes on lung cancer susceptibility in Chilean people. *Cancer Lett* 2001;174(1):35-44.
33. Acevedo C, Opazo JI, Huidobro C, Cabezas J, Iturrieta J, Quinones L. Positive correlation between single or combined genotypes of CYP1A1 and GSTM1 in relation to prostate cancer in Chilean people. *Prostate* 2003;57(2):111-7.
34. Lee K, Cáceres D, Varela N, Csendes Da, Rios Rh, Quinones L. [Allelic variants of cytochrome P4501A1 (CYP1A1), glutathione S transferase M1 (GSTM1) polymorphisms and their association with smoking and alcohol consumption as gastric cancer susceptibility biomarkers]. *Rev Med Chil* 2006;134(9):1107-15.
35. Stephens Ea, Taylor Ja, Kaplan N, Yang Ch, Hsieh LI, Lucier Gw, Et Al. Ethnic variation in the CYP2E1 gene: polymorphism analysis of 695 African-Americans, European-Americans and Taiwanese. *Pharmacogenetics* 1994;4(4):185-92.
36. Lucas D, Menez C, Girre C, Berthou F, Bodenez P, Joannet I, Et Al. Cytochrome P450 2E1 genotype and chlorzoxazone metabolism in healthy and alcoholic Caucasian subjects. *Pharmacogenetics* 1995;5(5):298-304.
37. Gagne Jf, Montminy V, Belanger P, Journault K, Gaucher G, Guillemette C. Common human UGT1A polymorphisms and the altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). *Mol Pharmacol* 2002;62(3):608-17.
38. Munoz S, Vollrath V, Vallejos Mp, Miquel Jf, Covarrubias C, Raddatz A. Et Al. Genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP1A1 and CYP2E1 in the South-Amerindian population of Chile. *Pharmacogenetics* 1998;8(4):343-51.
39. Quiñones L., Berthou F., Varela N., Simon B., Gil L. And Lucas D. Ethnic susceptibility to cancer: Differences in CYP2E1, CYP1A1 and GST μ genetic polymorphisms between French and Chilean populations (1999). *Cancer Letters* 141(1-2): 167-171.
40. Zhou S, Yung Chan S, Cher Goh B, Chan E, Duan W, Huang M. Et Al. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(3):279-304.
41. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee Kh. Et Al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(1):30-9.
42. Frye Rf, Fitzgerald Sm, Lagattuta Tf, Hruska Mw, Egorin Mj. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(4):323-9.
43. Gardiner Sj, Begg Ej. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006;58(3):521-90.
44. Sulzyc-Bielicka V, Binczak-Kuleta A, Pioch W, Kladny J, Gziut K, Bielicki D. Et Al. 5-Fluorouracil toxicity-attributable IVS14 + 1G > A mutation of the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in Polish colorectal cancer patients. *Pharmacol Rep* 2008;60(2):238-42.
45. Weinshilboum R. Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase. *Drug Metab Dispos* 2001;29(4 Pt 2):601-5.
46. Chiusolo P, Reddiconto G, Casorelli I, Laurenti L, Sora F, Mele L, Et Al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann Oncol* 2002;13(12):1915-8.
47. Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, Mey V, Laan Ac, Nannizzi S. Et Al. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2008;14(6):1797-803.
48. Yue L, Saikawa Y, Ota K, Tanaka M, Nishimura R, Uehara T. Et Al. A functional single-nucleotide polymorphism in the human cytidine deaminase gene contributing to ara-C sensitivity. *Pharmacogenetics* 2003;13(1):29-38.
49. MANI S. UGT1A1 polymorphism predicts irinotecan toxicity: evolving proof. *AAPS PharmSci* 2001;3(3):2.
50. Peters U, Preisler-Adams S, Hebeisen A, Hahn M, Seifert E, Lanvers G. Et Al. Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Drugs* 2000;11(8):639-43.
51. Petros Wp, Hopkins Pj, Spruill S, Broadwater G, Vredenburg Jj, Colvin Om. Et Al. Associations between drug metabolism genotype, chemotherapy pharmacokinetics, and overall survival in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6117-25.
52. Garcia-Martin E. Interethnic and intraethnic variability of NAT2 single nucleotide polymorphisms. *Curr Drug Metab.* 2008 Jul;9(6):487-97.
53. Agundez Ja. Polymorphisms of human N-acetyltransferases and cancer risk. *Curr Drug Metab.* 2008 Jul;9(6):520-31.
54. Agundez Ja, Garcia-Martin E, Martinez C. Genetically-based impairment in CYP2C8 and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding. Is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009 Jun;5(6):607-20.
55. FDA. Guidance for Industry and FDA Staff: Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers. In: ADMINISTRATION US FDA, ed, 2007.
56. FDA. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels. In: ADMINISTRATION. US FDA, ed, 2009.