

ACETILACION EN ADULTOS: DETERMINACION DE LA VELOCIDAD

AUTORES:

Lic. Pina Balducci Silano¹
Dr. Víctor Balducci Silano²

TUTORA:

Dra. Eva E. de Bekler

RESUMEN:

A 124 adultos sanos (en su mayoría mestizos venezolanos), fue determinada su capacidad de acetilar SMZ (sulfametazina). Cada sujeto recibió SMZ por vía oral en cápsulas preparadas de 500 mgrs. y la SMZ libre y total fue estimada en suero y orina recolectadas a las 6 horas posterior a la ingesta de la droga.

En los histogramas se muestra un patrón bimodal de distribución del porcentaje de SMZ acetilada en suero y en orina, indicando la existencia de un polimorfismo genético como los observados en estudios previos.

Existe una correlación altamente significativa entre el porcentaje de SMZ acetilada en suero y el porcentaje de SMZ acetilada en orina. Un individuo puede ser clasificado como acetilador lento si el porcentaje de acetil SMZ es: menor que 27,5% en suero y/o menor que 66,5% en orina.

La incidencia del fenotipo acetilador rápido fue de 57,3 y la del acetilador lento de 42,7%

La aparición del alelo que controla la acetilación lenta (q) fue 0,65 +/- 0,04.

El estudio demuestra que la prueba con SMZ es fácil de realizar y que la determinación de SMZ acetilada en suero permite una mejor discriminación del fenotipo acetilador.

La aplicación práctica del trabajo consiste en predecir el efecto tóxico y terapéutico de las drogas de acuerdo a su acetilación.

INTRODUCCION:

Ha sido reconocido desde hace dos décadas que existe un polimorfismo genético hepático en el hombre para la acetilación con SMZ (11, 12, 36, 42, 43).

La acetilación es una reacción de conjugación a través de la cual el organismo metaboliza las drogas.

1. Cursante del Post grado de Inmunología, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).
2. Médico Internista Adjunto al Departamento de Medicina Interna, Hospital General del Oeste, Los Magallanes de Catia, Caracas.

Este trabajo se realizó con la colaboración de las siguientes Instituciones:

— Servicio de Medicina Interna del Hospital "José Gregorio Hernández", de Los Magallanes de Catia.

— Laboratorio del Servicio de Medicina Interna II, del Hospital "José María Vargas" de Caracas.

Este trabajo se hizo acreedor al Premio: Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, año 1991.

Este proceso se realiza principalmente en el hígado, a través del sistema enzimático no microsomal de la N-acetil Transferasa, el cual no solo favorece la eliminación de la droga, sino que también produce, a menudo la inactivación del compuesto pero conservando sus potencialidades tóxicas. (6, 7, 19, 21, 35, 44).

La variabilidad en la velocidad de acetilación de la enzima o sistema enzimático entre los diferentes individuos de una misma especie permite diferenciar a una población de otra de acuerdo con la proporción de acetiladores lentos y rápidos que se determinen en ella. Así podemos establecer diferencias étnicas en el metabolismo de estas drogas atribuible principalmente a las diferencias en la actividad de la N-acetil-transferasa hepática. (13, 10).

La frecuencia del fenotipo acetilador en varios grupos étnicos ha sido investigada (5, 8, 16, 28, 33, 40, 42, 25) y se ha encontrado entre el rango del 90% de acetiladores rápidos para los esquimales canadienses, y cerca del 18% para los egipcios. Los individuos de origen caucásico tienen mayor porcentaje de acetiladores lentos, en cambio los individuos de origen asiático tienen mayor porcentaje de acetiladores rápidos. (8, 42).

Existen varias drogas de uso básico en la práctica médica con grupo amino aromático e hidrazinas que son metabolizadas principalmente por acetilación, entre ellas: Isoniazida, Hidralazina (23), Procaínamida (17, 18, 39), Sulfonamidas (44, 28), Sulfonas y Nitrazepam.

La utilidad del presente estudio consiste en predecir los efectos tóxicos y la eficacia terapéutica con el uso de estos compuestos dependiendo del estado acetilador de cada individuo (7, 28, 44). Los acetiladores lentos tendrán mayor riesgo de experimentar toxicidad a dosis estándar pero mayor eficacia terapéutica que los acetiladores rápidos.

En los últimos años la distribución del polimorfismo acetilador hepático ha sido estudiada en pacientes afectados con una gran variedad de enfermedades (15) y alguna relación ha sido sugerida entre enfermedades, tales como: Cáncer de vejiga (4, 20, 26, 32, 37); Diabetes mellitus tipo I (2); LES (22, 7); Enfermedad de Gilbert Polineuropatía periférica y Hepatitis tóxica inducida por INH. (1, 6, 30, 31).

La mayoría de los pacientes con enfermedades

inducidas por drogas y enfermedades agnógenicas son acetiladores lentos y consecuentemente una etiología común puede estar presente.

MATERIALES Y METODOS:

Un total de 124 adultos sanos, voluntarios, (86 hembras y 38 varones) constituidos por estudiantes de la Escuela de Medicina, personal médico, paramédico y obrero que labora en el Hospital José Gregorio Hernández, ubicado en Los Magallanes de Catia, fueron empleados para el estudio. Con un promedio de edad de 32 +/-8,7 años y un rango de edad entre 19 y 58 años; cuyo origen étnico fue determinado a través de la historia clínica y los datos aportados por el trabajo de investigación en la población mestiza venezolana del Proyecto Venezuela (29); por lo tanto de los sujetos estudiados: 112 fueron mestizos, 10 caucasoides latinoamericanos y 2 caucásicos.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Historia de sensibilidad a las sulfonamidas. 2) Alcoholismo acentuado. 3) Enfermedad Hepática y Nefropatía. 4) Ingestión de drogas, tales como: anticoagulantes, hipoglicemiantes, hidantoínas, fenobarbital, anti-conceptivos, griseofulvina, y otros compuestos que puedan interferir con la farmacocinética de la droga, 5) Diabéticos, 6) Embarazadas, 7) Historia de cirugía gastrointestinal mayor, 8) Cualquier otra enfermedad severa.

Ninguno de los sujetos ingerían alguna droga por lo menos desde una semana previa al estudio.

La determinación rutinaria de creatinina sérica, proteínas totales y fraccionadas, bilirrubina total y fraccionada, transaminasas, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina y examen simple de orina no revelaron anomalías.

A todos los sujetos se les pidió mantenerse en ayuna la noche de la ingestión de la SMZ. Se utilizó SMZ pura la cual fue suministrada desde E.E.U.U. a través de la Compañía Sigma.

Se prepararon cápsulas gelatinosas conteniendo cada una 500 mgrs de SMZ pura. A cada sujeto se le instruyó para ingerir la dosis de 500 mgrs. con un vaso de agua, a las 12 pm. Posterior a la ingesta y previo vaciamiento de la vejiga, se inició la recolección de la muestra de orina durante 6 horas en un frasco estéril y el volumen y pH urinario fueron me-

cidos. Se tomó una porción de la orina (aprox. 50 cc) y fueron congeladas a menos 15 grados C.

A las 6 horas después de la ingesta de la droga, se tomaron las muestras de sangre venosa (aprox. 10cc), se centrifugó y se separó el suero el cual también fue congelado a menos 15 grados C para ulterior análisis.

Las muestras congeladas fueron después descongeladas, y para asegurar que la droga y su acetil derivado estuvieran descongeladas completamente antes del análisis, la muestra de orina fue calentada por 5' en baño de María y el suero permaneció en una incubadora a 37 grados C por el lapso de una hora.

La SMZ libre y total en suero y en orina fue estimada por el método colorimétrico de Bratton-Marshall (3) modificado en relación al tiempo empleado para el calentamiento de las muestras (15" vs. 1 hora), antes de proceder a la determinación de la forma acetilada de la droga en suero y en orina.

PROCEDIMIENTO COLORIMETRICO:

De la solución madre de SMZ (200 mgrs/1) se obtuvieron los patrones. Esta fue conservada en nevera para evitar su cristalización. Los patrones que se tomaron a dilución de 0,02; 0,2; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; mgrs/dl, los cuales fueron tratados igual que las muestras estudiadas.

Las lecturas fueron realizadas en el espectrofotómetro modelo Spectronic 20 (Baush and Lomb). La absorbancia fue medida a 547 nm. Se realiza la lectura en transmitancia y se obtiene la densidad óptica por la tabla.

Para determinar las formas libre y total de SMZ en suero se procedió a: Añadir a 0,6 cc de suero, 3,6 cc de ácido tricloroacético; se centrifuga por 15" y del sobrenadante se tomó 1,5 cc para cada tubo de prueba. Un tubo para determinar la forma total de SMZ (sometido a baño de maría durante 15") y el otro para determinar la forma libre de SMZ.

Para determinar las formas libres y total de SMZ en orina, se procedió a diluir la orina 1/10: se tomó 0,20 cc de orina y se añadió 1,8 cc de ácido tricloroacético (15%); más 0,5 de HCl (4N) y 7,5 cc de agua destilada, se mezcló bien y se tomaron 1,5 cc para cada tubo. Uno para la forma libre y el otro para la forma total.

Una vez que se enfriaron los tubos se procedió a la determinación de la SMZ, utilizando los reactivos para la coloración según el método colorimétrico de Bratton-Marshall. Posteriormente se efectuó la dosificación mediante la lectura de la absorbancia en el espectrofotómetro.

Una vez obtenidas las lecturas se procedió al cálculo de la forma acetilada, en suero y orina mediante la fórmula que expresa el índice de acetilación:

$$\frac{\text{SMZ total} - \text{SMZ libre}}{\text{SMZ TOTAL}} \times 100$$

ANALISIS ESTADISTICO:

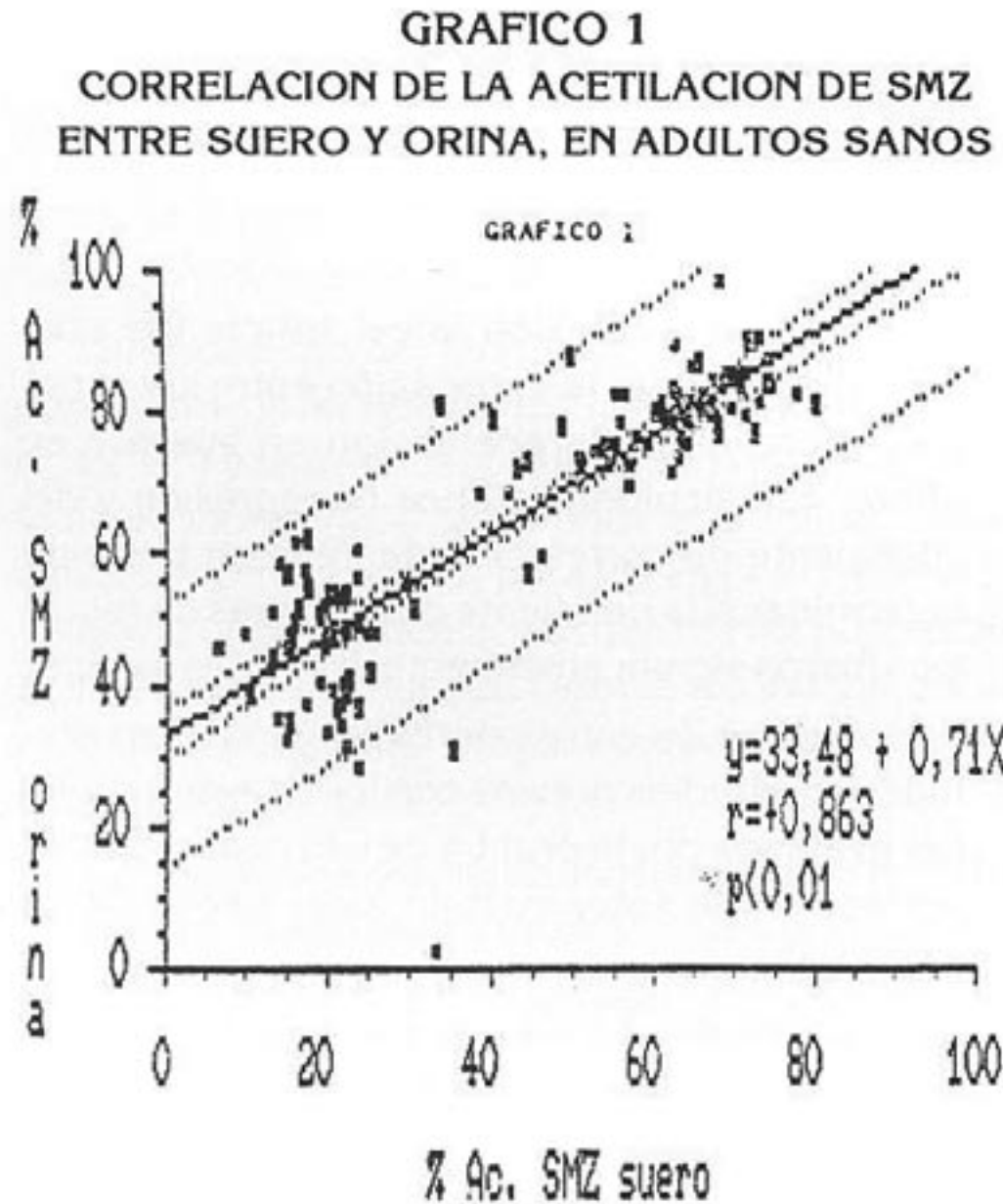
- El análisis de regresión lineal simple fue utilizado para evaluar la correlación entre las variables (porcentaje de acetilación en suero y en orina). El cálculo de la línea de regresión y del coeficiente de correlación de Pearson permitió determinar si la pendiente de las líneas de regresión fueron significativamente diferentes de cero.
- La comparación entre valores porcentuales obtenidos en estudios previos con los de este estudio fue evaluada por la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates cuando fuese necesario.
- Los resultados de los valores cuantitativos vienen expresados en $X \pm DE$ y la de los valores cualitativos en porcentajes.
- La significancia estadística fue considerada para el criterio del 5%.
- La Prueba t de Student se utilizó para analizar las diferencias entre los valores promedios de acetiladores rápidos y lentos de SMZ en suero y orina.
- Se procedió a la tabulación y a graficar los datos obtenidos: histogramas de frecuencia de distribución para el porcentaje de acetilación de SMZ.
- Los cálculos estadísticos fueron obtenidos mediante el uso del programa estadístico para computadoras personales. STARTGRAPHICS (versión 2,0).

RESULTADOS Y ANALISIS:

Los adultos estudiados fueron clasificados de acuerdo con el porcentaje de SMZ acetilada en suero

y el porcentaje de SMZ acetilada en orina, en dos grupos: acetiladores rápidos y acetiladores lentos. Este porcentaje se obtuvo para cada individuo de la relación entre SMZ total y SMZ libre, previamente descrita.

Cuando en un mismo individuo el porcentaje de SMZ acetilada en sueros es graficado en función al porcentaje el fenotipo acetilador rápido y lento es obtenido. (Gráfico 1)



Vemos claramente que tales puntos tienden a agruparse alrededor de la línea y que el porcentaje de SMZ acetilada en orina aumenta cuando aumenta el porcentaje de acetil-SMZ en suero. Se evidencia una mutua relación entre las dos variables, por lo que podemos concluir que existe una correlación altamente significativa. ($r = 0,862$; p menor que $0,05$).

En los histogramas se muestra un patrón bimodal de distribución del porcentaje de SMZ acetilada en suero (Gráfico 2) y del porcentaje de SMZ acetilada en orina (Gráfico 3), podemos entonces establecer una línea divisoria entre los inactivadores rápidos y lentos. Estos hallazgos sugieren que un individuo puede ser clasificado como acetilador lento si el porcentaje de SMZ acetilada en suero es menor que

27,5% y/o en orina menor que 66,5% y en acetilador rápido si los valores son mayor que 27,5% en suero y/o mayor que 66,5% en orina.

GRAFICO 2
ADULTOS SANOS, SEGUN ACETILACION
DE SMZ EN SUERO

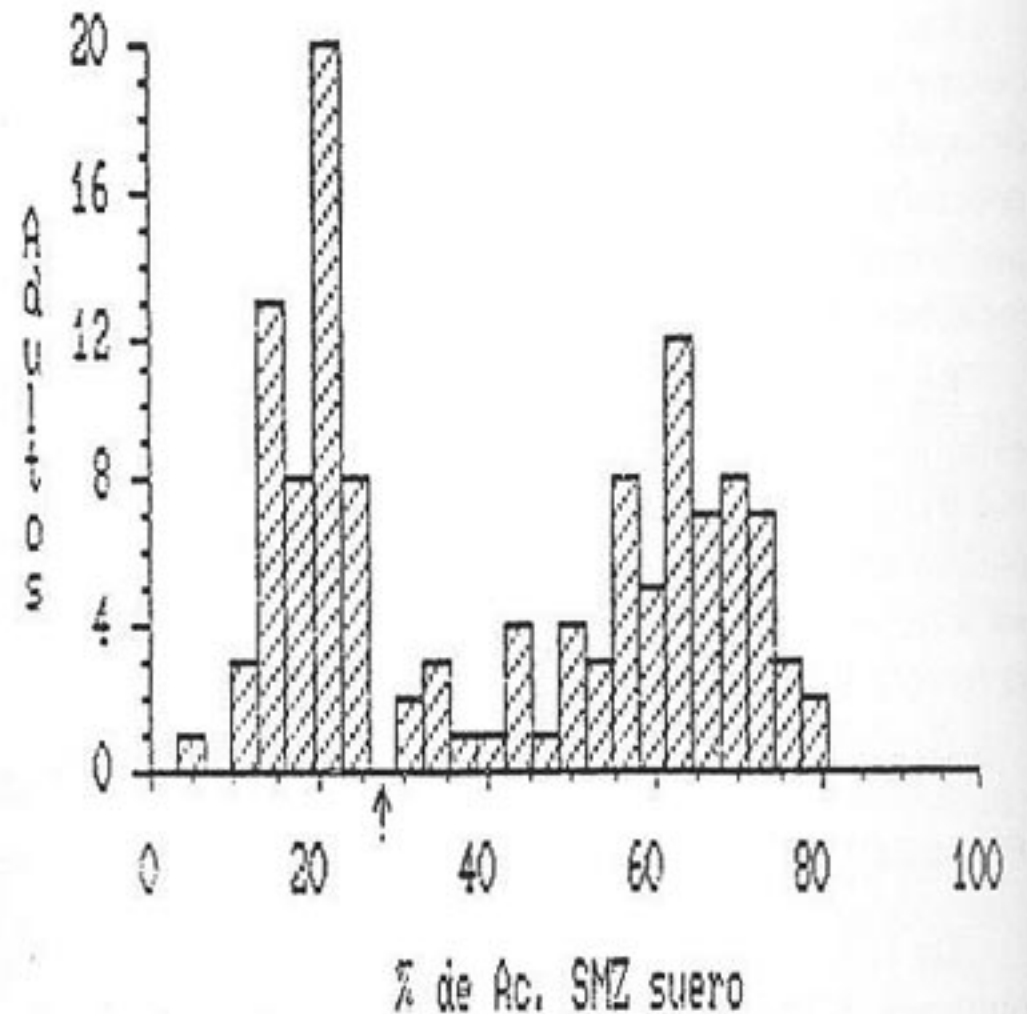
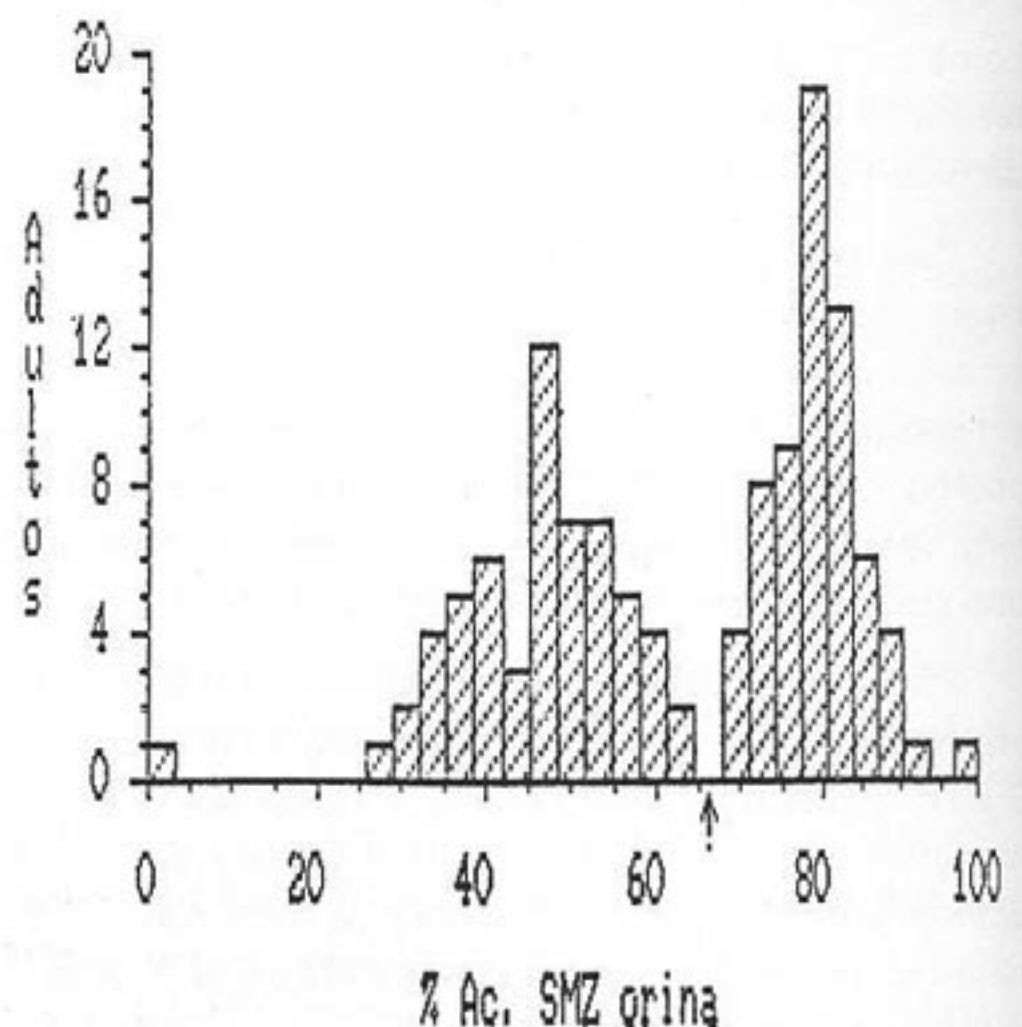


GRAFICO 3
ADULTOS SANOS, SEGUN ACETILACION DE SMZ
EN ORINA



De lo anteriormente expuesto, tenemos que, de los 124 adultos estudiados se observó para el suero una incidencia del fenotipo acetilador rápido (n=71) de 57,25% y para el acetilador lento (n= 53) de 42,75%; en cambio para la orina la frecuencia del acetilador rápido (n= 65) fue del 52,42% y la del acetilador lento (n= 59) de 47,58% (tabla 1).

Orina	Acetilación en suero		Total
	Rápidos	Lentos	
Rápidos	65	-	65
Lentos	06	53	59
Total	71	53	124
57,25%		42,75%	
X ² = 4,17; p < 0,01			
Nota: Acetiladores rápidos en suero > 27,5%			
Acetiladores rápidos en orina > 66,5%			

Existe concordancia en los valores obtenidos para 118 (95%) de los sujetos estudiados; es decir que el mismo individuo fue clasificado como acetilador rápido o lento tanto en suero como en orina, mientras que en los 6 restantes no hubo concordancia siendo la clasificación del mismo sujeto en acetilador rápido en suero y acetilador lento en orina, (tabla 1). El análisis estadístico demostró que existe una diferencia significativa. (X² = 4,17; p < 0,05); lo que quiere decir que la discordancia observada tiene probabilidad de ser explicada por el solo azar.

Al analizar las diferencias de los valores promedios entre acetiladores rápidos y lentos de SMZ en suero y orina aplicando la prueba t de student (tabla 2), tenemos que en suero t = 23,88. Este es el valor estadístico de contraste; si se fija el nivel de significancia en 5% se encuentra que los valores críticos son +/- 2,831 (que permite un límite de confiabilidad del 95%) y por ser t = +23,88 es mayor que 2,381, por lo tanto la diferencia observada es altamente significativa y la hipótesis nula es rechazada; el azar tiene poca influencia sobre la clasificación entre acetila-

dores rápidos y lentos en suero igual ocurre con los valores promedio en orina, en donde se concluye que existe una diferencia estadísticamente significativa.

Con el fin de establecer qué factor o factores pudieron haber influenciado la discordancia obtenida, se correlacionaron los valores de pH, volumen y densidad urinaria obtenidas para cada sujeto contra los valores porcentuales de SMZ acetilada excretada en orina, siendo los coeficientes de correlación (r = 0,12; r = 0,13; y r = 0,02 respectivamente). Estos resultados demuestran que no existe correlación estadísticamente significativa entre los valores porcentuales de SMZ acetilada excretada en orina con cada una de las variables analizadas.

Fenotipo acetilador +				
Parámetros	Rápidos	Lentos	t*	P
Acetilación en suero	n=71 59,62 ± 11,9	n=53 18,67 ± 4,25	23,88	<0,05
Acetilación en orina	n=65 79,35 ± 5,77	n=59 46,15 ± 10,2	-22,6	<0,05

+ Clasificación del fenotipo acetilador basada en porcentaje de acetilación en suero y orina. Todos los valores se expresan como promedios ± desviación estandar.
* La prueba t de Student se utilizó para analizar las diferencias entre los acetiladores rápidos y lentos.

Considerando lo anteriormente expuesto y basándonos en el análisis estadístico de los valores obtenidos tanto en suero como en orina podemos afirmar que los valores porcentuales en suero presentan una distribución más regular en relación a los de la orina, por lo tanto los valores obtenidos en suero son más confiables. Esta afirmación permitió establecer que de los 124 sujetos estudiados, 71 (57,25%) fueran considerados como acetiladores rápidos, y 53 (42,75%) fueran considerados como acetiladores lentos.

En la tabla 3, tenemos los fenotipos acetiladores según la edad. Observemos que 73 de 124 sujetos estudiados, les correspondió edades comprendidas

entre 25 y 34 años. El análisis estadístico mediante la ($X^2 = 0,15$; $p > 0,05$) permite concluir que la edad no tiene influencia sobre la ocurrencia de los dos fenotipos.

Edad (años)	Fenotipo acetilador				Total
	Ac. rápidos (n) (%)		Ac. lentos (n) (%)		
15-19	1	33,3	2	66,7	3
20-24	6	66,7	3	33,3	9
25-29	27	56,3	21	43,7	48
30-34	16	64,0	9	36,0	25
35-39	9	47,4	10	52,6	19
40-44	4	57,3	3	42,7	7
45-49	3	60,0	2	40,0	5
50-54	3	100,0	0	00,0	3
55-59	2	40,0	3	00,0	5
TOTAL	71		53		124
Nota: Acetilador rápido en suero > 27,5%					
25-29	27		21		48
30-34	16		09		25
TOTAL	43		30		73
$X^2 = 0,15$; $p > 0,05$					

Al analizar la variable sexo, se obtuvo la siguiente distribución: de 38 varones el 55,3% y de 86 hembras el 58,1% fueron clasificados como acetiladores rápidos. Al practicar el análisis estadístico de estos resultados ($X^2 = 0,01$; $p > 0,05$) podemos decir que la diferencia no es estadísticamente significativa, por lo tanto se concluye que el sexo no tiene ningún efecto en la discriminación del acetilador rápido o lento, y que dichos resultados coinciden con estudios previos (tabla 4).

Al ser considerado el grupo étnico al cual pertenecen los adultos estudiados (tabla 5) tenemos que 112 (90%) son mestizos venezolanos y que solo 12 (10%) de estos sujetos fueron no mestizos (10 caucasoides latinoamericanos y 2 caucásicos).

Sexo	Fenotipo acetilador		Total
	Rápidos	Lentos	
Varones	21 (55,3%)	17	38
Hembras	50 (58,1%)	36	86
TOTAL	71	53	124
Nota: Acetilador rápido en suero > 27,5%			
$X^2 = 0,01$; $p > 0,05$			

Etnia	Acetilación en suero		Total
	Rápidos	Lentos	
Mestizo	63 (56,3%)	49	112
No mestizo	08 (66,7%)	04	12
TOTAL	71	53	124
Nota: Acetilador rápido en suero > 27,5%			

La influencia étnica de mayor predominio en el mestizaje correspondió a la europea (29%) principalmente constituida por españoles o italianos.

Según el lugar de nacimiento, observamos que 119 sujetos (96%) nacieron en el país, siendo la región capital $n=66$ y la región de Los Andes $n=15$ las regiones que agruparon el mayor número de sujetos. Sólo el 4% nació en el exterior pero con residencia en el país desde su infancia.

De los 71 acetiladores rápidos 63 fueron mestizos. Por otro lado, de los 112 mestizos el 56,3% fueron acetiladores rápidos, mientras que de los 12 restantes el 66,7% fueron acetiladores rápidos.

Considerando la hipótesis de que la acetilación de ciertas drogas en humano está controlada genéticamente por dos alelos autosómicos y que el inactivador lento es homocigoto recesivo (rr) tenemos que es posible determinar la frecuencia de

aparición del alelo recesivo (q) en el grupo estudiado, con la aplicación de la ley de Hardy Weimberg (33) $p + q = 1$. Donde la q calculada fue $q = 0,6538$ y $p = 0,3462$. Observamos que para la muestra estudiada la ocurrencia del alelo lento (q) es aprox. 2 veces mayor que para el alelo rápido (p). El valor de $q = 0,6538 \pm 0,04$ es similar al obtenido en poblaciones en donde la expresión genética del alelo que controla el carácter recesivo predomina sobre el acetilador rápido (Europa, Norte de Africa, Sur de la India).

Observamos en la tabla VI que al determinar la frecuencia porcentual de los genotipos acetiladores hay mayor porcentaje de acetiladores rápidos que lentos tanto para los adultos sanos como para los mestizos, y ciertas diferencias observadas al hacer la comparación entre este estudio y el realizado previamente por Melo y col, en Brasil. Por otro lado la frecuencia de heterocigotos (Rr) en este estudio es 3,7 veces mayor que la de homocigotos (RR) entre acetiladores rápidos.

dos formas: monomórfica y polimórfica (11, 12, 36, 43). La actividad polimórfica permite identificar a los acetiladores lentos y rápidos, y es acetil Co A dependiente.

Esta enzima transfiere un grupo acetilo desde la acetil Co A al sustrato. Parece que existe otra enzima, la N-O-Aryltransferasa (AHAT) la cual también transfiere grupos acetilos pero es acetil Co A independiente (44).

Es posible asumir que existen diferencias entre los acetiladores rápidos y lentos en relación con la actividad enzimática bien sea cualitativa, como lo es, la diferencia estructural de la NAT hepática y cuantitativa como lo son: la cantidad de enzimas idénticas y la existencia de un sistema enzimático con varias isoenzimas (21,43,44).

La demostración de una saturación parcial del sistema NAT expresada en términos de disposición cinética no lineal de la SMZ es importante particularmente cuando dos o más sustratos para el mismo sistema enzimático son administrados al mismo tiempo (9,34).

La variación individual en la velocidad de acetilación de SMZ está determinada genéticamente (10, 14, 20), sin embargo es posible que existan compuestos naturales los cuales son metabolizados en la misma vía que la SMZ; que pueden competir e interferir con ella, o que pueden acelerar o enlentecer el metabolismo de drogas con grupos aminos aromáticos e hidrazinas (20). La fuente más importante de sustancias químicas inductoras e inhibidoras de las enzimas se encuentran en los alimentos y drogas ingeridas; por lo tanto la composición de la dieta, los hábitos alcohólicos, tabáquicos, caféicos y el tipo de droga ingerida son factores que pueden alterar la cinética de acetilación de la SMZ siendo posible que la suma de sus efectos puede ser de magnitud suficiente como para tener importancia biológica en el individuo (10).

Se establece entonces la necesidad de determinar el fenotipo acetilador en pacientes con tuberculosis, Hansen, HTA, micosis, cuando en sus esquemas terapéuticos se introducen drogas cuya farmacocinética puede ser alterada por lo antes expuesto. Por lo tanto es fundamental el conocimiento del índice de acetilación para la prescripción de regímenes terapéuticos con aminos aromáticas (7,17). Por ejemplo: se sugiere la posibilidad que en los portadores de LES idiopático la afección puede ser desen-

TABLA 6

GENOTIPOS ACETILADORES, SEGUN GRUPOS DE ESTUDIO

Grupos	Frecuencia porcentual		
	Homocig. Ac. rápidos p (AA)	Heterocig. Ac. rápidos 2 p.q (Aa)	Homocig. Ac. lentos q (aa)
Melo y Col.	6,16%	37,34%	56,50%
Balducci (Adultos sanos)	11,98%	45,26%	42,75%
Balducci (Mestizos)	11,46%	44,78%	43,75%
	$q=0,65$ $p=0,35$		

DISCUSION:

Aunque la existencia de un polimorfismo genético en el hombre en general, y en un gran número de poblaciones en particular para la acetilación de SMZ es bien conocida, el presente estudio es el primero en realizarse en Venezuela.

La actividad de la N-acetil-transferasa (NAT) está presente en muchos órganos y tejidos, sin embargo es mayor en el hígado, donde puede asumir

cadena por sustancias hidrazinas similares presentes en el ambiente, (7, 32, 44) por lo que pudiera orientar una conducta preventiva y terapéutica de esta patología al tratar de conocer la causa precipitante del desorden inmunológico.

Podemos entonces decir que no solo los factores genéticos sino también los ambientales tienen un importante papel para determinar la velocidad y vías del metabolismo de las drogas y en consecuencia para influir sobre su eficacia y toxicidad.

En el método de Braton-Marshall, la hidrólisis es un paso esencial del cual depende el desarrollo del color, (3, 10, 12, 14). Hay que tener presente la posibilidad que cuando la concentración de acetil SMZ es menor que 10% tal como ocurre cuando la hidrólisis es incompleta y/o descomposición de la SMZ original, se realizará una subestimación de la concentración del metabolito acetilado y por ende una subestimación del porcentaje de acetilación. (41,45).

El presente estudio demuestra que aún con la reducción del tiempo de calentamiento de las muestras en baño de María a 15" es posible obtener una eficiente discriminación entre acetiladores rápidos y lentos; además provee evidencias que la determinación del fenotipo acetilador se puede realizar utilizando dosis bajas de SMZ y la factibilidad de practicar el estudio en corto tiempo (33,38).

La determinación de SMZ en suero permite una mejor discriminación del fenotipo acetilador que el análisis de la orina (13,38), los valores obtenidos en suero son más confiables. La orina como muestra presenta desventaja: el clearance de SMZ y su metabolito acetilado podría ser afectado por cambios en el pH y flujo urinario (43); además es posible que se obtengan valores diferentes de acuerdo con el tiempo de recolección de la muestra (45).

El 90% de los sujetos estudiados resultó ser mestizos venezolanos. Como sabemos el mestizaje de la población venezolana es el resultado de la fusión de tres grupos étnicos: indios latinoamericanos, caucásico europeo y negro africano. El mestizaje ha sido la fuerza integradora que ha generado diferencias con el resto del mundo, y está fundamentada en patrones de inmigración que permite cotejar hipótesis sobre diferentes eventos genéticos. Si recordamos que la frecuencia de aparición de alelo acetilador lento es dos veces mayor

que la del acetilador rápido y que el valor de q es muy similar al reportado para caucásicos, podemos sugerir que en el mestizaje de la población estudiada predomina el caucásico (lo cual coincide con los datos Proyecto Venezuela), sin embargo es de hacer notar que en los resultados obtenidos se evidenció un mayor número de acetiladores rápidos que de acetiladores lentos, por lo que no sólo el factor genético debería estar implicado en la velocidad de acetilación. Siendo así, debemos pensar en algunos de los factores ambientales antes descritos.

La vía, por la cual la latitud puede afectar la q (42,38) es desconocida pero podría ser el resultado, por ejemplo: de modificaciones ambientales físicas, tales como: temperatura, radiación y magnetósfera o en el medio ambiente químico. Una interpretación más lógica de la variabilidad geográfica puede ser posible si los sustratos naturales para el polimorfismo enzimático fuese conocido, pero hasta el presente no hay información definida al respecto.

En la práctica médica actual, se puede esperar que en los grandes centros médicos sea requisito el índice de acetilación ya que sólo conociendo su valor puede el clínico evitar tantos riesgos de reacciones adversas en acetiladores lentos como la poca respuesta al tratamiento en acetiladores rápidos.

Es de esperarse que trabajos futuros dirijan su atención en clarificar diferencias étnicas, las cuales parecen ocurrir en este sistema enzimático, en vista de su relevancia en términos farmacológicos y epidemiológicos.

CONCLUSIONES:

1. La prueba con SMZ para determinar la velocidad de acetilación es un método que se realiza fácil y rápidamente, con poco costo y de considerable utilidad.
2. La determinación en suero fue más confiable que la hecha en orina.
3. Existe un polimorfismo genético que permite una clara separación en acetiladores rápidos y lentos.
4. Ni la edad ni el sexo tuvieron influencia en la separación de ambos fenotipos.
5. El mestizaje venezolano implica la imbricación génica pero es notorio el predominio de la influencia caucásica.

6. La aparición del alelo recesivo homocigoto que controla a los acetiladores lentos sugiere la existencia de factores ecológicos.

RECOMENDACIONES:

1. Debido a que los importantes efectos tóxicos, así como la respuesta terapéutica de las aminas aromáticas e hidrazinas son predecibles a través de la determinación de la velocidad de acetilación, basada en la prueba con SMZ. Esta es recomendable para ajustar las dosis en el tratamiento con hidrazina y la terapia incluye anti TBC con INH, entre otras.
2. Se recomienda practicar este estudio en el resto del país, incluyendo las poblaciones indígenas venezolanas cuyo aislamiento sociocultural las hace diferentes desde el punto de vista genético-ambiental.

AGRADECIMIENTO:

Queremos dejar constancia de nuestro más sincero reconocimiento a la Lic. Sonia Celis de Celis, del Laboratorio de Medicina Interna II, del Hospital "José María Vargas" de Caracas, por su valiosa colaboración prestada durante la ejecución del presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Black M., Mitchell J., Liver physiology and disease, Isoniazid-associate hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 69 (2): 289-301, 1975.
2. Bodansky, H., Durry, P. Acetylator phenotypes and type I diabetics with microvascular disease. *Diabetes* 30: 907-910, 1981.
3. Bratton, C. Marshall, K., A new coupling component for sulfanilamide determination. *J. Biol. Chem.* 128: 537-550, 1939.
4. Cartwright, R. et al. Role on n-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis. *Lancet*. 2: 842-845. 1982.
5. Cartwright, R., Ahnad, P., Rogers. H. N-acetylation phenotypes in Iraqui and British population. *Hum. Her.* 34 (2): 101-104, 1984.
6. Chapron, D., Dramer, P., Merick S. Kinetics discrimination of three sulphametazine acetylation phenotypes. *Clin. Pharmacol. Ther* 27 (1); 104-113, 1980.
7. Drayer, D., Reidemberg, M. Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. *Clinical Pharmacol. Ther.* 22(3); 251-258, 1977.
8. Dufour, A., Knight R., Harris, H. Genetics of isoniazid metabolism in Caucasian, Negro and Japanese populations, *Science* 145: 391, 1964.
9. Du Souich, P., Lalka, D. et. al. Mechanisms of nonlinear disposition kinetics of sulphametazine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 25(2); 172-183. 1979.
10. Ellard, G.A., Variations between individuals and populations in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19(5): 610-625, 1976.
11. Evans, D.A. Manley, K. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br. Med. J.* 2: 485-491, 1960.
12. Evans D. A. White, T.A. Human acetylation polymorphism. *J. Lab. Clin. Med.* 63:394-403, 1964.
13. Evans, D., Genetic variations in the acetylation of isoniazid and others drugs. *Ann New York Academy Sciences.* 151: 723-733, 1968.
14. Evans D., An improved and simplified method of detecting the acetylator phenotype. *J. Med. Genet.* 6: 405, 1969.
15. Evans, P. Survey of the human acetylator polymorphism in spontaneous disorders. *J. Med. Genetic.*, 21:243-253, 1984.
16. Eze, L., Obidoa, O. Acetylation of sulphametazine in a Nigerian population. *Biochem. Genetics.* 16 (11); 1073-1077, 1978.
17. Giardina E. Stein R. Bigger, T. The relationship between the metabolism of procainamide and sulphametazine. *Circulation* 55(2): 388-393. 1977.
18. Gibson, T., Matusik, J. et al. Acetylation of procainamide in man and its relationship to isonicotinic acid hidrazide acetylation phenotype. *Clin. Pharmacol. Ther* 17 (4): 395-399. 1975.
19. Gilman, A. et. al. The pharmacological basis of therapeutics VI Edition. New York Mc. Millan public. Co. p. 12-19, 799-801, 1106-1119, 1200-1215, 1980.
20. Glowinski, I. et al. Genetic variation in n-acetylation of carcinogenic arylamines by human and rabbit liver. *Mol. Pharmacol.* 14:940-949, 1978.
21. Hearse, D., Weber, W. Multiple N-acetyl transferase and drug metabolism, tissue, distribution, characterization, and significance of mammalian N-acetyltransferase. *Biochem. J.* 132: 519-526, 1973.
22. Hess, E. Drug related Lupus, *N. Eng. J. Med.* 318(22), 1988.
23. Jounelka, A. Pasanen, M. Mattila, M. Acetylator phenotype and the antihypertensive response to hidralazine. *Acta Med. Scand.* 197: 303-306, 1975.
24. Karim, A., Ellerfart M., Evans, D. Human acetylator polymorphism: estimate of allele frequency in Libia and details of global distribution. *J. Med. Genetic*, 18: 325-330. 1981.
25. Kukongviriyaph, V., Lulilanond, V. et al. N-acetyltransferase polymorphism in Thailand *Hum. Her.* 34(4): 246, 1984.
26. Ladero, J., Fernández, M. Hepatic acetylator polymorphism in breast cancer patients. *Oncology* 44 (6): 341-344, 1987.
27. Maynard, S. Penrose L., Smith, C. *Mathematical Tables for research workers in human genetics.* London. A. Churchill LTD. p. 1-2, 16-17, 1961.
28. Melo, E., Melo, M. Índice de acetilacao e monitoragem da terapeutica com hidralazina, isoniazida, sulfonamidas e sulfonas. *Rev. Bras. Pat. Clin.* 17 (5): 167-171, 1981.
29. Proyecto Venezuela. Análisis inmunogenético de la población venezolana. Julio 1989. Fundacredesa: Dr. Hernán Méndez Castellano y Dra. Mercedes López Contreras.

30. Mitchell Jr. et. al. Metabolic activation of drugs, toxic substances. *Gastroenterology* 68: 392, 1975.
31. Mitchell, J. et. al. Isoniazid liver injury: Clinical spectrum pathology. *Ann., Intern. Med.* 84: 181-92, 1976.
32. Mommsen, S., Aagard, J. Susceptibility in urinary bladder cancer; Acetyltransferase phenotypes. *Cancer Letters*. 32(2): 199-205, 1986.
33. Nachi Ch. Polymorphic acetylation of sulphametazine in a Zimbabwe Population. *J. Med. Genetic*, 25: 29-31, 1988.
34. Olson, W., Mitchell, J. Weber, W., Dose dependent changes in sulfametazine kinetics in rapid and slow isoniazid acetylators. *Clin. Pharmacol. Ther.* 23(2): 204-11, 1978.
35. Pacifici, G., Bencini, C., Rane, A. Acetyltransferase in humans: Development and tissue distribution. *Pharmacology* 32 (5): 283-291, 1986.
36. Peters, J. H., Gordon, G. Karat A. Polymorphic acetylation of the antibacterials, sulfamethazine and dapsone, in South Indian subjects. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 24: 641-648, 1975.
37. Philip, P. Rogers, H. et. al. Acetylators status and its significance to breast cancer and other diseases of the breast. *Eur. J. Cancer Clin Oncol.* 23(11): 1703, 1987.
38. Rao, K. Mitchinson D., Nair N. Sulfadimidine acetylator tests for classification of patients as slow or rapid inactivators of isoniazid, *Br. Med. J.* 3: 495-497, 1970.
39. Reidemberg, M., Drayer D. et. al. Polymorphic acetylation of procainamide in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17 (6): 722-730, 1975.
40. Sardas, S. Karakaya. A. Determination of the acetylator phenotype in a Turkish population. *Clin. Genetic.* 29 (2): 185-186, 1986.
41. Shroeder, H., Evans. D. The polymorphic acetylation of sulfapiridine in man. *J. Med. Genetic.* 9:168, 1972.
42. Sunhara, S. Urano M., Ogawa. M., Genetical and Geographic studies on isoniazid inactivation. *Science* 134: 1530-1532, 1961.
43. Vree. T., O'Reilly, W., et. al. Determination of the acetylator phenotype and pharmacokinetics of sulphonamides in man. *Clinical Pharmacokinetics* 5: 274-294, 1980.
44. Weber, W. Hein D., Acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol. REv* 37(1): 26-79, 1985.
45. Welpton, R., Watkins, G. Curry S. Bratton-Marshall and liquid chromatographic methods. Compared for determination of sulfametazine acetylators status. *Clin. Chem.* 27 (11): 1911-1914, 1981.



Amigo Bioanalista:

¿Tiene Ud. un fotómetro capaz de leer a las siguientes longitudes de onda: 400-410 nm y 470-510 nm?

Si es así, Ud. puede montar en su laboratorio pruebas como T3, T4, Tiroide Uptake, TSH, LH, FSH, Prolactina, Digoxina, Digitoxina, Teofilina, Fenitoina, Fenobarbital, Cortisol, Estriol, IgE,...sin necesidad de adquirir un costoso contador Gamma y sin tener que manipular reactivos radioactivos. Tampoco tendrá problemas con el vencimiento de los reactivos ya que éstos vienen listos para su uso y el vencimiento es el indicado en la etiqueta de la caja (8 - 12 meses).

¿Le interesa?...Llámenos y le daremos una explicación más detallada.

Teléfonos: (02) 239.13.48 - 34.27.68
35.87.00 - Fax: (02) 239.13.92

**Orientación Clínica y Diagnóstica
...Siempre algo más.**



ULTRALAB, C.A.

Felicita cordialmente a la
**Sociedad Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas**

*por el nacimiento
de su Publicación Científica,
por cuyo éxito y continuidad
expresa sus mejores deseos*

ULTRALAB:
Reactivos venezolanos
que merecen su confianza