

# APLICACION PRÁCTICA DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA OPTIMIZACION DE LOS TRATAMIENTOS

## INDICE

### 1 .CONCEPTO DE FARMACOGENÉTICA

#### 1.1 Biomarcadores genéticos

### 2. POLIMORFISMOS QUE AFECTAN A LA RESPUESTA DE LOS FÁRMACO

#### 2.1 Polimorfismos de enzimas metabolizadoras

#### 2.2 Polimorfismos de enzimas transportadoras de fármacos

#### 2.3 Polimorfismos en las dianas o receptores farmacológicos

### 3. NECESIDADES PARA IMPLEMENTAR LA FARMACOGENÉTICA EN EL HOSPITAL

#### 3.1 De la investigación a la clínica

#### 3.2 Puesta en marcha de una Unidad de Farmacogenética

### 4. ALGUNOS EJEMPLOS FARMACOGENÉTICOS PARA APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

#### 4.1 Farmacogenética y terapia oncológica

#### 4.2 Farmacogenética y VIH

#### 4.3 Farmacogenética y psiquiatría

#### 4.4 Farmacogenética y trasplantes

#### 4.5 Farmacogenética y terapia anticoagulante y antiagregante plaquetaria

#### 4.6 Farmacogenética y el tratamiento con estatinas

## 1- CONCEPTO FARMACOGENETICA

Es bien conocido que la respuesta a un determinado medicamento por parte de distintos enfermos con una misma patología puede ser variable y afectar tanto a la respuesta terapéutica como a los efectos adversos. Aproximadamente uno de cada tres pacientes no responde correctamente a la terapia farmacológica prescrita (Tabla 1), por otra parte los ingresos hospitalarios debidos a reacciones adversas por fármacos en España representan el 1,7%, ésta cifra es más elevada en Reino Unido (6,5%), y en Estados Unidos cada año 2,2 millones de pacientes sufren efectos adversos, aun cuando los fármacos han sido prescritos y administrados adecuadamente (1). Además, las reacciones adversas graves son la principal razón de fallo del desarrollo de un nuevo fármaco y la retirada del mercado de fármacos aprobados. Por tanto, la identificación de factores de riesgo genéticos para reacciones adversas graves, podría significar el descenso de la incidencia de reacciones adversas.

Tabla 1. Ejemplos de la tasa de eficacia de diferentes tratamientos farmacológicos

Patología	Tasa de Eficacia %
Antidepresivos tricíclicos	38 %
Betabloqueantes (asma)	40 %
Antidiabéticos orales	43 %
Aines, Inh Cox-2	50 %
Alzheimer	70 %
Antineoplásicos	75 %

Las causas de esta variabilidad interindividual pueden ser muchas, como por ejemplo: a) Las características del medicamento; b) La situación fisiológica (edad, sexo, raza, embarazo-lactancia) o patológica (insuficiencia renal o hepática, predisposición alér-

gica) del propio enfermo; c) La administración simultánea de dos o más medicamentos o d) La dieta, el alcohol, el tabaco o la exposición a los agentes contaminantes.

Sin embargo, en estos últimos años se ha observado un interés extraordinario en estudiar la influencia que pueden tener los distintos factores genéticos en la respuesta a los medicamentos, es lo que conocemos como “farmacogenética”, cuyo objetivo es poder predecir la respuesta de diferentes individuos a los medicamentos en base a su perfil genético, tanto a nivel de eficacia como de seguridad.

Fue en el año 1959 cuando Fredrich Vogel usó por primera vez el término Farmacogenética, para designar el estudio del papel que juega la variación de los genes individuales en la respuesta a los medicamentos. El término Farmacogenómica, por su parte, tiene su inicio más recientemente y su relación con la Farmacogenética no está exenta de controvertidas interpretaciones entre los investigadores de la materia. La farmacogenómica ha sido definida por el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA como «la investigación de las variaciones del ADN y del ARN relacionadas con respuesta a medicamentos»; una subcategoría de ella es la farmacogenética, definida como «la influencia de las variaciones del ADN en la respuesta a medicamentos».

Se conocen desde hace tiempo algunos ejemplos de factores genéticos que afectan a la variabilidad interindividual farmacocinética y farmacodinámica. Entre los primeros se encuentra la sensibilidad a la succinilcolina (2) en pacientes con pseudocolinesterasas séricas atípicas que prolonga la parálisis respiratoria y la toxicidad observada en pacientes con fenotipo acetilador lento en tratamiento con isoniazida (3), o la falta de respuesta clínica en acetiladores rápidos. Entre los segundos se puede citar, el desarrollo de anemia hemolítica consecuencia del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

asociado al tratamiento con determinados medicamentos como las sulfamidas, antimaláricos o AINES .

El fundamento genético de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos, hay que buscarlo en su polimorfismo genético, definido como una variación en la secuencia del ADN que se encuentra en más del 1% de los individuos de una población. Dicha variación puede ser de varios tipos:

- a) Por la simple sustitución de una base, donde un solo nucleótido (A, C, G ó T) es reemplazado por otro (single nucleotide polymorphisms: SNPs).
- b) Por inserción o delección de una base en el ADN o de un conjunto de bases, en número de cientos a miles. (deletion insertion polymorphisms: DIPs).
- c) Inserción o delección, repetidas veces, de una o más bases, constituyendo los denominados microsatélites. (short tandem repeats: STRs).

El principal marcador genético es el polimorfismo de un solo nucleótido o SNPs, son ya alrededor de cuatro millones los registrados en las bases de datos, a las que se puede acudir en consulta para su actualización, suponen alrededor de 90% de la variación genética y se encuentran dispersos por todo el genoma humano.

Con la secuenciación del genoma humano en el año 2003 y con las técnicas disponibles para su análisis, las posibilidades que se han abierto en este campo son enormes. Así, el número de fármacos a los que se puede aplicar una correlación entre una característica genotípica y su expresión fenotípica, respecto a sus efectos, ha crecido con gran rapidez, y ha contribuido a que se hable de una “medicina personalizada”.

Las enzimas metabolizadoras de fármacos y los transportadores influyen en la **farmacocinética**, mientras que las proteínas implicadas en mediar los efectos del fármaco como pueden ser los receptores, los transportadores de neurotransmisores u hormonas, o los canales iónicos de las membranas celulares contribuyen directamente a

la variabilidad interindividual en la eficacia o seguridad del fármaco (**farmacodinamia**).

Los fármacogenes asociados con la seguridad o eficacia terapéutica (Pharmacogenetics Research Network: <http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN/>) pueden clasificarse en cuatro categorías:

**Farmacocinéticos.** Relacionados con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos.

**Farmacodinámicos.** Implicados en el mecanismo de acción y efectos de los fármacos. Se incluyen los genes que codifican receptores de fármacos y proteínas funcionales involucradas en las acciones post-receptor.

**Modificadores de enfermedad.** Son genes del paciente comprometidos a la vez con una enfermedad y con una respuesta farmacológica. Por ejemplo, algunos polimorfismos de canales iónicos predisponen al paciente a arritmias cardíacas (las llamadas «canalopatías»), las cuales pueden ser precipitadas por medicamentos que prolongan el intervalo QT; en este caso la misma variante alélica predispone al paciente a enfermedad y a toxicidad farmacológica.

**Genes de procesos neoplásicos** que funcionan como marcadores de respuesta a medicamentos, como el oncogen *Her-2* del cáncer de mama.

## 1.1 BIOMARCADORES FARMACOGENÉTICOS

No se sabe cuántos genes resultan implicados a partir del momento en que un fármaco y un organismo humano se ponen en contacto, pero sí se sabe que el perfil genético del individuo permanece estable a lo largo de la vida, a diferencia de otras variables demográficas, clínicas y medioambientales influyentes en respuestas farmacológicas. El proyecto PharmGKB (The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base,

<http://www.pharmgkb.org/>) reconoce hasta ahora 284 genes asociados con procesos farmacocinéticos y 771 genes asociados a mecanismos farmacodinámicos; además el proyecto describe 41 «fármacogenes muy importantes» (VIP, por su sigla en inglés) que corresponden a los genes de particular relevancia actual en farmacogenómica. (Tabla 2)

Tabla 2 “Fármacogenes muy importantes” (VIP, por su sigla en inglés) que corresponden a los genes de particular relevancia actual en farmacogenómica. (The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base).

Gen VIP	NOMBRE DEL GEN
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
<i>ACE</i>	angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1
<i>ADH1A</i>	alcohol dehydrogenase 1A (class I), alpha polypeptide
<i>ADH1B</i>	alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide
<i>ADH1C</i>	alcohol dehydrogenase 1C (class I), gamma polypeptide
<i>ADRB1</i>	adrenergic, beta-1-, receptor
<i>ADRB2</i>	adrenergic, beta-2-, receptor, surface
<i>AHR</i>	aryl hydrocarbon receptor
<i>ALDH1A1</i>	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1
<i>ALOX5</i>	arachidonate 5-lipoxygenase
<i>BRCA1</i>	breast cancer 1, early onset
<i>COMT</i>	catechol-O-methyltransferase
<i>CYP2A6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6
<i>CYP2B6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6
<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19
<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6
<i>CYP2J2</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2
<i>CYP3A4</i>	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4
<i>CYP3A5</i>	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5
<i>DPYD</i>	dihydropyrimidine dehydrogenase
<i>DRD2</i>	dopamine receptor D2
<i>F5</i>	coagulation factor V (proaccelerin, labile factor
<i>ALOX5</i>	arachidonate 5-lipoxygenase
<i>BRCA1</i>	breast cancer 1, early onset
<i>COMT</i>	catechol-O-methyltransferase
<i>CYP2A6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6
<i>CYP2B6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6
<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19
<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6
<i>CYP2J2</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2
<i>CYP3A4</i>	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4
<i>DPYD</i>	dihydropyrimidine dehydrogenase

<i>DRD2</i>	dopamine receptor D2
<i>F5</i>	coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)
<i>GSTP1</i>	glutathione S-transferase pi 1
<i>HMGCR</i>	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase
<i>KCNH2</i>	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2
<i>KCNJ11</i>	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11
<i>MTHFR</i>	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)
<i>NQO1</i>	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1
<i>P2RY1</i>	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 1
<i>P2RY12</i>	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 12
<i>PTGIS</i>	prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase
<i>SCN5A</i>	sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit
<i>SLC19A1</i>	solute carrier family 19 (folate transporter), member 1
<i>SLCO1B1</i>	solute carrier organic anion transporter family, member 1B1
<i>SULT1A1</i>	sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1
<i>TPMT</i>	thiopurine S-methyltransferase
<i>TYMS</i>	thymidylate synthetase
<i>UGT1A1</i>	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1
<i>VDR</i>	vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor
<i>VKORC1</i>	vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1

Algunos biomarcadores de este tipo ya han sido aprobados por la FDA y EMEA en la categoría de biomarcadores validados que exigen cambio en la ficha técnica del medicamento ([http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic\\_biomarkers\\_table.htm](http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm)).

(Tabla 3)

Tabla 3. Algunas parejas fármaco/biomarcador genético que incluye la FDA

<b>Fármaco</b>	<b>Biomarcador genético</b>
<b>Warfarina</b>	CYP2C9/VKORC1
<b>Carbamazepina</b>	HLA-B*1502
<b>Abacavir</b>	HLC-B*5701
<b>Panitumumab</b>	Mutación en KRAS
<b>Irinotecan</b>	UGT1A1

<b>Erlotinib</b>	Expresión de EGFR
<b>Cetuximab</b>	Expresión de EGFR
<b>Trastuzumab</b>	Sobreexpresión de Her2/neu
<b>Azatioprina</b>	TPMT
<b>Imatinib</b>	Expresión c-kit
<b>Clopidrogel</b>	CYP2C19

A continuación revisaremos los biomarcadores genéticos más relevantes que afectan en la respuesta a fármacos

## **2- PRINCIPALES POLIMORFISMOS GENETICOS QUE AFECTAN A LA RESPUESTA A FARMACOS**

Los principales polimorfismos conocidos afectan tanto a las enzimas involucradas en la activación y/o detoxificación de medicamentos, como a los que afectan a determinadas dianas moleculares.

### **2.1 POLIMORFISMOS DE ENZIMAS METABOLIZADORAS:**

Los fármacos son transformados y eliminados del organismo bien por excreción sin modificación alguna del mismo, o bien tras un proceso previo de biotransformación, con la formación de metabolitos, que podrán ser activos o inactivos.

Este proceso se puede producir en diferentes localizaciones como: hígado, intestino, pulmones, riñón, cerebro, plasma o piel.

Las reacciones involucradas en el metabolismo de los fármacos, son reacciones de fase I y reacciones de fase II. Las reacciones fase I consisten en procesos de oxidación (reacción metabólica más importante), reducción e hidrólisis.



Las enzimas encargadas de la **metabolización de fármacos (fase 1)** contribuyen de manera notable a la variabilidad observada en la respuesta farmacológica.

Los ejemplos más frecuentes de mutaciones de enzimas responsables del metabolismo de fármacos se encuentran en las enzimas de la familia del citocromo P 450 de las cuales se han caracterizadas cientos diferentes y que constituyen una superfamilia genética. Se han descrito al menos 18 familias y 44 subfamilias CYP-450 metabolizadoras de xenobióticos, de las cuales sólo las familias CYP1, CYP2 y CYP3 parecen tener importancia en el metabolismo de cerca de 80% de los fármacos comercializados, antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos y antihipertensivos. La mayor contribución la hacen las isoenzimas CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8 y CYP2B6.(4)

Las enzimas de una misma familia (designadas por un número arábigo: CYP1, CYP2, CYP3) tienen una homología en la secuencia de aminoácidos no menor de 40%; cada familia se divide en subfamilias (designadas por una letra: CYP1A, CYP2D, CYP3A) con una homología mayor de 77% en su secuencia de aminoácidos. Cada enzima específica se designa por un segundo número arábigo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4. Cuando se hace referencia al gen que codifica la enzima se emplea la misma nominación, pero en letra itálica o *cursiva*: *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP3A4*. Cada una de las variantes o alelos del mismo gen se representa con un tercer número arábigo, separado del correspondiente gen por un asterisco; por ejemplo, los alelos *CYP2D6*\*3 y *CYP2D6*\*4.

En casi todos los genes que codifican éstos enzimas se han observado polimorfismos genéticos que dan origen a los distintos fenotipos hallados en la población: la mayoría de los individuos tiene actividad enzimática normal y se clasifica en el fenotipo «metabolizador eficiente» (EM), algunas personas pueden heredar variantes alélicas que

codifican enzimas con actividad catalítica deficiente o nula (fenotipo «metabolizador pobre o lento», PM); en casos puntuales también se encuentran individuos con mutaciones o varias copias funcionales de un gen, capaces de expresar isoenzimas muy activas o cantidades excesivas de enzima (fenotipo «metabolizador ultrarrápido », UM) y por último los considerados como «metabolizadores intermedios» (IM) (5).

Las consecuencias para los individuos portadores de estos polimorfismos genéticos podrán ir, desde la ausencia de actividad farmacológica del fármaco administrado, hasta la toxicidad severa del mismo.

A continuación revisaremos la importancia clínica de las principales isoenzimas :

**CYP 1A2.** Si bien esta enzima metaboliza un número menor de fármacos que otras subfamilias del CYP-450, es en el campo de los fármacos psicoactivos, que generalmente presentan un margen terapéutico pequeño, donde esta enzima adquiere una especial relevancia, ya sea porque muchos de estos fármacos se metabolizan por CYP1A2 o bien porque sean potentes inhibidores de la enzima. Estos sustratos incluyen entre otros, amitriptilina, cafeína, imipramina, fluvoxamina, clozapina u olanzapina (6).

De hecho, el grado de actividad de esta enzima, se ha asociado a la aparición de efectos tóxicos por la ingestión de cafeína. Esta ingesta de cafeína se ha sugerido que debe ser controlada en terapias con otros sustratos de la enzima para evitar interacciones farmacológicas que pueden tener efectos secundarios graves, por ejemplo en el tratamiento con clozapina. Recientemente se ha apuntado que la monitorización de los niveles plasmáticos de este fármaco junto a la realización de un test de cafeína para determinar la actividad enzimática 1A2 pueden ser herramientas muy útiles a la hora de evitar efectos adversos o fallos terapéuticos en pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina u olanzapina.

Hasta la fecha, más de 15 alelos y una serie de subvariantes del gen *CYP1A2* han sido identificados y algunos de ellos han sido asociados con la eliminación del fármaco y la alteración de respuesta y la susceptibilidad a enfermedades.

No existen alelos inactivos y la variante más característica identificada hasta ahora (*CYP1A2\*1F*) parece provocar un aumento en la inducibilidad de la enzima (7).

El descubrimiento de variantes alélicas nuevas de este gen, unido a su papel en el metabolismo de psicofármacos como los nuevos antipsicóticos, hacen que *CYP1A2* esté siendo objeto de una mayor atención y que el conocimiento previo de su actividad pueda utilizarse como una herramienta útil a la hora de elegir regímenes de dosificación adecuados.

**CYP 2C9.** La enzima se expresa abundantemente en el hígado, es genéticamente polimórfica y metaboliza algunos medicamentos con estrecho margen terapéutico. Los alelos \*2 y \*3 son los más estudiados y se relacionan con disminución de hasta 90% de la actividad de la enzima. Por ejemplo en metabolizadores lentos hay mayor incidencia de hipoglicemia por hipoglucemiantes orales, de gastropatía por AINEs y de sangrado por warfarina y acenocumarol. La warfarina, sustrato de la enzima puede provocar hemorragias en individuos con una enzima *CYP2C9* defectuosa.(8)

También se ha descrito un caso de toxicidad seria con fenitoína, con síntomas de confusión mental y pérdida de memoria, en un paciente con una variante alélica no funcional de *CYP2C9* (9).

**CYP 2C19.** De los cuatro genes de la subfamilia *CYP2C*, el gen de la isoenzima *2C19* fue el primero en el que se identificaron alelos nulos asociados con el fenotipo «metabolizador lento». Ha sido objeto de amplia investigación farmacogenética no sólo por tener entre sus sustratos agentes tan importantes como los inhibidores de la bomba

de protones (IBP), el antiagregante plaquetario clopidogrel y algunos antidepresivos de primera línea, sino porque existen grandes diferencias en las frecuencias de «metabolizadores lentos» entre los grupos étnicos como ya veremos más adelante. Estudiado el polimorfismo del CYP2C19 se ha comprobado que además del que se denomina normal o salvaje *CYP2C19\*1*, se encuentran otros dos alelos mutados, el *CYP2C19\*2* y el *CYP2C19\*3*, por lo que los individuos se distribuirán en PM o en EM. Los individuos pertenecientes al fenotipo EM metabolizan los IBP a una velocidad tal que requieren dosis hasta cuatro veces mayores que los individuos con fenotipo PM, para alcanzar concentraciones séricas y efectos similares del fármaco (10); los individuos con el fenotipo PM tienen menor efecto antiplaquetario con clopidogrel, ya que éste es un profármaco que debe ser activado por esta enzima y el metabolito activo es el principal implicado en su actividad antiagregante. La falta de efectividad en estos pacientes podría ser más acusada si se usan fármacos como los IBP, que compiten en su metabolismo al utilizar la misma vía metabólica del CYP2C19 (11).

**CYP 2D6.** El CYP2D6 aunque representa sólo un pequeño porcentaje de todos los CYP hepáticos (aproximadamente 2-4%), es otro de los citocromos más investigados en relación con el polimorfismo genético al existir una variación interindividual importante en su actividad enzimática. La enzima metaboliza aproximadamente el 25% de los fármacos más utilizados. Entre los medicamentos que metaboliza se incluyen algunos antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, antieméticos, bloqueantes beta-adrenérgicos, el tamoxifeno y los opiáceos.

Hay una considerable variabilidad en la distribución de los alelos del gen *CYP2D6* entre los diferentes grupos étnicos, Se han detectado frecuencias de UM entre el 20% y el

29% en algunas poblaciones africanas, entre el 7% y el 10% de españoles, el 2% de mestizos y un 1% de caucásicos.(12)

Hasta la fecha se han descubierto 74 variantes alélicas del gen *CYP2D6* y el número de alelos sigue creciendo. Se observan descensos notables en las concentraciones del fármaco en UM con tramadol, venlafaxina, morfina, mirtazapina y metoprolol. El alelo *CYP2D6\*17* es generalmente considerado como un alelo con la función reducida y muestra variabilidad notable en su actividad con dextrometorfano, risperidona, codeína y haloperidol (13,14)

El *CYP2D6* es la causa genética de la inactividad en cierto tipo de pacientes de la codeína debido a que no se produce la biotransformación en morfina.

Debido a la importancia del papel de *CYP2D6* en el metabolismo del tamoxifeno y su activación metabólica en el metabolito activo, los sujetos PM es probable que presenten fracaso terapéutico, y aquellos metabolizadores ultrarrápidos (UM) son propensos a experimentar efectos adversos y toxicidad.(15)

### **CYP3A4 y CYP3A5**

Las isoenzimas 3A4 y 3A5 contribuyen al metabolismo de la mayor cantidad y más variados grupos de medicamentos de uso en la actualidad. Estas enzimas están localizadas en órganos de particular relevancia en la biodisponibilidad de los fármacos (Intestino, hígado y riñón). Debido a la gran cantidad de fármacos metabolizados por esta enzima, la importancia clínica de este citocromo es obvia. Por ejemplo, en la terapia farmacológica post-transplante, muchos de los inmunosupresores utilizados, por ejemplo tacrolimus o ciclosporina, son sustratos de *CYP3A* y a menudo de la glicoproteína P (Pgp) en el tracto gastrointestinal, de manera que el uso de otros fármacos en dicha terapia, por ejemplo esteroides, que alteren la actividad de *CYP3A*

y/o Pgp, pueden afectar a los niveles del inmunosupresor demandando un ajuste de su dosis para alcanzar el efecto terapéutico o evitar efectos adversos (16).

Igualmente, la participación de CYP3A en el metabolismo de la mayor parte de las estatinas hace que la inhibición de la enzima sea clave en el aumento de los niveles plasmáticos de estos hipocolesterolemiantes, provocando así un riesgo de miopatía que potencialmente puede llegar a ser fatal.

### **DPYD**

La DPYD es una enzima óxido reductasa que presenta un polimorfismo genético con diferencias interindividuales en su actividad de hasta 20 veces. La actividad reducida de DPYD da lugar a un incremento de la semivida plasmática de 5-FU, así como de su toxicidad. En pacientes con actividad DPYD reducida, el metabolito de 5-FU, el 5-fluoro-2'deoxiuridin-5'monofosfato (5FdUMP), tiende a acumularse, causando efectos tóxicos potencialmente graves, tales como neutropenia, mucositis, síntomas gastrointestinales y neurológicos, y en algunos casos la muerte. Se conocen al menos 20 variantes genéticas asociadas con actividad DPYD reducida. Entre un 3 y un 5% de los individuos son portadores heterocigotos de variantes alélicas de DPYD asociadas con actividad reducida y un 0,1% son portadores homocigotos. Se ha detectado una asociación de la toxicidad causada por 5-FU con genotipo DPYD en un 17 a 57% de los pacientes.

**Tabla 4. Algunas enzimas metabolizadoras de fármacos y el efecto de los polimorfismos sobre la actividad el fármaco.**

<b>Enzima</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Efecto farmacológico</b>
<b>CYP2C9</b>	Fenitoína Glipizida. tolbutamida Warfarina	Toxicidad Hipoglucemia Hemorragia
<b>CYP2C19</b>	Omeprazol Clopidrogel Diazepam	Mayor eficacia en erradicación <i>H. pylori</i> con claritrommicina. Menor eficacia Aumento sedación
<b>CYP2D6</b>	Antiarrítmicos Antidepresivos Antipsicóticos Opioides	Efectos arritmogénicos Síndromes extrapiramidales Reacciones adversas Ineficacia analgésica de codeína
<b>Dihidropirimidina deshidrogenada (DPYD)</b>	5-FU	Toxicidad

#### Polimorfismos del **metabolismo de fármacos de fase II.**

Las enzimas de la fase II del metabolismo llevan reacciones de conjugación que desembocan en una inactivación del fármaco o detoxificación de la sustancia conjugada.

**N-acetiltransferasa tipo 2 (NAT 2).** La acetilación es otra de las rutas metabólicas más activas en la degradación de xenobióticos. Varios alelos del gen NAT2 se traducen en una enzima de baja actividad, dividiendo a la población en acetiladores «rápidos» (AR) y «lentos» (AL) de fármacos como isoniacida, hidralazina, dapsona, sulfamidas, dipirona y cafeína. En negros y población caucásica de Europa y Norte América hay alrededor de 70% de acetiladores lentos, mientras en las poblaciones orientales

corresponden sólo entre 10% y 30%. Los hispanos aparecen en un lugar intermedio entre blanco/africanos y asiáticos con 60% de AL. Aunque no se han establecido en forma concluyente las consecuencias clínicas del fenotipo acetilador en el metabolismo de fármacos, sí se ha asociado el fenotipo AL con mayor riesgo de neuropatía por isoniácida, de síndrome lúpico inducido por hidralazina y de reacciones tóxicas provocadas por sulfamidas. Sin embargo, aunque este marcador farmacogenético se conoce desde hace 50 años, la caracterización genotípica NAT2 todavía no ha pasado a la práctica clínica (17).

### **Metiltransferasas**

Existen polimorfismos genéticos ampliamente estudiados de las enzimas Glutathion S-Transferasas. Las tiopurinas (6-mercaptopurina y azatioprina que es profármaco de la anterior) son metabolizadas en parte por S-metilación catalizada por la enzima S-metiltransferasa (TPMT). La actividad de esta enzima está afectada por el polimorfismo genético; un paciente que tenga niveles de actividad bajos o que no tenga actividad de la TPMT y que reciba dosis estándar de tiopurinas presentará concentraciones muy elevadas de nucleótido 6-tioguanina, estos polimorfismos están bien correlacionados con eficacia terapéutica pero también con el riesgo de padecer mielosupresión.

La farmacogenética de la TPMT representa uno de los mejores ejemplos de las potenciales implicaciones clínicas del polimorfismo genético de una enzima metabolizante de fármacos, porque las tiopurinas tienen relativamente estrecho índice terapéutico y además se usan para tratar situaciones de alto impacto clínico en los pacientes, tales como leucemia linfoblástica aguda, enfermedades autoinmunes, o en personas que requieren trasplantes de órganos.



Al menos ocho variantes alélicas están asociadas con una baja actividad de la enzima TMPT. De los estudios de población se deduce que aproximadamente el 90% de los individuos tienen actividad alta, el 10% actividad intermedia y el 0,3% actividad baja o no detectable. Usuarios de tiopurinas con baja o ausente actividad TPMT están en riesgo de sufrir mielosupresión inducida por estos fármacos. Si fijamos nuestro interés en la azatioprina, un fármaco utilizado durante años como tratamiento inmunosupresor en pacientes sometidos a transplantes de órganos, podemos ver que su uso se ha extendido para el tratamiento de enfermedades a las que se le supone un origen inmunológico. Este es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, de la que existe un estudio con más de 700 pacientes que reciben una dosis fija de 2 mg/kg/día, en el que se describe que el 5% de los pacientes mostraron signos evidentes de toxicidad para la médula ósea, y de entre ellos, tres desarrollaron pancitopenia y dos murieron tras un proceso séptico. La pregunta inmediata es si estas muertes podían haber sido evitadas con un tratamiento individualizado, tras el estudio de las características genéticas de los pacientes, en lo que se refiere a la TPMT.

#### **UDP -Glucuroniltransferasa (UGT ).**

Una de las enzimas que interviene en reacciones de conjugación es la UDP-Glucuroniltransferasa (UGT) que también forman una superfamilia genética. Entre los enzimas descritos pertenecientes a esta familia destacan UGT1A1, UGT1A4, UGT1A7 UGT1A9 y UGT2B7.

Otro polimorfismo altamente estudiado es el de la familia de UDP-glucuroniltransferasas (UGTs), una mutación en la caja TATA del gen UGT1A1 (UGT1A1\*28) está asociada a efectos adversos graves tras el tratamiento con irinotecán metabolizado por esta enzima. El irinotecán, utilizado en el tratamiento del cáncer colorectal metastático, es glucuronizado a través de la UGT1A1 a un metabolito inactivo. Las principales

reacciones adversas del irinotecán son la neutropenia y la diarrea. Hay variantes alélicas de la *UGT1A1*, especialmente *UGT1A1\*28*, con una actividad metabolizadora reducida que explican al menos en parte la variabilidad interindividual observada en la farmacocinética y toxicidad del irinotecán (18).

**Tabla 5. Polimorfismos genéticos más importantes del metabolismo de fármacos de fase II.**

<b>Enzima</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Efecto del polimorfismo</b>
<b>N-acetiltransferasa 2</b>	Isoniazida Hidralazina Procainamida	Aumento del efecto del fármaco
<b><i>UGT1A1</i></b>	Irinotecan Bilirrubina	Aumento del efecto (toxicidad)
<b>TPMT</b>	Mercaptopurina Azatioprina	Aumento del efecto (toxicidad)
<b>COMT</b>	Levodopa	Aumento del efecto del fármaco

## **2.2 POLIMORFISMOS DE ENZIMAS TRANSPORTADORAS DE FÁRMACOS:**

El papel que juegan los transportadores en los procesos de absorción, distribución y excreción de los medicamentos es esencial, condicionando sus procesos farmacocinéticos en el organismo humano. No es fácil sistematizar el estudio de estos transportadores, teniendo en cuenta que, la estimación que se hace sobre el número de genes codificadores de los mismos es superior a 500, pero que pueden llegar a los 1.200.

El gen ABCB1 que codifica la glicoproteína P (GP-P o MDR1, Multiple Drug Resistance Protein) es el más estudiado de los transportadores de resistencia a múltiples fármacos. Se ha estudiado principalmente en las células neoplásicas; donde se ha observado que existe una sobreexpresión de GP-P, (resistencia a muchos agentes quimioterapia) que regula el transporte de fármacos antineoplásicos tan importantes como las antraciclinas, irinotecan y paclitaxel . La GP-P también se expresa funcionalmente en los enterocitos que bordean el epitelio del tracto intestinal, condicionando la biodisponibilidad de los fármacos como ocurre, por ejemplo, con inmunosupresores, digoxina, inhibidores de proteasas, antagonistas del calcio, opiáceos, esteroides. La función de la proteína de también se ve afectada por otros compuestos que inhibe su función como puede ser los compuestos hormonales como tamoxifeno y progesterona, la ciclosporina y la quinina.

### ***Biomarcadores que inciden en la farmacodinámica***

## **2.3 POLIMORFISMOS EN LAS DIANAS O RECEPTORES FARMACOLÓGICOS**

La identificación de los genes y los polimorfismos implicados en los fenotipos de respuesta a fármacos es una labor más ardua, pues la búsqueda con frecuencia debe incluir no sólo las moléculas blanco del fármaco y las que están implicadas en los eventos post-receptor, sino otras vías relacionadas (19). Como la mayoría de las veces existe poca información acerca de la ruta de acción del fármaco, por lo general se requieren métodos de búsqueda de grandes porciones del genoma («whole-genome analysis»), técnicas de alto rendimiento y altísimo costo, capaces de detectar SNPs hasta en centenares de miles de segmentos a lo largo del genoma e identificar toda una gama de genes candidatos a estar asociados con la respuesta .

Se conocen actualmente un gran número de polimorfismos genéticos que afectan los receptores y otras dianas farmacológicas, como los receptores beta-adrenérgicos bronquiales y vasculares, los receptores de la dopamina y la serotonina (y el transportador de esta última) en el sistema nervioso central, o los canales iónicos. La trascendencia de estos polimorfismos respecto al tratamiento farmacológico habitual en clínica es todavía materia de debate. Sin embargo ciertos biomarcadores farmacodinámicos han sido bien estudiados y algunos comienzan a ser no solo útiles sino necesarios en la clínica para la optimización terapéutica de ciertos medicamentos.

**Vitamina K epóxido reductasa (VKOR ).** La warfarina y el acenocumarol inhiben esta enzima, codificada por el gen *VKORC1*, y en esa forma impide la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, que dependen de la vitamina K reducida. En las dosis efectivas individuales de estos anticoagulantes inciden factores genéticos relacionados con los polimorfismos, tanto del gen *VKORC1* como del gen que codifica la enzima *CYP2C9*, cuya función es inactivar el medicamento (20). Recientemente se validó el algoritmo de dosificación del fármaco basado en variables demográficas, clínicas y farmacogenéticas; para ayudar a los clínicos en el cálculo de las dosis del fármaco ([www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)) (21).

**Receptores adrenérgicos  $\beta$ -2.** Ya se ha establecido que las variantes alélicas Arg16Gly y Gln27Glu del gen *ADRB2*, que codifica para el receptor beta-2 adrenérgico, son marcadores farmacogenéticos.

Aunque no todos los estudios concuerdan en los resultados, la mayor evidencia sugiere, por ejemplo, que el alelo Gly16 se asocia no sólo con severidad del asma, sino con poca respuesta a los broncodilatadores agonistas beta-2, en comparación con las personas portadoras del alelo nativo Arg16. De otra parte, los beta-bloqueantes son un grupo de medicamentos con excelente margen de seguridad y amplia gama de efectos

terapéuticos, sobre todo en el área cardiovascular. Entre los efectos indeseables de este grupo de agentes se encuentra la dislipidemia, que incluye aumento de triglicéridos y descenso de HDL-C; este es un clásico efecto adverso de tipo farmacogenético, donde el alelo Glu27 del receptor ADRB2 es el biomarcador del riesgo (22).

**Timidilato sintetasa (TYM S).** También se ha detectado la asociación de variantes en los genes que codifican dianas de fármacos anticancerosos, tales como la timidilato sintetasa (TYMS), con la toxicidad y/o eficacia terapéutica del 5-fluoruracilo.

El 5-fluoruracilo es un agente quimioterápico comúnmente utilizado en el tratamiento del cáncer colorrectal y otros tumores sólidos, con frecuencia en combinación con irinotecán u oxaliplatino. La timidilato sintetasa es la principal diana de la 5-FU. La sobreexpresión de timidilato sintetasa se ha asociado a resistencia a 5-FU.

Pero también hay que considerar las enzimas metabólicas ya que alrededor del 85% de 5-FU es inactivado por la Dihidropirimidina dehidrogenasa (DPYD) a dehidrofluoruracilo en el hígado.

### ***Biomarcadores tumorales***

Los diferentes perfiles de expresión génica de una enfermedad no sólo pueden arrojar información con respecto al curso natural de la enfermedad (por ejemplo, marcadores tumorales que indican un riesgo incrementado de metástasis) sino también usarse como blancos críticos contra los cuales dirigir «balas» farmacológicas altamente específicas. De hecho el desarrollo de marcadores genómicos relacionados con respuesta al tratamiento es uno de los escenarios más prometedores de la farmacogenómica. Algunos biomarcadores de este tipo ya han sido aprobados por la FDA en la categoría de «pruebas requeridas» (17). Expondremos más adelante algunos ejemplos.

### **3. NECESIDADES PARA IMPLEMENTAR LA FARMACOGENÉTICA EN EL HOSPITAL**

#### **3.1 DE LA INVESTIGACIÓN A LA CLÍNICA**

El camino a recorrer para que un marcador farmacogenómico llegue a ser validado y adoptado en la práctica médica es largo y tortuoso. Se debe demostrar primero que el polimorfismo se asocia con un rasgo y se refleja en un fenotipo, es decir, que existe asociación genotipo-fenotipo y tiene valor predictivo real de la respuesta farmacológica. Enseguida se debe confirmar, mediante ensayos clínicos controlados y estudios de costo-efectividad, que la genotipificación prospectiva es clínicamente relevante y aporta en forma significativa a la toma de decisiones terapéuticas. Por último, es necesario demostrar que los hallazgos en un grupo étnico pueden ser extrapolados a otro grupo étnico, porque si el verdadero beneficio de una prueba farmacogenética está en encontrar oportunamente los pacientes que se salen de la media y responden a dosis inusualmente altas o bajas, el impacto en cada grupo étnico dependerá de la prevalencia de los polimorfismos responsables de dicha respuesta, es decir, del porcentaje de personas que se beneficiarían de la prueba.

Una vez cumplidos estos requisitos es frecuente encontrar grandes dificultades para la incorporación de la prueba en la práctica clínica y que ocupe el lugar que se merece para decidir a priori el medicamento o la dosis a prescribir. Varias pueden ser las razones por las cuales la utilización clínica de la información farmacogenómica ha sido mínima hasta ahora. Sin ignorar la resistencia del prescriptor para abandonar la estrategia de «ensayo y error» y su inseguridad para elegir fármacos o ajustar dosis con base en el perfil genético del paciente, es preciso admitir que una gran cantidad de medicamentos

con margen de seguridad amplio tienen efectos fácilmente detectables mediante examen físico o pruebas complementarias sencillas y que, ante un efecto indeseable o fallo terapéutico, en muchos casos existe la opción de recurrir a medicamentos alternativos, sin mayores secuelas para el paciente; Por otro lado, muchos fármacos poseen vías de transporte o metabólicas paralelas y un transportador o una enzima funcional pueden compensar la proteína deficiente. Finalmente, una variante alélica con un impacto funcional comprobado puede no tener efectos clínicos manifiestos, o hacerlo sólo bajo ciertas circunstancias, porque factores medio ambientales, la comorbilidad del paciente y las interacciones farmacológicas pueden modificar el valor predictivo de muchos biomarcadores farmacogenómicos.

No se debe perder de vista que las respuestas farmacológicas son fruto de una serie de variables genéticas y ambientales que interaccionan de manera compleja y que la información farmacogenómica puede ser sólo un elemento de juicio más para predecir una respuesta (23).

Además, en la actualidad, no existe un marco regulatorio que imponga una homogeneidad para los tests de farmacogenética. Atendiendo a esta necesidad las agencias reguladoras EMEA y FDA están alcanzando acuerdos que prometen dar un nuevo impulso a la farmacogenética ya que han diseñado una estructura conjunta para validar las evidencias científicas en el sector que serán trasladadas a las fichas técnicas de los medicamentos con más eficacia.

En cualquier caso los grupos científicos tales como PharmGKB ya comentado anteriormente, son más ágiles al respecto que las agencias reguladoras y han facilitado la organización y el acceso a toda la información científica disponible en el campo se y se han establecido consorcios para coordinar la investigación y la traslación a la práctica clínica como el Consorcio Japonés de Farmacogenómica (iniciado en 2003) y el

Pharmacogenetics Research Network (Instituto Nacional de Salud norteamericano) creado en 2000, que están proporcionando gran empuje a la transferencia tecnológica en farmacogenética y esfuerzos similares se están comenzando a desarrollar en Europa, destacando en España la creación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica como un marco de coordinación de los esfuerzos científicos en este sector.

A la revolución en el conocimiento se suma el hecho de que ya disponemos de la tecnología necesaria para poder efectuar este tipo de pruebas con fiabilidad, alta sensibilidad y especificidad, que permiten realizar un análisis poco costoso en un período de tiempo tal que no supone un retraso excesivo para el inicio del tratamiento. Entre las técnicas de análisis destaca el uso de microarrays (ya se mencionó la validación del chip para analizar CYP26y CYP2C9) y sobre todo métodos basados en minisequenciación analizados bien con formato electroforético (SNaPshot®, GenPlex®) o con espectrometría de masas (MALDITOF-MS).

El número de test diagnósticos que aparecen en las etiquetas de los medicamentos aprobados por la FDA es cada vez mayor, el 34% de los medicamentos aprobados por la EMA tienen ya un biomarcador en ficha técnica, por tanto, son necesarios equipos multidisciplinares integrados en los hospitales así como centros de referencia en el Sistema Nacional de Salud que garanticen la accesibilidad a las pruebas farmacogenéticas. La aplicación completa de la medicina personalizada también requiere cambios en la legislación relacionada con la protección de datos.

### **3.2 PUESTA EN MARCHA DE UNA UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA**



Para la puesta en marcha de una unidad de farmacogenética dentro de un servicio de farmacia hospitalaria hay que contar con los recursos humanos e infraestructuras adecuados

Los farmacéuticos de hospital tienen la formación y la experiencia necesarias para integrar y combinar junto a médicos especialistas e investigadores las competencias clínicas, asistenciales y de investigación básica en biotecnología que permitan el desarrollo de metodologías para la implementación de farmacogenética de rutina en el entorno hospitalario

.Un farmacéutico especialista debe tener conocimientos sobre biología molecular (rutas moleculares asociadas al funcionamiento celular y a la actividad de los fármacos). conocimientos sobre genética (nomenclatura, regulación genómica, procesos epigenéticos, interacción genética), conocimientos sobre diferentes técnicas disponibles para la determinación de variables genéticas y sus ventajas e inconvenientes, conocimiento y capacidad de interpretación de estudios farmacogenéticos.

Para la implantación de la unidad a nivel asistencial, es importante determinar los polimorfismos genéticos que se van a realizar en el hospital, en colaboración con los Servicios Clínicos implicados y seleccionar los pacientes diana (oncología, trasplantes, cardiología, reumatología...). En la tabla 6 se muestra la Cartera de Servicios de una Unidad de Farmacogenética.

Para el desarrollo del test farmacogenético es necesario:

1. Disponer de un espacio dentro del Servicio de Farmacia equipado con un arcón congelador -80°C REVCO, centrifugas, bioanalizador 2100 (Agilent Technologies), nevera y congelador, termocicladores, horno de hibridación de microarrays Agilent, concentrador de líquidos, estufas, agitador orbital, etc.

2. Definir la técnica analítica, el número de muestras necesarias y el tiempo requerido para el análisis en función del test farmacogenético. En la tabla 7 se muestran algunas de las técnicas que se deben desarrollar en una Unidad de Farmacogenética
3. Seleccionar la muestra (suero, sangre), condiciones de extracción, programar la obtención de las muestras y la estabilidad de las mismas
4. Incorporar la solicitud de la prueba por parte de los médicos en el programa informático de gestión de laboratorio.
5. Elaborar un informe farmacogenético con el resultado del análisis .

El personal sanitario puede tener dificultades para interpretar el valor clínico de los resultados de las pruebas por lo que son necesarias directrices que enlacen el resultado de un test farmacológico con las recomendaciones farmacoterapéuticas. En la Figura 1 se muestra el ejemplo de un informe de farmacogenética.

Otras tareas a desarrollar en la unidad de farmacogenética consistirán en asistir a reuniones y promover relaciones con otros grupos científicos; contribuir al desarrollo y difusión de los conocimientos: asesorar y colaborar con organismos públicos e instituciones privadas, instar al cumplimiento de las directrices relativas a la homologación de técnicas aplicables, control y garantías de calidad de las mismas, y en general a todo cuanto se refiera al uso de técnicas genómicas con fines asistenciales.

Tabla 6. Propuesta de cartera de Servicios de una Unidad de Farmacogenética y Farmacogenómica

<i>UGT1A1 (Irinotecan)</i>
<i>DPYD (5-Fluoruracilo y capecitabina)</i>
<i>CYP2D6 (Tamoxifeno, antipsicóticos)</i>
<i>KRAS (Panitumumab)</i>

<i>TPMT (Azarioprina. 6-Mercaptopurina)</i>
<i>HLA-B*5701 (Abacavir)</i>
<i>IL-28 PegInterferon/ ribavirina</i>
<i>CYP3A5 (Tacrolimus)</i>
<i>CYP2C9 y CY2C 19 (Voriconazol)</i>

*Tabla 7. Algunas técnicas analíticas a desarrollar en una Unidad de Farmacogenética*

Electroforesis y estudios de integridad de ácidos nucleicos y proteínas
Estudio de polimorfismos (SNPs, duplicaciones, inserciones, detecciones).
Determinación de genotipo CYP2D6,CYP2C19 mediante Amplichip Roche.
Asesoramiento y análisis de experimentos de microarrays
Hibridación y análisis de microarrays de expresión
Hibridación y analisis de microanays de proteínas
Hibridación y análisis de microarrays de SNPs

*Figura 1. Ejemplo de informe farmacogenético*

<b>FARMACIA</b>
<p><b>Farmacogenética</b></p> <p><b>UGT1A1 (Irinotecan)</b></p> <p>Individuos homocigotos para el alelo UGT1A1*28 presentan un elevado riesgo de neutropenia severa por tratamiento con Irinotecan. Se recomienda una reducción de la dosis inicial para estos pacientes. Los pacientes con solo un alelo UGT1A1*28 podrían estar en riesgo de neutropenia severa.</p> <p><b>Resultado:</b> El paciente <b>NO PRESENTA</b> el alelo UGT1A1*28.</p> <p><b>DPYD (5-fluorouracilo/capecitabina)</b></p> <p>Individuos con una baja actividad de la enzima DPYD presentan un elevado riesgo de toxicidad severa a 5-fluorouracilo y capecitabina. Dicha baja actividad se asocia a polimorfismos en la secuencia del gen de DPYD. Entre ellas la más frecuente es la que identifica al alelo DPYD*2A.</p> <p><b>Resultado:</b> El paciente <b>NO PRESENTA</b> el alelo DPYD*2A.</p>

#### **4- ALGUNOS EJEMPLOS FARMACOGENETICOS PARA APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLINICA**

La farmacogenética es hoy un campo de estudio e investigación, que nos permitirá el diseño de terapias personalizadas; pero el ingente número de publicaciones sobre el tema podría confundir al profesional sanitario cuando éste quiera identificar los conocimientos que han sido ya bien establecidos en esta disciplina. A continuación vamos a ver algunos ejemplos donde la información farmacogenética es potencialmente útil para la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica.

#### **4.1 Farmacogenética y terapia oncológica.**

Tal vez en ningún otro campo de la medicina se ha necesitado con tanta urgencia el descubrimiento de nuevos agentes con mayor selectividad de acción y el desarrollo de protocolos de tratamiento con mayor poder predictivo como en la quimioterapia del cáncer. El coste del tratamiento, el uso de fármacos citotóxicos con estrecho margen terapéutico, la gran variabilidad individual en la tolerabilidad de los pacientes y en la respuesta al tratamiento, las secuelas de los fracasos terapéuticos, etc, han hecho del manejo del cáncer un terreno propicio para beneficiarse del descubrimiento de marcadores farmacogenómicos (24).

La información farmacogenética comienza a ser suficientemente importante como para considerar las diferencias del perfil genético constitucional del paciente y también del tumor responsable de su enfermedad a tratar

Ya existen marcadores genéticos que nos ayudan a identificar pacientes que no se beneficiarán de una determinada terapia; poder excluir aquellos que presenten un elevado riesgo de desarrollar una toxicidad grave; y ajustar las dosis de los agentes quimioterápicos y biológicos. Estos marcadores genéticos pueden ser predictivos de respuesta o toxicidad. A continuación de comentan los marcadores de aplicación clínica en el ámbito europeo.

#### **Marcadores genéticos predictivos de respuesta**

Estos marcadores predictivos son alteraciones somáticas (aparecen en el tejido tumoral) frecuentemente caracterizadas como mutaciones en el ADN, cambios en el número de copias del gen, reordenamientos cromosómicos y alteraciones epigenéticas.

- **Las mutaciones en el gen que codifica para el *EGFR*** (receptor del factor de crecimiento epidérmico) predicen la respuesta de los enfermos con cáncer de pulmón tratados con dos agentes biológicos: gefitinib y erlotinib. Se asocia una respuesta clínica positiva cuando el gen *EGFR* está mutado. La presencia de estas mutaciones induce una activación permanente del receptor *EGFR* lo que comporta una proliferación y supervivencia descontrolada de las células tumorales. En estas situaciones los dos fármacos (inhibidores de la tirosin-quinasa) son más eficaces (25).
- **Una traslocación o una inversión en el gen *ALK*** (*anaplastic lymphoma kinase*) predice una mejor respuesta en los pacientes con cáncer de pulmón tratados con crizotinib. Se propone un mecanismo de acción del fármaco parecido al caso anterior (26).
- La presencia de **mutaciones en el gen que codifica para el gen *K-RAS*** se asocia con una falta de respuesta cuando los enfermos con cáncer colorectal avanzado son tratados con los fármacos cetuximab y panitumumab (anticuerpos monoclonales contra el *EGFR*) (27).
- Las **mutaciones en el gen *BRAF*** son marcadores útiles en dos patologías/tratamientos diferentes. En tumores colorectales tratados con cetuximab y panitumumab, un gen *BRAF* mutado predice una falta de respuesta. En cambio, en pacientes con melanoma metastásico, el fármaco vemurafenib es eficaz sólo cuando las células tumorales tienen una mutación determinada (V600E) en el gen *BRAF* (28).

- Los casos de cáncer de mama y cáncer gástrico que presentan una **amplificación o sobreexpresión de la proteína HER2** (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) presentan una buena respuesta al tratamiento con anticuerpo monoclonal anti - HER2 (trastuzumab). Este mismo marcador genético predice la respuesta al tratamiento en segunda línea de cáncer de mama con un inhibidor de tirosin quinasa denominado lapatinib (29,30,31).

-La **sobreexpresión de los receptores de estrógenos y progesterona** en las células tumorales de carcinoma mamario comporta una buena respuesta al tratamiento de los pacientes con tamoxifeno, con los agentes inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) y con fulvestrant (32).

La **translocación cromosómica t (9; 22)** que origina la formación del cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica, genera un gen de fusión anómala, el bcr/abl. El tratamiento con imatinib disminuye la actividad de la tirosina quinasa - que se expresa de forma permanente a causa del gen bcr/abl - y predice una excelente respuesta en esta enfermedad hematológica (33).

- Los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal responden al tratamiento con imatinib si **el protooncogen c-Kit (también denominado CD117)** de las células tumorales presenta una mutación en el exón 11. En cambio, si la mutación de este gen en el tumor se localiza en el exón 17, el fármaco, que es un inhibidor de *CD117*, no es eficaz.

Los marcadores farmacogenéticos predictivos de la eficacia de los tratamientos oncológicos se han de identificar en el material biológico obtenido de los pacientes.

### **Marcadores genéticos predictivos de toxicidad**

A pesar de que existen decenas de publicaciones científicas que estudian marcadores farmacogenéticos de toxicidad en el tratamiento del cáncer, se comentan, a

continuación, solamente los marcadores predictivos más frecuentemente utilizados en la práctica clínica, en población caucásica.

- **El síndrome de Gilbert** se define por la herencia homocigótica del alelo \*28 del gen *UGT1A1*. Este alelo presenta la inserción del dinucleótido TA en la región promotora del citado gen y comporta una disminución en la actividad glucuronizadora de *UGT1A1*. Los pacientes tratados con irinotecan (inhibidor de la topoisomerasa I) que presenten síndrome de Gilbert tienen un riesgo muy aumentado de desarrollar neutropenia y diarrea grave (34).

La FDA ha requerido la inclusión de información sobre el genotipo *UGT1A1* en la ficha técnica del irinotecán, recomendando un ajuste de la dosis administrada según el genotipo. La variante *UGT1A1*\*28, se encuentra con una frecuencia del 26-38% en poblaciones de raza blanca, hispanos y afroamericanos, con una frecuencia menor (alrededor del 15%) en poblaciones asiáticas y mayor (alrededor del 45%) en poblaciones subsaharianas de África.

- **Se han descrito diversos alelos no funcionales (\*2, \*3A, \*3C, etc) del gen *TPMT* (tiopurin-metil transferasa)** que causan una disminución en la actividad del enzima. La existencia de estos alelos en el genoma de los enfermos tratados con agentes tiopurínicos como la azatioprina, la mercaptopurina y la tioguanina comporta un aumento significativo en el riesgo de desarrollar toxicidad hematológica grave. Estos agentes tiopurínicos se utilizan por su acción antineoplásica e inmunosupresora tanto en el tratamiento de enfermedades como la leucemia linfoblástica aguda como en diferentes enfermedades reumáticas (35). En la actualidad es el primer test genético que se ha utilizado en la práctica asistencial, existen chips de ADN que detectan todas las mutaciones conocidas del

gen codificador que conducen a la inhibición de la actividad de la TPMT, con una seguridad casi completa.

- En el tratamiento de enfermos oncológicos con medicamentos del **grupo de las fluoropirimidinas** (5-FU, capecitabina) se ha descrito un **aumento de toxicidad** cuando el enzima **DPD** (dihidropirimidina deshidrogenasa) está inactivado debido a mutaciones del gen que lo codifica. A pesar de ello, cómo ya se ha comentado anteriormente no se ha podido correlacionar en todos los pacientes la toxicidad por 5-FU con el genotipo DPD. Se ha de considerar también que en la población caucásica la frecuencia de los homocigotos por alelos no funcionales de la DPD es muy baja (<0,1%) (36)

Los marcadores farmacogenéticos predictivos de la toxicidad asociada a los tratamientos oncológicos se han de identificar en el ADN extraído de las células nucleadas de sangre periférica o de células bucales de los pacientes

#### **4.2 Farmacogenética y VIH.**

La terapéutica antiretroviral de gran actividad (ART) ha permitido disminuir la morbilidad a corto plazo en aquellos pacientes infectados por el VIH. La naturaleza prolongada del tratamiento, el uso de regímenes basados en combinaciones de antiretrovirales, la elevada prevalencia de reacciones adversas, así como la toxicidad debido al tratamiento prolongado hacen que la farmacogenética tenga un particular interés en el manejo clínico del paciente infectado. Diferentes estudios han evidenciado el hecho que determinadas variaciones genéticas (SNPs), presentes en genes que codifican para proteínas implicadas en el transporte y metabolismo de fármacos antiretrovirales, puedan influir en su eficacia, así como en la aparición de efectos



adversos asociados al tratamiento antirretroviral y en la respuesta virológica o inmunológica.

A continuación comentamos sobre el único marcador utilizado en la práctica clínica en el campo del VIH.

**Marcador genético predictivo de toxicidad. *HLA-B\*5701*. Hipersensibilidad al abacavir**

La reacción de hipersensibilidad al abacavir (RHSA), un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósido, es un efecto adverso que se produce entre el 5 y el 8% de aquellas personas que inician una pauta de tratamiento antirretroviral que incluya este fármaco y que limita el tratamiento en el futuro.

En el 2002 se publicaron los primeros estudios que señalan una fuerte asociación entre la RHSA y ser portadores del gen correspondiente al antígeno leucocitario humano (*HLA-B\*5701*) en los grupos de etnia caucásica e hispánica. Los resultados fueron confirmados en un metanálisis que englobó 34 ensayos clínicos con un total de 8000 individuos analizados (37). Posteriormente, estudios como el PREDICT-1 (estudio retrospectivo en pacientes VIH de Europa, GSK) y SHAPE (estudios retrospectivos en raza africana) aportaron información adicional (38.39).

El hecho de que en un ensayo clínico (39), realizado en más de 1000 individuos de diferentes étnias, el valor predictivo negativo (VPN) del test farmacogenético fuese del 100%, es decir, la probabilidad de no desarrollar la RHSA (comprobada inmunológicamente) es de 100% si el paciente es *HLA-B\*5701* negativo, favoreció la implementación de este test en la clínica diaria.

En julio del 2008 la FDA, añadía la información relativa a la farmacogenética en el prospecto y ficha técnica de este fármaco.

Existen otras asociaciones con SNPs que todavía continúan en fase de investigación.

Algunos ejemplos son:

**1. Hiperbilirubinemia asociada a atazanavir (Reyataz®).**

El atazanavir (ATV) presenta como un efecto adverso un incremento de bilirrubina en el 80% de los pacientes, que se refleja como ictericia en el 17% de los tratados. Las elevaciones asintomáticas de bilirrubina indirecta están relacionadas con la inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa (*UGT1A1*). Se ha asociado a la presencia del alelo *UGT1A1\*28* con una disminución de la actividad enzimática (40). Las frecuencias de estos alelos varían entre los grupos étnicos, razón por la cual la ictericia por ATV es más frecuente en negros y muy rara en orientales.

**2. Aparición de efectos neurotóxicos e efavirenz (EFV).**

La efectividad y toxicidad del efavirenz depende críticamente de la actividad de la enzima CYP2B6, encargada de su degradación; a concentraciones séricas bajas (<1 mg/l) se asocia con resistencia y fallo terapéutico, y a concentraciones altas (>4 mg/l) con riesgo incrementado de trastornos del SNC.(41)

**3. Dislipidemias y riesgo cardiovascular asociado a ritonavir + kaletra.**

Se hallan comprometidos cinco genes que influyen en los niveles séricos de lípidos, con variantes de *APOE* y *APOC3* como principales factores de riesgo de dislipidemia (sobre todo hipertrigliceridemia) asociada con antirretrovirales, en particular con el ritonavir. Se estima que si se implementara la estrategia de seleccionar el tratamiento antirretroviral de acuerdo con el genotipo podría reducirse en 30% el número de personas que desarrollan hipertrigliceridemia.(42)

### **4.3 Farmacogenética y psiquiatría**

En el campo de la psiquiatría, la falta de marcadores biológicos para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes dificulta enormemente la tarea del especialista para llevar a cabo una terapia que sea realmente eficaz.

Las diferencias en la respuesta a los psicofármacos vienen determinadas por múltiples factores incluyendo farmacológicos, demográficos o ambientales. Sin embargo, aun teniendo en cuenta todos estos factores seguimos encontrando una gran variabilidad interindividual debida principalmente a las características genéticas de cada paciente. Históricamente, los psiquiatras han seguido estrategias empíricas basadas en un proceso de prueba-error para la selección del fármaco más adecuado y el ajuste óptimo de la dosis en cada paciente. Es frecuente que se empiece con una dosis baja para posteriormente ir, poco a poco, elevándola con el objetivo de minimizar los efectos secundarios. Sin embargo, estas estrategias requieren de un intervalo de tiempo crítico durante el cual el paciente puede continuar experimentando la sintomatología de la enfermedad. Un predictor basado en las características genéticas del paciente incrementaría sensiblemente la probabilidad de seleccionar un tratamiento farmacológico más efectivo desde el principio, y evitar ese periodo sin mejora sintomatológica.

Los antidepresivos, producen la remisión total de los síntomas únicamente en un tercio de los pacientes tratados, y los antipsicóticos provocan diferentes efectos adversos en un número significativo de los pacientes psicóticos. Esto ha dado lugar a una extensa producción científica en el área de la farmacogenética de estos dos grupos de psicofármacos, que comparten muchos de los genes candidatos estudiados (43).

Desde el punto de vista farmacocinético, muchos psicofármacos se metabolizan o transportan por los mismos sistemas. Uno de los citocromos más relevantes de cara a los psicofármacos corresponde al *CYP2D6*. Este citocromo es el principal metabolizador de

muchos antipsicóticos, como risperidona, clorpromazina o haloperidol, así como de muchos antidepresivos, como paroxetina, fluoxetina o nortriptilina. Con una dosis estándar, pacientes metabolizadores lentos adquirirán niveles plasmáticos del fármaco muy elevados, aumentando así el riesgo de sufrir efectos adversos. Por el contrario, en pacientes metabolizadores ultrarápidos no se conseguirá los niveles plasmáticos mínimos para obtener una terapia eficaz (44). Se han publicado recomendaciones para la correcta dosificación de 14 antidepresivos diferentes en base al fenotipo metabolizador de este citocromo, determinado a su vez por la presencia de ciertas variantes genéticas. Por ejemplo, para llevar a cabo un tratamiento eficaz con desipramina en pacientes metabolizadores lentos, éstos deberían ser tratados con un 20% de la dosis estándar, mientras que en pacientes ultrarápidos se debería administrar un 180% de dicha dosis.

### **Tests genéticos disponibles**

Hace casi una década, las empresas de biotecnología se lanzaron a desarrollar tests para conocer las características genéticas individuales que ayuden a una mejor predicción de la eficacia o toxicidad de los psicofármacos. En el año 2004, la FDA aprobó el uso del primer test genético, el AmpliChip® (Roche Diagnostics) (45) que identifica 29 variantes genéticas en *CYP2D6* y *CYP2C19*, implicadas en el metabolismo de alrededor del 25% de los fármacos prescritos, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos y benzodiacepinas. Este test ha representado el punto de partida para el desarrollo de otros muchos como BRAINchip® (Progenika), que abarca más citocromos *CYP1A2* y *CYP2B6*, importantes también en el metabolismo de los psicofármacos, Neurofarmagen® (Biotics), que además de los citocromos analiza variantes en otros genes candidatos que predicen la eficacia o el riesgo a determinadas reacciones adversas de 44 principios activos ampliamente utilizados en los pacientes con esquizofrenia,

trastorno bipolar y depresión, o PGxPredict® (Transgenomic), que valora el riesgo genético de agranulocitosis en pacientes tratados con clozapina.

A medida que se avance en el conocimiento de nuevas variantes relevantes en el tratamiento eficaz de los psicofármacos, los test genéticos existentes tendrán necesariamente que irse renovando, hasta que en un futuro podamos disponer de un potente test genético, que junto a otras variables clínicas, permita predecir con la mayor fiabilidad posible cuál es el tratamiento farmacológico más eficaz y seguro para cada paciente

#### **4.4 Farmacogenética y los trasplantes.**

Algunos polimorfismos genéticos dividen la población en individuos con alta, media o baja capacidad de producción de mediadores de respuesta inmune, y ciertos fenotipos de «alta inmunidad» se asocian con predisposición al rechazo de órganos trasplantados. Además, los fármacos inmunosupresores tienen margen de seguridad estrecho, de modo que la infradosificación se asocia con rechazo del órgano trasplantado y la sobredosificación con inmunosupresión; en estos casos la farmacogenética podría contribuir a la selección del fármaco y las dosis sobre una base más individualizada, con mayor probabilidad de éxito. Los siguientes son algunos ejemplos de agentes inmunosupresores sobre los cuales hay evidencia de que ciertos polimorfismos genéticos influyen sobre los resultados del tratamiento (46,47).

*Inhibidores de calcineurina:* La ciclosporina y el tacrolimus impiden la activación de las células T. Aunque la relevancia clínica de la farmacogenética de estos agentes no ha sido establecida en forma concluyente, ya se conocen algunos hechos. Por ejemplo, el fenotipo alto productor de TGF- $\alpha$ 1 (factor- $\alpha$ 1 de crecimiento transformante) se asocia con incremento en el riesgo de nefrotoxicidad severa por ciclosporina en personas con

trasplante cardíaco. También se halló fuerte asociación entre genotipo deficiente del transportador glicoproteína-P del donante y nefrotoxicidad por ciclosporina en el recipiente.

En forma similar, algunos estudios han encontrado que en el trasplante de hígado tanto el genotipo metabolizador del recipiente como el del donante afectan la farmacocinética del tacrolimus; en efecto, los pacientes que reciben hígados de donantes con el genotipo CYP3A5 nativo (no mutado) requieren mayores dosis para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos de tacrolimus, que los pacientes recipientes de hígados de donantes con genotipo metabolizador deficiente, aunque el genotipo del recipiente influye más que el genotipo del donante. Hay un estudio publicado (48) con recomendaciones de inicio de tratamiento con tacrolimus para pacientes transplantados renales, para las variaciones CYP3A5\*1 / CYP3A5\*1\*3 recomienda iniciar con 0,3 mg/kg/día y las variaciones CYP3A5\*3\*3 con 0,15 mg/kg/día.

*Azatioprina:* Actúa como antimetabolito e inhibe la síntesis de purinas. Como ya se dijo es degradada por la tiopurina metil-transferasa (TPMT), una enzima polimórfica que divide a la población en metabolizadores rápidos, intermedios y lentos, con consecuencias en términos de efectividad y seguridad:

La FDA recomienda la genotipificación TPMT en pacientes candidatos a tratamiento con azatioprina.

#### **4.5 Farmacogenética y terapia anticoagulante y antiagregante plaquetaria**

En España hay más de 600.000 personas en tratamiento con Sintrom® y cada año se incrementa el número. La prescripción de clopidogrel como antiagregante también es ampliamente utilizada tanto en pacientes a los que se les ha implantado un *stent* como en general como preventivo para trombosis en pacientes de riesgo. Estos medicamentos

tienen una probada efectividad, sin embargo, hay muchos pacientes que a las dosis habituales presentan hemorragias, o no se previenen las trombosis. Esta respuesta no esperada de efectos secundarios, a veces graves, se debe principalmente a dos causas: polimorfismos genéticos del paciente que condicionan la síntesis de enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos y que les confiere mayor o menor actividad, y por otro lado la interacción de medicamentos, que muchos pueden actuar como inhibidores o inductores de la síntesis de enzimas involucradas en el metabolismo de otros medicamentos, que pueden derivar en reacciones adversas a veces muy graves. Como conclusión, recomendamos la utilización de la farmacogenética como herramienta de rutina en la clínica del tratamiento anticoagulante y antiagregante, por las muy graves consecuencias de aplicar las dosis estándar a todas las personas sin conocer sus polimorfismos genéticos de las enzimas involucradas en su metabolismo.

Dentro de esta familia de anticoagulantes orales, los más utilizados son la warfarina en USA (Coumadin®) y el acenocumarol (Sintrom®) en España.

Su acción terapéutica viene condicionada por dos mecanismos. El primero a través de la Fase I de la detoxificación hepática siendo el *CYP* más importante involucrado el *CYP2C9*. Según su actividad se condiciona un metabolismo “normal” en el EM (metabolizador extensivo) o bien un metabolismo más lento en los portadores de SNPs que les confieran ser IM (metabolizador intermedio) o PM (metabolizador pobre), cuya consecuencia es que en ellos, a dosis óptimas para los EM, haya un alto riesgo de procesos hemorrágicos.

En población española la frecuencia de estos alelos es la siguiente: un 12 % para el alelo \*2 y un 6.2 % para el alelo \*3, similares a los descritos en población europea.

Pero por otro lado la acción farmacológica anticoagulante de los derivados de la cumarina se basa en su inhibición por un mecanismo competitivo, del “complejo de la

vitamina-K-reductasa”,. Por lo tanto SNPs que afecten al gen *VKORC1* que lo codifica, modificarán también la efectividad del fármaco en función de que confieran una capacidad enzimática EM, IM o PM

Hay datos que según las variabilidades individuales (polimorfismos genéticos) de los pacientes las dosis de warfarina para obtener un INR dentro del rango adecuado, pueden oscilar entre 0.6 y 15.5 mg/día, lo que hace temerario empezar el tratamiento en base a una dosis estándar igual para todos los pacientes.

Mientras que los SNPs del *CYP2C9* tienen una incidencia de un 10-15% de las respuestas individuales al fármaco, los SNPs del *VKORC1* tienen una incidencia de un 25%.

En la práctica y por su incidencia en población blanca se concreta en el estudio del polimorfismo (-1639G>A). Es un polimorfismo en la región promotora del gen y su consecuencia es una menor actividad de la proteína-enzima codificada

Por estudios de laboratorio se ha visto que el alelo G es más activo, aproximadamente un 44% más, que el alelo A. Su frecuencia en la raza blanca es del orden del 40%, pero en poblaciones asiáticas su frecuencia llega al 90%, y esto puede explicar porqué en estas poblaciones se ha reportado que para normalizar su INR se necesita mucho menos dosis de warfarina que las reportadas en población europea o blanca de USA. Como concepto práctico, podemos decir que los pacientes con el genotipo A responden a menos dosis iniciales que los portadores del alelo G. En los heterocigotos el efecto es intermedio. El alelo A en estado heterocigoto (G/A) requiere a título orientativo un 28% menos de dosis de warfarina que los G/G (20). Su determinación influye aproximadamente en un 16 % de las necesidades de ajuste de dosis. Aunque su frecuencia es muy variable según poblaciones, el genotipo G/A suele estar en una

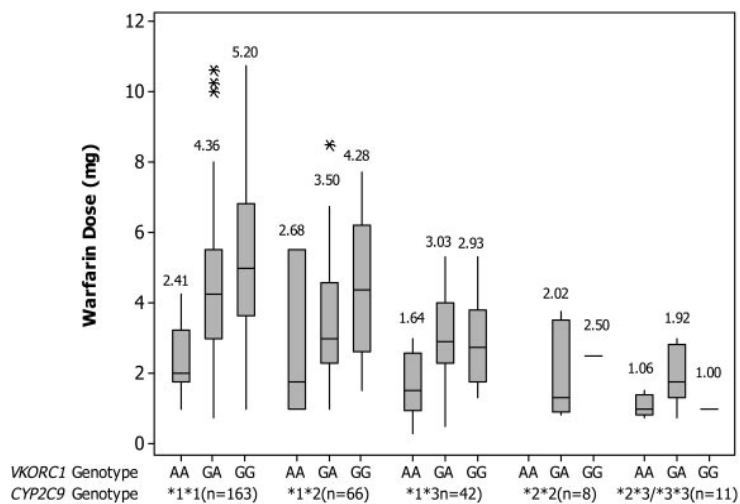


frecuencia del 15-20 % y el G/G en población blanca se encuentra en el 1% de la población.

De acuerdo con la evidencia disponible, en el año 2007 la FDA le exigió al laboratorio farmacéutico que en la ficha técnica del medicamento se incluyera la recomendación a los prescriptores para que tuvieran en cuenta los genotipos CYP2C9 y VKORC1,

*El International Warfarin Pharmacogenetics Consortium* ha realizado un importante estudio con 4.043 pacientes, publicado en el año 2009, clasificándolos por sus variantes genéticas, y viendo la respuesta anticoagulante según la dosis de warfarina. Han elaborado un algoritmo en el que figura la dosis a administrar según el genotipo del CYP2C9 en conjunción con el genotipo del VORKC1 (21).

Para resaltar la importancia que tiene el ajuste de dosis en función de los test genéticos, en la Figura 2, tomada de Sconce et al (49) se pueden observar los importantes cambios de dosis según los SNP de los dos genes citados.



### Antiagregantes plaquetarios

En el proceso de la coagulación sanguínea tiene una gran importancia el proceso de agregación de las plaquetas. Si se inhibe dicho mecanismo, se producirá un efecto

anticoagulante. Los fármacos de este grupo se conocen como antiagregantes plaquetarios y el más utilizado es el clopidogrel.

Lo primero a tener en cuenta es que el clopidogrel es un profármaco, es decir la acción antiagregante no reside en la molécula del fármaco *per se*, sino en uno de sus metabolitos formados a través de la acción del *CYP2C19* de la fase I de la detoxificación hepática, por tanto, al contrario que en los anticoagulantes, en los pacientes PM o IM del *CYP2C19* habrá menos conversión al fármaco activo y en consecuencia menos acción antiagregante, es decir, más riesgo de trombosis.

Hay tres genotipos del *CYP2C19* a tener en cuenta. Dos que lo metabolizan más lentamente, por lo que se sintetiza menos fármaco activo y una mayor cantidad se metaboliza a través de las esterasas a un metabolito inactivo, son el *CYP2C19*\*2 (681G>A) y el *CYP2C19*\*3 (636G>A) Se ha reportado que pacientes con estos genotipos presentan más accidentes vasculares que los de genotipo wt. Su frecuencia es bastante variable según etnias. El genotipo wt *CYP2C19*\*1/\*1, se presenta en el 74% de la raza blanca, el 66% en raza negra y el 38 % en asiáticos. Los genotipos con alelos \*1/\*2, \*1/\*3, con actividad intermedia, se presentan en un 26% en raza blanca, un 29 % en raza negra y un 50% en asiáticos y los alelos \*2/\*2, \*2/\*3 y \*3/\*3, es decir, los muy poco metabolizadores en un 2%, 4% y 12% respectivamente.

En un estudio realizado con 1.477 pacientes (50), encontraron poca respuesta farmacológica en un 30% de los pacientes y al hacer los estudios farmacogenéticos se vio que todos ellos resultaron ser portadores de al menos un alelo \*2 o \*3, con una reducción de respuesta media del 32,4%. La conclusión fue que los pacientes con los alelos \*2 y \*3, presentan menos antiagregación y una tasa más elevada, más del doble, de eventos cardiovasculares incluidas trombosis en pacientes portadores de *stents*.

La parte positiva este trabajo de Mega y col. del año 2009 (51), es que los pacientes con el CYP2C19\*2 demostraron una buena acción terapéutica a las dosis estándar con prasugrel.

El prasugrel, al igual que el clopidogrel, es también un antiagregante plaquetario del grupo de las tienopiridinas y por lo tanto inhibidor del receptor plaquetar del ADP. Es un antiagregante de la llamada tercera generación. Es también un profármaco, y su metabolismo es similar al del clopidogrel, pues mayoritariamente se elimina a través de esterasas a compuestos inactivos y un porcentaje minoritario (15-20 %) por acción de los *CYPs*: 3A, 2B6, 2C9 y principalmente 2C19. Sin embargo debido a las diferentes vías de metabolización, se afecta menos por los polimorfismos del *CYP2C19*.

Recientemente se han publicado las Directrices para el tratamiento con clopidogrel o prasugrel según el fenotipo del gen *CYP2C19*, SA Scott et al (52).

#### **4.6 Farmacogenética y el tratamiento con estatinas**

Las estatinas son uno de los grupos farmacológicos de uso más habitual. Bajar los niveles de colesterol es bueno y mejora el riesgo de procesos cardiovasculares, sin embargo, como todos los medicamentos, tienen también efectos adversos y el más destacado es el de la producción de mialgias y miopatías a veces graves, que afectan a un 10-12 % de la población que las utiliza, Sólo recordar que el primer aviso serio se produjo con la cerivastatina, que en el año 2001 fue retirada del mercado por haberse asociado en USA a más de 100 muertes por rabdomiolisis.

Ante la gravedad de los hechos y la dificultad de saber la etiopatogenia de las miopatías asociadas a las estatinas, se llevo a cabo un GWAS (*Genome Wide Association Study*), estudiando 300.000 SNP en un grupo de pacientes con estatinas y miopatía y un grupo equivalente de control sin estatinas (53). De los 300.000 SNP sólo dos SNP

demonstraron ser significativos y ambos del gen *SLCO1B1*. Que codifica la proteína *OATP1B1*. Es la proteína de transporte transmembrana y de flujo que transporta las estatinas de la sangre al interior del hepatocito. Al penetrar con mucha menor proporción (varía según estatinas) en el hepatocito, su acción farmacológica es menor (pacientes resistentes al tratamiento) y al mismo tiempo se aumentan sus niveles en sangre y por tanto se elevan sus niveles en otros órganos y tejidos a unos niveles mucho más altos. En el músculo (y en otros tejidos) las estatinas inhiben la síntesis de *CoQ10*, que es una molécula clave en la cadena de transporte electrónico mitocondrial, situado entre el complejo 2 y el complejo 3 y que es clave para la correcta producción de ATP. Con déficit de *CoQ10* se produce menos ATP y muchos radicales libres, y esta es la causa de la miopatía.

Por tanto, los pacientes que tengan el polimorfismo c.521T>C del gen *SLCO1B1* (rs4363657), no deben tomar estatinas.

En PharmGKB podemos encontrar publicadas **“Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines”** para muchos de los fármacos comentados anteriormente y otros muchos más (<https://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do>)

## BIBLIOGRAFIA

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 79:1200-5
2. Kalow, W, "Familial incidence of low pseudocholinesterase level", Lancet 1956; 211, 576.
3. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. Br Med J 1960; 2: 485-491.
4. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. Anal Bioanal Chem 2008; 392: 1093-108.

5. Relling MV, Giacomini KM. Pharmacogenetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (eds). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill; 2006. 93-115.
6. Brosen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 1A2. Clin Pharmacokinet 1995; 29 Suppl 1: 20-25.
7. Wang B, Zhou SF. Synthetic and natural compounds that interact with human cytochrome P450 1A2 and implications in drug development. Curr Med Chem 2009; 16(31): 4066-218.
8. Linder MW, Looney, S, Adams, JE, 3rd, Johnson, N, Antonino-Green, D, Laceyfield, N, Bukaveckas, BL and Valdes, R, Jr. Warfarin dose adjustments based on CYP2C9 genetic polymorphisms. J Thromb Thrombolysis 2002; 14: 227-232.
9. Kidd RS, Curry, TB, Gallagher, S, Edeki, T, Blaisdell, J and Goldstein, JA. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. Pharmacogenetics 2001; 11: 803-808.
10. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. Int J Clin Pharmacol Ther. 2006; 44: 297-302.
11. Steinhubl SR. Genotyping, clopidogrel metabolism, and the search for the therapeutic window of thienopyridines. Circulation 2010; Feb 2;121(4): 481-3.
12. Isaza CA, Henao J, López AM, Cacabelos R. Isolation, sequence and genotyping of the drug metabolizer CYP2D6 gene in the Colombian population. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2000; 22: 695-705.
13. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. Clin Pharmacokinet. 2009; 48(11): 689-723.
14. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. Clin Pharmacokinet 2009; 48(12): 761-804.
15. Ferriols Lisart R; Ochoa Aranda E; Nebot García J; Ferrer Magdalena T; Alós Almiñana M; Influencia del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética del tamoxifeno en mujeres con cancer de mama hormonodependiente. Farm Hosp 2009; 33 (Septiembre) 156.
16. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Calcineurin Inhibitors: Part I. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(3): 141-75.
17. Isaza C, Sepúlveda-Arias J C, Henao J. La farmacogenómica en medicina. Colomb. Med. 2009 Sep; 40(3): 327-346.

18. Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramírez J, Karrison T, Fleming GF, Vokes EE, Schilsky RL, Ratain MJ. UGT1A1\*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002; 2:43-7.
  
19. Bhathena A, Spear BB. Pharmacogenetics: improving drug and dose selection. *Curr Opin Pharmacol.* 2008; 8: 639-46.
  
20. McDonald M G., Rieder MJ, Nakano M. Hsia C K. Rettie A E. CYP4F2 Is a Vitamin K1 Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant. *Mol. Pharmacol* 2009; 75(6): 1337- 346.
  
21. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 2009; 360: 753-64.
  
22. Isaza CA, Henao J, Sánchez JC, Porras GL, Cardona J, Bedoya G. Beta-2-adrenergic receptor polymorphisms and changes in lipids induced by metoprolol. *Pharmacology.* 2007; 80: 279-85.
  
23. Dempfle A, Scherag A, Hein R, Beckmann L, Chang-Claude J, Schäfer H. Gene-environment interactions for complex traits: definitions, methodological requirements and challenges. *Eur J Hum Genet.* 2008;16: 1164-72.
  
24. Nishiyama M, Eguchi H. Recent advances in cancer chemotherapy: current strategies, pharmacokinetics, and pharmacogenomics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 61: 367-68.
  
25. 1. William Pao *et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:13306-311.
  
26. Kwak EL *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:1693-703.
  
27. Loupakis F. *et al.* *KRAS* codon 61, 146 and *BRAF* mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in *KRAS* codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101:715-21.
  
28. Flaherty KT. *et al.* Combined *BRAF* and *MEK* inhibition in melanoma with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012; 367:1694-703.
  
29. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27:5838-47.

30. Nielsen DL, Kümler I, Palshof JA, Andersson M. Efficacy of *HER2*-targeted therapy in metastatic breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Breast*. 2012 Oct 16.
31. Geyer CE *et al.* Lapatinib plus capecitabine for *HER2*-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28; 355(26):2733-43.
32. Harichand-Herdt S, Zelnak A, O'Regan R. Endocrine therapy for the treatment of postmenopausal women with breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Feb; 9(2):187-98.
33. Druker BJ *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 355:2408-17.
34. Innocenti F *et al.* Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1382-8.
35. Karas-Kuzelicki N, Mlinaric-Rascan I. Individualization of thiopurine therapy: thiopurine S-methyltransferase and beyond. *Pharmacogenomics*. 2009; 10:1309-22.
36. Paré L, Páez D, Salazar J, Del Rio E, Tizzano E, Marcuello E, Baiget M. Br J. Absence of large intragenic rearrangements in the *DPYD* gene in a large cohort of colorectal cancer patients treated with 5-FU-based chemotherapy. *Clin Pharmacol*. 2010; 70:268-72
37. Easterbrook PJ *et al.* Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med*. 2003; 4:321-4.
38. Kuhn MJ *et al.* The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 1:151-7.
39. Saag M *et al.* Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High sensitivity of human leukocyte antigen-*b\*5701* as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 7:1111-8.
40. 9. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, *et al.* Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis*. 2005; 192:1381-6.
41. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Bleiber G, Buclin T, Lee BL, *et al.* Influence of *CYP2B6* polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15:1-5.

42. M Arnedo and JM Gatell. Dyslipidemia and cardiovascular disease in HIV infection: a pharmacogenetic approach. Review Journal of European Infectious Disease 2012;123-127.
43. McMahon FJ, Insel TR. Pharmacogenomics and personalized medicine in neuropsychiatry. Neuron. 2012; 74(5):773-6.
44. De Leon J. The crucial role of the therapeutic window in understanding the clinical relevance of the poor versus the ultrarapid metabolizer phenotypes in subjects taking drugs metabolized by *CYP2D6* or *CYP2C19*. J Clin Psychopharmacol. 2007; 27(3):241-5.
45. De Leon J, Susce MT, Murray-Carmichael E. The AmpliChip *CYP450* genotyping test: Integrating a new clinical tool. Mol Diagn Ther. 2006; 10(3):135-51.
46. de Jonge H, Kuypers DR. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: current status and future directions. Transplant Rev. 2008; 22: 6-20.
47. Girit DM, Burckart G, Zeevi A. Effect of cytokine and pharmacogenomic genetic polymorphisms in transplantation. Curr Opin Immunol. 2008; 20: 614-25.
48. Therver E, Loriot MA, Barbier S et al: Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. Clin Pharmacol Ther. 87(6), 721-726 (2010)
49. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King P, 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.
50. Mega J, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT et al. Cytochrome *P-450* polymorphisms and response to clopidogrel. N Eng J Med. 2009; 364(4):354-62.
51. Mega JL, Close SL, Wiviott SD. Cytochrome *P450* genetic polymorphisms and the response to prasugrel: Relationship to pharmacogenetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. Circulation. 2009; 119: 2553-60.
52. SA Scott et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome *P450-2C19* (*CYP2C19*) Genotype and Clopidogrel Therapy. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011; 90 (2): 328-332.
53. The SEARCH Collaborative Group. *SLCO1B1* Variants and Statin-Induced Myopathy. A Genome-wide Study. N Engl J Med. 2008; 359:789-99.













