

## Farmacogenética aplicada al tratamiento de la leucemia linfoide aguda

### Pharmacogenetics applied to the treatment of acute lymphoid leukemia

MSc. Yalena Prado Vizcaíno,<sup>I</sup> Dr. Alberto Arencibia Núñez,<sup>II</sup> Dra. María de los A. Vizcaíno Londian,<sup>III</sup> Dr. Carlos Manuel Abeledo García,<sup>I</sup> Dra. C. Idania Rodeiro Guerra<sup>IV</sup>

<sup>I</sup> Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Centro de Bioproductos Marinos. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Las enzimas de biotransformación y eliminación de los fármacos en pacientes con leucemia linfoide aguda tienen una acción determinante en el efecto terapéutico de los medicamentos antineoplásicos. La presencia y actividad de estos complejos enzimáticos está codificada genéticamente y sujeta a variaciones alélicas, cuyas frecuencias son variables en las diferentes poblaciones humanas. Este polimorfismo genético influye sobre la efectividad terapéutica de los medicamentos y condiciona la carencia de toxicidad o presencia de esta, que en ocasiones puede ser fatal. Las enzimas tiopurin-metil-transferasa, metilén-tetrahidrofolato-reductasa y glutatión-transferasa son sistemas detoxificadores de algunos de los quimioterápicos empleados en el tratamiento de la leucemia linfoide aguda. En este trabajo se revisan las características genéticas de estas enzimas, la frecuencia de sus polimorfismos y las implicaciones clínicas de su expresión. De igual modo se discute la importancia y los beneficios del genotipaje previo al inicio del tratamiento, con el fin de modificar las dosis de los medicamentos para optimizar su efecto terapéutico y disminuir su toxicidad. La farmacogenética constituye un área de creciente interés que ha tenido un desarrollo considerable en los últimos años, su conocimiento e implementación nos colocará en el camino de la medicina personalizada.

**Palabras clave:** farmacogenética, polimorfismo genético, leucemia linfoide aguda, tiopurin-metil-transferasa, metilén-tetrahidrofolato-reductasa, glutatión-transferasa.

---

## ABSTRACT

The biotransformation and elimination enzymes of drugs in patients suffering from acute lymphoid leukemia play a decisive role on the therapeutic effect of anti-neoplastic drugs. The presence and activity of these enzymatic complexes are genetically coded and subjected to allele variations, the frequency of which is variable in the different human populations. This genetic polymorphism has an impact on the therapeutic effectiveness of drugs and determines the lack or the existence of toxicity that may sometimes become lethal. The enzymes called thiopurine-methyltransferase, methylen-tetrahydrofolate-reductase and glutathione-transferase are detoxifying systems of some of the chemotherapeutic drugs that are used for the treatment of acute lymphoid leukemia. This paper reviewed the genetic characteristics of the enzymes, the frequency of polymorphisms and the clinical implications of their expression. Similarly, the importance and the benefits of genotyping before the treatment were discussed in order to change the drug doses to maximize the therapeutic effect and reduce toxicity. Pharmacogenetics has experienced great development in the last few years and draws growing interest; the knowledge about and the implementation of this discipline will take us to the customized medicine.

**Key words:** pharmacogenetics, genetic polymorphism, acute lymphoid leukemia, thiopurine-methyltransferase, methylen-tetrahydrofolate-reductase, glutathione-transferase.

---

## INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas constituyen la neoplasia más frecuente en las edades pediátricas, entre las que representan el 30 %, y su incidencia anual es de 2 a 3 casos por 100 000 habitantes. Las leucemias agudas de origen linfocítico son 3-4 veces más frecuentes que las mieloides.<sup>1,2</sup>

A pesar de los avances terapéuticos alcanzados, entre 20 y 30 % de los niños con leucemia linfocítica aguda (LLA) fallecen por causas relacionadas con la enfermedad o su tratamiento. El éxito del tratamiento depende de múltiples factores que incluyen rasgos biológicos y genéticos en las células tumorales en el momento del diagnóstico, características del paciente y lo más importante, de la respuesta terapéutica.<sup>3</sup>

Numerosos estudios han demostrado que existe gran variabilidad entre pacientes, tanto en el efecto terapéutico, como en la toxicidad de los fármacos utilizados en el tratamiento de la LLA. Además, las células tumorales tienen la habilidad de incorporar rápidos cambios fenotípicos que las hacen resistentes a una gran diversidad de fármacos estructuralmente diferentes. Por tanto, el fracaso terapéutico puede deberse a la resistencia intrínseca de las células leucémicas o a una reducida exposición a la droga por biotransformación acelerada en los sistemas enzimáticos del paciente.<sup>4</sup>

La intensidad del tratamiento en los pacientes con LLA varía de acuerdo con diferentes características identificables en el momento del diagnóstico. No obstante, aunque la mayoría de los niños alcanzan la curación, los efectos colaterales a mediano y largo plazo de la quimioterapia anticancerosa, ocasionan alteraciones que comprometen su calidad de vida. Además, la toxicidad aguda que provocan los

---

tratamientos intensivos puede cobrar la vida del paciente o retrasar la continuidad del tratamiento planificado, lo que aumenta el riesgo de recaídas.<sup>1</sup>

Estas particularidades convierten a la LLA en el niño en una enfermedad apropiada para afrontar su tratamiento mediante un enfoque individualizado, con la incorporación de la farmacogenética a los factores pronósticos tradicionales, para ajustar el tratamiento a los requerimientos de cada paciente.

## **POLIMORFISMO GENÉTICO**

Se denomina polimorfismo a las variantes alélicas que se presentan con una frecuencia mayor que 1 %. Los polimorfismos de nucleótidos aislados (SNPs, del inglés *single nucleotide polymorphism*) constituyen más de 90 % de las variaciones en el genoma humano. Las modificaciones restantes se producen por inserciones, deleciones, duplicaciones repetidas y microsatélites.<sup>4</sup>

Las enzimas polimórficas involucradas en el metabolismo de la quimioterapia del cáncer participan en las reacciones siguientes:<sup>4,5</sup>

- *Reacciones de biotransformación de fase I*, que provocan oxidación, reducción e hidrólisis. Son catalizadas sobre todo por el sistema enzimático citocromo P450 que producen metabolitos biológicamente activos. Se ha identificado el polimorfismo de varias isoenzimas de este citocromo implicadas en el metabolismo de la ciclofosfamida y la prednisona.

- *Reacciones de biotransformación de fase II*, en las que se conjugan moléculas activas con moléculas endógenas pequeñas. En este paso metabólico se han descrito polimorfismos genéticos de gran relevancia clínica para las enzimas tiopurina S metiltransferasa (TPMT), glutatión S transferasa (GST), metilén tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y N-acetil transferasa. Mediante estas reacciones se inactiva una gran variedad de quimioterápicos, fundamentalmente del grupo de antimetabolitos.

- *Reacciones de biotransformación de fase III*, que intervienen en los procesos de transporte al medio intracelular o extracelular de los metabolitos activos de los fármacos. La sobreexpresión de esta familia de proteínas transportadoras confiere resistencia a un amplio espectro de quimioterápicos, entre los que se encuentran las antraciclinas y los alcaloides de la vinca.

En esta revisión se hace énfasis en las variantes polimórficas de las enzimas que participan en las reacciones de biotransformación de fase II, por ser las más implicadas en el metabolismo de los citostáticos utilizados en el tratamiento de la LLA.

Existe una diferencia marcada, tanto cuantitativa como cualitativa, en la expresión de las enzimas de biotransformación de fase II en una misma especie. En los humanos, la variabilidad se observa entre las poblaciones asentadas en las diferentes regiones del planeta.<sup>5</sup> Se puede expresar como un déficit en la expresión, una sobreexpresión o la expresión defectuosa del gen correspondiente y acapara la atención de la comunidad científica por su importancia en la práctica clínica.<sup>6</sup>

## Polimorfismo de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)

La TPMT es una enzima citoplasmática, que se encuentra en organismos procariontes y eucariontes. Se describió originalmente en el riñón e hígado de ratas y después se demostró su presencia en la mayoría de los tejidos humanos. La TPMT humana tiene una masa molecular de 28 kDa y se compone de 245 aminoácidos. Cataliza la S-metilación de fármacos tiopurínicos, como 6-mercaptopurina (6-MP), 6-tioguanina y azatioprina.<sup>6-8</sup>

Actualmente se conocen 23 polimorfismos y la mayoría se localizan en los exones 5, 7 o 10. La forma salvaje (en inglés, *wild type*) se conoce como TPMT\*1. La mayoría de los polimorfismos de nucleótidos aislados que se conocen para la TPMT son funcionales, ya sea a través de la sustitución de aminoácidos (TPMT\*2, \*3A, \*3B, \*3C, \*5, \*7 y \*8); la formación de un codón de terminación prematuro (TPMT\*3D); o por la destrucción de un sitio de unión (TPMT\*4).<sup>7-10</sup>

Se ha identificado un grupo de polimorfismos de TPMT que no alteran la estructura y función de la proteína al localizarse en los intrones (regiones no codificadas), así como mutaciones en los exones 3, 5 y 12, que no cambian los aminoácidos codificados.<sup>7</sup>

Existen 3 variantes alélicas principales bien caracterizadas (TPMT\*2, TPMT\*3A, TPMT\*3C) en todas las poblaciones humanas estudiadas hasta la fecha y hay grandes diferencias en las frecuencias alélicas que muestran los distintos grupos étnicos.<sup>7-10</sup>

La TPMT\*2 contiene una mutación que permite la sustitución del anillo rígido de prolina por un residuo más flexible de alanina (Ala80Pro). Como consecuencia, cambia la estructura terciaria de la proteína, lo que produce su inestabilidad y disminución de su actividad catalítica.<sup>9,10</sup> La variante, TPMT\*3A contiene 2 polimorfismos de transición, uno en el exón 7 y el otro en el exón 10, lo que conduce a la sustitución de 2 aminoácidos.<sup>7</sup> Por otro lado, la variante TPMT\*3C tiene solamente un cambio en el exón 10.<sup>10</sup>

La actividad enzimática de TPMT presenta una distribución trimodal. Aproximadamente 90 % de los individuos tienen actividad normal; 10 % tienen actividad moderada (individuos heterocigóticos para la mutación); mientras que 0,3 % de los sujetos tienen una actividad nula al presentar 2 alelos no funcionales. Diversos estudios clínicos con 6-MP y el inmunosupresor azatioprina han establecido una relación inversa entre la actividad de TPMT y la acumulación de metabolitos activos en los eritrocitos.<sup>11-13</sup>

Los pacientes con LLA que presentan déficit total de la actividad enzimática de TPMT tienen un riesgo notable de presentar toxicidad hematológica severa. De hecho, estos pacientes solo toleran las dosis recomendadas de tiopurinas 7 % de las semanas de tratamiento, mientras los pacientes con actividad enzimática normal lo toleran 84 % del tiempo.<sup>9</sup>

El tratamiento con 6-MP en pacientes con genotipo mutado, homocigótico o heterocigótico, ha provocado neutropenias severas y prolongadas con infecciones graves.<sup>9</sup> La deficiencia de TPMT en niños con LLA también está asociada con la aparición de segundas neoplasias, particularmente tumores cerebrales y leucemias mieloides secundarias a inhibidores de la topoisomerasa II.<sup>10</sup>

Estudios farmacogenéticos realizados en México con 108 donantes sanos y 39 pacientes con LLA, mostraron una frecuencia de polimorfismo de alelos funcionales

de 17,6 %, más frecuente resultó la \*3A (4,4 %), seguida por \*3B (1,7 %), \*3C (1,7 %), y \*2 (1,0 %). En los 39 pacientes estudiados, 10 presentaron polimorfismo funcional y de ellos, la mitad desarrolló toxicidad hematológica al ser tratados con tiopurínicos; 4 de forma ligera, mientras que 1 presentó pancitopenia que requirió ingreso hospitalario.<sup>11</sup>

Un estudio realizado en Asia con 600 donantes sanos y 100 niños con LLA procedentes de China, Malasia e India, concluyó que la variante más común es la \*3C. La variante \*3A fue encontrada solo en la población india con una frecuencia alélica baja: 0,5 %. En el grupo con LLA, 3 pacientes fueron heterocigóticos a la variante \*3A y se encontró aumento de la sensibilidad durante el tratamiento de mantenimiento con 6-MP. Además, 4 pacientes resultaron heterocigóticos a la variante \*3C, con toxicidad atribuible a la 6-MP en uno de ellos.<sup>12</sup>

En otro estudio realizado en la población española con 138 donantes de sangre, se detectaron 13 individuos heterocigóticos para un alelo TPMT mutado (\*3A, \*3B, \*3C); un homocigótico para el alelo \*3B; y un caso doble heterocigótico (\*3A/\*3B). El alelo mutante de mayor prevalencia fue el \*3A (5,8 %). En la población de origen vasco compuesta por 51 individuos, se encontraron 3 portadores del alelo \*3A y un sujeto heterocigoto para el alelo \*3B. El estudio genotípico de la población gitana (n= 95) mostró un individuo con un alelo \*3A y otros 3 heterocigóticos compuestos \*3A/\*3B, mientras que el resto (95,8 %) presentó un genotipo normal.<sup>13</sup>

Estas evidencias justifican la recomendación de conocer el genotipo de la TPMT en niños con LLA previo a la administración de los fármacos tiopurínicos, porque ello se manifestaría en beneficios clínicos evidentes con un tratamiento más eficiente y una menor toxicidad.<sup>8,9</sup>

### **Polimorfismo de la enzima metilén tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)**

La MTHFR es una enzima clave en el metabolismo del ácido fólico, al regular la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Cataliza la reducción de 5,10 metilén tetrahidrofolato a 5 metil tetrahidrofolato, forma en que circula el folato endógeno, que es un donador de grupo metilo necesario para la conversión de homocisteína a metionina durante la síntesis de proteínas. Esta enzima mantiene los niveles normales de folato reducido y homocisteína, y su deficiencia produce enfermedades neurológicas y vasculares.<sup>5,14-16</sup>

El gen de la MTHFR tiene 2 alelos polimórficos bien estudiados, el primero provocado por una mutación en la posición C677T y el segundo en A1298C, lo que deriva en proteínas con actividad enzimática disminuida. El alelo C677T es el más común, provoca la sustitución de alanina por valina y genera una variante que es termolábil *in vitro*. Este polimorfismo altera la distribución de folatos intracelulares y favorece la retención del folato destinado para la síntesis de purinas y pirimidinas. Se presenta aproximadamente en 40 % de la población americana de forma heterocigótica y en 10 % de forma homocigótica, con una actividad enzimática de 30 % en comparación con el alelo salvaje.<sup>5</sup>

El alelo A1298C provoca una disminución de la actividad enzimática MTHFR del 60 % respecto al alelo salvaje.<sup>5</sup> Los individuos doble heterocigotos (C677T/A1298C) experimentan una pérdida de actividad entre 40 y 50 %. La disminución de la actividad MTHFR aumenta la concentración de homocisteína plasmática y reduce la metilación del ADN en pacientes con cáncer.<sup>15</sup>

El metotrexate (MTX) es un antimetabolito que actúa sobre el ciclo celular inhibiendo la MTHFR; por tanto, los pacientes con actividad endógena baja tienen mayor riesgo de padecer toxicidad mucosa y hematológica inducida por MTX.<sup>5</sup>

El polimorfismo de la enzima MTHFR ha sido implicado en la respuesta al tratamiento con MTX. Se ha reportado que los pacientes con LLA que presentan haplotipos mutados tienen menor supervivencia libre de eventos; y que este efecto es más acentuado cuando se asocia con incremento de los niveles timidilato sintetasa.<sup>15</sup> Estos hallazgos han sido confirmados por otros investigadores que encontraron mayor riesgo de recaídas en los pacientes con la variante C677T, así como mayor frecuencia de toxicidad hematológica y hepática durante la consolidación y el mantenimiento.<sup>16</sup>

Un ejemplo de la aplicación directa de la farmacogenética en la clínica es el reporte de caso de un niño con LLA de fenotipo T que, tras la segunda administración de MTX en dosis altas (5 g/m<sup>2</sup>), presentó insuficiencia renal y neutropenia prolongada. En el estudio molecular del gen MTHFR se observó que este paciente era doble heterocigoto para los polimorfismos C677T y A1298C. Posteriormente este paciente recibió 2 administraciones adicionales de MTX en una dosis de 3 g/m<sup>2</sup>, sin presentar toxicidad.<sup>17</sup>

### **Polimorfismo de la enzima glutatión S-transferasa (GST)**

La enzima GST cataliza la conjugación con glutatión de mutágenos, carcinógenos, contaminantes ambientales, fármacos y algunos compuestos endógenos. Además, participa en la protección de la célula contra el estrés oxidativo. Es una enzima altamente polimórfica, lo que se ha asociado con el riesgo de toxicidad y la eficacia de la terapia del cáncer. En la superfamilia de genes GST se han descrito varios polimorfismos asociados a una actividad disminuida (GSTM1, GSTM3, GSTM4, GSTP1, GSTT1 y GSTZ1).<sup>4</sup>

Se ha demostrado que varios citostáticos empleados en el tratamiento de la LLA o sus metabolitos, son sustratos de la enzima GST. Los más importantes son la ciclofosfamida y las antraciclinas, aunque también se incluyen los esteroides y el etopósido.<sup>18,19</sup>

El polimorfismo más importante de esta enzima es la GSTM1, producida por una deleción parcial que conlleva a una pérdida total de actividad enzimática. La frecuencia de este polimorfismo es de 50 % en caucásicos pero puede llegar hasta más de 60 % en otras poblaciones.<sup>4, 5</sup> La GSTT1 también presenta una mutación asociada a ausencia de actividad enzimática con una frecuencia menor en caucásicos (20 %). Este genotipo está asociado a una respuesta favorable a la prednisona en niños con LLA.<sup>18</sup>

Los pacientes homocigóticos para la variante GSTP1 tienen mejor pronóstico con una reducida incidencia de recaída meníngea. El polimorfismo GSTP1 es relativamente frecuente en afroamericanos y está asociado con un alto aclaramiento de etopósido en pacientes tratados con esteroides.<sup>18</sup>

Los pacientes con LLA de alto riesgo que presentan al menos un alelo con la variante GSTM1, tienen mayor riesgo de recaída hematológica que aumenta cuando se asocia a genotipos que provocan una alta expresión de la enzima timidilato sintasa.<sup>19</sup>

Estas evidencias se confirmaron con un estudio multicéntrico alemán que demostró la relación directa entre el polimorfismo de la enzima GST y el riesgo de recaída. En este grupo, la ausencia de los polimorfismos GST1 y GSTM1 tuvo un impacto positivo sobre la supervivencia libre de recaídas.<sup>20</sup>

## Impacto de la farmacogenética

Los descubrimientos realizados sobre el genoma humano y los avances obtenidos en el campo de la terapia génica, han impulsado el desarrollo de la farmacogenética. Esta ciencia resulta de gran interés a nivel mundial por la importancia que reviste en la definición de las dosis a utilizar para el tratamiento de numerosas enfermedades.<sup>4</sup>

El tratamiento de las enfermedades neoplásicas es uno de los centros de atención de la comunidad internacional, debido a la estrecha ventana terapéutica de los quimioterápicos. La determinación del perfil genético del individuo antes de exponerse a determinados medicamentos permite predecir la respuesta al tratamiento. De este modo se puede potenciar el efecto antitumoral sin aumentar la toxicidad.<sup>17</sup>

El polimorfismo de la enzima TPMT es el modelo de la farmacogenética aplicada, porque transcurre desde la genética molecular hasta el diagnóstico clínico, para individualizar las dosis de los fármacos metabolizados por esta enzima. Por ello, grupos de investigaciones europeos plantean que la determinación del genotipo TPMT es costo-efectiva, porque los gastos en hospitalización y tratamiento de soporte, tras la mielosupresión que ocurre en los pacientes con alelos mutados, superan de modo considerable el costo de estas determinaciones genéticas.<sup>9</sup>

El polimorfismo genético de las enzimas involucradas en el metabolismo de los medicamentos empleados en el tratamiento de la LLA tiene un impacto significativo en el control de la enfermedad y en la toxicidad medicamentosa. La comprensión de las bases moleculares de estos fenómenos, así como los determinantes genéticos que pueden influir en sus respuestas farmacológicas, permitirá optimizar su uso. Este novedoso concepto, conocido en la actualidad como medicina personalizada, no es más que administrar a cada individuo el medicamento indicado, en las dosis adecuadas para salvaguardar su eficacia y seguridad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. Williams Hematology, 6ta ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1141-61.
2. Vergara B, Cedré T, Martínez L, López C, González F, Pich V. Supervivencia y calidad de vida de pacientes con leucemia linfocítica aguda. Resultados del hospital Pediátrico "José Luis Miranda". Rev Cubana Ped. 2005;77(3). Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/volumen77\\_3\\_05](http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/volumen77_3_05)
3. Silverman LB, Sallan SE. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors and treatment. Curr Opin Hematol. 2003;10(4):290-6.
4. Rocha JC, Cheng C, Liu W. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2005;105(12):4752-8.
5. Wall AM, Rubnitz G. Pharmacogenomic effects on therapy for acute lymphoblastic leukemia in children. Pharmacogenetics J. 2003;3(3):128-35.
6. Garat A, Cauffiez C, Renault N. Characterization of novel defective thiopurine S-methyltransferase allelic variants. Biochem Pharmacol. 2008;76(3):405-15.
7. Ujiie S, Sasaki T, Mizugaki M. Functional characterization of 23 allelic variants of thiopurine S-methyltransferase gene (TPMT\*2-\*24). Pharmacogenetic Genomics. 2008;18(10):887-93.

8. Krynetski E, Evans WE. Drug methylation in cancer therapy; lessons from the TPMT polymorphism. *Oncogene*. 2003;22(47):7403-13.
9. Evans WE. Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy. *Ther Drug Monit*. 2004;26(2):186-91.
10. Undqvist M, Haglund S, Almer S, Peterson C, Taipalensu J, Hertervig E, et al. Identification of two novel sequence variants affecting thiopurine methyltransferase enzyme activity. *Pharmacogenetics*. 2004;14(4):261-5.
11. Taja Chayeb L. Thiopurine S-methyltransferase gene (TMPT) polymorphisms in a Mexican population of healthy individuals and leukemic patients. *Med Oncol*. 2008;25(1):56-62.
12. Kham SK, Tan PL. Thiopurine methyltransferase polymorphisms in a multiracial asian population and children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(5):353-9.
13. Corominas H, Domenech M, del Río E, Gich I, Domingo P, Baiget M. Frequency of thiopurine S-methyltransferase alleles in different ethnic groups living in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(11):410-2.
14. Krajcinovic M, Lemieux-Blanchard E, Chiasson S, Primeau M, Costea I, Moghrabi A. Role of polymorphisms in MTHFR and MTHFD1 genes in the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2004;4(1):66-72.
15. Costea I, Moghrabi A, Laverdiere C, Graziani A, Krajcinovic M: Folate cycle gene variants and chemotherapy toxicity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2006;91(8):1113-6.
16. Badell II. Aplicación de la farmacogenética a la individualización terapéutica en la leucemia linfoblástica aguda: presentación de un caso clínico. *An Ped*. 2006;66(4):437-8.
17. Rocha JC. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;105(12):4752-58.
18. Kishi S, Yang W, Boureau B. Effects of prednisone and genetic polymorphisms on etoposide disposition in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2004;103(1):67-72.
19. Stanulla M, Schrappe M, Brechlin AM, Zimmermann M, Welte K. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Blood*. 2000;95(4):1222-8.
20. Stanulla M, Schaffeier E, Arens S. GSTP1 and MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2005;81(1):39-44.

Recibido: 11 de noviembre de 2010.

Aprobado: 25 de marzo de 2011.

*Yalena Prado Vizcaíno*. Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera", municipio Boyeros, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [maryviz@infomed.sld.cu](mailto:maryviz@infomed.sld.cu)

---