

## Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica

### Pharmacogenetics: toward the individualization of pharmacologic therapy in Costa Rica

Esteban Arrieta-Bolaños<sup>1</sup>, Pablo Alvarado-Ulate<sup>1</sup>, Olga Baudrit-Carrillo<sup>2</sup> y Lizbeth Salazar-Sánchez<sup>1</sup>

#### Resumen

La 'era posgenómica' ha impactado las ciencias biológicas y biomédicas desde la identificación de un significativo componente de variabilidad genética interindividual. La Farmacología no escapa a esta realidad, y esta ciencia, en conjunto con la Toxicología, ya desde hace varios años ve desarrollados campos como la Farmacogenética y la Farmacogenómica. Dichas disciplinas estudian la influencia de la variabilidad genética de la población respecto a la respuesta que se tiene ante el contacto con los fármacos y las sustancias tóxicas. Las variantes genéticas, reflejadas en el polimorfismo de los genes, tienen implicaciones en el manejo de xenobióticos en el organismo y además determinan las respuestas aumentadas, normales o disminuidas durante la administración de algunos fármacos. Muchos genes se relacionan con reacciones adversas y fallas terapéuticas de fármacos administrados a dosis predeterminadas y siguiendo protocolos establecidos. Es por esto que las herramientas de caracterización genética molecular se aplican en muchos países con el fin de adaptar estos protocolos a cada individuo, es decir, personalizar la terapia farmacológica, donde las dosificaciones son evaluadas de acuerdo con las características genéticas de la persona, para evitar o prevenir reacciones adversas en individuos predispuestos. Costa Rica es un país que hace grandes esfuerzos para brindar una atención médica de primer mundo a sus habitantes, sin embargo, el campo de la Farmacogenética aún no se ha desarrollado en nuestro medio. No obstante, el Centro Nacional Innovaciones Biotecnológicas financia un proyecto pionero junto con la Universidad de Costa Rica, para desarrollar la aplicación de esta disciplina en el país. El presente artículo presenta las bases biológicas y la utilidad clínica de la Farmacogenética, así como detalles de las iniciativas para el desarrollo de esta disciplina en Costa Rica.

**Descriptor:** farmacogenética, terapia farmacológica, Costa Rica, reacciones adversas, tipificación molecular.

#### Abstract

The 'post-genomic era' has had an impact on biological and biomedical sciences since the recognition of a significant interindividual genetic variation. Pharmacology has not escaped this influence. This discipline, together with toxicology, has seen the development of areas such as pharmacogenetics and pharmacogenomics for several years now. These disciplines study the influence of the population's genetic variability on the response people have to drugs and toxic substances. Different polymorphisms (genetic variants) in genes involved in the handling of xenobiotics in the body are able to determine an exaggerated, normal or reduced response to a certain dose of any drug. Many genes have been associated with poor response to pre-determined dosing protocols or with hypersensitivity reactions. Because of this, molecular genetics characterization tools are applied in many countries to adapt this protocol individually, i.e. a personalized pharmacology, where dosages are evaluated according to the genetic determinants a person carries in order to avoid or prevent adverse reactions in predisposed individuals. Costa Rica is a country that makes great efforts

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones en Hematología y Trastornos Afines, Universidad de Costa Rica.

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Universidad de Costa Rica.

**Abreviaturas:** CIHATA, Centro de Investigaciones en Hematología y Trastornos Afines; CENIBiot, Centro Nacional de Innovaciones Biotecnológicas; CYP, citocromo P450; HLA, antígenos leucocitarios humanos; INIFAR, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas; MTHFR, metiltetrahidrofolato reductasa; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; TPMT, tiopurinametiltransferasa; UGT, uridina di-fosfato glucuronosiltransferasa.

**Fuentes de apoyo:** El presente trabajo presenta un proyecto financiado por el CENIBiot en conjunto con la Unión Europea (Proyecto No. CB-020-09) y la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica.

**Correspondencia:** esteban.arrietabolanos@ucr.ac.cr

to give first-world medical care to its residents, but the field of pharmacogenetics has not been developed in our medium yet. Notwithstanding, the National Center for Biotechnology Innovations is currently funding a pioneering joint project with the University of Costa Rica in order to develop the application of this discipline in the country. This article presents the biological basis and clinical utility of pharmacogenetics, as well as the details regarding the efforts that are being made to develop this discipline in Costa Rica.

**Keywords:** Pharmacogenetics, pharmacotherapy, Costa Rica, adverse reactions, molecular typing.

**Fecha recibido:** 26 de julio de 2011

**Fecha aceptado:** 07 de agosto de 2012

En la terapia farmacológica se han reportado respuestas variables ante un determinado medicamento por parte de una población dada o de cierta proporción de individuos en una población. Estas diferencias en el desempeño de un fármaco y / o su régimen de dosificación pueden deberse a factores diversos, tanto clínicos como biológicos o concernientes a la calidad del producto aplicado. Normalmente, el seguimiento de la terapia con medicamentos se determina a través de la medición de cambios clínicos previamente definidos o controles de mediciones en un ensayo químico clínico.<sup>1</sup> En casos específicos se prefiere dar ese seguimiento mediante estudios farmacocinéticos, sin embargo, la interpretación de los resultados farmacocinéticos no se realiza de manera aislada, sino que deben contemplarse en el paciente algunas condiciones de tipo clínico tales como la edad, la raza o grupo étnico, el género, la patología de fondo, o la medicación asociada, entre otras.

A pesar de lo anterior, se ha visto que algunas personas tienen fallas terapéuticas por dosis subterapéuticas o por sobredosis al seguir regímenes de dosificación que consideran los factores anteriormente mencionados. Esas situaciones dependen entonces del paciente y pueden explicarse por variantes determinadas genéticamente. Consecuentemente, desde hace más de 50 años se han identificado deficiencias en ciertas enzimas que pueden ser heredadas y que han sido asociadas con la aparición de efectos adversos tras la administración de un fármaco.

El estudio del Proyecto del Genoma Humano ha permitido conocer la importante variabilidad genotípica y fenotípica interindividual que caracteriza a la especie humana y relacionarla con la aparición de efectos adversos como la toxicidad y la falla terapéutica.<sup>2</sup> De hecho, se calcula que con respecto al genoma humano estándar, el cual está compuesto por 3 000 millones de pares de bases, existe un 0,1% de variación interindividual, con cerca de 1 polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) cada 300 bases nitrogenadas,<sup>3</sup> sumado a otros tipos de variabilidad genética como los polimorfismos de número de copia. Así, los polimorfismos genéticos pueden ser silenciosos (no generar cambios fenotípicos) o pueden, si se ubican en una zona propicia, generar un aumento de las copias de un gen, modificaciones en la eficacia de la transcripción o traducción de sus productos o en la eficacia enzimática de éstos, o inclusive truncar la expresión del gen. Es así que, al unir dos ramas del saber, se origina la Farmacogenética, es decir, el campo que estudia de qué manera el perfil genético de un individuo afecta la respuesta a los fármacos tanto desde el punto de vista de la farmacodinamia, como de la farmacocinética.<sup>4</sup>

Varios sistemas genéticos han sido estudiados por su papel en la variabilidad en la respuesta a fármacos, siendo la mayoría de sus productos enzimas relacionadas con la farmacocinética, pero incluyendo también componentes de la farmacodinamia y del sistema inmune.<sup>5</sup> Entre estos sistemas se encuentran los citocromos P450 (CYP), la tiopurinametiltransferasa (TPMT), la uridina di-fosfato glucuronosiltransferasa (UGT), la enzima convertidora de angiotensina, moléculas de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), entre otros. El presente trabajo tiene por objetivo presentar una revisión sobre algunos de los aspectos más relevantes de la Farmacogenética actual, algunos ejemplos específicos de genes implicados, y presentar las perspectivas de su aplicación clínica en Costa Rica gracias a un proyecto pionero que busca la caracterización de las variantes genéticas de relevancia para la terapia farmacológica de la población nacional (Cuadro 1).

### Polimorfismos en el citocromo P450

Dentro de las variantes genéticas relacionadas con el metabolismo de fármacos analizadas en varios países desarrollados se encuentran las enzimas del complejo CYP450. Este sistema enzimático comprende 63 genes, muchos de ellos polimórficos. Los principales genes en términos de metabolismo de fármacos y tóxicos son CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 y CYP3A5, cuyos productos metabolizan el 90% de los fármacos.<sup>6</sup> El Cuadro 2 lista estos genes principales, así como los inhibidores, inductores y sustratos principales de sus productos. Para CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 se ha descrito la existencia de fenotipos de metabolizador pobre, metabolizador intermedio, y metabolizador extensivo según diversas combinaciones genotípicas homocigotas o heterocigotas. Más aún, para CYP2D6 y CYP2C19 se ha descrito inclusive el fenotipo ultrametabolizador.<sup>5</sup> Dichos fenotipos pueden significar para el paciente tanto una dosis subterapéutica como una sobredosis dependiendo de si el fármaco funciona como droga o como prodroga, respectivamente.

El *CYP2D6* es la enzima responsable del metabolismo de alrededor del 25% de los xenobióticos, entre los que se encuentran antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos, beta-bloqueadores y analgésicos. Un estudio en los Estados Unidos mostró que entre 100 pacientes a los que se les prescribió fármacos para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, 45 recibieron medicamentos que dependían primariamente de *CYP2D6* para su eliminación y se observó reacciones adversas en cada paciente con mutaciones heredadas que inactivaban el gen *CYP2D6*.<sup>4,7</sup> Este es un gen polimórfico, con más de 70

**Cuadro 1. Puntos más relevantes de la revisión.**

- La Farmacogenética juega un papel importante en la Farmacología moderna.
- Varios sistemas enzimáticos con gran variedad genética interindividual intervienen en el metabolismo de los principales fármacos de uso cotidiano.
- La Farmacogenética interviene también en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos.
- La importancia médica y económica de la Farmacogenética ha sido demostrada mediante estudios realizados en varios sistemas genéticos.
- El proyecto CENIBiot-CIHATA-INIFAR-Programa Nacional de Tamizaje busca caracterizar las variantes farmacogenéticas más importantes presentes en la población nacional a fin de dar un impulso a esta disciplina en el país.

alelos, y se ha reportado que entre 7-10% de los individuos caucásicos posee alelos nulos,<sup>8</sup> generando un fenotipo de *metabolizador pobre*. Por otro lado, los *ultrametabolizadores* poseen de 3 a 13 copias del gen.

Otro ejemplo importante lo constituye el *CYP2C9*, el cual cataliza el metabolismo del anticoagulante S-warfarina, cuya actividad es cinco veces mayor que la del isómero R. Además, esta enzima cataliza también el metabolismo de los bloqueadores de la angiotensina II, hipoglicemiantes orales y muchos antiinflamatorios no esteroideos.<sup>5</sup> Varios estudios han mostrado que el genotipo para el *CYP2C9* está asociado con la dosis de warfarina y el riesgo de sangrados en terapias

iniciales.<sup>9,10</sup> Un estudio realizado por García-Martínez y colaboradores<sup>11</sup> mostró una frecuencia para alelos mutados del *CYP2C9* en sujetos españoles de aproximadamente 10% de los individuos, lo cual resulta mayor que el reportado para otros individuos caucásicos. Es decir, en esta población se espera que 1 de cada 10 individuos tratados metabólicamente deficientemente los sustratos del *CYP2C9*. Tres alelos principales determinan la capacidad enzimática presente en un individuo: el alelo normal *CYP2C9\*1*, el alelo *CYP2C9\*2* con una leve reducción de la actividad, y el alelo *CYP2C9\*3* con un 10-30% de la actividad normal.<sup>5</sup> Así, existe una asociación entre el polimorfismo de *CYP2C9* y de la diana farmacológica de este compuesto, la subunidad 1 del complejo vitamina K epóxido reductasa, y las complicaciones de sangrado potencialmente fatales en los pacientes con tratamiento anticoagulante oral, proponiéndose la incorporación de la genotipificación de estos marcadores en el algoritmo de dosificación.<sup>12</sup> Más aún, resulta interesante estudiar la frecuencia de los polimorfismos del *CYP2C9* en la población costarricense dado el importante componente étnico español y caucásico en general en esta población.<sup>13,14</sup> Además, la warfarina es un medicamento de uso frecuente en Costa Rica, para el cual se ha constatado una alta variabilidad en el efecto terapéutico, especialmente en pacientes adultos mayores.<sup>15</sup>

Por otra parte, el *CYP2C19* realiza principalmente el metabolismo de antidepresivos, barbitúricos e inhibidores de la bomba de protones. Existen sujetos denominados *metabolizadores pobres*, quienes son portadores de alelos nulos, mientras que el alelo *CYP2C19\*17* se caracteriza por presentar una actividad aumentada y conferir un fenotipo *ultrametabolizador*.<sup>5</sup>

Por su parte, el *CYP3A5* es relevante pues metaboliza drogas como el tacrólimus, cobrando más importancia en pacientes de trasplante renal. El alelo *CYP3A5\*3* no es

**Cuadro 2. Principales componentes del sistema CYP450, sus inhibidores, inductores y sustratos.**

Enzima	Inhibidores	Inductores	Sustratos
CYP1A2	Amiodarona, cimetidina, ciprofloxacina, fluvoxamina	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, tabaco	Cafeína, clozapina, teoflina
CYP2C9	Amiodarona, fluconazol, fluoxetina, metronidazol, ritonavir, trimetoprim-sulfa	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina	s-Warfarina, carvedilol, celecoxib, glipizida, ibuprofeno, irbesartán, losartán
CYP2C19	Fluvoxamina, isoniazida, ritonavir	Carbamazepina, fenitoína, rifampicina	Omeprazol, fenobarbital, fenitoína
CYP2D6	Amiodarona, cimetidina, difenilhidramina, fluoxetina, paroxetina, quinina, ritonavir, terbinafina	Dexametasona	Amitriptilina, carvedilol, codeína, donepezil, haloperidol, metoprolol, paroxetina, risperidona, tramadol.
CYP3A4 y CYP3A5	Claritromicina, diltiazem, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, ritonavir, tritromicina, verapamil	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina	Alprazolam, amlodipina, atorvastatina, ciclosporina, diazepam, estradiol, simvastatina, sildenafil, verapamil, zolpidem

Adaptado de Lynch T, Price A 2007 (6)

funcional, requiriéndose una dosificación menor en estos pacientes.<sup>16</sup> Interesantemente, a pesar de metabolizar el 50% de los fármacos, ser la enzima más abundante de su tipo y haberse descrito su polimorfismo y variabilidad interindividual, el *CYP3A4* no ha sido aún convincentemente relacionado con divergencias entre niveles plasmáticos de los fármacos ni efectos secundarios.<sup>5</sup>

### Polimorfismos en la TPMT

La TPMT es la enzima encargada del metabolismo de fármacos inmunosupresores como la azatioprina y su componente madre, la 6-mercaptopurina. Existen 3 alelos principales para el gen de esta enzima, los cuales suman el 80-90% de la variabilidad. Uno de cada 300 caucásicos es homocigoto para una variante deficiente de la enzima, mientras que 1 de cada 10 es heterocigoto.<sup>5</sup> La deficiencia autosómica recesiva de esta enzima eleva el riesgo de neutropenias y mielosupresión en los pacientes tratados con azatioprina, en dosificaciones estándar.<sup>17</sup>

### Polimorfismos en la UGT

Desde 2005 la Administración Federal de Drogas y Alimentos de Estados Unidos aprobó la inclusión de información genética, junto con su metabolismo y dosificación, en el prospecto del antineoplásico irinotecán. Además, el primer sistema de detección farmacogenética aprobado ese mismo año por esta entidad se produjo para este fármaco. Este medicamento es glucuronizado para su excreción por la enzima UGT. Aproximadamente el 10% de la población caucásica es homocigota para la variante *UGT1A1\*28*, pacientes para los cuales se recomienda la reducción de la dosis ya que se observan menores tasas de glucuronización y un aumento en la susceptibilidad de sufrir toxicidad medular y gastrointestinal al ser tratados con irinotecán.<sup>18</sup> Éste constituye un ejemplo en donde se logró integrar la información genética con la práctica clínica en el tratamiento del cáncer.<sup>10,19</sup> Asimismo, los individuos HIV+ con el Síndrome de Gilbert, antes considerado benigno, presentan una reducción del 30% en su capacidad de conjugación y un aumento del riesgo de desarrollar ictericia ante el tratamiento con ritonavir.<sup>5</sup>

### Polimorfismos en la MTHFR

La enzima 5,10-metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) interviene en el metabolismo de los folatos, y, consecuentemente, de la síntesis de purinas y pirimidinas para los ácidos nucleicos y su metilación.<sup>20</sup> Esta enzima presenta varios polimorfismos, de los cuales, dos cambios de aminoácidos en sus residuos 222 (C677T, alanina a valina) y 429 (A1298C, glutamato a alanina) han sido asociados a diferencias en su actividad. Específicamente, el polimorfismo C677T afecta el sitio de unión del cofactor flavina adenina dinucleótido,<sup>21</sup> aumentando su disociación y reduciendo la actividad enzimática en personas con genotipo TT a un 30-40% del normal (60% en heterocigotos). Por su parte, el polimorfismo A1298C se sitúa en el dominio de regulación proteica de esta enzima, pero su alto grado de ligamiento con el polimorfismo en la posición 677 hace que el efecto de uno u otro sea difícil de discernir.<sup>22</sup>

La MTHFR es una enzima clave en el mantenimiento de la homeostasis de los folatos, y esto la hace intervenir en la eficacia de la respuesta a los anti-folatos y fluoropirimidinas en células malignas y no malignas. Los polimorfismos de la MTHFR han sido relacionados con eventos adversos en la terapia inmunosupresora o citotóxica con metotrexate. En individuos 677 TT tratados con metotrexate se ha visto un aumento de mucositis oral,<sup>23,24</sup> enfermedad injerto versus huésped<sup>20,25</sup> y recaída<sup>26</sup> luego de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Por otro lado, el alelo 1298 C ha sido asociado con una menor incidencia de toxicidad por metotrexate en pacientes con artritis reumática,<sup>27</sup> y la efectividad económica del tamizaje de estos polimorfismos ha sido comprobada.<sup>28</sup>

### Polimorfismos en terapia para asma

Clínicamente, se ha reconocido una gran variabilidad en la terapia para pacientes con asma, estimándose que hasta un 70% de la variabilidad en la respuesta terapéutica es determinada genéticamente.<sup>29</sup> El gen que codifica el receptor adrenérgico  $\beta_2$ , diana terapéutica en el tratamiento del asma con agonistas, es polimórfico y cuenta con al menos 49 variantes, la mayoría dadas por SNPs. Dichas variantes se encuentran tanto en la región codificante como en las regiones reguladoras del gen.<sup>29</sup> Tres variantes en la región codificante, Arg16Gly, Gln27Glu y Thr164Ile, causan cambios en aminoácidos del receptor y han sido las más estudiadas.<sup>30</sup> Asimismo, se ha visto que las frecuencias de las variantes Arg16Gly, Gln27Glu difieren de manera importante de una población a otra.<sup>31,32</sup>

La consecuencia de la presencia de estas variantes en los aminoácidos 16 y 27 es un efecto diferencial sobre la reducción de la expresión del receptor inducida por el fármaco agonista. Específicamente, se ha observado que receptores con una Gly16 sufren una reducción más pronunciada de su expresión que aquellos con Arg16 luego de ser expuestos a isoprenalina.<sup>33</sup> En el caso del aminoácido 27, la presencia de glutamato en vez de glutamina atenúa esta reducción.<sup>34</sup> Por otro lado, la presencia de una Ile164 afecta la afinidad del receptor por su agonista.<sup>35</sup>

### Farmacogenética y reacciones de hipersensibilidad a fármacos

Aparte de los efectos de los polimorfismos sobre los componentes relacionados con la farmacodinamia y la farmacocinética y sus consecuencias en las diferentes eficacias terapéuticas de una misma dosis de un medicamento, existen variantes genéticas en otros sistemas las cuales se relacionan con diferencias en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (reacciones idiosincráticas) como complicaciones del tratamiento farmacológico.

En general, las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son raras, dependiendo del medicamento, el grupo étnico del paciente y la enfermedad de fondo presente. La interacción entre varios genes y entre éstos y el ambiente determinan la extensión de este fenómeno.<sup>36</sup> Los genes más consistentemente asociados con reacciones de hipersensibilidad pertenecen principalmente al Sistema Inmune, especialmente los del HLA. El sistema del HLA juega un papel central en la respuesta

inmune del organismo y ha sido involucrado en la patogénesis de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos mediante la presentación de la droga antigénica y la activación de poblaciones de linfocitos T. Este papel ha sugerido desde hace ya bastante tiempo la factibilidad del uso de algunos de sus alelos como marcadores para el riesgo de estos cuadros.<sup>37</sup> Muchas asociaciones fuertes entre alelos del HLA e hipersensibilidad a fármacos como el inhibidor de la transcriptasa reversa abacavir (HLA-B\*57:01), el inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido nevirapina (HLA-DRB1\*01:01 y HLA-Cw8),<sup>38,39</sup> el antiepiléptico carbamazepina (HLA-B\*15:02), y el profiláctico para la Gota alopurinol (HLA-B\*58:01), han sido identificadas,<sup>40</sup> sugiriendo un mecanismo general para estas asociaciones.

El ejemplo más claro de la aplicación farmacogenética del HLA en la identificación de marcadores para las reacciones de hipersensibilidad a fármacos se da para los antirretrovirales en los pacientes HIV+. El tratamiento de la infección en estos pacientes se ve limitado por la aparición de resistencia y una alta frecuencia de reacciones adversas, potencialmente fatales, contra estas drogas. Sin embargo, la terapia antirretroviral es especialmente adecuada para la investigación farmacogenética, ya que es posible medir fielmente tanto la exposición a la droga como también la respuesta al tratamiento.<sup>41</sup>

La variabilidad interindividual en cuanto a la efectividad y los efectos adversos causados por la terapia antirretroviral es un proceso multifactorial en el cual, sin embargo, el componente genético juega un papel predominante. La mayor parte de los estudios genéticos sobre este tema han versado sobre SNPs, pero el avance más significativo en este campo lo constituye el descubrimiento del alelo HLA-B\*57:01 como un fuerte predictor de la reacción de hipersensibilidad al análogo de nucleósido abacavir,<sup>42</sup> la cual ocurre en un 4-8% de los pacientes. De hecho, el tamizaje genético por HLA-B\*57:01 es en este momento parte de la práctica clínica para la reducción del riesgo de reacciones de hipersensibilidad.<sup>43</sup>

Desde hace una década, los programas de investigación sobre la farmacogenética de las reacciones de hipersensibilidad a abacavir demostraron, mediante ensayos clínicos ciegos aleatorizados, que el alelo HLA-B\*57:01 estaba relacionado con estos cuadros,<sup>44,45</sup> convirtiéndose este marcador en uno de los que han traspasado el campo investigativo hacia su adopción y uso clínicos.<sup>46</sup> Al cabo de estas investigaciones se determinó que este marcador poseía más de un 97% de sensibilidad y una especificidad superior al 99% junto con un *odds ratio* superior a 100.<sup>47,48</sup> Posteriormente, en estudios prospectivos en población norteamericana racialmente diversa y otros con población mayoritariamente blanca,<sup>47</sup> se ha observado que el tamizaje por HLA-B\*57:01 reduce el riesgo de hipersensibilidad a abacavir, ya que se encontró menos del 1% de los individuos diagnosticados con una reacción de hipersensibilidad a abacavir y una ausencia de pruebas cutáneas positivas entre los individuos que carecen de este alelo.<sup>49,50</sup> Más aun, la relación costo/beneficio de los estudios farmacogenéticos con HLA-B\*57:01 para la prevención de estos efectos adversos ha sido comprobada.<sup>48,51</sup>

Otras de las asociaciones importantes entre el HLA y las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son las

presentes entre el alelo HLA-B\*15:02 y la administración de carbamazepina y entre el HLA-B\*58:01 y el uso de alpurinol. Estas asociaciones poseen *odds ratios* inclusive mayores a los observados para HLA-B\*57:01 y abacavir, pero han sido observadas con consistencia solamente en poblaciones chinas de la etnia Han.<sup>39</sup>

### Estudios poblacionales sobre Farmacogenética

Los estudios poblacionales en farmacogenética han permitido conocer las variantes genéticas en diferentes poblaciones que son asociadas con la variabilidad enzimática no solo interindividual, sino también interpoblacional. Por medio de técnicas moleculares se han conocido los mecanismos de las variaciones heredadas en las respuestas a los fármacos, las cuales son reguladas por los genes de cada individuo de los diferentes grupos étnicos, donde estas diferencias enzimáticas también pueden estar influenciadas por hábitos nutricionales o factores ambientales. La importancia de los estudios poblacionales en esta disciplina es muy grande, ya que éstos permiten conocer las variantes genéticas de los genes relevantes en el metabolismo o las reacciones idiosincráticas ante los fármacos. La variabilidad humana hace que variantes más o menos activas de una enzima tengan frecuencias distintas entre un conglomerado humano y otro.<sup>52</sup> Además, la presencia de variantes genéticas relacionadas con reacciones de hipersensibilidad a fármacos en una población determinada no necesariamente implica que esta relación se mantenga para otra, aún cuando el marcador esté presente.<sup>36</sup> De todas maneras, el conocer si ese alelo o mutación está presente en la población de nuestro interés es siempre el primer paso para la aplicación de la Farmacogenética. Sin este conocimiento no es posible diseñar estrategias de tipificación de tamizaje o clínica para esa determinada población, lo cual puede causar una pérdida de recursos valiosos al aplicar tecnologías validadas para frecuencias y mutaciones de una población ajena.

Además, como se indicó, el conocer si una variante de interés se encuentra en una frecuencia relevante en una población permite diseñar estudios posteriores donde se caracterice su relevancia clínica. De hecho, entre las limitantes que se presentan a la hora de llevar a cabo investigaciones farmacogenéticas asociadas al desarrollo de nuevos fármacos están la escasez o ausencia de controles caracterizados provenientes de las poblaciones meta para garantizar el poder estadístico del estudio.<sup>53</sup>

Más específicamente, por ejemplo, la heterogeneidad de la prevalencia del alelo HLA-B\*57:01 en distintas poblaciones humanas genera las diferencias en cuanto a la incidencia de reacciones de hipersensibilidad entre estos grupos.<sup>54</sup> A pesar de estas diferencias, se ha observado que entre personas de raza negra, donde las reacciones de hipersensibilidad a abacavir son poco comunes, el HLA-B\*57:01 posee niveles de sensibilidad tan altos como para poblaciones caucásicas.<sup>55</sup>

Es por esta razón que el primer paso a llevar a cabo en estos estudios farmacogenéticos es la determinación de la prevalencia de este alelo en la población nacional y así conocer la población en riesgo. Otras poblaciones del mundo,<sup>56-62</sup> incluyendo latinoamericanas, han estudiado estas prevalencias

y, en algunos casos, han determinado la características analíticas de esta prueba en pacientes tratados.<sup>63</sup> De hecho, en caucásicos cubanos se reporta frecuencia genotípica del 7%,<sup>64</sup> mientras que en mestizos mexicanos se ha encontrado en un 2% de los individuos.<sup>59</sup> Nuestros datos preliminares muestran que, en la población del Valle Central de Costa Rica, el alelo HLA-B\*57:01 estaría presente en alrededor del 5% de los individuos (manuscrito en preparación), realzando la relevancia de este tipo de estudios.

### Por qué de la Farmacogenética

La Farmacogenética está relacionada con una de las mayores dificultades de la terapia farmacológica en la práctica clínica, es decir, la respuesta individual a los fármacos tanto en su eficacia como en la aparición de reacciones adversas de diferente magnitud, resultando en una importante morbilidad y mortalidad en los pacientes, así como en un aumento de los costos de salud. Por ejemplo, los costos de los tratamientos para la Diabetes tipo 2 aumentaron un 14,5% desde 2005 a 2006, y el uso de fármacos para estos pacientes ha amentado en un 5,1%. Así, según datos del IMS Health Inc., en 2005 Estados Unidos gastó alrededor de 9,88 billones de dólares en la compra de fármacos para el manejo de esta enfermedad.<sup>65</sup>

La Farmacogenética no se ha quedado fuera de este problema. De hecho, un ejemplo importante de esto lo constituyen las sulfonilureas como la glibenclamida, para las cuales existe una gran heterogeneidad en la respuesta ante el tratamiento, y aproximadamente entre el 5-7% de pacientes tratados con sulfonilureas como monoterapia deben cambiar a insulina al cabo de un año como resultado en una falla en el tratamiento.<sup>65</sup> Se ha observado que una de las alteraciones que pueden ser encontradas en las personas con diabetes tipo 2 y que podría explicar este fenómeno es una mutación en el gen que codifica para canales de potasio en las células  $\beta$  del páncreas. Así, la Farmacogenética jugaría un papel muy importante en la identificación de este tipo de pacientes y la selección de la terapia más adecuada, lo que constituiría, un gran beneficio para la salud del paciente y un potencial ahorro económico para el sistema de salud.<sup>66</sup>

Un meta-análisis publicado en la revista JAMA en 1998 basado en el análisis de 32 estudios prospectivos en hospitales de Estados Unidos muestra que la incidencia de efectos adversos graves en pacientes hospitalizados es de 6,7% y de efectos adversos fatales de 0,32%, convirtiendo a estas reacciones en la quinta causa de muerte para esta población.<sup>67</sup> En Costa Rica, según datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud, se recibió un total de 9 936 reportes de reacciones adversas a medicamentos en el período comprendido entre julio de 2005 y junio de 2010, equivalentes a poco menos de 2 000 reportes por año.<sup>68</sup> De este modo, existe la posibilidad de que una proporción de estos eventos pueda ser prevenida mediante la caracterización de variantes farmacogenéticas en la población nacional y la incorporación de esta información en el proceso de selección de fármacos y su dosificación.

Asimismo, otro de los potenciales beneficios de la aplicación de la Farmacogenética es el hecho de contemplar

el perfil genético del paciente en la selección del fármaco y la dosis correcta desde el inicio de la terapia, maximizando así la efectividad del medicamento y minimizando los efectos adversos, lo cual reemplazaría el clásico esquema terapéutico basado en el método del ensayo-error.

Más específicamente, la Farmacogenética es capaz de beneficiar a la población HIV+, cuya alta prevalencia de efectos adversos relacionados con la terapia farmacológica y lo largo y complejo de los esquemas de tratamiento hacen que sea un grupo de pacientes al cual hay que garantizar la efectividad y seguridad de los fármacos aplicados con una mayor fortaleza. El tamizaje farmacogenético por HLA-B\*57:01 es en otros países parte de la práctica clínica rutinaria y está siendo recomendado en la mayoría de los esquemas de tratamiento antes de iniciar un régimen que contenga abacavir,<sup>69</sup> lo cual supone un rezago que Costa Rica debe subsanar. La tipificación rutinaria en busca de este alelo en los pacientes HIV+ previa a la iniciación del esquema de tratamiento es una necesidad, dada su capacidad de identificar pacientes en riesgo y estratificar el mismo antes de exponerse al fármaco, personalizando la atención farmacológica para beneficio de los pacientes. Aunado a este efecto protector para los pacientes, la relación costo/beneficio positiva para la aplicación de este tamizaje, facilitada por metodologías de laboratorio robustas y la posibilidad de contar con programas de aseguramiento de la calidad para diversos escenarios de tratamiento,<sup>69</sup> justifican aun más su aplicación en el país.

Así, la aplicación de la Farmacogenética presenta un potencial valor agregado: el beneficio secundario de la reducción de los costos del sistema de salud ya que permitiría reducir la duración de los tratamientos y el número de medicamentos alternativos para lograr el efecto deseado en una determinada enfermedad. Además, si se tiene a disposición este conocimiento, podrían reducirse las muertes anuales por medicamentos y las hospitalizaciones como resultado de las reacciones adversas a los fármacos.<sup>70</sup> Sin duda, el descubrimiento y la identificación de los genes que controlan la metabolización de drogas y sus respectivas variantes tienen importantes consecuencias en la práctica clínica durante la selección de una terapia farmacológica, evitando efectos colaterales indeseables, junto con prevenir la morbilidad y mortalidad asociadas al uso de fármacos convencionales.

### Proyecto CENIBiot y perspectivas para la Farmacogenética en Costa Rica

Algunas investigaciones previas han trabajado sobre genes relacionados con el metabolismo de xenobióticos y sus polimorfismos en la población costarricense. Una investigación del Departamento de Farmacología de la Universidad de Costa Rica estudió cinéticamente la actividad del CYP1A2 en población universitaria sana,<sup>71</sup> notando variaciones interindividuales en los niveles de excreción urinaria de sus metabolitos. Además, un estudio de esta misma universidad analizó la relación entre polimorfismos de los genes *CYP1A1*, *CYP2E1* y glutatión-S-transferasas (genes *GSTT1* y *GSTM1*) y cáncer gástrico en la población costarricense,<sup>72</sup> mientras que investigadores de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard han

estudiado la relación entre el genotipo para *CYP1A2* y *GSTT1*, la ingesta de café o vegetales crucíferos, y el riesgo de infarto del miocardio en costarricenses.<sup>73,74</sup> Sin embargo, un estudio poblacional más extenso de la amplia variedad de genes implicados en efectos farmacogenéticos todavía no ha sido realizado en nuestro país.

Desde el año 2009 el Centro Nacional de Innovaciones Biotecnológicas (CENIBiot) seleccionó al proyecto denominado “*Mejoramiento y protección de la salud costarricense a través de la aplicación de la farmacogenética*” como uno de los favorecidos dentro de su programa de iniciativas piloto. El mismo fue propuesto por el Centro de Investigaciones en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA) y el Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR) de la Universidad de Costa Rica en conjunto con el Programa Nacional de Tamizaje de la Caja Costarricense del Seguro Social. El mismo cuenta con fondos aportados por la Comunidad Europea.

Este proyecto consiste en la caracterización de los polimorfismos de varios genes importantes en Farmacogenética en la población costarricense. Varios genes están siendo investigados, buscando las variantes más prevalentes, y otras probablemente más raras. De este modo, se podrá conocer las frecuencias de las variantes descritas entre la población nacional y estimar la proporción de la población que se comporte como *metabolizadores lentos*, *metabolizadores rápidos*, o que tengan una susceptibilidad para desarrollar reacciones de hipersensibilidad ante la administración de un fármaco determinado. Una vez realizado este estudio, y conociendo la diversidad genética de estas variables en la población, podrá diseñarse, dependiendo de cuáles sean los polimorfismos encontrados y sus frecuencias, una estrategia nacional para instaurar un programa de tamizaje farmacogenético, donde las personas sean estudiadas previo a la aplicación de un fármaco y predecir si éstas responderán de una manera normal, aumentada o disminuida ante la exposición al medicamento. De este modo, será posible hacer una terapia farmacológica “a la medida” de cada paciente, y potencialmente maximizar los recursos económicos al prevenir reacciones adversas o la ineficacia de un determinado régimen de dosificación.

El CENIBiot aportará recursos económicos, experiencia técnica y la disponibilidad de equipos muy especializados, como el sistema de analizador genético, los cuales son de un gran valor para el desarrollo del proyecto. De este modo, se dará una coordinación y colaboración directas entre los proponentes y el personal de Biología Molecular del Centro, fundamental para lograr el objetivo propuesto.

La idea última del proyecto es que, mediante el conocimiento generado luego del desarrollo del mismo, se diseñe una estrategia nacional de aplicación del tamizaje farmacogenético a dos niveles. En primer lugar, el Programa Nacional de Tamizaje podrá incorporar las variables más frecuentemente observadas en la población y que tengan un papel importante con respecto a la farmacología de los medicamentos más utilizados en el país en su esquema de tamizaje neonatal, con lo cual, desde nuestro nacimiento, será

posible conocer la condición farmacogenética de los recién nacidos, y así disponer de esta información de por vida para la correcta aplicación de la farmacología “a la medida”, es decir, personalizada. En un futuro, esos niños tamizados, ya en edad adulta, podrán necesitar de un tratamiento, y el conocimiento previo de sus variantes genéticas permitirá adecuar su esquema de medicamentos.

En segundo lugar, es posible que algunas variantes no sean tamizadas en la edad neonatal por tratarse de polimorfismos que afecten tratamientos muy específicos (por ejemplo un fármaco para el tratamiento antirretroviral como el abacavir), por lo que será más recomendable técnica y económicamente que la Seguridad Social realice los estudios farmacogenéticos justo antes de iniciar un tratamiento en el paciente, es decir, en casos individualizados de acuerdo con las necesidades del paciente. Además, un centro de referencia, como el CIHATA, en coordinación con el INIFAR, podría colaborar con las instituciones de la Seguridad Social en la aplicación centralizada de ciertas técnicas farmacogenéticas más especializadas, resolviendo casos donde se encuentre ambigüedades que no puedan ser resueltas por el centro asistencial.

Los polimorfismos que están siendo investigados son variantes de los citocromos *CYP2D6* y *CYP2C9*, de la MTHFR (C677T y A1298C), relacionados con respuestas disminuidas o aumentadas a una gran gama de fármacos, el HLA-B\*5701, relacionado con reacciones de hipersensibilidad al antirretroviral abacavir, y los polimorfismos Arg16Gly, Gln27Glu y Thr164Ile en el gen que codifica por el receptor  $\beta_2$  adrenérgico relacionado con el tratamiento del asma.<sup>75</sup> Dichas variantes son estudiadas en una muestra de la población nacional, a fin de establecer sus frecuencias en el país.

El trabajo es de tipo multidisciplinario y colaborativo, involucrando disponibilidad de recursos y equipos de punta para aplicación de las técnicas moleculares en la planta de bioprocesos del CENIBiot, junto con la experiencia técnica de los investigadores del CIHATA y el conocimiento farmacológico de los investigadores del INIFAR. Por medio de la estandarización de técnicas farmacogenéticas, eventualmente se permitiría que el Programa Nacional de Tamizaje incorpore dichas técnicas a su práctica rutinaria. Así, este proyecto pionero en la región centroamericana será de especial beneficio para los costarricenses pues se podrá conocer, por primera vez, las características genéticas de la población con respecto a los genes que son capaces de modificar la respuesta de las personas ante los fármacos que se les administra. De este modo, sabiendo si una persona es metabolizador rápido o lento, podrá ajustarse la dosis del medicamento para lograr los beneficios esperados del mismo, y prevenir sobredosis o dosis insuficientes. Asimismo, determinando la presencia de una forma de un gen asociada con la presentación de reacciones de hipersensibilidad en un individuo será posible prevenirlas antes de que se le administre el fármaco. Esto se traduciría en una mayor seguridad a la hora de aplicar los tratamientos, y una mayor eficacia de los mismos. Consecuentemente, se tendrá una mejoría en la calidad de la atención farmacológica que se le brinda a la población nacional, maximizando la utilización

de los recursos no solo en cuanto a fármacos, sino también con un potencial ahorro de dinero de atención médica mediante una dosificación más precisa y la prevención de las reacciones adversas ante los medicamentos. Así, el beneficio del proyecto será directo tanto para el individuo como para la sociedad en general y su sistema de salud.

---

## Conclusiones

---

Como se ha mostrado, la Farmacogenética es un campo relativamente nuevo, pero varios países a nivel mundial han incorporado esta disciplina no solo en el campo investigativo, sino también en la práctica clínica. El reconocimiento del papel que las variantes genéticas juegan en la correcta determinación del medicamento idóneo y su dosificación personalizada, así como los éxitos de marcadores como el HLA-B\*57:01 en la prevención de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con abacavir, muestran que este es un avance ineludible, el cual puede generar beneficios en términos de salud, pero potencialmente también económicos para un país que decida aplicarlos. Si bien es cierto que diversos factores inciden el proceso de medicación, ciertamente la Farmacogenética puede aportar su grano de arena en aras de llegar a ese objetivo último de la Farmacoterapia: la pronta generación de una respuesta clínica para el paciente con el menor efecto secundario posible. Estudios futuros en el contexto nacional deberán ser realizados para confirmar dichos beneficios.

Asimismo, la terapia farmacológica en Costa Rica se beneficiará al consolidarse este proyecto piloto de caracterización de frecuencias de marcadores farmacogenéticos en su población. Este proyecto será la base de un proceso que a mediano plazo logrará la incorporación de esta disciplina en la Farmacoterapia nacional, redundando en beneficios para la población. Queda ahora la fundamental tarea de llamar la atención de los profesionales en salud nacionales con el fin de que conozcan, comprendan y, más importantemente, apliquen la Farmacogenética.

**Conflicto de interés:** los autores no reportaron ningún conflicto de interés.

**Contribución de cada autor:** todos los autores contribuyeron a la recopilación de la información y la redacción del manuscrito. E. Arrieta-Bolaños realizó la edición final del manuscrito

**Agradecimientos:** El presente trabajo presenta un proyecto financiado por el CENIBiot en conjunto con la Unión Europea (Proyecto No. CB-020-09) y la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica. La nómina completa de investigadores participantes está compuesta por, Esteban Arrieta Bolaños, Leonardo Calvo Flores, Juan José Madrigal Sánchez, Lizbeth Salazar Sánchez y María José Suárez Sánchez del CIHATA, Olga Baudrit Carrillo, José Miguel Chaverri y Eugenia Cordero del INIFAR, y Manuel Saborío Rocafort del Programa Nacional de Tamizaje.

---

## Referencias

---

1. Sáenz-Campos D, Cerdas-Calderón M, Mora-Palma F, Herrera-Muñoz A, Madrigal-Campos G, Chaves-Matamoros A. Seguimiento de pacientes con trasplante renal + ciclosporina genérica mediante monitoreo C<sub>2</sub> en la CCSS. *Fármacos* 2004; 17:38–54.
2. Salazar S. Farmacogenética en el tratamiento oncológico. *Infarmate* 2008; 4:49-57.
3. Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet* 2001; 27:234-6.
4. Gutiérrez R. Farmacogenética: medicina personalizada. *Revista Cubana de Farmacología* 2004; 38:1-10.
5. Sheffield LJ, Phillimore HE. Clinical use of pharmacogenomic tests in 2009. *Clin Biochem Rev* 2009; 30:55-65.
6. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76:391-6.
7. Nelson D. Cytochrome P450 Home Page. Enero 16, 2009. Disponible en: <http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html>
8. Orphanides G, Kimber I. Toxic genetics: applications and opportunities. *Toxicol Sci* 2003; 75:1-6.
9. Johnson JA, Humma LM. Pharmacogenetics of cardiovascular drugs. *Briefings in functional genomics and proteomics* 2002; 1:66-79.
10. Marsh S, McLeod H. Pharmacogenomics: from bedside to clinical practice. *Human Molecular Genetics* 2006; 15:R89-93.
11. García-Martín E, Martínez C, Ladero JM, Gamito FJ, Agúndez JA. High frequency of mutations related to impaired *CYP2C9* metabolism in Caucasian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57:47-49.
12. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, *et al.* The impact of *CYP2C9* and *VKORC1* genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106:2329-33.
13. Morera B, Barrantes R, Marín-Rojas R. Gene admixture in the Costa Rican population. *Ann Hum Genet* 2003; 67:71-80.
14. Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C, *et al.* Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet* 2008; 4:e1000037.
15. Laínez-Sánchez LM, Villalobos-Masís C. Perfil clínico de los pacientes adultos mayores anticoagulados con warfarina del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. *Acta Med Costarric* 2011; 53:176-81.
16. Quteineh L, Verstuyft C, Furlan V, Durrbach A, Letierce A, Ferlicot S, *et al.* Influence of *CYP3A5* genetic polymorphism on tacrolimus daily dose requirements and acute rejection in renal graft recipients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103:546-52.
17. Corominas H, Baiget M. Clinical utility of thiopurine S-methyltransferase genotyping. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4:1-8.
18. Lyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramírez J, Karrison T, *et al.* UGT1A1\*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002; 2:43-7.

19. Sadée W, Dai Z. Pharmacogenetics /genomics and personalized medicine. *Human Molecular Genetics* 2005; 14:R207-14.
20. Murphy N, Diviney M, Szer J, Bardy P, Grigg A, Hoyt R, *et al*. Donor methylenetetrahydrofolatereductase genotype is associated with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplant patients treated with methotrexate. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:773-9.
21. Guenther BD, Sheppard CA, Tran P, Rozen R, Matthews RG, Ludwig ML. The structure and properties of methylenetetrahydrofolatereductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat Struct Biol* 1999; 6:359-65.
22. Van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, *et al*. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolatereductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998; 62:1044-51.
23. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, Schubert MM, Wagner JL, Bigler J, *et al*. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolatereductase C677T polymorphism. *Blood* 2001; 98:231-4.
24. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich C. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 2004; 22:1268-75.
25. Rocha V, Porcher R, Fernandes JF, Filion A, Bittencourt H, Silva W Jr, *et al*. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia. *Leukemia* 2009; 23:545-56.
26. Robien K, Ulrich CM, Bigler J, Yasui Y, Gooley T, Bruemmer B, *et al*. Methylenetetrahydrofolatereductase genotype affects risk of relapse after hematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2004; 10:7592-8.
27. Berkun Y, Levartovsky D, Rubinow A, Orbach H, Amar S, Grenader T, *et al*. Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1227-31.
28. Kim SK, Jun JB, El-Sohehy A, Bae SC. Cost-effectiveness analysis of MTHFR polymorphism screening by polymerase chain reaction in Korean patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol* 2006; 33:1266-74.
29. Chung LP, Waterer G, Thompson PJ. Pharmacogenetics of 2 adrenergic receptor gene polymorphisms, long-acting -agonists and asthma. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:312-26.
30. Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8:334-9.
31. Weir TD, Mallek N, Sandford AJ, Bai TR, Awadh N, Fitzgerald JM, *et al*. beta2-Adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate and fatal/near fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:787-91.
32. Xie HG, Stein CM, Kim RB, Xiao ZS, He N, Zhou HH, *et al*. Frequency of functionally important beta-2 adrenoceptor polymorphisms varies markedly among African-American, Caucasian and Chinese individuals. *Pharmacogenetics* 1999; 9:511-6.
33. Green SA, Turki J, Hall IP, Liggett SB. Implications of genetic variability of human beta 2-adrenergic receptor structure. *Pulm Pharmacol* 1995; 8:1-10.
34. Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994; 33:9414-9.
35. Green SA, Cole G, Jacinto M, Innis M, Liggett SB. A polymorphism of the human beta 2-adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor. *J Biol Chem* 1993; 268:23116-21.
36. Pirmohamed M. Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions. *AAPS J* 2006; 8:E20-6.
37. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:317-23.
38. Gatanaga H, Honda H, Oka S. Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles. *Pharmacogenomics* 2008; 9:207-14.
39. Phillips E, Mallal S. Drug hypersensitivity in HIV. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:324-30.
40. Chessman D, Kostenko L, Lethborg T, Purcell AW, Williamson NA, Chen Z, *et al*. Human leukocyte antigen class I-restricted activation of CD8+ T cells provides the immune genetic basis of a systemic drug hypersensitivity. *Immunity* 2008; 28:822-32.
41. Roca B. Pharmacogenomics of antiretrovirals. *Recent Pat Anti infect Drug Discov* 2008; 3:132-5.
42. Mahungu TW, Johnson MA, Owen A, Back DJ. The impact of pharmacogenetics on HIV therapy. *Int J STD AIDS* 2009; 20:145-51.
43. Servonnet A, Leclercq E, Delacour H, Ceppa F. [HLA-B\*5701 and abacavir hypersensitivity reaction]. *Pathol Biol* 2010; 58:e95-100.
44. Hughes AR, Brothers CH, Mosteller M, Spreen WR, Burns DK. Genetic association studies to detect adverse drug reactions: abacavir hypersensitivity as an example. *Pharmacogenomics* 2009; 10:225-33.
45. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL, Lai EH, Brothers CH, *et al*. Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J* 2008; 8:365-74.
46. Lai-Goldman M, Faruki H. Abacavir hypersensitivity: a model system for pharmacogenetic test adoption. *Genet Med* 2008; 10:874-8.
47. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, *et al*. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568-79.
48. Roses AD. The medical and economic roles of pipeline pharmacogenetics: Alzheimer's disease as a model of efficacy and HLA-B(\*) 5701 as a model of safety. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34:6-17.
49. Young B, Squires K, Patel P, Dejesus E, Bellos N, Berger D, *et al*. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B\*5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. *AIDS* 2008; 22:1673-5.
50. Waters LJ, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M. Prospective HLA-B\*5701 screening and abacavir hypersensitivity: a single centre experience. *AIDS* 2007; 21:2533-4.

51. Schackman BR, Scott CA, Walensky RP, Losina E, Freedberg KA, Sax PE. The cost-effectiveness of HLA-B\*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS* 2008; 22:2025-33.
52. Fuselli S, Dupanloup I, Frigato E, Cruciani F, Scozzari R, Moral P, *et al.* Molecular diversity at the *CYP2D6* locus in the Mediterranean region. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:916-24.
53. Nelson MR, Bryc K, King KS, Indap A, Boyko AR, Novembre J, *et al.* The Population Reference Sample, POPRES: a resource for population, disease, and pharmacological genetics research. *Am J Hum Genet.* 2008 Sep; 83:347-58.
54. Rodríguez-Nóvoa S, Soriano V. Current trends in screening across ethnicities for hypersensitivity to abacavir. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1531-41.
55. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, *et al.* High sensitivity of human leukocyte antigen-b\*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *J Clin Infect Dis* 2008; 46:1111-8.
56. Park WB, Choe PG, Song KH, Lee S, Jang HC, Jeon JH, *et al.* Should HLA-B\*5701 screening be performed in every ethnic group before starting abacavir? *Clin Infect Dis* 2009; 48:365-7.
57. Poggi H, Vera A, Lagos M, Solari S, Rodríguez P L, Pérez CM. HLA-B\*5701 frequency in Chilean HIV-infected patients and in general population. *Braz J Infect Dis* 2010; 14:510-2.
58. Munderi P, Snowden WB, Walker AS, Kityo C, Mosteller M, Kabuye G, *et al.* Distribution of HLA-B alleles in a Ugandan HIV-infected adult population: NORA pharmacogenetic substudy of DART. *Trop Med Int Health* 2011; 16:200-4.
59. Sanchez-Giron F, Villegas-Torres B, Jaramillo-Villafuerte K, Silva-Zolezzi I, Fernández-López JC, Jimenez-Sanchez G, *et al.* Association of the genetic marker for abacavir hypersensitivity HLA-B\*5701 with HCP5 rs2395029 in Mexican Mestizos. *Pharmacogenomics* 2011; 12:809-14.
60. Orkin C, Sadiq ST, Rice L, Jackson F; UK EPI team. Prospective epidemiological study of the prevalence of human leukocyte antigen (HLA)-B\*5701 in HIV-1-infected UK subjects. *HIV Med* 2010; 11:187-92.
61. Orkin C, Wang J, Bergin C, Molina JM, Lazzarin A, Cavassini M, *et al.* An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B\*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *PharmacogenetGenomics* 2010; 20:307-14.
62. Arrizabalaga J, Rodríguez-Alcántara F, Castañer JL, Ocampo A, Podzamczar D, Pulido F, *et al.* Prevalence of HLA-B\*5701 in HIV-infected patients in Spain (results of the EPI Study). *HIV ClinTrials* 2009; 10:48-51.
63. Rodríguez-Nóvoa S, García-Gascó P, Blanco F, González-Pardo G, Castellares C, Moreno V, *et al.* Value of the HLA-B\*5701 allele to predict abacavir hypersensitivity in Spaniards. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:1374-6.
64. Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R. New allele frequency database: [www.allelefreqencies.net](http://www.allelefreqencies.net). *Tissue Antigens* 2003; 61:403.
65. Berkrot B. Diabetes drug costs could soar 70% by 2009. *MyDiabetesCentral.com* Thursday, May. 17, 2007. Disponible en: <http://www.healthcentral.com/diabetes/news-39128-66.html>.
66. Grant R, Moore A and Florez JC. Genetic Architecture of Type 2 Diabetes: Recent Progress and Clinical Implications. *Diabetes Care* 2009; 32:1107-14.
67. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA* 1998; 279:1200-5.
68. Dirección de Regulación de la Salud, Centro Nacional de Farmaco vigilancia, Ministerio de Salud de Costa Rica. Disponible en [www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/farmacovigilancia-informes-estadisticas-ms](http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/farmacovigilancia-informes-estadisticas-ms). Consultado el 23 de enero de 2012.
69. Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics and the potential for the individualization of antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:16-24.
70. Sookoian S and Pirola J. Farmacogenética/Farmacogenómica en la práctica clínica. *Medicina* 2004; 64:563-7.
71. González-Argüello R. El citocromo 1A2 (CYP 1A2) en una población universitaria de Costa Rica. *Rev Costarric Cienc Med* 2002; 23:25-31.
72. González A, Ramírez V, Cuenca P, Sierra R. Polimorfismos en los genes de desintoxicación CYP1A1, CYP2E1, GSTT1 y GSTM1 en la susceptibilidad al cáncer gástrico. *Rev Biol Trop* 2004; 52:591-600.
73. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295:1135-41.
74. Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. GSTT1 genotype modifies the association between cruciferous vegetable intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:752-8.
75. Hizawa N. Pharmacogenetics of Beta (2)-Agonists. *Allergol Int* 2011; 60:239-46.