



UNIVERSIDAD COLEGIO
MAYOR DE CUNDINAMARCA

SELLO EDITORIAL

Marcadores **farmacogenéticos** impulsando la **medicina de precisión**

Abordando la variabilidad poblacional

Luisa Fernanda Castillo León. PhD
Martha Gómez Jiménez. MSc
Ruth Mélida Sánchez Mora. MSc. PhD

**Marcadores farmacogenéticos
impulsando la medicina de
precisión:
abordando la variabilidad
poblacional**

Catalogación en la publicación – Biblioteca Nacional de Colombia

Castillo, Luisa Fernanda, autor

Marcadores farmacogenéticos impulsando la medicina de precisión:
Abordando la variabilidad poblacional / Luisa Fernanda Castillo, Martha
Gómez Jiménez, Ruth Mélida Sánchez Mora. -- Bogotá : Sello Editorial
Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, 2024.
114 páginas.

Incluye datos curriculares de los autores -- Incluye referencias bibliográficas.

ISBN 978-958-5198-31-9

1. Farmacogenética 2. Marcadores bioquímicos 3. Farmacocinética 4.
Medicina personalizada 5. Medicamentos - Efectos fisiológicos I. Gómez
Jiménez, Martha, autora II. Sánchez Mora, Ruth Mélida, autora

CDD: 615.7 ed. 23

CO-BoBN- 00321

Primera Edición, 2024

© Luisa Fernanda Castillo León, Martha Gómez Jiménez, Ruth Mélida
Sánchez Mora.

© Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Sello Editorial Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Carrera 13 No. 38- 29, Edificio San Juan, noveno piso
www.unicolmayor.edu.co

Diseño de portada, diagramación e impresión: Imageprinting SAS
Corrección de estilo: Imageprinting SAS
Bogotá, Colombia, 2024

ISBN: 978-958-5198-31-9

El contenido de esta obra está protegido por las leyes y tratados internacionales en materias del
Derecho de autor. Queda prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio impreso
o digital conocido o por conocer sin contar con la previa autorización de la Universidad Colegio
Mayor de Cundinamarca.

Marcadores farmacogenéticos impulsando la medicina de precisión: abordando la variabilidad poblacional

Luisa Fernanda Castillo León. PhD

Martha Gómez Jiménez. MSc

Ruth Mélida Sánchez Mora. MSc. PhD

Luisa Fernanda Castillo León, PhD.
Investigador Grupo Biotecnología y Genética UCMC
Docente Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Bióloga - Microbióloga Universidad de los Andes
Magister en Ciencias Biológicas Universidad de los Andes
Magister Investigación Biomédica Universidad Santiago de Compostela, España
Doctora en Patología y Ciencias Forenses Universidad Santiago de Compostela, España
E-mail: luisafcastillo@unicolmayor.edu.co
Dirección: Calle 28 B No 5-02

Martha Gómez Jiménez
Investigador Grupo de Biotecnología y Genética UCMC
Docente Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Bacterióloga y Laboratorista Clínico.
Especialista en Gerencia de laboratorios
Magister en Microbiología
e-mail: marthagomez@unicolmayor.edu.co
Dirección: Calle 28 B No 5-02

Ruth Mélida Sánchez Mora, PhD.
Líder Grupo Biotecnología y Genética UCMC
Docente Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Bacterióloga y Laboratorista Clínico, Magister en Genética Humana
Doctora en Biotecnología
E-mail: rmsanchezm@unicolmayor.edu.co
Dirección: Calle 28 B No 5-02

Prefacio

Para las autoras, es un logro presentar una obra que permite recopilar los principales biomarcadores farmacogenéticos utilizados en diferentes poblaciones. Estos conocimientos permitirán a nuestros estudiantes, profesionales y personas interesadas en el tema adquirir una mayor comprensión de su uso en los procesos de interacción entre el organismo y los medicamentos. El uso de estos biomarcadores, representa una herramienta útil para reducir las reacciones adversas y encontrar la dosis efectiva en menos tiempo. Es de suma importancia su difusión para aumentar el entendimiento de la variabilidad en la respuesta a los fármacos, lo cual impulsa la medicina de precisión y repercute en la salud humana.

Para tal fin, este libro ha sido conceptualmente dividido en cinco tópicos. En el primero, se habla de las generalidades de la farmacogenética, su definición, historia, objetivo y beneficios de la reciente disciplina. En el segundo, se explica el objeto de estudio que la farmacogenética emplea para analizar la variabilidad a los fármacos: los biomarcadores genéticos. En el tercero y cuarto, se explica el recorrido que realiza el fármaco dentro del cuerpo (la farmacocinética del medicamento) y lo que el fármaco le hace al cuerpo (la farmacodinámica de medicamento) y se describen los biomarcadores genéticos que inciden en estos procesos, respectivamente. Las políticas de regulación y las aplicaciones de la farmacogenética, se abordan en el capítulo quinto. El libro concluye resaltando la importancia de la ascendencia en los estudios farmacogenéticos. Es crucial no ignorar las diferencias genéticas entre

poblaciones, especialmente en aquellas de origen multiétnico como la población latinoamericana. Además, se muestran consultas sistémicas sobre los biomarcadores con el fin de brindar información importante acerca de la variabilidad en la respuesta a los fármacos.

Cada capítulo, incluye referencias de artículos de revisión, así como libros especializados y artículos de la literatura original, lo que resulta valioso para aquellos interesados en ampliar su conocimiento en el tema. Algunos de estos artículos, pueden presentar dificultades para los principiantes, pero otros, representan hitos históricos o contienen aspectos valiosos que vale la pena explorar.

Contenido

Lista de figuras	9
Lista de tablas	9
Glosario	11
Introducción	13
Capítulo 1. Farmacogenética	17
1.1 Definición de la farmacogenética	17
1.2 Historia de la farmacogenética	19
1.3 Objetivo y beneficios de su traslación a la práctica clínica.	27
1.4 Conclusiones	32
1.5 Referencias bibliográficas	33
Capítulo 2. Biomarcadores farmacogenéticos	37
2.1 Biomarcadores farmacogenéticos	38
2.2 Tipos de biomarcadores según su utilidad	40
2.2.1 Biomarcadores de eficacia	41
2.2.2 Biomarcadores en línea germinal	43
2.3 Biomarcadores de ARN	44
2.4 Conclusiones	46
2.5 Referencias bibliográficas	47
Capítulo 3. Biomarcadores farmacogenéticos que inciden en la farmacocinética de los fármacos	49
3.1 Farmacocinética: el ciclo ADME	50

3.2 Biomarcadores farmacocinéticos	51
3.2.1. Proteínas transportadoras de fármacos	52
3.2.2. Enzimas metabolizadoras de fármacos	55
3.3 Conclusiones	71
3.4 Referencias bibliográficas	72
Capítulo 4. Biomarcadores farmacogenéticos que inciden en la farmacodinámica de los fármacos	75
4.1 Farmacodinámica	76
4.2 Biomarcadores farmacodinámicos	76
4.2.1 Receptores de fármacos	76
4.2.2. Enzimas dianas de fármacos	79
4.2.3. Canales iónicos	80
4.2.4. Sistema inmune	81
4.3 Conclusiones	82
4.4 Referencia Bibliográficas	83
Capítulo 5. Regulación y aplicaciones de la farmacogenética	85
5.1 Políticas actuales y documentos guía para el uso de la farmacogenética	86
5.2 Aplicaciones de la farmacogenética	90
5.2.1. Oncología	91
5.2.2. Tratamiento del VIH	92
5.2.3. Inmunología de trasplantes	93
5.2.4. Psiquiatría	95
5.3 Conclusiones	97
5.4 Referencias bibliográfica	98
Capítulo 6. Variacion en poblaciones	101
6.1 Conclusiones	110
6.2 Referencias bibliográficas	111

Lista de figuras

Figura 1. Historia farmacogenómica.	23
Figura 2. Historia farmacogenómica.	25
Figura 3. Beneficios de la farmacogenética.	30
Figura 4. La variabilidad genética que conduce a respuestas inadecuadas	40
Figura 5. Ciclo ADME	51
Figura 6. Genes activos de P450 en humanos.	58
Figura 7. Citocromo P450.	59
Figura 8. Representación gráfica del mapeo del mestizaje o “admixture mapping”.	105

Lista de tablas

Tabla 1. srSNPs validados en la farmacocinética de los farmacogenes	45
Tabla 2. srSNPs validados en la farmacodinamia de los farmacogenes	46
Tabla 3. Fenotipos enzimas metabolizadoras	56

Glosario

ABC Por sus siglas en inglés: Genes Transportadores ABC (ATP-binding cassette).

BCR-ABL Proteína de fusión en Leucemia Mieloide Crónica.

CCR5 C-C quimiocina receptora de tipo 5.

cSNPs Polimorfismos en regiones codificantes.

DILI: Por sus siglas en inglés drug-induced liver injury.

ECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

EGFR Receptor del factor de crecimiento epidermal.

EMA European Medicines Agency.

FDA Food and Drugs administration.

Hap Map: Proyecto de Haplotipos.

her-2: Por sus siglas en inglés: Human Epidermal Growth Factor.

HLA-B Antígenos leucocitario de histocompatibilidad

HMG CoA): Hidroximetilglutaril-CoA reductasa.

ICH International Conference on Harmonisation

ICH: International Conference on Harmonization.

Indel: Inserciones/deleciones.

MHLW Ministry of Health, Labour, and Welfare.

PGH: Proyecto Genoma Humano.

rSNPs Polimorfismos reguladores.

SLCO: Por sus siglas en inglés: Solute Carrier Organic Anion Transporter; OATP en inglés.

SNPs: Por sus siglas en inglés: Single Nucleotide Polymorphisms.

srSNPs Polimorfismos estructurales de ARN.

VKOR: Vitamina K epóxido reductasa.

VNTR: Por sus siglas en inglés: Variable Number of Tandem Repeats.

Introducción

Una de las grandes preocupaciones de la farmacología clínica es la gran variabilidad que existe en la respuesta a los fármacos, lo cual puede provocar efectos adversos que comprometan la eficacia y seguridad del tratamiento. De hecho, la experiencia en la práctica clínica y en los ensayos clínicos para el desarrollo de medicamentos, ha demostrado que cuando se emplea un fármaco en grupos de personas, la mayoría de los individuos responden eficazmente (de la manera esperada); sin embargo, algunos muestran una respuesta insuficiente y otros experimentan efectos indeseables que superan los beneficios (Tello, 2006).

Este fenómeno es una constante en la gran mayoría de los tratamientos actualmente autorizados, ya que la farmacoterapia utilizada no es efectiva en todos los pacientes, lo que sugiere que todos los medicamentos tienen efectos adversos potenciales que no se detectan en todos los pacientes a los cuales se les administra el fármaco (Silber, 2001).

En el contexto clínico, se aplica la estrategia de “ensayo y error” para la prescripción de tratamientos a un paciente. Este proceso se basa en un enfoque lógico-deductivo, que se fundamenta en la información global y objetiva acerca del problema de salud que presenta el paciente. El profesional que prescribe tiene en cuenta diversas variables del paciente y su entorno, como los síntomas descritos por el paciente, su edad, género, peso, comorbilidad, comedicación y condición socioeconómica. Asimismo, realiza un examen físico en busca de signos relevantes y, si es necesario, solicita exámenes

clínicos adicionales para llegar a una orientación diagnóstica y tomar una decisión terapéutica (Isaza et al., 2009).

En caso de optar por la farmacoterapia, el proceso continúa ajustando la dosis a medida que se observan los efectos del fármaco. Estos ajustes buscan mejorar la relación riesgo/beneficio, con el objetivo de alcanzar la “dosis efectiva individual” para cada paciente (Isaza et al., 2009). En consecuencia, la mayoría de los medicamentos son sometidos a ajustes de dosis antes y después de ser administrados, tomando en cuenta las condiciones específicas de cada paciente y su respuesta al tratamiento, con el fin de lograr un margen de seguridad aceptable (Tello, 2006).

Sin embargo, este enfoque no es efectivo en todos los pacientes, ya que puede conllevar riesgos inaceptables y resultar peligroso e impreciso el proceso de ajuste empírico de las dosis (Tello, 2006). Se ha observado que solo entre el 30% y el 60% de la terapia farmacológica común es exitosa, y las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son responsables del 7% de todos los ingresos hospitalarios, además del retiro del mercado del 4% de los nuevos medicamentos (Ingelman-Sundberg & Rodriguez-Antona, 2005). Estos datos resaltan el hecho de que las RAM se han convertido en un problema de salud pública importante a nivel mundial.

Una gran limitación del modelo “ensayo y error” es que no contempla los factores genéticos, los cuales ejercen una influencia significativa en la variabilidad de las respuestas a los tratamientos (Tello, 2006; Isaza et al., 2009). Considerar estos factores genéticos es esencial para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos personalizados.

Actualmente, se cree que la genética interviene en el 20-95% de la variabilidad en la respuesta a fármacos. Esa variabilidad viene dada por el papel que juega la genética en dos sentidos. En primer lugar, la heterogeneidad genética de los pacientes, a pesar de que la especie humana comparte el 99.9%, ese 0.1% restante nos hace genéticamente únicos (Tello, 2006). El perfil genético de cada individuo determina cómo se relacionan con los fármacos, es decir, la velocidad y magnitud con que los absorbe, distribuye y elimina,

así como la intensidad y el tipo de respuesta de su organismo al medicamento.

En segundo lugar, la heterogeneidad genética de las enfermedades a tratar también es relevante. Por un lado, la mayoría de las enfermedades tienen una naturaleza multifactorial, donde influyen tanto factores genéticos como ambientales. Sin embargo, en algunos casos, los factores externos parecen ser más determinantes, mientras que en otros predominan los factores genéticos. Por otro lado, se ha demostrado que una enfermedad que puede parecer única en su presentación puede subdividirse en diferentes subtipos, dependiendo de los perfiles de genes que se expresen o no se expresen. Estos subtipos pueden responder de manera distinta a los tratamientos, lo que hace posible adaptar las terapias de forma más eficaz para cada subgrupo. Un ejemplo de esto es la identificación de pacientes HER2 positivas, que representan un subtipo con características específicas en términos de pronóstico y respuesta al tratamiento dentro de las pacientes que padecen cáncer de mama (Isaza et al., 2009).

En estas circunstancias, es necesario incorporar los factores genéticos como variables nuevas en la medicina, con el fin de aumentar el valor predictivo de la prescripción y poder identificar anticipadamente a las personas que se beneficiarán o no de un determinado tratamiento. En este sentido, en los últimos años, gracias a la culminación del Proyecto Genoma Humano (PGH), se han logrado significativos avances en la comprensión de la relación entre la genética y la eficacia de la farmacoterapia, lo cual ha impulsado notablemente el crecimiento de la farmacogenética (Isaza et al., 2009; Tello, 2006).

Aunque la farmacogenética es solo una de las múltiples aproximaciones para explicar la variabilidad en la respuesta a los medicamentos, su aplicación se presenta como una herramienta con gran potencial en diversos aspectos. Puede agregar valor a la medicina al beneficiar a todas las partes involucradas en el proceso de asistencia sanitaria: tanto a los prescriptores como a los pacientes y la industria farmacéutica (The Royal Society, 2005; The European

Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), 2006).

Es importante mencionar que el PGH facilitó la identificación de patrones asociados a la susceptibilidad a enfermedades y a la variabilidad en la respuesta a fármacos, lo cual ha significado una mejora significativa en la farmacoterapia. Dado que los medicamentos desempeñan un papel fundamental en la medicina de precisión, la farmacogenética se ha convertido en un pilar clave de la medicina de precisión, cuyo objetivo es adaptar el tratamiento y la prevención de enfermedades considerando las diferencias específicas de grupos de personas en términos de factores genéticos, ambientales, e incluso, de estilo de vida (Shukla, 2020).

Capítulo 1

Farmacogenética

Luisa Fernanda Castillo León

Ruth Mélida Sanchez Mora

Aunque la noción de la variabilidad en la respuesta a sustancias exógenas es más antigua, la farmacogenética como disciplina es relativamente nueva y, en aproximadamente cincuenta años, ha crecido notablemente gracias a proyectos como el PGH, el mapeo de haplotipos (Hap Map) y el proyecto de los 1000 genomas que permitieron identificar variaciones que afectaban la salud y la respuesta a los medicamentos. En este capítulo se abordarán las generalidades de la farmacogenética como su definición, la historia, los objetivos de su estudio y los beneficios de su traslación a la práctica clínica.

1.1 Definición de la farmacogenética

La farmacogenética ha recibido diversas definiciones por parte de distintas agencias y organizaciones desde que Friedrich Vogel

acuñó el término en 1959 y lo describió como la “Variación hereditaria de importancia clínica en la respuesta a los fármacos”. Debido a esto, el Consejo Internacional de Armonización (ICH), que busca armonizar conceptos técnicos, científicos y regulatorios, definió la farmacogenética en la guía E15 de 2008 como “el estudio de las variaciones de la secuencia del ADN relacionadas con ágs.inaa a fármacos”. Es decir, se refiere a los análisis farmacogenéticos que utilizan biomarcadores genéticos a nivel del ADN para proporcionar información sobre la respuesta variable a fármacos, tanto en términos de eficacia como de efectos adversos.

Sin embargo, con la aparición y el desarrollo del PGH el término farmacogenómica comienza a aparecer. En la guía E15 del 2008, el ICH define la farmacogenómica como “*el estudio de las variaciones en el ADN y ARN relacionadas con la respuesta a fármacos*”, un concepto que engloba al concepto de farmacogenética. (The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), 2006). En otras palabras, la farmacogenómica se refiere a todos los genes que influyen en la determinación de la eficacia y la seguridad de un fármaco, mientras que la farmacogenética se refiere a variantes monogenéticas individuales que alteran la respuesta al fármaco. Sin embargo, desde entonces los dos términos se usan indistintamente en la literatura (Lambert, 2013; Shukla, 2020). En este contexto, la farmacogenética pasaría a representar una subdisciplina de la farmacogenómica.

La farmacogenética y la farmacogenómica emplean la investigación genética con el objetivo de mejorar el tratamiento de los pacientes, pero se enfocan en niveles diferentes. La farmacogenética busca correlacionar la información genética de un paciente con su respuesta al tratamiento, investigando modificaciones en genes específicos. Por otro lado, la farmacogenómica se centra en estudiar las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas formas de tratarlas y prevenirlas, teniendo en cuenta las características de todo el genoma, a través de una visión más amplia e integral (Cabaleiro & Abad, 2013).

Aunque los términos farmacogenética y farmacogenómica usualmente se usan indistintamente, la segunda se utiliza cada vez más para describir el estudio de la respuesta a fármacos en relación con las variaciones del genoma (Crew, 2012). En este libro usaremos la palabra farmacogenética ya que se centra en biomarcadores de ADN.

1.2 Historia de la farmacogenética

La farmacogenética es una disciplina emergente y en evolución que fue reconocida como tal hace poco más de cincuenta años. Sin embargo, la primera observación escrita relacionada con la farmacogenética se remonta al año 510 a.C., cuando Pitágoras notó que la ingestión de habas provocaba, solamente en algunos individuos, una reacción potencialmente fatal (Pirmohamed, 2001). No fue sino hasta 1956 que se descubrió que esos individuos presentaban una deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), un trastorno conocido como anemia hemolítica o fabismo, en el cual la vida media de los eritrocitos disminuye significativamente debido a la insuficiencia de la enzima para actuar ante la exposición del cuerpo a compuestos altamente oxidantes, como la vicina presente en las habas y algunos fármacos (Tello, 2006; Dale, 2015).

A finales del siglo XIX, los químicos fisiólogos llevaron a cabo los primeros estudios relacionados con el destino de los productos químicos que ingresaban en el cuerpo humano. Descubrieron que la mayoría de los fármacos, al ser ingeridos, sufrían alteraciones bioquímicas antes de ser excretados, y que existían receptores para las drogas que explicaban su acción localizada en los tejidos. Estos hallazgos, junto con el redescubrimiento de las Leyes de Mendel, impulsaron diversas investigaciones que combinaron la genética y la bioquímica, siendo de gran aporte para perfilar la farmacogenética (Weber, 2001).

A comienzos del siglo XX, el médico inglés Sir Archibald Garrod presentó varios trabajos en los que sugiere que el material genético juega un papel esencial en la dirección de las transformaciones químicas dentro de los organismos, y que este material genético y las enzimas estaban de alguna forma conectados (Weber, 2001). En su trabajo “The Incidence of Alkaptonuria: a Study in Chemical Individuality”, publicado en el año 1902, presentó los resultados del análisis realizado en pacientes con alcaptonuria y sus familias. Encontró un patrón familiar y explicó que la enfermedad se debía a “individualidades del metabolismo” que causaban modificaciones o daños en la enzima responsable de la degradación de los alcaptonos, lo cual ocasionaba el oscurecimiento característico de la orina en esta afección. Garrod concluyó que la enfermedad era un trastorno metabólico congénito, y no una enfermedad contagiosa como se pensaba (Garrod, 1902).

Además, Garrod acuñó el término “errores innatos del metabolismo” y publicó la primera (1909) y segunda (1923) edición de “Inborn Errors of Metabolism”, donde recopiló los resultados de sus investigaciones sobre enfermedades metabólicas congénitas como el albinismo, la cistinuria, la porfiria y la pentosuria, entre otras (Fresquet, 2007).

Durante la década de los años 30, Laurence H. Snyder, pionero de la genética humana, demostró que estas particularidades químicas eran características controladas por los genes. Snyder publicó gran parte de su investigación en una serie de treinta y cinco artículos titulados “Studies in Human Inheritance”, en los que destacó el estudio de la deficiencia del sabor amargo de la feniltiocarbamida o feniltiourea (Earl, 1987). En esta investigación, Snyder examinó la deficiencia en 800 familias y observó que la proporción de descendientes con y sin la deficiencia variaba según las características presentadas por la pareja de padres. Concluyó que esta característica seguía un patrón de herencia autosómica recesiva (Snyder, 1932).

Sin embargo, no fue hasta la década de los cincuenta cuando se estableció la relación entre la respuesta de los medicamentos y la genética individual, lo que permitió la consolidación de la

farmacogenética como una disciplina. Este período fue de gran interés en la genética clínica y se lograron importantes descubrimientos que sentaron las bases de esta nueva área de estudio.

Uno de los estudios pioneros fue el de Carson y colaboradores en el que se descubrió que la anemia hemolítica desarrollada por algunos soldados afroamericanos había sido inducida después de tomar primaquina y estaba asociada con una deficiencia hereditaria de la enzima G6PD mencionada anteriormente (Alving et al., 1956; The Royal Society, 2005). Este hallazgo impulsó nuevas investigaciones sobre el metabolismo glucosídico de los eritrocitos y permitió comprender muchas formas de anemia hemolítica previamente inexplicables, como el caso de las habas de Pitágoras.

En la actualidad, se han descrito más de 170 variantes de la enzima G6PD, siendo la mayoría inocuas. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, la forma más común es la variedad sensible al fármaco, lo cual se ha convertido en un problema de salud pública en países tropicales. Esta condición afecta a 400 millones de personas en todo el mundo, principalmente a poblaciones de origen africano y mediterráneo (Sáenz & Chaves V, 1981).

Posteriormente, se descubrió que los pacientes que recibían isoniazida como tratamiento para la tuberculosis podían ser claramente divididos en metabolizadores lentos y metabolizadores rápidos del fármaco, y que esta actividad estaba determinada genéticamente. El polimorfismo de la N-acetiltransferasa permitía clasificarlos como acetiladores lentos y acetiladores rápidos, siendo los primeros los que experimentaban un efecto terapéutico más prolongado. Poco tiempo después, se comprobó que estas diferencias genéticas eran la causa de la hipersensibilidad a las sulfonamidas (The Royal Society, 2005).

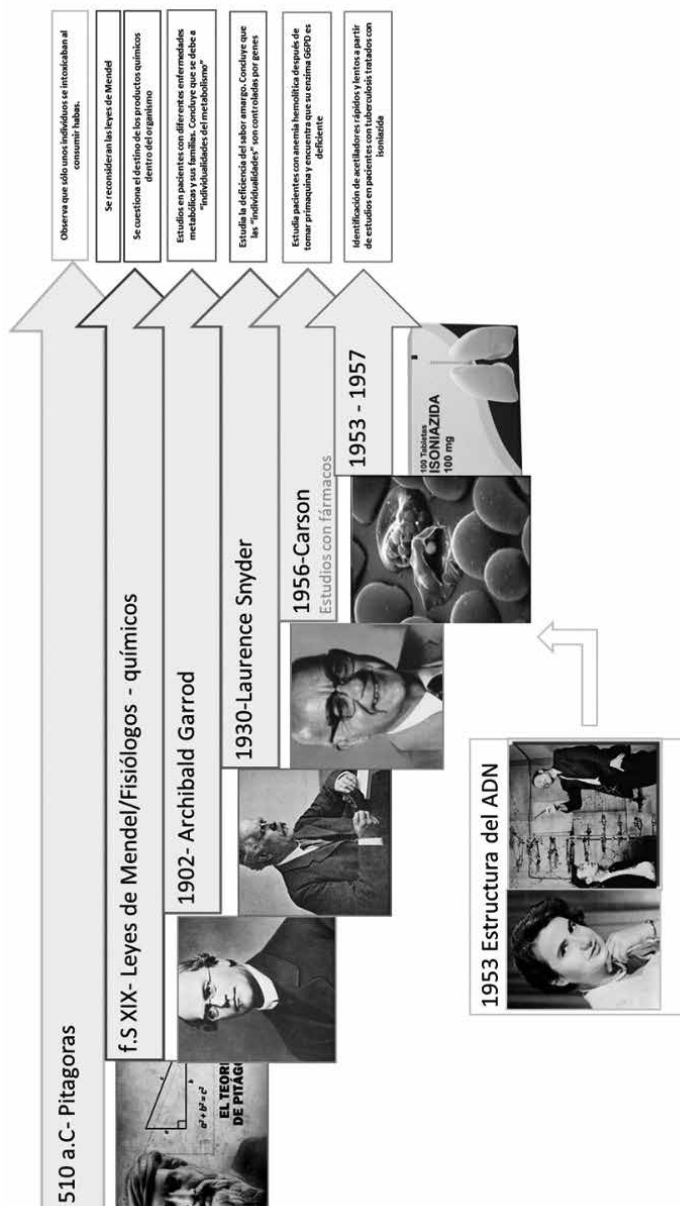
Otro estudio importante de la década fue el realizado en pacientes que presentaban una apnea prolongada inducida por la succinilcolina, un agente anestésico miorelajante (The Royal Society, 2005). En 1956, Kalow describió por primera vez la variante atípica de la colinesterasa sérica, cuya afinidad por la succinilcolina era tan baja que no podía hidrolizarla, e informó que esta era la causa

de la respuesta anormal en los pacientes (Kalow & Genest, 1956). Explicó que esta deficiencia se heredaba y reconoció la existencia de dos formas de la enzima: la “usual” (normal) y la “inusual” (atípica). En 1957, W. Kalow y Genest desarrollaron un método para caracterizar la deficiencia de la colinesterasa sérica en las variantes homocigóticas y heterocigóticas (Kalow & Genest, 1957). Este método, denominado número de dibucaína y utilizado actualmente, permite establecer los niveles de colinesterasa normal mediante la determinación del porcentaje de la cantidad de enzima sérica inhibida por la dibucaína (Simpson & W, 1963; Lockridge, 1990).

Basado en estos y otros descubrimientos relacionados, el genetista Arno Motulsky escribió en 1957 “Drug Reactions, Enzymes, and Biochemical Genetics”, un artículo donde explicaba que algunas reacciones de sensibilidad a los fármacos podrían ser producidas por defectos heredados en el metabolismo de fármacos. Este sería el primer documento que delineaba los conceptos básicos de la farmacogenética (Gurwitz & Motulsky, 2007).

Sin embargo, la palabra “farmacogenética” no fue utilizada hasta 1959, año en el que Friederich Vogel acuñó el término y lo definió como “la variación hereditaria de importancia clínica en la respuesta a los fármacos” (The Royal Society, 2005). En 1962, Kalow escribió la primera monografía sobre el tema, titulada “Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs”, donde describió la farmacogenética como una disciplina ver figura 1 (Kalow, 1962).

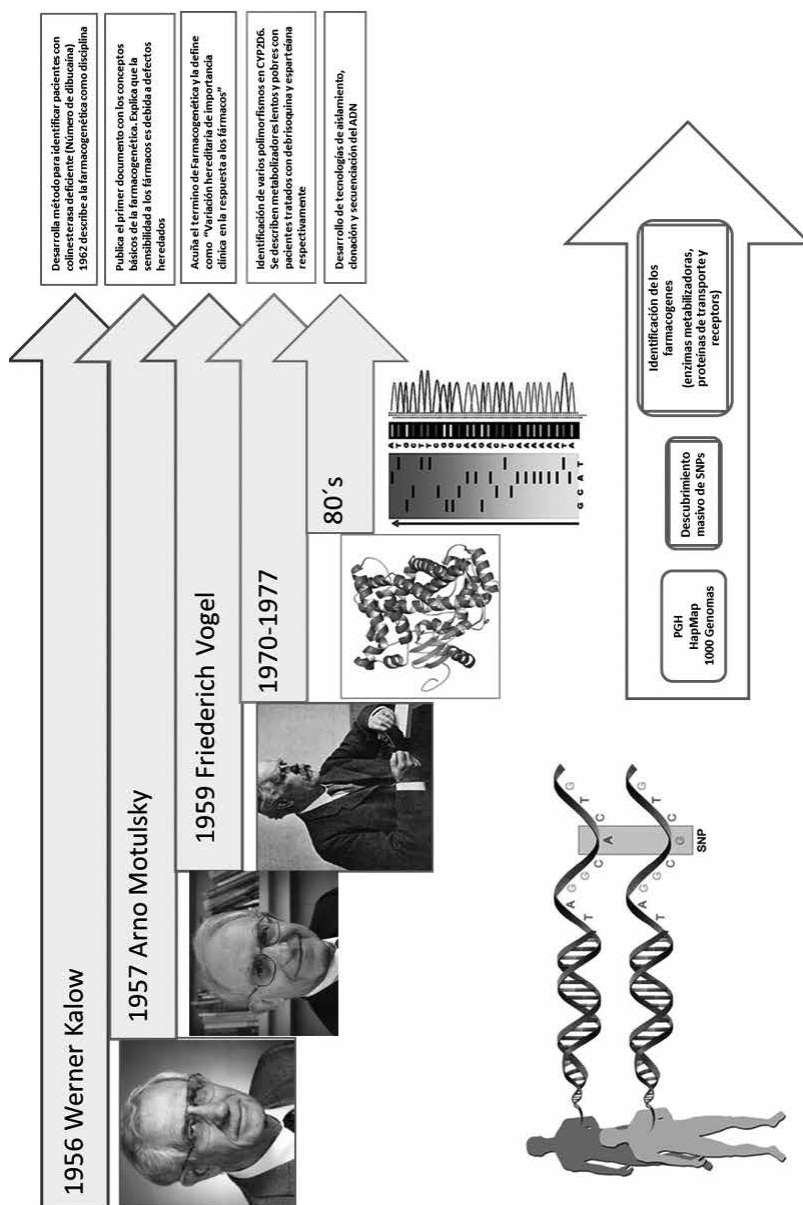
Figura 1. *Historia farmacogenómica*



Principales hechos y personajes que aportaron al desarrollo la farmacogenética.
Fuente: Elaboración propia.

Durante los años sesenta y setenta, se descubrieron numerosos ejemplos de respuestas inusuales a los fármacos debido a defectos enzimáticos hereditarios, lo que permitió una mejor comprensión de los efectos adversos (figura 2). Un ejemplo importante es el de los polimorfismos del metabolismo oxidativo. En 1970, se identificaron los primeros polimorfismos de un gen implicado en el metabolismo de fármacos, y en 1977, Mahgoub y colaboradores realizaron un estudio pionero donde descubrieron y describieron que estos polimorfismos estaban relacionados con el desarrollo de efectos secundarios a la debrisoquina, un antihipertensivo comúnmente utilizado en pacientes sanos (Mahgoub et al.,1977).

Figura 2. Historia farmacogenómica



Principales hechos y personajes que aportaron al desarrollo la farmacogenética después de los años 50. Fuente: Elaboración propia.

En 1979, Eichelbaum y colaboradores describieron la oxidación defectuosa de la N-esparteína como un defecto farmacogenético regulado por dos genes alélicos (delección/duplicación del gen CYP2D6) en un mismo locus. En estudios poblacionales, observaron que la oxidación de la debrisoquina y la esparteína, procesos metabólicos implicados en la eliminación de la mayoría de los medicamentos, estaba muy deteriorada o prácticamente ausente en algunos individuos. Estos individuos se denominaron “metabolizadores pobres” (debrisoquina) y “no metabolizadores” o “metabolizadores pobres” (esparteína). Para ambos fármacos, se ha demostrado que la oxidación (4-hidroxilación y N-esparteína) está determinada por dos alelos del mismo locus, por lo que los metabolizadores pobres y los no metabolizadores son homocigóticos para un gen autosómico recesivo. Los individuos portadores de dichas deficiencias presentan un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios y tóxicos con las dosis terapéuticas habituales. El déficit está relacionado con la síntesis deficiente de la enzima que ahora se conoce como citocromo P450 2D6, y esto se debe a la delección total del gen CYP2D6. La enzima CYP2D6 está involucrada en el metabolismo de un amplio rango de otros fármacos, incluyendo antidepresivos y opioides como la morfina, hidromorfona y codeína (Sanz, 1995).

En la década de los ochenta, fue posible comprender las bases genéticas de los patrones hereditarios gracias a los nuevos métodos que permitían el aislamiento, clonación y secuenciación de genes humanos (Tello, 2006), lo que marcó el paso de la farmacogenética de las proteínas a la era del ADN (The Royal Society, 2005). Sin embargo, la verdadera revolución ocurrió en el año 2001 con la finalización del PGH. El descubrimiento masivo de SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido), el proyecto HapMap y el proyecto 1000 Genomas, junto con el desarrollo de técnicas de genotipado y análisis de expresión, permitieron encontrar numerosos ejemplos de genes responsables de la variación en el metabolismo de fármacos (Tello, 2006).

Se descubrió que no solo las enzimas metabolizadoras de fármacos estaban relacionadas, sino también los genes codificantes

de receptores y diversos sistemas de transporte de fármacos (The Royal Society, 2005). Aunque existen diferentes tipos de biomarcadores farmacogenéticos polimórficos, el principal son los SNPs. Debido a su amplio espectro, se encuentra uno cada 300 a 400 pares de bases (pb) a lo largo de todo el genoma, lo que permite utilizarlos para obtener perfiles detallados de los genes involucrados en la acción de los fármacos y así entender la variación individual en la respuesta a los mismos (Pirmohamed, 2001).

A mediados de los noventa se acuñó el término “farmacogenómica” para describir el campo que fue naciendo paralelamente con investigaciones realizadas con información genómica y su relación con la acción de los fármacos (Gurwitz & Motulsky, 2007).

A partir de los avances en tecnología de secuenciación del ADN y en análisis bioinformáticos han acelerado significativamente la identificación de variantes genéticas relevantes para la farmacogenética. Se han identificado múltiples biomarcadores genéticos asociados con la eficacia y la seguridad de ciertos medicamentos. Estos biomarcadores permiten una selección más precisa de terapias farmacológicas para pacientes con características genéticas específicas (Goetz & Schork, 2018; Sisodiya, 2020).

1.3 Objetivo y beneficios de su traslación a la práctica clínica

La intención de la farmacogenética es desarrollar estrategias para individualizar la terapia con el objetivo de optimizar la eficacia y la seguridad, a través de una +mejor comprensión de la variabilidad en los genes que influyen en la respuesta a los fármacos.

El principal objetivo de la farmacogenética es la “prestación de atención sanitaria de calidad superior” mediante la “optimización del tratamiento de las enfermedades a nivel individual” (The Royal Society, 2005). Para lograr esto, su intención es desarrollar estrategias para individualizar la terapia, con el objetivo de optimizar la eficacia y la seguridad, a través de una mejor comprensión de la

variabilidad en los genes que influyen en la respuesta a los fármacos (Crews et al., 2012).

La experiencia en la clínica y en el desarrollo de fármacos ha evidenciado la gran variabilidad que existe en la respuesta a fármacos, cuando se emplea un fármaco en un grupo de individuos, siempre hay una minoría que reaccionan de forma inadecuada, por una respuesta ausente, insuficiente o incluso tóxica (Tello, 2006).

En el contexto clínico, se aplica el modelo “ensayo y error” para prescribir un tratamiento a un paciente. La farmacoterapia implica ajustes de dosis a priori, teniendo en cuenta las condiciones del paciente como síntomas, edad, género, peso, comorbilidad, comedicación y condición socioeconómica, además de exámenes físicos y clínicos. Luego, se realizan ajustes a posteriori, basados en la respuesta del paciente, para alcanzar “la dosis efectiva individual” que brinde un margen de seguridad aceptable (Tello, 2006; Isaza et al., 2009).

Sin embargo, este modelo no es efectivo en todos los pacientes, ya que puede conllevar riesgos inaceptables y el procedimiento de ajuste empírico de las dosis, puede resultar peligroso e impreciso (Tello, 2006). Solo el 30% a 60% de la terapia farmacológica común es exitosa, y las reacciones adversas a medicamentos (RAM) causan el 7% de todos los ingresos hospitalarios. Además, el 4% de los nuevos medicamentos son retirados del mercado (Ingelman-Sundberg & Rodríguez-Antona, 2005). Gran parte de esta problemática se debe a que el modelo no contempla los factores genéticos, una variable que tiene un peso importante sobre la variabilidad de las respuestas (Tello, 2006; Isaza et al., 2009).

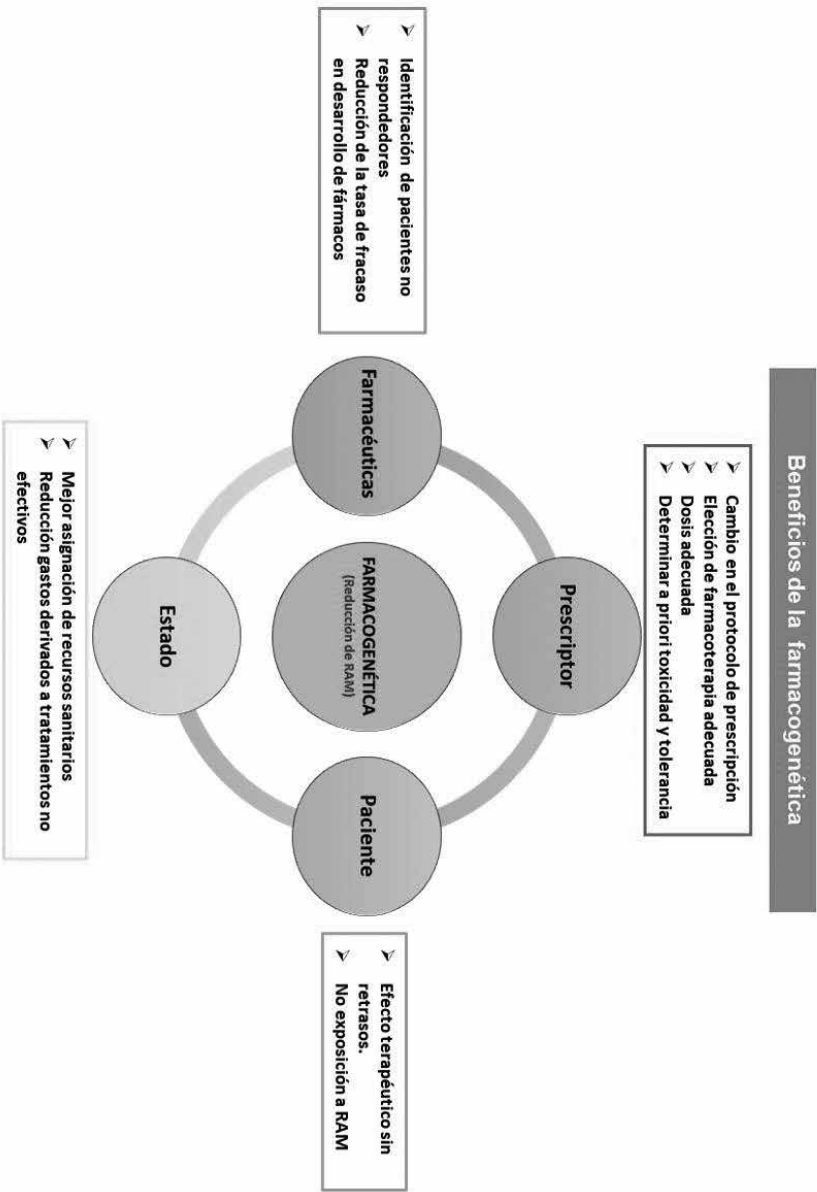
Actualmente, las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) representan un problema de salud pública importante en todo el mundo, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la asistencia sanitaria a nivel global. En el año 2000, el Instituto de Medicina de los Estados Unidos informó que aproximadamente 7000 muertes eran atribuidas a las RAM. Además, un análisis de 39 estudios del Sistema Farmacéutico Americano durante cuatro décadas encontró que, en 1994, 106,000 personas

habían fallecido como resultado de dichas reacciones adversas, y más de dos millones sufrieron efectos secundarios graves. En consecuencia, las RAM se posicionan como la cuarta causa de muerte, después de las enfermedades cardíacas, el cáncer y los accidentes cerebrovasculares (Alomar, 2014).

Además de las muertes y los efectos indeseados en los pacientes, las RAM también afectan la duración de la estadía en los hospitales, lo que a su vez conduce a un aumento de los costos de atención médica y una disminución de la productividad del paciente. Se ha estimado que, en la unidad de cuidados intensivos, el aumento de las estancias debido a una RAM es de 2.38 días (Alomar, 2014). En este sentido, una reducción a la mitad de estas magnitudes sería sin duda enormemente significativa, tanto en términos de calidad de vida como en términos económicos (como reducción de estancias hospitalarias y tratamiento de los efectos adversos entre otros).

En este contexto, la farmacogenética es una herramienta con gran potencial en un amplio sentido, ya que puede agregar valor a las medicinas beneficiando a todas las partes del proceso de asistencia sanitaria: al prescriptor, al paciente, al gobierno y a las farmacéuticas. (The Royal Society, 2005) Ver figura 3 .

Figura 3. Beneficios de la farmacogenética



Impacto de la implementación de la farmacogenética en todas las partes del proceso de la asistencia sanitaria. Fuente: Elaboración propia.

En la práctica clínica diaria, la farmacogenética puede ayudar al proveedor de salud a elegir una farmacoterapia adecuada y cambiar la forma de prescribir medicamentos, pasando de un modelo impreciso de “ensayo y error” a uno más seguro que tenga en cuenta la información genética. Mediante el uso de pruebas farmacogenéticas, el prescriptor podrá determinar *a priori* la eficacia y tolerancia de los medicamentos para cada paciente, asignando así el fármaco y la dosis correcta para un paciente determinado. Esto beneficia al paciente al comenzar una terapia efectiva sin tantos retrasos ni exposiciones a reacciones adversas innecesarias.

Todo esto permitirá una mejor toma de decisiones sobre la asignación de recursos sanitarios y reducirá en gran medida los grandes gastos en tratamientos no efectivos (The Royal Society, 2005; Tello, 2006). La farmacogenética tiene el potencial de mejorar significativamente la atención médica al personalizar los tratamientos según la información genética de cada individuo, lo que conduce a mejores resultados de salud y una mayor eficiencia en el sistema de salud en general.

Además, la industria farmacéutica podría mejorar el proceso de toma de decisiones durante el desarrollo de medicamentos, con el fin de aumentar los beneficios para los pacientes y reducir la tasa de fracaso en el desarrollo de fármacos. Dada la complejidad de los factores que afectan a la acción de los fármacos y los requisitos básicos de seguridad y eficacia para las curvas de efecto de dosis, es probable que los enfoques farmacogenéticos solo se apliquen a una fracción de todas las nuevas moléculas.

Es importante destacar que la farmacogenética no altera la proporción de pacientes que podrían beneficiarse de una terapia en particular, sino que ofrece una mejor manera de entender la respuesta variable del paciente a los agentes farmacológicos e identificar de forma prospectiva los grupos de pacientes que se beneficiarán de la medicina (The Royal Society, 2005). Esto significa que la farmacogenética permite una medicina más personalizada y precisa, asegurando que aquellos pacientes que puedan obtener los mayores beneficios y menores riesgos de un medicamento en particular sean identificados de manera más efectiva.

En última instancia, la farmacogenética tiene el potencial de mejorar la eficiencia en el desarrollo de nuevos medicamentos, al enfocar los recursos de manera más específica y efectiva en aquellos compuestos que tienen mayores posibilidades de éxito en poblaciones genéticamente seleccionadas. Esto podría llevar a una disminución en la tasa de fracaso en la etapa de desarrollo de fármacos y, al mismo tiempo, permitiría una atención médica más individualizada y efectiva para los pacientes, mejorando la calidad de vida y reduciendo los costos asociados con tratamientos ineficaces o con efectos adversos no deseados.

1.4 Conclusiones

La preocupación por la variación en la respuesta a los productos químicos que comenzó en el siglo XIX fue poco a poco resuelta al tener en cuenta el factor genético de los individuos. Desde sus inicios, la farmacogenética, resultó ser una herramienta útil para entender las diferentes respuestas a los fármacos presentadas en los individuos y optimizar la farmacoterapia.

Aunque la farmacogenética es una disciplina relativamente nueva, la identificación masiva de biomarcadores impulsó su desarrollo de manera exponencial y así mismo promovió el avance de la medicina de precisión. El uso de la farmacogenética ha demostrado tener un gran potencial beneficiando a todas las partes del proceso de asistencia sanitario: al prescriptor, al estado, a las farmacéuticas, pero sobre todo a los pacientes ayudando a que comiencen una terapia efectiva en menos tiempo y con menos riesgos de presentar reacciones adversas. En consecuencia, la farmacogenética se posiciona como una herramienta prometedora en la búsqueda de una atención médica más personalizada y precisa, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

1.5 Referencias bibliográficas

- Alomar, M., Sánchez-Arcilla, A., Bolaños, R., & Sairouni, A. (2014). Wave growth and forecasting in variable, semi-enclosed domains. *Continental Shelf Research*, 87, 28-40.
- Alving, A., Carson, P., Flanagan, C., & Ickes, C. (1956). Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, 124(3220), 484-5.
- Cabaleiro, T., Ochoa, D., & Abad Santos, F. (2013). La farmacogenética desde una perspectiva crítica. En R. Dal-Ré, X. Carné, & D. García, *Luces y sombras en la investigación clínica* (ágs.. 299-324). Triacastela.
- Crews, K. R., Hicks, J. K., Pui, C. H., Relling, M. V., & Evans, W. E. (2012). Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(4), 467-475.
- Dale, B. (2015). G6PDDeficiency.org. Recuperado el septiembre de 2016, de <http://g6pddeficiency.org>.
- Earl, G. (1987). Lawrence Hasbrouck Snyder: Pioneer in Human Genetics. *The American Journal of Human Genetics*, 41, 276-85.
- Fresquet Febrer, J. L. (2007). Historiadelamedicina.org. Recuperado el septiembre de 2016, de <http://www.historiadelamedicina.org>
- Garrod, A. E. (1902). The Incidence of Alkaptonuria: A Study of Chemical Individuality. *The Lancet*, ii, 1616-20.
- Goetz, L. H., & Schork, N. J. (2018). Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertility and sterility*, 109(6), 952-963.
- Gurwitz, D., & Motulsky, A. (2007). 'Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics': 50 years later. *Pharmacogenomics*, 8(11), 1479-84.
- Ingelman-Sundberg, M., & Rodriguez-Antona, C. (2005). Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a

- safer and more effective drug therapy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1460), 1563-1570.
- Isaza, C., Sepúlveda-Arias, J. C., & Henao, J. (2009). La farmacogenómica en medicina. *Colombia Médica*, 40(3), 327-346.
- Kalow, W. (1956). The relation of plasma cholinesterases to response to clinical doses of succinylcholine. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 3, 22-30.
- Kalow, W. (1962). Heredity and the Response to Drugs. *Pharmacogenetics*. WB Saunders Co. London, England.
- Kalow, W., & Genest, K. (1957). A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of dibucaine numbers. *Canadian journal of biochemistry and physiology*, 35(6), 339-346.
- Lambert, D. G. (2013). Pharmacogenomics. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 14(4), 166-68.
- Lockridge, O. (1990). Genetic variants of human serum cholinesterase influence metabolism of the muscle relaxant succinylcholine. *Pharmacology & Therapeutics*, 47, 35-60.
- Mahgoub, A., Dring, L., Idle, J., Lancaster, R., & Smith, R. (1977). Polymorphic Hydroxylation of Debrisoquine in Man. *The Lancet*, 310(8038), 584-86
- Pirmohamed, M. (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 345-47.
- Pirmohamed, M., & Park, K. (2001). Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(6), 298-305.
- Sáenz R, G. F., & Chaves V, M. (1981). Deficiencia de la deshidrogenasa de la Glucosa-6-Fosfato "G6PD" eritrocítica. *Acta Médica de Costa Rica*, 24(3).
- Sanz, P. (1995). Los polimorfismos genéticos como causa de variabilidad individual de la toxicidad. En M. Repetto, & M. Repetto

- (Ed.), *Toxicología avanzada* (ágs.. 87-116). Madrid: Diaz de Santos, S.A.
- Shukla, R. (2020). *Pharmacogenomics: overview, applications, and recent developments*. Drug Design-Novel Adv Omics Field Appl.
- Silber, M. (2001). Pharmacogenomics, biomarkers, and the promise of personalized medicine. En W. Kalow., U. A. Meyer, & R. F. Tyndale, *Pharmacogenomics* (págs. 11-31). New York: Basel Marcel Dekker
- Simpson, N., & W., K. (1963). Serum Cholinesterase Levels in Families and Twins. *American Journal of Human Genetics*, 15(3), 280-87
- Snyder, L. (1932). Studies in Human Inheritance. IX, The Inheritance of Taste Deficiency in Man. *The Ohio Journal of Science*, 32(5), 436-40.
- Sisodiya, S. M. (2021). Precision medicine and therapies of the future. *Epilepsia*, 62, S90-S105.
- Tello, D. (2006). Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermo Siliográficas*, 97(10), 623-9.
- The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). (2006). *Key Messages Surrounding Pharmacogenetics*
- The Royal Society. (2005). Personalised medicines: hopes and realities. Londres.
- Weber, W. W. (2001). The legacy of pharmacogenetics and potential applications. *Mutation Research*, 479, 1-18.

Capítulo 2

Biomarcadores farmacogenéticos

Luisa Fernanda Castillo León

Ruth Mélida Sanchez Mora

El uso de biomarcadores farmacogenéticos representa un avance significativo en la práctica médica, permitiendo tratamientos más efectivos, seguros y personalizados para los pacientes. Esto tiene un impacto positivo tanto en la calidad de la atención médica como en los resultados de los tratamientos farmacológicos.

Los biomarcadores o marcadores “*son características que se miden y se evalúan objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica*”. Éstos pueden ser características celulares, metabolitos, características físicas o variaciones moleculares. Las variaciones moleculares han sido las más estudiadas debido a los avances de la biología molecular y, según el tipo de molécula analizada se reconocen cuatro tipos (Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2011).

1. Biomarcadores genéticos que se basan en el análisis de perfiles de ADN, especialmente SNPs.
2. Biomarcadores transcriptómicos se basan en el perfil de expresión de ARN.
3. Biomarcadores proteómicos que se basan en las proteínas sintetizadas y se relacionan con la actividad biológica celular.
4. Biomarcadores metabólicos en los metabolitos secundarios obtenidos en cascadas de señalización activadas.

Los biomarcadores empleados en farmacogenética son los marcadores genéticos, es decir los cambios que se dan en el ADN. Estos biomarcadores pueden afectar tanto a los procesos farmacocinéticos como a los farmacodinámicos. Los relacionados con la cinética de los fármacos, aunque son pocos están bien establecidos. Sin embargo, los biomarcadores farmacodinámicos son más difíciles de detectar debido a que implican más genes y los efectos clínicos suelen ser pequeños, más variables y están influenciados por otros factores no genéticos (Cabaleiro & Abad, 2013).

En este capítulo se describirá los tipos de biomarcadores que analiza la farmacogenética para medir la variabilidad en la respuesta a los fármacos y cómo son clasificados según su utilidad.

2.1 Biomarcadores farmacogenéticos

Aunque existen diferentes tipos de biomarcadores farmacogenéticos que son polimórficos, los SNPs son el principal marcador utilizado. Debido a su amplia distribución, se encuentra un SNP cada 300 a 400 pares de bases (pb) a lo largo de todo el genoma, lo que brinda la posibilidad de cubrir prácticamente todo el genoma y utilizarlos para obtener perfiles detallados de los genes implicados en el procesamiento de los fármacos. De esta manera, se puede comprender la variación individual en la respuesta a los medicamentos. Mediante el uso de estos perfiles, es posible ofrecer

medicina de precisión adaptando el tipo y la dosis de fármaco al individuo, maximizando la eficacia y minimizando la toxicidad (Pirmohamed, 2001).

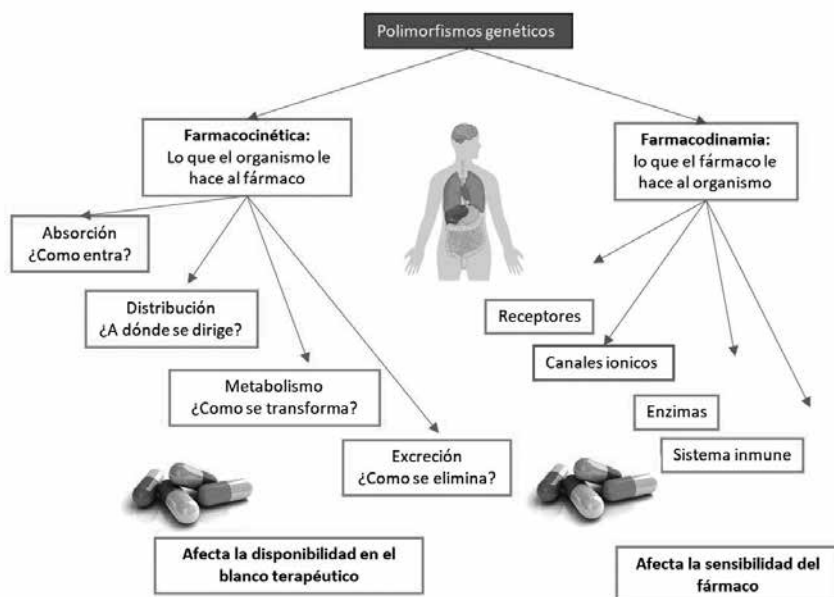
Se ha reconocido que esta tecnología es prometedora en el campo de las enfermedades complejas (causadas por la interacción de múltiples genes y factores ambientales) como las enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares, diabetes y cáncer (Filipstsova et al., 2015; Sisodiya, 2020). Y, en la industria farmacéutica dentro de las primeras etapas de desarrollo de fármacos para mejorar en gran medida la eficacia de los ensayos (The Royal Society, 2005). Por otro lado, los STRs (*Short Tandem Repeat*), los VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) y otros tipos de polimorfismos se ha visto que son menos relevantes dentro de los estudios farmacogenéticos (Filipstsova et al., 2015).

La farmacogenética busca la base genética de la respuesta a un fármaco después de descubrir un efecto indeseable o una amplia variabilidad en sus efectos. Su objetivo es correlacionar la información genética de un paciente con su forma de responder al tratamiento, investigando modificaciones específicas de genes para mejorar la efectividad del tratamiento (Cabaleiro & Abad, 2013).

Los polimorfismos genéticos son una fuente de variación en la respuesta a los fármacos en el cuerpo humano. En cuanto a los efectos adversos, el enfoque se ha centrado en los factores farmacocinéticos que pueden afectar la disponibilidad del fármaco en el tejido objetivo donde se producirá el efecto terapéutico, es decir, en los genes que codifican para proteínas de transporte y metabolismo. De manera similar, se han identificado factores farmacodinámicos de los fármacos asociados con los efectos indeseados, donde las variaciones en los receptores diana pueden influir en la sensibilidad o eficacia del fármaco ver figura 4 (Pirmohamed & Park, 2001; Mitra-Ghosh et al., 2020).

En este sentido, los polimorfismos genéticos validados pueden servir como biomarcadores de eficacia en la farmacoterapia, lo que permitiría una medicina más personalizada y adecuada a las características genéticas individuales.

Figura 4. *La variabilidad genética que conduce a respuestas inadecuadas*



Los polimorfismos genéticos que afectan a los genes relacionados con los procesos de farmacocinética y dinámica pueden influir en la disponibilidad del fármaco en el blanco terapéutico, así como en su sensibilidad. Esto, a su vez, puede afectar tanto la efectividad como la seguridad de los medicamentos. Fuente: Elaboración propia.

2.2 Tipos de biomarcadores según su utilidad

De acuerdo con su utilidad, los biomarcadores se pueden clasificar en biomarcadores de eficacia/toxicidad, que ayudan a evaluar la eficacia y beneficios de un tratamiento específico, permitiendo determinar la respuesta positiva del paciente al tratamiento y la tolerabilidad de los efectos o los riesgos de toxicidad asociados. También existen los biomarcadores de línea germinal/somática, que evalúan los factores asociados a la respuesta al tratamiento en términos de supervivencia y toxicidad. Los biomarcadores de línea germinal

están presentes en todas las células del cuerpo y se heredan de los padres, mientras que los biomarcadores somáticos surgen a lo largo de la vida del individuo y solo están presentes en las células tumorales. Ambos tipos de biomarcadores son relevantes para comprender la respuesta del paciente al tratamiento y su susceptibilidad a efectos adversos.

2.2.1 Biomarcadores de eficacia

Se denomina biomarcadores de medida de eficacia a aquellos biomarcadores que permiten medir la eficacia y el beneficio clínico de un determinado tratamiento de forma precoz. Tratan de sustituir la evaluación clínica temprana, y su validación requiere una perfecta correlación con la evolución y el pronóstico de la enfermedad. En la actualidad, solo un pequeño grupo de fármacos dirigidos contra una diana concreta tiene un biomarcador validado. Se ha demostrado la asociación de otros biomarcadores con la respuesta a fármacos y, aunque no han sido validados clínicamente, se ha permitido su utilización en algunos pacientes o su estudio en ensayos clínicos (Cabaleiro & Abad, 2013).

Los biomarcadores farmacogenéticos o farmacogenes asociados con seguridad o eficacia terapéutica pueden clasificarse en cuatro categorías (Isaza et al., 2009).

- **Biomarcadores farmacocinéticos:** son aquellos relacionados con el ciclo ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) de los medicamentos. Por ejemplo, el farmacogen CYP2C9 está validado para ser usado en el tratamiento del tromboembolismo con Warfarina. Así como, la UGT1A1 en el cáncer de colon con Iriotecan y el marcador TPMT es importante en la leucemia linfoblástica aguda tratada con azatioprina.
- **Biomarcadores farmacodinámicos:** son aquellos biomarcadores que están relacionados con los genes implicados en el mecanismo de acción y efecto farmacológico,

es decir genes codificantes de dianas de fármacos y relacionados con los eventos postreceptor. Los polimorfismos de estos genes suelen ser neutrales, confieren ni ventajas ni desventajas y sus consecuencias fenotípicas se visualizan sólo cuando el individuo se expone al fármaco. Algunos biomarcadores farmacodinámicos validados incluyen VKORC1 para warfarina, HLAB*5701 para abacavir y HLA-B*1502 para carbamazepina.

- **Modificadores de enfermedad:** son genes del paciente comprometidos a la vez con una enfermedad y con una respuesta farmacológica. Es decir, que una misma variante alélica predispone al paciente a una enfermedad y, al mismo tiempo, a toxicidad farmacológica. Un ejemplo de esto, son algunos polimorfismos de canales iónicos que predisponen al paciente a arritmias cardíacas, canalopatías, las cuales pueden ser precipitadas por medicamentos que prolongan el intervalo QT. En estos casos, es importante considerar estas interacciones gen-fármaco para evitar complicaciones y asegurar un tratamiento seguro y efectivo para el paciente.
- **Genes de procesos neoplásicos:** que funcionan como biomarcadores de respuesta a fármacos, como el oncogén her-2 (por sus siglas en inglés, human epidermal growth factor) en el cáncer de mama. Este gen puede influir en el desarrollo del cáncer de mama ya que codifica para los receptores HER2 que, en su estado normal, ayuda a controlar la división celular. Sin embargo, cuando HER2 está sobre expresado, puede estar asociado con una mejor respuesta al tamoxifeno, un fármaco utilizado en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de mama. Estos hallazgos son importantes para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse más de tratamientos específicos y para mejorar la eficacia de las terapias dirigidas en el cáncer de mama (Petrillo et al., 2020).

La FDA (Food and Drug Administration) ha actualizado las fichas técnicas de los medicamentos para incluir información farmacogenética que puede ser útil para mejorar la calidad de la terapéutica, y reconoce más de 120 asociaciones farmacogenéticas que aparecen en dichas fichas técnicas. Sin embargo, en solo unos pocos casos, esta información se considera un requisito previo para la prescripción del medicamento. Algunos ejemplos de ello son la presencia de EGFR para cetuximab, de HER2 para trastuzumab, de CCR5 para maraviroc, de BCR-ABL para dasatinib y de HLA-B*5701 para evaluar la idoneidad del tratamiento con abacavir (Cabaleiro & Abad, 2013). Estas inclusiones de información farmacogenética en las fichas técnicas permiten a los profesionales de la salud tomar decisiones más informadas y personalizadas al prescribir medicamentos, lo que puede llevar a una mayor eficacia y seguridad en los tratamientos.

2.2.2 Biomarcadores en línea germinal

Los polimorfismos genéticos son variaciones hereditarias en el ADN de línea germinal que ocurren comúnmente, que están presentes en 1% o más en cualquier población dada. Las variaciones hereditarias raras en el ADN de la línea germinal se denominan mutaciones hereditarias y no deben confundirse con mutaciones somáticas, las cuales se encuentran sólo en tejidos específicos (como por ejemplo el tejido tumoral) y no se heredan. Estos polimorfismos pueden presentarse como SNPs, deleciones de 1 nucleótido, inserciones de 2 pares de bases, microsatélites o variaciones en repetición de los dinucleótidos citocina-guanina y número de copias variables del gen ya sea por amplificación o por deleción (Stevenson et al., 2016).

La medicina de precisión es un objetivo clave en la oncología moderna, y la farmacogenética desempeña un papel importante al evaluar los factores de la línea germinal asociados con la respuesta al tratamiento, tanto en términos de supervivencia como de toxicidad. Los polimorfismos de la línea germinal pueden ser evaluados

por sus efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos en el paciente huésped. Algunos factores predictivos farmacogenéticos potenciales de la línea germinal incluyen los polimorfismos de DPYD asociados con la toxicidad de fluorouracilo, la variación de UGT1A1 y la toxicidad de irinotecán, y los polimorfismos de CYP2D6 relacionados con la eficacia del tamoxifeno, entre otros. Además, existen datos emergentes sobre predictores de fármacos moleculares o biológicos.

El tamoxifeno es un ejemplo que ilustra cómo la farmacocinética puede afectar potencialmente la efectividad de un fármaco. En este caso, una enzima funcionalmente polimórfica activa un profármaco, lo que influye en la respuesta del paciente al tratamiento. Por otro lado, la Warfarina proporciona un ejemplo de cómo la farmacodinamia del fármaco puede afectar potencialmente la toxicidad. El gen que codifica para la diana de la warfarina, VKORC1, es funcionalmente polimórfico, y los haplotipos específicos de VKORC1 están estrechamente relacionados con la expresión génica (Coate et al., 2010).

2.3 Biomarcadores de ARN

Ha habido cierto escepticismo con respecto a la utilidad de medir los niveles de ARN mensajero (ARNm) para inferir lo que está sucediendo a nivel de proteína. Sin embargo, en general, cuando un ARNm se ajusta, la tasa de producción de la proteína que codifica también se ve afectada de manera similar. Si la modulación del ARNm resulta en un cambio inmediato y medible en la proteína codificada en estado estacionario, esto dependerá de la tasa de producción de proteínas y otros factores. Los candidatos a biomarcadores derivados del análisis de expresión génica deben ser clasificados según su capacidad para evaluar las proteínas, a menos que esté comprobado de manera segura que su uso es solo como biomarcadores de ácido nucleico (Lewin & Weiner, 2004).

La mayoría de las variaciones en las secuencias son SNPs, que consisten en la sustitución de una única base en el ADN, lo que

puede dar lugar a un producto genético diferente. Sin embargo, se ha observado que estas variaciones no solo afectan al ADN, sino que también pueden ocurrir a nivel del ARN, clasificándose como polimorfismos estructurales de ARN (srSNPs), polimorfismos reguladores (rSNPs) o polimorfismos en regiones codificantes (cSNPs). Los srSNPs pueden alterar el procesamiento y la traducción del ARNm, los rSNPs pueden afectar la transcripción y los cSNPs pueden modificar la secuencia y función de la proteína resultante (Sadee et al., 2011).

En la actualidad, los biomarcadores validados se encuentran en los genes farmacogenéticos asociados con la farmacocinética y la farmacodinamia, como se muestra en las Tablas 1 y 2 respectivamente. Estos biomarcadores son importantes para comprender cómo los individuos pueden responder a los tratamientos farmacológicos y ayudan a personalizar la terapia para maximizar la eficacia y minimizar los efectos adversos.

Tabla 1. *srSNPs validados en la farmacocinética de los farmacogenes*

srSNPs validados en genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos				
Gen	SNP	MAF	Función y mecanismo	Estudios de asociación
CYP2C19	*2, srSNP	4-45%	Sitio de empalme errado, codón de parada prematuro, proteína no funcional	Reduce la activación del clopidogrel y la eficacia de la terapia
CYP2D6	*4, srSNP	2-24%	Elimina el sitio de empalme, desplaza el marco abierto de lectura, proteína no funcional	Reduce la activación del tamoxifeno y la eficacia de la terapia
CYP2D6	*41, srSNP	2-15%	Elemento intensificador de empalme, aumento del salto del exón 6, variante de empalme no funcional	Fenotipo metabolizador intermedio
CYP3A5	*3, srSNP	3-64%	Sitio de empalme críptico, marco abierto de lectura del exón 3B desplazado, codones de parada prematuros,	Baja expresión de CYP3A5, afecta la farmacocinética de la ciclosporina, tacrolimus y paclitaxel
UGT1A1	*28, srSNP	4-33%	Repetición de "TA" variable en caja TATA de la región promotora	7 a 8 repeticiones: transcripción menor que con 6 repeticiones, causando el síndrome de Gilbert y modulación de la respuesta y toxicidad del fármaco.

Tomada, traducida y modificada de Sadee, et al. (2011).

Tabla 2. *srSNPs validados en la farmacodinamia de los farmacogenes*

srSNPs validados en genes que codifican dianas de fármacos (receptores, enzimas y transportadores)				
Gen	SNP	MAF	Función y mecanismo	Estudios de asociación
<i>LDLR</i> (receptor de la lipoproteína de baja densidad)	rs688 C > T sinónim o Asn-591	0-45%	Disminuye el <i>splicing</i> del exón 12 de <i>LDLR</i>	Aumento de la LDL en mujeres premenopáusicas
<i>DRD2</i> (receptor D2 de la dopamina)	rs6277 (C957T) sinónim o Pro-319	3-53%	Disminuye la estabilidad del ARNm	Respuesta pobre a antipsicóticos y metadona
<i>DRD2</i>	rs2283265 G > T rs1072560 G>T	9-49%	Disminuye a eficiencia de <i>splicing</i> del exón 6 de <i>DRD2</i>	conocimiento y atención, riesgo de abuso de sustancias
<i>OPRM1</i> (receptor μ - opioide)	A118G Asn40ASp	0-49%	Expresión de ARN y traducción disminuida	Respuesta a naltrexona en alcoholismo, sensibilidad al dolor
<i>COMT</i>	Haplotypers626 9, rs4633, rs4818, rs4680		Transducción y actividad enzimática reducida	Predictivo de la sensibilidad al dolor
<i>HMCGR</i>	rs384666 2 A>G		Elemento potenciador/represor del <i>splicing</i> intrónico.	Asociado con un nivel más bajo de colesterol LDL

Tomada, traducida y modificada de Sadee, et al. (2011).

2.4 Conclusiones

Los biomarcadores que utiliza la farmacogenómica para estudiar la variabilidad en la respuesta a los fármacos son principalmente los genéticos, en particular los de tipo SNP. Estos SNP se han asociado tanto con los procesos farmacocinéticos como con los farmacodinámicos, lo que ha permitido explicar las respuestas diferentes a las esperadas, incluyendo la toxicidad y la eficacia, entre otros aspectos.

Muchos de estos polimorfismos han sido aprobados y validados, y ahora son considerados biomarcadores de importancia clínica que deben tenerse en cuenta al elegir una farmacoterapia, de acuerdo con la FDA (Food and Drug Administration). Estos avances en la farmacogenómica permiten una medicina más personalizada y precisa, donde los tratamientos se adaptan a las características genéticas de cada paciente, mejorando así la eficacia y la seguridad de los fármacos utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades.

Los biomarcadores farmacogenéticos ofrecen una personalización sin precedentes en los tratamientos farmacológicos al adaptarlos a las características genéticas únicas de cada paciente. Esto da lugar a una medicina altamente personalizada y precisa, lo que resulta en una mayor eficacia terapéutica y una reducción significativa de los efectos adversos.

Además, estos biomarcadores permiten prever cómo responderá un paciente a un fármaco específico, lo cual es especialmente valioso en el caso de medicamentos con respuestas variables entre individuos. Al identificar los biomarcadores genéticos asociados con efectos adversos, también se puede evitar el riesgo de tratamientos perjudiciales para ciertos pacientes y, en su lugar, seleccionar las opciones terapéuticas más seguras y efectivas para cada caso.

Otra ventaja clave del uso de biomarcadores farmacogenéticos es su contribución al desarrollo de nuevos medicamentos. Al incorporar estos biomarcadores en las etapas de desarrollo de fármacos, se puede mejorar la selección de candidatos prometedores y se logra una evaluación más precisa de su eficacia y seguridad, lo que conduce a una farmacología más avanzada y eficiente.

2.5 Referencias bibliográficas

- Cabaleiro, T., Ochoa, D., & Abad Santos, F. (2013). La farmacogenética desde una perspectiva crítica. En R. Dal-Ré, X. Carné, & D. García, *Luces y sombras en la investigación clínica* (págs. 299- 324). Triacastela.

- Coate, L., Cuffe, S., Horgan, A., Hung, R. J., Christiani, D., & Liu, G. (2010). Germline Genetic Variation, Cancer Outcome, and Pharmacogenetics. *Journal of Clinical Oncology*, 28(29), 4029-37.
- Filipitsova, O., Kobets, M., & Yu.N., K. (2015). Some aspects of genetics and pharmacogenetics understanding by pharmacy students in Ukraine. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 16, 61-66.
- Lewin, D. A., & Weiner, M. P. (2004). Molecular biomarkers in drug development. *Drug Discovery Today*, 9(22), 976-83.
- Mitra-Ghosh, T., Callisto, S. P., Lamba, J. K., Rimmel, R. P., Birnbaum, A. K., Barbarino, J. M., ... & Altman, R. B. (2020). PharmGKB summary: lamotrigine pathway, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics*, 30(4), 81.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2011). Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health.
- Petrillo, A., & Smyth, E. C. (2020). Biomarkers for precision treatment in gastric cancer. *Visceral Medicine*, 36(5), 364-372.
- Pirmohamed, M. (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 345-47.
- Sadee, W., Wang, D., Papp, A., Pinsonneault, J., Smith, R., Moyer, R., y otros. (2011). Pharmacogenomics of the RNA World: Structural RNA Polymorphisms in Drug Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(3), 355-65.
- Salud y Fármacos. (2020). *Boletín de medicamentos: mayo 2020*. Recuperado de <https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/> boletine s/ ma y 202001/24 _far/
- Sisodiya, S. M. (2021). Precision medicine and therapies of the future. *Epilepsia*, 62, S90-S105.
- Stevenson, A., Obaíd, M., Romina, R., & Vigneaux, L. (2016). Caracterización y Marcación de Células Germinales Primordiales. *International Journal of Morphology*, 34(2), 628-636.

Capítulo 3

Biomarcadores farmacogenéticos que inciden en la farmacocinética de los fármacos

Luisa Fernanda Castillo León

Ruth Mélida Sanchez Mora

Para comprender la variabilidad en la respuesta a los fármacos estudiada por la farmacogenética, es esencial comprender la interacción entre el cuerpo humano y los medicamentos. En los primeros años del desarrollo de esta disciplina, se centró en los genes relacionados con los procesos farmacocinéticos, como el metabolismo de los fármacos y el transporte a través de las membranas celulares. Sin embargo, con el tiempo se ha descubierto que la respuesta es mucho más compleja e involucra también a genes que participan en las secuencias de reacciones desde el momento en que el fármaco interactúa con su receptor hasta la aparición de los efectos terapéuticos o tóxicos (farmacodinámica). Es decir, tanto los factores genéticos que influyen en cómo el cuerpo procesa y

distribuye los fármacos, como aquellos que afectan la acción del fármaco en el organismo, desempeñan un papel crucial en la variabilidad de la respuesta a los medicamentos.

En este sentido, los dos próximos capítulos se enfocarán en explicar los procesos de farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos, así como en describir algunos biomarcadores genéticos que afectan a estos procesos y que son utilizados en la farmacogenética. Estos biomarcadores son mayoritariamente genes altamente polimórficos, cuya variación contribuye significativamente a la variabilidad en la respuesta a los medicamentos. El Capítulo 3 se centrará en la farmacocinética y los polimorfismos presentes en los genes asociados a este proceso, brindando una visión más completa de cómo la genética puede influir en la forma en que los medicamentos se metabolizan y distribuyen en el cuerpo.

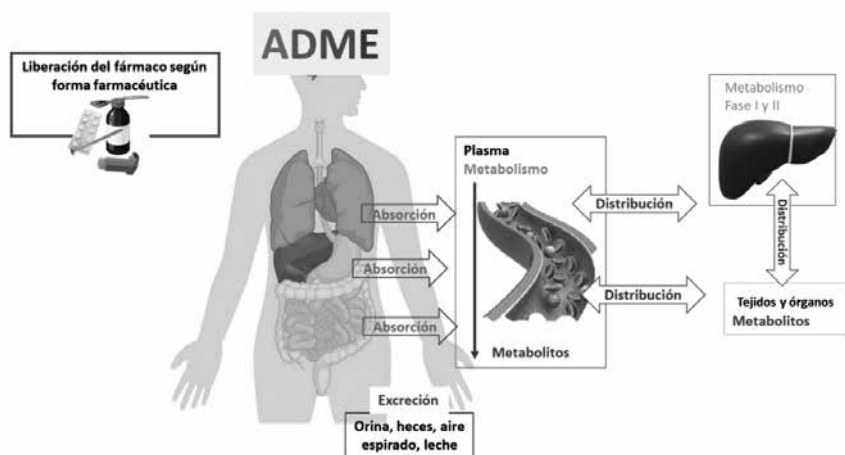
3.1 Farmacocinética: el ciclo ADME

La farmacocinética abarca el recorrido del medicamento a través del organismo, incluyendo todos los procesos a los que el fármaco se somete desde el momento en que entra en contacto con el organismo tras su administración. Este recorrido se conoce como ciclo ADME, que corresponde a las iniciales de cada proceso: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción del fármaco o principio activo.

El recorrido del medicamento comienza con su llegada al lugar de absorción, donde el fármaco o principio activo es liberado. Una vez liberado, se produce la **absorción** en el organismo, proceso mediante el cual el fármaco llega al torrente sanguíneo a través de diversos mecanismos de transporte en la membrana celular, que dependen del tamaño y solubilidad del fármaco (difusión pasiva, facilitada, activa, etc.). Desde el plasma, el fármaco se **distribuye** rápidamente por todo el organismo, alcanzando los tejidos y órganos donde ejerce su efecto terapéutico.

Para llegar a los distintos tejidos, el fármaco atraviesa diferentes membranas celulares y/o barreras especiales, como la hematoencefálica o la placentaria, utilizando los mecanismos descritos anteriormente. Una vez dentro de los tejidos, tiene lugar el **metabolismo**, un proceso en el cual el fármaco es transformado por reacciones del organismo en metabolitos, que serán más fáciles de excretar. La mayoría de los fármacos son metabolizados antes de ser excretados, al menos parcialmente. La **excreción** es el último proceso, mediante el cual el fármaco es eliminado del organismo. Tanto el fármaco como sus metabolitos deben regresar al plasma para ser excretados, principalmente a través de la orina, aunque también pueden ser excretados en las heces, el aire espirado, la leche materna y otras secreciones, como el sudor y la saliva (Aguilar & Herradón, 2014) (Figura 5).

Figura 5. *Ciclo ADME*



La farmacocinética de un fármaco. Recorrido del medicamento a través del organismo incluye los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Fuente: Elaboración propia.

3.2 Biomarcadores farmacocinéticos

Se refieren a los polimorfismos de los genes que codifican para proteínas transportadoras y para enzimas metabolizadoras de

fármacos. Los procesos de absorción, distribución y, en algunos casos, la excreción de los fármacos son procesos que requieren mecanismos de transporte a través de diferentes barreras para que el fármaco pueda llegar a su “destino” y ejercer su efecto terapéutico. Por su parte, el metabolismo o biotransformación de los fármacos está constituido por reacciones químicas que se clasifican en fase I y fase II. Un fármaco puede ser metabolizado por reacciones de fase I o fase II, aunque también puede ocurrir que se den reacciones de fase I y, los metabolitos resultantes seguidamente sufran una reacción de fase II. Estas reacciones tienen lugar en diferentes tejidos y órganos como: hígado, intestino, pulmones, riñón, cerebro, plasma o piel (Aguilar & Herradón, 2014).

3.2.1. Proteínas transportadoras de fármacos

En general, el sistema de transporte está compuesto por proteínas transportadoras que se encargan de llevar los fármacos y sus metabolitos hacia dentro y/o fuera de las células, especialmente en aquellas de gran importancia para la disposición del fármaco, como los hepatocitos, intestino y riñón, que son de especial interés farmacológico. La creciente evidencia indica que los polimorfismos genéticos de los transportadores pueden tener un profundo impacto en la disposición, la eficacia y la seguridad de los fármacos (Daly, 2010; Ma & Lu, 2011).

- **Proteínas *ATP binding cassette* (ABC)**

Las proteínas encargadas del transporte de los fármacos hacia fuera de las células son principalmente miembros de los transportadores ABC dependientes de ATP (*ATP binding cassette*, por sus siglas en inglés) (Daly, 2010). Estas proteínas transportadoras, codificadas por la familia de genes ABC, se especializan en el transporte activo a través de la membrana celular y se encuentran en numerosos tejidos del cuerpo, incluyendo algunas presentes en la barrera hematoencefálica. Además de transportar fármacos, estas proteínas también se encargan de llevar otros tipos de moléculas, como grasas, azúcares y aminoácidos (Leslie et al., 2005).

La mayoría de los genes de esta familia se denominan con letras ABC y una letra adicional que indica la subfamilia a la que pertenecen. La designación de la subfamilia se basa en la estructura y similitud con otros transportadores de la misma familia. Después de esta letra, se coloca un número que indica el gen específico dentro de la subfamilia. En humanos, se han descrito 48 genes que están organizados en siete subfamilias: ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF y ABCG (Leslie et al., 2005).

El gen ABCB1 de resistencia múltiple a fármacos, también conocido como MRD1, codifica para la glicoproteína-P (gp-P), una proteína que actúa como una “bomba expulsora” de fármacos hacia el exterior de la célula. Desde el año 2000, se han publicado varios estudios que revelan que el polimorfismo genético de MRD1 está asociado con una expresión alterada de la gp-P y una función deficiente en diferentes individuos. Se han detectado algunos SNP y 3 inserciones/delecciones (indel) en el gen ABCB1, y aunque actualmente se conocen 64 haplotipos diferentes para el gen ABCB1, no se tienen claras las consecuencias precisas de estos polimorfismos, ya que las especificidades del sustrato se solapan parcialmente entre diferentes transportadores, lo cual dificulta el consenso para identificar haplotipos con efectos claros establecidos (Daly, 2010).

Uno de estos polimorfismos es el SNP C3435T, una mutación sinónima que se ha sugerido que afecta la estabilidad del ARN mensajero (ARNm) y también ha sido identificado como factor de riesgo para numerosas enfermedades. Se cree que una mayor comprensión de la fisiología y la bioquímica de la gp-P con respecto a sus variaciones puede ser importante para la farmacoterapia individualizada (Yan-Hong, Yong-Hua, Yan, & Ling, 2006; Daly, 2010). Este SNP se presenta en altas frecuencias, entre el 20% y el 60%, en muchas poblaciones.

La proteína de resistencia al cáncer de seno (BCRP, por sus siglas en inglés “*breast cancer resistance protein*”) es un transportador ABC (**ABCG2**) importante en la absorción intestinal y excreción biliar de los fármacos y sus metabolitos y, algunos xenobióticos tóxicos. La variante C421A en el gen ABCG2 causa una mutación en la proteína BCRP. Esta mutación está presente en grupos étnicos

con frecuencias entre el 30% y el 60% en asiáticos y entre el 5% y el 10% en blancos y afroamericanos. El polimorfismo C421A influye en la farmacocinética y el efecto terapéutico de la rosuvastatina en chinos y personas blancas. Se ha demostrado que en pacientes con hipercolesterolemia tratados con rosuvastatina, la variante C421A está significativamente asociada con una gran reducción de los niveles de colesterol (Ma & Lu, 2011).

• Transportadores de solutos aniónicos orgánicos (SLCO)

Por otro lado, los “transportadores de solutos aniónicos orgánicos” (*solute carrier organic anion transporter*, OATP, por sus siglas en inglés) son los responsables del transporte hacia el interior de las células, como los hepatocitos y las células tuburales del riñón. Las OATPs se encuentran en los humanos y se agrupan en al menos 11 familias que, a su vez, se dividen en 6 subfamilias identificadas con números del 1 al 6, como SLCO1 a SLCO6 (Daly, 2010).

Los transportadores aniónicos de la familia **SLCO1** han sido caracterizados y genotipados para ciertas variantes que tienen importancia clínica. El gen SLCO1B1 codifica para el transportador OATP1B1, el cual se encuentra en la membrana sinusoidal de los hepatocitos y transporta fármacos aniónicos dentro de la célula. Se ha encontrado que un polimorfismo no sinónimo en SLCO1B1 puede afectar la farmacocinética de varios fármacos ampliamente utilizados. Incluye algunas estatinas, y puede conllevar a RAM asociadas con las estatinas (Daly, 2010).

La OATP1B1 es importante en la captación hepática del ácido de simvastatina un polimorfismo de SLCO1B1 (c.521T>C) que se asocia con una actividad reducida de OATP1B1 aumenta la concentración sanguínea de ácido de simvastatina y, en consecuencia, aumenta la toxicidad y reduce la eficacia (Ma & Lu, 2011).

El gen **SLCO21A6** codifica la OATP-C, una proteína transportadora específica de hígado importante para la captación hepática de una variedad de compuestos endógenos y terapéuticos. Se han caracterizado *in vitro* 16 variantes alélicas de OATP-C. entre estas variantes OATP-C*5 y OATP-C*9 presentan una absorción reducida,

tales como la estrona sulfato y el estradiol y se encuentran en una frecuencia alta en la población, 14% en europeos americanos y 9% de los afroamericanos, respectivamente. Se ha observado que las personas portadoras de OATP-C*5 presentan altos niveles plasmáticos de pravastatina, un fármaco reductor del colesterol y repaglinida, un fármaco antidiabético, ambos son sustratos de OATP-C (Daly, 2010).

Los polimorfismos en los genes SLC22A1 y SLC22A2 también son importantes. Estos genes codifican los transportadores catiónicos OCT1 y OCT2 (transportador de cationes orgánicos 1 y 2), los cuales son responsables de transportar fármacos catiónicos a los hepatocitos y a las células de túbulos renales, respectivamente. Se ha encontrado que los polimorfismos en estos genes son importantes para la respuesta a la metformina y a la nefrotoxicidad inducida por el cisplatino (Daly, 2010).

3.2.2. Enzimas metabolizadoras de fármacos

Las enzimas capaces de degradar los productos químicos a los cuales se exponen los organismos vivos son consecuencia de la coevolución existente entre plantas y herbívoros. A lo largo del tiempo, las células animales desarrollaron una variedad de enzimas capaces de inactivar sustancias químicas exógenas. Estas enzimas se volvieron muy importantes como una forma de defensa, ya que evitan el ingreso de sustancias exógenas potencialmente nocivas (Arribas, 2010).

Debido al papel que desempeñan, estas enzimas presentan ciertas características destacables. En primer lugar, exhiben una amplia especificidad de sustrato, lo que significa que una enzima es capaz de metabolizar muchos fármacos y, a su vez, un fármaco puede ser metabolizado por diferentes vías metabólicas. En segundo lugar, la mayoría de estas enzimas son fácilmente inducibles o inhibibles por los propios fármacos o productos xenobióticos, que pueden competir entre sí por la misma enzima.

En tercer lugar, los genes que codifican estas enzimas son altamente polimórficos, principalmente en forma de SNPs

(polimorfismos de un solo nucleótido), lo que resulta en enzimas con grandes diferencias en la velocidad o actividad de biotransformación de los medicamentos. Como consecuencia, esto da lugar a diferentes fenotipos en la población (ver Tabla X, fenotipos de las enzimas metabolizadoras). La mayoría de los individuos tienen actividad enzimática normal y se clasifican con el fenotipo “**metabolizador normal**” (MN/EM, Extensive Metabolizer); algunos, con variantes alélicas que codifican enzimas con actividad catalítica deficiente, se conocen como “**metabolizador pobre**” (MP, Poor Metabolizer), que comúnmente se asocia con la delección del gen o alelos con actividad reducida en un 10%; otros, los “**metabolizadores intermedios**” (MI, Intermediate Metabolizer), presentan enzimas con actividad catalítica intermedia, procesando los fármacos más lentamente que los MN, ya que son heterocigotos de un alelo normal acompañado de una variante deficiente o no funcional. En algunos casos, también se han encontrado fenotipos adicionales, como el “**metabolizador ultrarrápido**” (MU, Ultra-Rapid Metabolizer), que se debe a la duplicación del gen (por ejemplo, la enzima CYP2D6) o la inducción en la expresión del gen codificante (por ejemplo, los alelos CYP2C19*17 y CYP1A2*1F), lo que resulta en una mayor cantidad de enzimas expresadas en comparación con la enzima silvestre o wild type, tabla 3. (Arribas, 2010).

Tabla 3. *Fenotipos enzimas metabolizadoras*

Fenotipo	Genotipo	Actividad enzimática
Metabolizador normal (MN/ME)	f/f	Normal o wild type (wt)
Metabolizador pobre (MP)	nf/nf	0-10% de la wt
Metabolizador intermedio (MI)	r/r	~50% de la wt
Metabolizador ultrarrápido (MU)	f/fxN	Mayor a la wt
CYP2D6	CYP2C19*17 CYP1A2*1F	

*Fenotipos metabolizadores asociados a polimorfismos en los genes de las enzimas metabolizadoras CYP450. El fenotipo MU sólo está asociado a números de copia variable (CNV) en el gen CYP2D6. Los alelos CYP2C19*17 y CYP1A2*1F son una excepción y su actividad aumentada se debe a polimorfismos en la región reguladora del gen. f: funcional; nf: no funcional; r: reducida; N número de alelos funcionales; wt: wild type. Tomada y modificada (Arribas, 2010).*

El metabolismo o biotransformación de los fármacos está constituido por una serie de reacciones químicas que se clasifican en fase I y fase II.

Reacciones de fase I

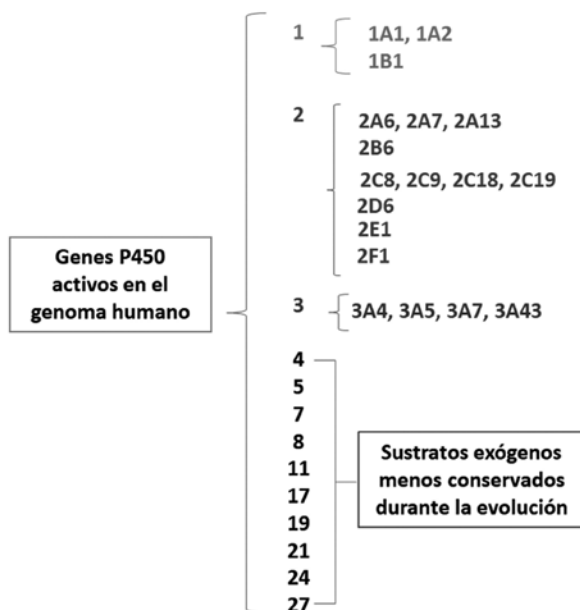
Corresponden a reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis que cambian el perfil farmacológico de los fármacos ya sea para activarlos o inactivarlos. Se conocen numerosas enzimas que catalizan la biotransformación de fármacos de la fase I, así como también se han descubierto varios polimorfismos que afectan los genes que las codifican. Entre ellas, las más estudiadas son los citocromos P450 que actúan en el metabolismo de más del 80% de todos los fármacos prescritos, incluyendo prácticamente la totalidad de los antidepresivos, antipsicóticos anticonvulsivantes y anticoagulantes (Aguilar & Herradón, 2014).

- **Enzimas del citocromo P450**

Los citocromos P450 (CYP) conforman una superfamilia de enzimas (ver Figura 5). En los seres humanos, esta familia está compuesta por 57 genes activos y 58 pseudogenes (Ingelman & Rodríguez-Antona, 2005), organizados en 18 familias y 44 subfamilias de genes. Las familias se identifican con números (CYP1, CYP2) y se clasifican en subfamilias que se designan con letras (CYP1A, CYP1B).

Cada subfamilia incluye genes identificados con letras cursivas y un número (por ejemplo, CYP1A1), y las variantes alélicas se representan con un asterisco seguido de otro número (CYP1A11, CYP1A12) (Seripa et al., 2010).

Figura 6. *Genes activos de P450 en humanos*



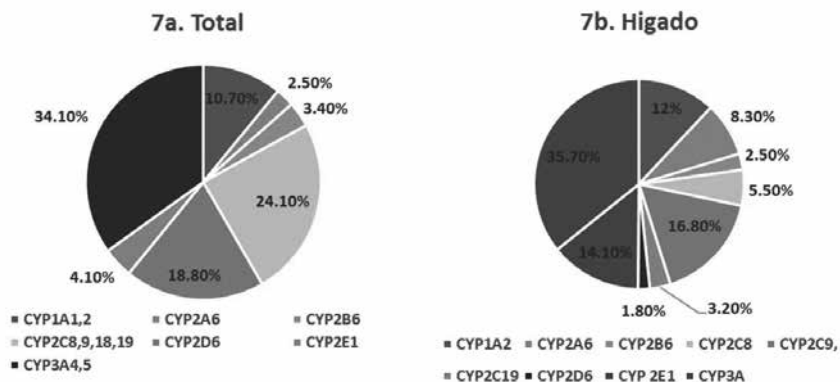
Las familias son representadas por líneas verticales. Donde las familias de la 1 a la 3 son de las enzimas involucradas en el metabolismo xenobiótico, mientras que las otras son metabolizadoras de sustratos endógenos. Las subfamilias son representadas por una letra y las isoformas por un número arábigo. Fuente: Elaboración propia.

Las enzimas de las familias 1, 2 y 3 son las más importantes desde el punto de vista farmacogenético ya que son las responsables del metabolismo de xenobióticos y son encargadas del 70-80% de las reacciones de fase I de todas las drogas de uso clínico (Ingelman-Sundberg & Rodríguez-Antona, 2005). La mayor contribución en este proceso la hacen las isoenzimas CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8/9 y CYP2C18/19 (Figura 6a) (Kapur et al., 2014). Entre estas isoenzimas, CYP1A2, CYP2C8 y CYP3A4, que carecen de polimorfismos funcionales, son responsables del metabolismo de la mitad de estos fármacos.

Por otro lado, la otra mitad de los fármacos se metaboliza a través de la ruta de las isoenzimas CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y

CYP2D6, cuyos genes son ricos en polimorfismos. Estos polimorfismos pueden causar cambios en la expresión, selectividad o actividad de la enzima, lo que se refleja en variabilidad en la respuesta a los fármacos (Arribas, 2010).

Figura 7. Citocromo P450



a) Proporción de fármacos metabolizados por las enzimas CYP450. La mayor contribución la hacen las isoenzimas CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8/9 y CYP2C18/19.
b) Abundancia de CYPs en el hígado humano. Tomado y modificado de Kapur et al, 2014.

A continuación, se mencionarán las CYPs más importantes desde el punto de vista farmacogenético: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5. Estas enzimas juegan un papel crucial en el metabolismo de diversos fármacos, y sus variaciones genéticas pueden influir en la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos en diferentes individuos. Por lo tanto, es importante tener en cuenta la actividad y expresión de estas CYPs al prescribir medicamentos para optimizar la respuesta terapéutica.

- **CYP1A2:** La enzima CYP1A2 se expresa constitutivamente en niveles muy altos exclusivamente en el hígado, representando el 16% del total del pool de CYP450 en este órgano (ver Figura 7b). Esta enzima es altamente susceptible a la influencia de factores externos comúnmente utilizados, ya que muchos de ellos actúan como inductores o inhibidores.

Algunos ejemplos incluyen el consumo de cigarrillos, el ejercicio físico, la ingestión de carnes a la brasa, ciertos vegetales como el brócoli y diversos contaminantes ambientales. Además, ciertos medicamentos ampliamente utilizados, como el omeprazol, la rifampicina, el ritonavir y la carbamazepina, así como antidepresivos como la fluoxetina y fluvoxamina, o los antidepresivos tricíclicos, también pueden afectar la actividad catalítica de CYP1A2.

Es importante destacar que CYP1A2 es responsable de la mayor parte del metabolismo de la clozapina y la olanzapina. Su presencia en el cerebro y su probable actividad de metabolismo *in situ* de los psicofármacos han llevado a que esta enzima sea de gran importancia en el campo de los medicamentos psicoactivos (Ingelman-Sundberg & Rodríguez-Antona, 2005; Ingelman-Sundberg et al., 2007).

El gen CYP1A2 presenta 21 alelos definidos y numerosas variantes haplotípicas. Entre ellos, destaca el alelo *1F, que se asocia con una mayor actividad metabólica de la enzima. Por otro lado, se han identificado los haplotipos *1C, *1K, *7 y *11, los cuales presentan una actividad enzimática deficiente. Como resultado, se espera que los pacientes homocigóticos para estos alelos sean clasificados como “pobres metabolizadores”, lo que significa que tendrán dificultades para metabolizar ciertos medicamentos a dosis estándar. Esta ineficiencia metabólica puede llevar a la acumulación de fármacos en el organismo y aumentar el riesgo de efectos secundarios adversos (Ingelman-Sundberg, et al., 2007).

La enzima CYP1A2 también desempeña un papel importante en el cáncer. Junto con la enzima CYP1A1, actúa como activadora de procarcinógenos. CYP1A2 participa en la activación metabólica de aminas heterocíclicas y aromáticas presentes en la dieta, así como en la biotransformación de la estrona a metabolitos que se cree están asociados con el cáncer provocado por estrógenos (Ingelman-Sundberg, Sim, Gomez, & Rodríguez-Antona, 2007).

- **CYP2A6:** La enzima CYP2A6 juega un papel crucial en la biotransformación de la nicotina. En los seres humanos, aproximadamente el 70-80% de la nicotina es inactivada y convertida en cotinina, siendo la CYP2A6 la responsable de la mayor parte de esta conversión. Estudios han demostrado una asociación entre la variación genética en la actividad de CYP2A6 y el comportamiento de fumar en las personas.

Los individuos con una metabolización lenta de la nicotina tienden a fumar menos cigarrillos, presentar un menor puntaje de dependencia de la nicotina, tener un menor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y mostrar mayores tasas de éxito al dejar de fumar (Pilguian et al., 2014). Estas observaciones indican que la actividad de CYP2A6 influye significativamente en el hábito de fumar y en la susceptibilidad a los efectos nocivos asociados al tabaquismo.

Además de su papel en la metabolización de la nicotina, CYP2A6 también desempeña un papel importante en la activación de numerosos cancerígenos. Además, esta enzima es capaz de metabolizar diversos fármacos terapéuticos, entre ellos el tegafur, un antineoplásico utilizado en el tratamiento del cáncer; el letrozole, un inhibidor aromático utilizado en el cáncer de seno; y el efavirenz, un antirretroviral utilizado en el tratamiento del VIH.

La variabilidad genética de la enzima CYP2A6 se ha asociado con niveles alterados de estos fármacos, lo que puede tener un efecto significativo en la respuesta terapéutica de los pacientes (Arribas, 2010). Es una enzima polimórfica, lo que significa que presenta una gran variabilidad interindividual. Hasta el momento, se han identificado 45 variantes genéticas diferentes, y se ha observado que los individuos con metabolismo lento son más frecuentes en poblaciones asiáticas y africanas que en poblaciones europeas.

Entre los haplotipos asociados a una reducción de la actividad enzimática se encuentran *7, *10, *17 y *35. Los alelos *7 (Ile471Thr) y *10 (Ile471Thr; Arg485Leu) son específicos de

la población asiática, mientras que el alelo *17 (Val365Met) es específico de la población afroamericana. Por otro lado, los haplotipos con pérdida de función incluyen *2 (Leu106His) y *4A-H (deleción del gen). El alelo *2 está presente en aproximadamente el 5% de la población caucásica y es mucho menos frecuente en poblaciones africanas y asiáticas. Por otro lado, la variante *4A-H es más común en poblaciones asiáticas (20%) y muy rara en poblaciones europeas y africanas (Ingelman-Sundberg & Rodriguez-Antona, 2005; Pilguian et al., 2014).

- **CYP2B6:** Entre las enzimas hepáticas, CYP2B6 tiene una contribución menor dentro de las CYPs (2-5%) (ver Figura 7b). Sin embargo, es de gran importancia en la terapia contra el cáncer, ya que esta enzima es responsable de la activación de la ciclofosfamida y la ifosfamida, dos medicamentos ampliamente utilizados en tratamientos de quimioterapia (Mathijssen & van Schaik, 2006).

Es codificada por uno de los genes más polimórficos, y hasta el momento se han descrito alrededor de 70 variantes alélicas. La variante más común es *6, que se encuentra en un 15-60% de la población y reduce la expresión de la enzima hasta en un 75%. Los individuos homocigotos para *6 han mostrado presentar neurotoxicidad por efavirenz y cardiotoxicidad por metadona debido a esta significativa reducción en la actividad enzimática.

Otro polimorfismo genético importante es el 1459C>T (Arg487Cys) que está presente en los haplotipos *5 y *7, lo cual se asocia con bajos niveles de la proteína tanto en heterocigotos como en homocigotos de estas variantes.

Adicionalmente, se ha descrito una variante genética, el haplotipo *4, que codifica una enzima con una actividad aproximadamente 1.6 veces mayor que la actividad normal. Esta información es relevante ya que ha aumentado el beneficio potencial de la detección de los polimorfismos

de CYP2B6 antes de iniciar la terapia contra el cáncer. La capacidad de identificar estas variantes genéticas podría ayudar a personalizar el tratamiento oncológico y mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos utilizados en la quimioterapia (Mathijssen & van Schaik, 2006; Arribas, 2010).

- **CYP2C8:** la enzima pertenece a CYP2C, de las subfamilias más abundantes en el hígado representando el 20% de las CYPs y el 5.5% en el hígado (figura7b). La enzima CYP2C8 metaboliza principalmente compuestos endógenos y algunos fármacos como los antidiabéticos, el paclitaxel, amodiaquina antimalaria y algunas estatinas. CYP2C8 media la transformación de ácido araquidónico en numerosos metabolitos llamados ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) implicados en numerosos procesos de biotransformación que se llevan a cabo por esta enzima, principalmente en órganos como el cerebro (Mathijssen & van Schaik, 2006; Arribas, 2010).

Dentro de los polimorfismos descritos en el gen CYP2C8, se ha observado que la variante *3 tiene relevancia clínica. Esta variante presenta una actividad metabólica muy reducida hacia el ácido araquidónico, lo que conduce a una disminución en la producción de EETs (eicosatrienoicos), lo cual afecta a procesos como el flujo sanguíneo en los vasos cerebrales.

Además, la variante *3 también afecta el metabolismo del paclitaxel, un fármaco utilizado en quimioterapia. La actividad reducida de la enzima CYP2C8 en pacientes con esta variante puede disminuir el aclaramiento del fármaco, lo que lleva a una acumulación potencialmente tóxica del paclitaxel en el plasma sanguíneo. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas importantes, ya que pueden influir en la respuesta individual a ciertos fármacos y en la seguridad de su uso (Arribas, 2010; Mathijssen & van Schaik, 2006).

Efectivamente, el metabolismo de la estatina cerivastatina también se ha visto afectado por la terapia concomitante con fibratos, como el gemfibrozilo. Estos fármacos actúan como inhibidores de la enzima CYP2C8, lo que lleva a una disminución en la eliminación de cerivastatina. Como resultado, se puede producir una acumulación excesiva de cerivastatina en el cuerpo, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos graves, incluidos resultados fatales en algunos pacientes.

Esta interacción farmacológica es importante tenerla en cuenta al prescribir cerivastatina junto con fibratos u otros medicamentos que puedan inhibir la enzima CYP2C8, para evitar potenciales efectos secundarios perjudiciales y asegurar un uso seguro de estos medicamentos en pacientes (Arribas, 2010).

- **CYP2C9:** es la enzima más abundante de la subfamilia C2 presente en el hígado. Metaboliza un amplio rango de medicamentos de gran importancia clínica con estrecho margen terapéutico como la warfarina, tolbutamida, antidepresivos tricíclicos y antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco. Se han descrito más de 30 variantes de este gen, siendo los alelos *2 y *3 los más estudiados y relacionados con una disminución de hasta el 90% de la actividad enzimática, dependiendo del fármaco sustrato (Ma & Lu, 2011).

La warfarina es un anticoagulante oral ampliamente utilizado como tratamiento de elección para el tromboembolismo venoso y como profilaxis contra el tromboembolismo en pacientes con enfermedades cardíacas (Pirmohamed & Park, 2001). La distribución étnica de los polimorfismos de CYP2C9 es clínicamente relevante en la terapia de anticoagulación, ya que esta enzima es fundamental para la inactivación del enantiómero activo (S-warfarina) de la warfarina.

En pacientes con el alelo *1, el aclaramiento de la S-warfarina es normal, mientras que los metabolizadores pobres (*2 y *3) tienen una capacidad deficiente para eliminarla. Como resultado, algunos pacientes presentan un riesgo de 2 a 3 veces

mayor de experimentar reacciones adversas, en comparación con aquellos con la variante silvestre, dependiendo del número (2, 1 o 0) de alelos funcionalmente correctos (Ma & Lu, 2011; Zhou et al. 2023).

Se han descrito efectos de deficiencia de la enzima en casos de toxicidad grave asociada al uso del antiepiléptico fenitoína y del diclofenaco en pacientes con una variante alélica no funcional de CYP2C9.

Además, la CYP2C9 puede ser inhibida por otros fármacos, lo que puede provocar interacciones de importancia clínica. Por ejemplo, cuando se administra warfarina junto con amiodarona, la capacidad de aclaramiento de la warfarina se ve significativamente reducida, lo que aumenta el riesgo de sangrado. De manera similar, cuando se administra tolbutamida (un antidiabético oral y sustrato de la CYP2C9) junto con fluvoxamina, existe un potencial riesgo de producir hipoglucemia (Arribas, 2010).

- **CYP2C19:** cataliza el metabolismo de muchos compuestos usados comúnmente, incluyendo la S-mefenitina (anticonvulsivante), omeprazol (antiulcerante) y diazepam (ansiolítico). La CYP2C19 juega un papel importante en el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) para la úlcera péptica y las enfermedades de reflujo gastroesofágico. Se han descrito más de 20 polimorfismos y en la población se encuentran tres subgrupos de metabolizadores: eficiente, intermedio y pobre. La mayoría de los metabolizadores pobres se atribuyen a los genotipos *2 y *3, que son alelos nulos (Ma & Lu, 2011), y se encuentran grandes diferencias en las frecuencias entre los grupos étnicos: 1-3% de mestizos, 5% de caucásicos y afrodescendientes y, hasta el 20% de orientales.

Las personas con fenotipo MP procesan los inhibidores de IBP a una velocidad tan rápida que requieren hasta 4 veces menos la dosis utilizada en pacientes con actividad metabólica

normal. Sin embargo, los individuos con el fenotipo metabolizador ultrarrápido tienen un menor efecto antiplaquetario con clopidogrel, ya que este último es un profármaco que necesita ser activado por esta enzima (Isaza et al., 2009).

- **CYP2D6:** Aunque representa solo el 1.8% de todos los CYPs hepáticos (ver Figura 6b), es una de las enzimas más importantes en el metabolismo de aproximadamente el 25% de los fármacos, incluyendo algunos antidepresivos (como amitriptilina, citalopram, fluoxetina o fluvoxamina) y varios antipsicóticos (principalmente risperidona y aripiprazol), además de antiarrítmicos, antieméticos, bloqueantes beta-adrenérgicos, tamoxifeno y opiáceos (Pirmohamed & Park, 2001).

El gen CYP2D6 es altamente polimórfico debido a eventos de duplicación, multiplicación y conversión de genes. En la actualidad, se han descrito alrededor de 74 alelos, algunos de los cuales poseen múltiples subtipos, como ocurre con CYP2D6*2. La actividad de la enzima varía notablemente dentro de una misma población e incluye metabolizadores ultrarrápidos, además de los otros tres tipos de metabolizadores (pobres, intermedios y extensos).

También se observa una gran variabilidad entre los diferentes grupos étnicos, lo que resulta en porcentajes variables de metabolizadores pobres (*4 y *5), intermedios (*10 y *17), extensos, y ultrarrápidos (*2xN) en una población dada. Se han detectado frecuencias de metabolizadores ultrarrápidos entre el 20% y el 29% en algunas poblaciones africanas, entre el 7% y el 10% en españoles, el 2% en mestizos y un 1% en caucásicos (Arribas, 2010).

La actividad ausente o deficiente de la enzima puede conllevar a reacciones adversas a los medicamentos o a una disminución en la respuesta esperada. Los medicamentos más afectados por factores farmacogenéticos se conocen desde hace aproximadamente 50 años, y la caracterización genotípica del gen NAT2 ingresó en la práctica clínica (Ma & Lu, 2011; Isaza et al., 2009).

Reacciones de fase II

Mediante reacciones de conjugación, como la acetilación, glucuronidación, sulfatación y metilación, se modifican los fármacos resultando en metabolitos inactivos que pierden su capacidad farmacológica (Aguilar & Herradón, 2014). Estas reacciones de conjugación son catalizadas por diversas enzimas, algunas de las cuales incluyen:

- **Glutación S-trasferasa (GST):** Las GST son una familia de enzimas que juegan un papel crucial en la destoxificación de xenobióticos y se encuentran en casi todos los eucariotas. Estas enzimas catalizan la conjugación de la forma reducida del glutatión al centro electrofílico de una variedad de compuestos, lo que disminuye su reactividad, los hace solubles en agua y favorece su eliminación del cuerpo. De esta manera, las GSTs contribuyen a proteger contra un amplio rango de compuestos, incluyendo productos del estrés oxidativo, cancerígenos, algunos quimioterapéuticos, pesticidas y contaminantes ambientales.

Además de su función en la destoxificación, las GSTs también desempeñan un papel en la modulación de vías de señalización. Interactúan con proteína-quinasas y se unen a numerosos ligandos de los receptores nucleares de hormonas, lo que les otorga una función adicional en la regulación de procesos celulares y moleculares (Sharma et al., 2014).

La enzima GSTM1, perteneciente a la subfamilia $\mu 1$ de las GST, presenta un polimorfismo bastante frecuente en las poblaciones. Este polimorfismo, conocido como el alelo *0, es una delección completa del gen GSTM1 que se encuentra comúnmente en homocigosis. Su frecuencia varía dependiendo de la etnia, siendo mayor en europeos (42-60%) y asiáticos (41-63%) en comparación con africanos (16-36%) (Sharma et al., 2014).

Se ha observado que este polimorfismo está asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. En un estudio,

mediante la medición de la conjugación del óxido de transes-tilbeno (un sustrato específico de GSTM1) en tejido pulmonar, se encontró que los individuos con genotipo *0 presentaban un mayor riesgo (Seidegård et al, 1990).

Se ha visto una correlación entre la actividad enzimática y el número de alelos funcionales, donde se ha establecido claramente la dosis génica, que son: doble delección, heterocigoto y homocigotos de la forma intacta del gen, los cuales corresponden a los genotipos conjugadores nulos, conjugadores intermedios y conjugadores altos, respectivamente (Sharma, et al., 2014).

- **Glucuronosiltransferasas (UGTs).** Las UGTs son una superfamilia de enzimas que se pueden dividir en dos clases principales: UGT1 y UGT2, las cuales son responsables de las reacciones de glucuronidación. Dentro de estas clases, destaca la enzima UGT1A1, que juega un papel crucial en la biotransformación de la bilirrubina y en la formación del metabolito activo del irinotecán llamado SN-38 (Pirmohamed & Park, 2001).

La enzima UGT1A1 es codificada por el complejo UGT1A, un gen altamente polimórfico con más de 100 polimorfismos identificados. La variante más común es *28, que se caracteriza por una inserción de “AT” en el promotor del gen, lo que da lugar a una enzima con actividad deficiente. La deficiencia de la enzima UGT se ha asociado con el síndrome de Gilbert, el cual se caracteriza por presentar niveles elevados de bilirrubina en sangre que, en ciertas condiciones, pueden manifestarse con síntomas como fatiga, depresión y ictericia leve (Daly, 2010; Ma & Lu, 2011).

El alelo *28 también ha sido asociado con toxicidad por el medicamento anticancerígeno irinotecán. La enzima UGT1A1 es responsable de la inactivación metabólica del SN-38, que es el metabolito activo de la irinotecán, a través de la glucuronidación. Las principales reacciones adversas del irinotecán incluyen leucopenia y diarrea, que en ciertos pacientes pueden

llevar a deshidratación, infección, hospitalización y, en casos graves, incluso la muerte (Pirmohamed & Park, 2001).

- **N-acetil transferasa:** La NAT2 es una enzima encargada de la acetilación, una de las rutas metabólicas más activas en la degradación de xenobióticos. Se han descrito 15 alelos en el gen NAT2, los cuales determinan la actividad de la enzima, dividiendo a la población en acetiladores “rápidos” (AR) y acetiladores lentos (AL) de fármacos como la isoniacida, hidralazina, dapsona, sulfas, dipirona y cafeína. En poblaciones negras y caucásicas de Europa y Norte América, alrededor del 70% son acetiladores lentos, mientras que en poblaciones orientales esta proporción es de entre el 10% y 30%. Los hispanos se encuentran en un lugar intermedio entre blancos y africanos, y asiáticos, con un 60% de acetiladores lentos (Ma & Lu, 2011; Isaza et al., 2009).

Aunque aún no se han establecido de manera definitiva las implicaciones clínicas del fenotipo acetilador en el metabolismo de los fármacos, se ha observado una asociación entre el fenotipo AL y un mayor riesgo de sufrir neuropatía por isoniazida, síndrome lúpico inducido por hidralazina y reacciones tóxicas causadas por sulfamidas. A pesar de que este marcador farmacogenético ha sido conocido durante más de 50 años, la caracterización genotípica de NAT2 no se ha implementado ampliamente en la práctica clínica hasta la fecha. (Ma & Lu, 2011; Isaza et al., 2009).

- **Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT):** TPMT es una enzima involucrada en el metabolismo de la azatioprina y su forma activa: la 6-mercaptopurina (6-MP), que, si se biotransforman en nucleótidos de tioguanina, pueden ser tóxicos para la célula. La formación y acumulación de nucleótidos de guanina están inversamente relacionadas con la actividad de la enzima TPMT, ya que la enzima reduce su formación (Pirmohamed & Park, 2001).

Se han identificado más de 20 variantes alélicas del gen TPMT que muestran una distribución trimodal de fenotipos, siendo los alelos *2, *3A y *3C los más comunes, los cuales presentan actividad catalítica baja. Aproximadamente el 90% de las personas blancas heredan alta actividad enzimática, el 10% heredan actividad intermedia (heterocigotos), y solo el 0,3% hereda poca o ninguna actividad (Ma & Lu, 2011).

Los pacientes con niveles bajos o nulos de la actividad enzimática de TPMT que reciben dosis estándar de azatioprina acumulan niveles más altos de nucleótidos de tioguanina en comparación con aquellos pacientes con actividad normal de TPMT, lo que puede llevar a mielosupresión e incluso a consecuencias fatales. Por tanto, el ensayo fenotípico del nivel de actividad de TPMT en sangre y los estudios basados en ADN han sido los primeros estudios farmacogenéticos utilizados en la práctica clínica. Es un claro ejemplo de individualización del tratamiento basado en los datos farmacogenéticos obtenidos en el estudio de TPMT antes de iniciar el tratamiento con azatioprina.

En pacientes con genotipo de baja actividad enzimática, se les administrará dosis muy reducidas para evitar la toxicidad, mientras que los pacientes con actividad enzimática alta deberán ser tratados con dosis más altas debido a que la eficacia de azatioprina se verá reducida a dosis habituales. Existen tablas que indican las dosis recomendadas de azatioprina según la actividad de TPMT del individuo. El análisis del polimorfismo de TPMT se ha convertido en la primera prueba farmacogenética clínicamente aceptada (Tello, 2006).

- **Catecol O-metiltransferasas (COMT):** Las enzimas COMT son responsables de la inactivación de las catecolaminas, como la dopamina, norepinefrina y epinefrina. Se han identificado varios polimorfismos en el gen COMT, pero la variante más estudiada es la sustitución de G por A, lo que resulta en un cambio aminoacídico de valina por metionina en el codón 158 (Val158Met). Se ha reportado que este

cambio aminoacídico disminuye la estabilidad térmica de la proteína COMT y reduce su actividad catalítica.

En estudios con pacientes con cáncer que sufren de dolores crónicos, se observó que aquellos homocigotos para la variante de COMT requerían mayores dosis de morfina para lograr el efecto terapéutico en comparación con los pacientes heterocigotos o homocigotos para el alelo normal. Esto sugiere que la actividad variable de COMT puede influir en la respuesta a los opioides. Otro estudio demostró diferencias en los efectos secundarios de la morfina, como somnolencia, confusión y alucinaciones, asociadas con ciertas variantes de COMT, lo que afectó la tolerancia de los pacientes a la morfina (Kapur, Lala, & Shaw, 2014).

3.3 Conclusiones

En conclusión, se ha evidenciado una amplia variedad de polimorfismos en los genes que codifican proteínas transportadoras y enzimas metabolizadoras, los cuales están estrechamente relacionados con la variabilidad en la respuesta a los fármacos. Estos polimorfismos pueden tener un impacto significativo en la farmacocinética de los medicamentos, afectando diversos pasos del ciclo ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción). La comprensión de la influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta a los fármacos permite avanzar hacia una práctica clínica más personalizada, ajustando las dosis y los tratamientos de manera más precisa y segura para cada individuo. El estudio de la farmacogenética continúa siendo una herramienta valiosa para optimizar la terapia farmacológica y mejorar los resultados en el tratamiento de diversas enfermedades

Las enzimas metabolizadoras de fase I, pertenecientes a la familia de los citocromos P450, han sido objeto de numerosos estudios debido a su papel crucial en el metabolismo de más del 80% de los fármacos utilizados en la medicina actual. Los genes que codifican

estas enzimas presentan una alta variabilidad genética, resultado de la coevolución entre el ser humano y su interacción con sustancias exógenas a lo largo de la historia, como cambios en la dieta y el consumo de fármacos. Esta variabilidad genética conlleva a la existencia de diferentes fenotipos en la actividad enzimática. Los principales fenotipos son el “metabolizador normal” (MN), el cual es el más frecuente en las poblaciones, el “metabolizador pobre” (MP), el “metabolizador intermedio” (MI) y, en algunos casos, el “metabolizador ultrarrápido”.

En cuanto a otras enzimas metabolizadoras de fase I y fase II, aunque los genes que las codifican no son tan polimórficos, si se han descrito polimorfismos importantes que están asociados con la variabilidad en la respuesta a medicamentos, como por ejemplo la toxicidad que se puede presentar en pacientes metabolizadores pobres de la enzima TPMT debido a una variación en el ADN.

Por su parte los polimorfismos en las proteínas transportadoras pueden afectar directamente el efecto terapéutico al impedir que el medicamento sea absorbido y distribuido o también afectar la tasa de eliminación del fármaco al reprimir la excreción del mismo.

3.4 Referencias bibliográficas

- Aguilar, A., & Herradón, G. (2014). *El viaje de un medicamento a lo largo del organismo*. Recuperado el 2014, de Curso online: Farmacología básica: <https://miriadax.net/> 45, 13-31.
- Arribas, I. A. (2010). *Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos*. (C. o. Zaragoza, Ed.) Zaragoza: Cometa, S.A.
- Daly, A. (2006). Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clinical Pharmacokinetics*, 45, 13-31.
- Daly, A. K. (2010). Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochemical Journal*, 429, 435-49.

- Ingelman-Sundberg, M., & Rodriguez-Antona, C. (2005). Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy. *Philosophical transactions of The Royal Society B*, 360, 1563-70.
- Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A., & Rodriguez-Antona, C. (2007). Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacology & Therapeutics*, 116, 496-526.
- Isaza, C., Sepulveda-Arias, J. C., & Henao, J. (2009). La farmacogenómica en medicina. *Colombia Médica*, 40(3), 327-46.
- Kapur, B. M., Lala, P. K., & Shaw, J. L. (2014). Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clinical Biochemistry*, 47, 1169-87.
- Leslie, E. M., Deeley, R. G., & Cole, S. P. (2005). Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204, 216-37.
- Ma, Q., & Lu, A. Y. (2011). Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine. *Pharmacological reviews*, 63(2), 437-59.
- Mathijssen, R. H., & van Schaik, R. H. (2006). Genotyping and phenotyping cytochrome P450: Perspectives for cancer treatment. *European journal of cancer*, 42, 141-48.
- Piliguian, M., Zhu, A. Z., Zhou, Q., Benowitz, N. L., Ahluwalia, J., Sanderson Cox, L., y otros. (2014). Novel CYP2A6 variants identified in African Americans are associated with slow nicotine metabolism *in vitro* and *in vivo*. *Pharmacogenetics Genomics*, 24(2), 118-28.
- Pirmohamed, M. (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 345-47.

- Pirmohamed, M., & Park, K. (2001). Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(6), 298-305.
- Seidegård, J., Per, R., Markowitz, M., Roush, G., Miller, D., & Beattie, E. (1990). Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. *Carcinogenesis*, 11(1), 33-6.
- Seripa, D., Pilotto, A., Panza, F., Matera, M. G., & Pilotto, A. (2010). Pharmacogenetics of cytochrome P450 (CYP) in the elderly. *Ageing Research Reviews*, 9, 457-47.
- Sharma, A., Pandey, A., Sharma, S., Chatterjee, I., Mehrotra, R., Sehgal, A., y otros. (2014). Genetic polymorphism of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) in Delhi population and comparison with other global populations. *Meta Gene*, 2, 134-42.
- Yan-Hong, L., Yong-Hua, W., Yan, L., & Ling, Y. (2006). MDRI Gene Polymorphisms and Clinical Relevance. *Acta Genética Sinica*, 33(2), 93-104.
- Zhou, Y., Nevosadová, L., Eliasson, E., & Lauschke, V. M. (2023). Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Human genomics*, 17(1), 1-10.

Capítulo 4

Biomarcadores farmacogenéticos que inciden en la farmacodinámica de los fármacos

Luisa Fernanda Castillo León

Ruth Mélida Sanchez Mora

En este capítulo, abordaremos el proceso de farmacodinámica y exploraremos los biomarcadores genéticos más relevantes utilizados como indicadores. Como se mencionó previamente, los biomarcadores relacionados con la cinética de los fármacos están bien establecidos, pero en contraste, los biomarcadores farmacodinámicos presentan mayores desafíos para su detección. Esto se debe a la implicación de múltiples genes y a la variabilidad de los efectos clínicos, los cuales pueden ser pequeños y estar influenciados por factores no genéticos (Cabaleiro & Abad, 2013).

4.1 Farmacodinámica

Algunos fármacos como determinados antitumorales, emplean como dianas farmacológicas el ADN. Dichos fármacos establecen enlaces químicos con el material genético dañando su estructura lo que conlleva finalmente a la muerte de la célula tumoral (Morales & del Olmo, 2014).

4.2 Biomarcadores farmacodinámicos

La farmacodinámica se encarga del estudio del mecanismo de acción de los fármacos, es decir, determina los elementos en nuestro organismo a los cuales los fármacos se unen para ejercer su efecto terapéutico. La mayoría de estos elementos son proteínas. Estas proteínas, que actúan como dianas farmacológicas, abarcan una amplia gama de elementos celulares, lo que ha llevado a su clasificación según su estructura y propiedades funcionales. Entre estas dianas se encuentran proteínas que funcionan como canales dependientes de voltaje, enzimas como la ciclooxigenasa, transportadores de neurotransmisores y receptores para mediadores endógenos, en los cuales actúan numerosos fármacos. En este capítulo, exploraremos con más detalle estas dianas farmacológicas y su relevancia en la respuesta individual a los tratamientos con medicamentos (Morales & del Olmo, 2014).

Como se mencionó anteriormente, las dianas terapéuticas se clasifican según su estructura y sus propiedades funcionales en receptores de fármacos, enzimas diana de fármacos y canales iónicos. Estas categorías engloban una amplia variedad de elementos celulares que son importantes para el mecanismo de acción de los fármacos y la mediación de sus efectos terapéuticos.

4.2.1 Receptores de fármacos

Numerosos estudios han demostrado que las variaciones genéticas pueden influir en la sensibilidad del receptor al fármaco y, por

lo tanto, condicionar la respuesta clínica. Existen varios ejemplos de variantes en la secuencia genética que tienen un efecto directo sobre la respuesta a los fármacos (Tello, 2006).

La mayoría de los estudios se han enfocado en los receptores metabotrópicos, los cuales son receptores acoplados a la proteína G, especialmente los receptores de dopamina, serotonina y adrenérgicos. La información farmacogenética sobre otros tipos de receptores es muy limitada (Daly, 2010).

- **Receptor adrenérgico β -2:** El receptor ADRB2, codificado por un gen de naturaleza polimórfica, ha sido ampliamente estudiado. Se han identificado más de 9 polimorfismos en este gen, de los cuales dos se han establecido como biomarcadores farmacogenéticos: las variantes alélicas Arg16Gly y Gln27Glu del gen ADRB2.

Aunque los resultados de los estudios no siempre coinciden, la mayor evidencia sugiere que el alelo Gly16 se asocia no solo con la severidad del asma, sino también con una respuesta deficiente a los broncodilatadores agonistas beta-2, en comparación con las personas portadoras del alelo nativo Arg16.

Por otro lado, los beta-bloqueadores son un grupo de medicamentos con un excelente margen de seguridad y una amplia gama de efectos terapéuticos, especialmente en el área cardiovascular. Sin embargo, uno de los efectos indeseables de este grupo de agentes es la dislipidemia, que incluye un aumento de triglicéridos y un descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Este efecto adverso de tipo farmacogenético está asociado con el alelo Glu27del del receptor ADRB2, el cual se convierte en un biomarcador de riesgo (Isaza et al., 2009).

- **Receptor de la vitamina D (VDR).** Este receptor pertenece a la familia de receptores nucleares y actúa como un factor de transcripción ligando-dependiente. Después de unirse a su ligando, la vitamina D, se produce la transducción de la señal hacia el núcleo celular, donde forma un heterodímero con otro receptor. El complejo resultante se une al elemento

de respuesta de la vitamina D en la región promotora de los genes diana, reclutando factores de transcripción y moléculas coreguladoras (activadoras o inhibidoras de la transcripción), adquiriendo así la capacidad de actuar sobre varios genes diana relacionados con la vitamina D (Bover et al., 2015).

En algunos casos, se ha observado que los medicamentos utilizados en el tratamiento de una enfermedad pueden tener efectos opuestos según el genotipo del paciente. Por ejemplo, en mujeres con osteoporosis tratadas con alendronato o raloxifeno, se encontró que las pacientes con el alelo B del gen VDR mostraron un mayor aumento de la densidad ósea mineral (DMO) en comparación con las pacientes con la variante b del mismo gen (Arribas, 2010). Por el contrario, las pacientes tratadas con raloxifeno y portadoras de la variante B tuvieron un mayor incremento de la DMO que las pacientes con la variante b. Sin embargo, en el grupo de mujeres tratadas con ambos fármacos, no se encontró una asociación entre el polimorfismo del gen VDR y los cambios en la DMO (Arribas, 2010).

- **Receptor de la dopamina D3:** Este receptor pertenece al grupo de receptores dopaminérgicos que están acoplados a proteínas G, y a la familia de receptores D2, los cuales inhiben la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), activan canales de iones de potasio y reducen la entrada de iones de calcio a través de canales dependientes del voltaje. Estos efectos también son mediados por proteínas G (Bahena-Trujillo et al., 2000).

Se ha observado que la sensibilidad de estos receptores puede incrementarse debido a variaciones genéticas, lo que puede conllevar efectos adversos. Por ejemplo, la sustitución de una serina por una glicina en el gen que codifica el receptor predispone a la aparición de discinesia (movimientos involuntarios, especialmente en la musculatura facial) tardía después del tratamiento con agentes neurolépticos típicos. Se cree que este cambio aminoacídico afecta

la estructura terciaria del receptor y conlleva a una mayor afinidad por la dopamina.

4.2.2. *Enzimas dianas de fármacos*

Los fármacos más usados que se dirigen a enzimas incluyen los anticoagulantes cumarínicos, que inhiben la vitamina K epóxido reductasa (VKOR); los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA); las estatinas, que inhiben la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG CoA); y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los cuales inhiben la síntesis de prostaglandinas (Daly, 2010).

VKOR: VKOR es miembro de una amplia familia de enzimas. La subunidad 1 de esta enzima (VKORC1) es la diana del anticoagulante warfarina y codificada por el gen VKORC1. Esta enzima la cual juega un papel importante en la ruta metabólica de la vitamina K, recicla la vitamina K reducida (vitamina K hidroquinona), la cual es esencial para el correcto funcionamiento de los factores de coagulación ya que actúa como cofactor para la carboxilación gamma-glutamil de los factores de coagulación II, VII, IX y X. VKOR se asocia significativamente con el metabolismo de la warfarina y ajuste de la dosis ya que la warfarina ejerce su efecto anticoagulante por la inhibición de VKORC1, interfiriendo así con el reciclado de la vitamina K reducida y por tanto impidiendo la activación de los factores de coagulación (Yang et al., 2010).

En las dosis efectivas individuales de warfarina 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. En el año 2007 la Food and Drug Administration (FDA) exigió a los laboratorios farmacéuticos que en el inserto del producto se incluyera la recomendación a los prescriptores para

que tuvieran en cuenta los genotipos CYP2C9 y VKORC1. Finalmente, mediante un estudio realizado en pacientes medicados con warfarina de diferentes grupos étnicos, se validó el algoritmo de dosificación del fármaco basado en variables demográficas, clínicas y farmacogenéticas; de hecho, ya se ha creado el sitio web (www.warfarindosing.org) para ayudar a los clínicos en el cálculo de las dosis del fármaco (Isaza et al., 2009).

- **HMG-CoA reductasa:** esta enzima convierte la HMG-CoA en ácido mevalónico, que es el paso de limitación de velocidad en la biosíntesis de colesterol. Pero, también es el blanco para las estatinas, que actúan para reducir los niveles de colesterol en el plasma. Actualmente, un gran número de pacientes en todo el mundo están usando estatinas lo que incrementa el interés en estudiar dicha interacción desde la farmacogenética.

Se han descrito dos polimorfismos en HMGCR, el gen que codifica la enzima HMG-CoA reductasa, los cuales se asocian con una respuesta disminuida al tratamiento con estatinas (Daly, 2010).

4.2.3. Canales iónicos

Recientemente, se ha restringido el uso de varios fármacos incluyendo terfenadina, cisaprida, tioridazina y sertindol debido a la aparición de la prolongación del intervalo QT (es la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el electrocardiograma) y, ocasionalmente, las torsades de pointes (TdP) en el electrocardiograma. Se ha observado que todos los fármacos que se sabe que causan prolongación del intervalo QT bloquean preferentemente los canales de potasio, manteniéndolos abiertos por más tiempo y retrasando así la repolarización ventricular.

Además, la presencia de mutaciones en diversos canales iónicos responsables de la repolarización ventricular normal en pacientes con “síndrome de QT largo” hereditario, aportan evidencia para pensar que la predisposición individual a la prolongación del intervalo QT inducida por fármacos es debida a la variación genética. Por ejemplo, en el gen KCNE2 (que codifica para un miembro del canal de potasio activado por voltaje) que se expresa en el corazón, se ha identificado una variante defectuosa que, en pacientes tratados con claritromicina se asocia con arritmia cardíaca (Pirmohamed & Park, 2001).

4.2.4. Sistema inmune

Las reacciones idiosincráticas, comúnmente conocidas como reacciones adversas a medicamentos tipo B, son el resultado de respuestas inusuales e impredecibles que no se ajustan a la farmacología conocida del fármaco, y no muestran una relación aparente dosis-respuesta. Debido a su rareza, son difíciles de estudiar, pero sus consecuencias potencialmente graves para el paciente las convierten en un importante campo de investigación actual en la farmacogenética (Daly, 2010).

Alrededor del 20% de las RAM tienen un componente inmunológico, lo que indica una estrecha asociación con los productos génicos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I y II (Daly, 2010).

La patogénesis de este tipo de RAM está relacionada con la bioactivación de fármacos a intermediarios químicamente reactivos que actúan como haptenos. Los haptenos son sustancias químicas muy pequeñas que, por sí solas, no inducen la formación de anticuerpos, pero al unirse a una proteína transportadora como la albúmina, estimulan una respuesta inmunitaria (Pirmohamed & Park, 2001).

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés drug-induced liver injury) es un problema raro, pero de

gran importancia clínica. En Estados Unidos, la DILI representa el 20% de todos los ingresos hospitalarios por lesiones hepáticas graves y el 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda, de los cuales el 75% requirió un trasplante hepático. Aunque el componente inmune no está completamente claro, ya se han reportado varias asociaciones con algunos genotipos de HLA. Se ha descrito una relación significativa entre el genotipo HLA clase II (alelo DRB1*1501) y la susceptibilidad a la lesión hepática inducida por el agente antimicrobiano co-amoxiclav. Con otro agente antimicrobiano, flucloxacilina, se ha observado que el riesgo de desarrollar DILI es 80 veces mayor en pacientes con el alelo HLA B*5701 (Daly, 2010).

Por otro lado, la carbamazepina, un anticonvulsivo ampliamente usado puede causar erupciones cutáneas en hasta un 10% de los pacientes y, muy rara vez, puede ser el precursor del desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson (SJS). Esta RAM se ha visto asociada al alelo HLA B*1502 (Daly, 2010). En las poblaciones de ascendencia europea, por cierto, este alelo es raro y se ha encontrado asociado un alelo de riesgo HLA diferente (HLA-A*3101). Existe una asociación muy fuerte entre la hepatotoxicidad relacionada con flucloxacilina y HLA B*5701, pero se ha estimado que se desarrolla un caso por cada 13.000 genotipos positivos pacientes expuestos. Se han descrito que las variantes de HLA se asocian con RAM causadas por la Fenitoína, un sustrato de CYP2C9. Varios estudios han informado que el riesgo aumenta en sujetos que también portan alelos de pérdida de función CYP2C9*4. (Roden et al., 2019)

4.3 Conclusiones

En comparación con los biomarcadores farmacocinéticos, los farmacodinámicos son más difíciles de determinar, ya que implican la interacción de múltiples genes y los efectos clínicos pueden ser variables y difíciles de detectar, además de estar influenciados por otros factores no genéticos. A pesar de estas dificultades, se han validado algunos polimorfismos asociados como biomarcadores

aprobados por la FDA. Por ejemplo, los polimorfismos -1639 G>A, 1173 C>T (rs9934438) y 3730 G>A (rs7294) en la enzima vitamina K epóxido reductasa se utilizan como biomarcadores de eficiencia y se incluyen en los algoritmos de dosificación de la warfarina. Otro ejemplo importante es el uso de abacavir, donde los pacientes con el alelo HLA-B*5701 presentan un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, lo que convierte a este alelo en un marcador de seguridad.

4.4 Referencia bibliográficas

- Arribas, I. A. (2010). *Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos*. (C. o. Zaragoza, Ed.) Zaragoza: Cometa, S.A.
- Bahena - Trujillo, R., Flores, G., & Arias-Montaña, J. A. (2000). Dopamina, síntesis, liberación y receptores en el sistema. *Bio-med, 11*, 39-60.
- Bover, J., Egido, J., Fernández-Giráldez, E., Praga, M., Solozábal-Campos, C., Torregrosa, J., y otros. (2015). Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología, 35*(1), 28-41.
- Cabaleiro, T., Ochoa, D., & Abad Santos, F. (2013). La farmacogenética desde una perspectiva crítica. En R. Dal-Ré, X. Carné, & D. García, *Luces y sombras en la investigación clínica* (págs. 299- 324). Triacastela.
- Daly, A. (2006). Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clinical Pharmacokinetics, 45*, 13-31.
- Daly, A. K. (2010). Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochemical Journal, 429*, 435-49.
- Isaza, C., Sepulveda-Arias, J. C., & Henao, J. (2009). La farmacogenómica en medicina. *Colombia Médica, 40*(3), 327-46.

- Morales, L., & del Olmo, N. (2014). Módulo 2: ¿Cómo actúan los medicamentos? *Farmacodinamia*. Recuperado el 2014, de Curso online: Farmacología Básica: <https://miriadax.net>.
- Pirmohamed, M. (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 345-47.
- Pirmohamed, M., & Park, K. (2001). Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(6), 298-305.
- Roden, D. M., McLeod, H. L., Relling, M. V., Williams, M. S., Mensah, G. A., Peterson, J. F., & Van Driest, S. L. *Pharmacogenomics Lancet*, 394 (2019). View PDF View article View in Scopus, 521-532.
- Yang, L., Ge, W., Yu, F., & Zhu, H. (2010). Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement—A systematic review and meta analysis. *Thrombosis Research*, 125, 159-66.



Capítulo 5

Regulación y aplicaciones de la farmacogenética

Luisa Fernanda Castillo León

Martha Gómez Jiménez

Con el crecimiento exponencial de la farmacogenética, impulsado por el aumento de estudios en este campo y la promoción del PGH (Proyecto del Genoma Humano), se hace necesaria la regulación y validación de los biomarcadores encontrados. Desde el diseño metodológico, hasta las normas de buenas prácticas en el laboratorio, la interpretación de los resultados y la validación de los biomarcadores, deben ser unificados y normados por agencias y otros entes reguladores de medicamentos, con el fin de garantizar la calidad de los datos y su eventual traslado a la práctica clínica. Implementar las recomendaciones accionables dadas por la FDA también requiere guías específicas. Actualmente, los biomarcadores validados ya se están utilizando en diversos grupos terapéuticos, como es el caso de los medicamentos oncológicos.

En este capítulo se hablará, de manera general, de la regulación de la farmacogenética y al final se describirá la aplicación de la farmacogenética en algunos grupos terapéuticos.

5.1 Políticas actuales y documentos guía para el uso de la farmacogenética

Para aprovechar plenamente el potencial de la farmacogenética, la industria farmacéutica, las agencias reguladoras y los responsables de formular políticas, deben seguir colaborando para integrar los resultados científicos en la práctica clínica y desarrollar orientaciones normativas adecuadas. Es fundamental considerar las limitaciones y establecer marcos que faciliten la exploración y confirmación de los hallazgos (The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), 2006).

Existen varias funciones de la regulación de los medicamentos: en primer lugar, proteger la salud pública al permitir que solo los medicamentos con un perfil riesgo-beneficio satisfactorio salgan al mercado. En segundo lugar, proporcionar información adecuada a quienes prescriben los medicamentos y a los pacientes que los toman, para que sean utilizados de manera segura y eficaz. Y, en tercer lugar, fomentar el desarrollo de medicamentos innovadores sin pasar por dificultades reglamentarias innecesarias (The Royal Society, 2005).

Las autoridades reguladoras autorizan la comercialización de los medicamentos basándose en datos de ensayos clínicos sobre eficacia, seguridad y calidad. Sin embargo, para los prescriptores, elegir una farmacoterapia puede ser difícil porque no pueden predecir con certeza qué reacción presentará el paciente. Además, el diseño de los ensayos clínicos a menudo utiliza dosis fijas definidas en estudios previos con un número limitado de individuos, lo que no refleja completamente el rango de variabilidad clínica en una población más amplia. Esto puede dificultar la aplicación de los resultados de los ensayos clínicos en pacientes con características distintas a las de los participantes del estudio original.

La mayoría de las principales autoridades reguladoras, como la FDA (Food and Drug Administration), la EMA (European Medicines Agency), así como la MHLW (Ministry of Health, Labour, and Welfare) y la ICH (International Conference on Harmonisation), reconocen la importancia de tener en cuenta la información farmacogenética al regular el desarrollo de nuevos medicamentos, especialmente cuando se considera su aprobación para la comercialización.

El ICH reúne a las autoridades reguladoras de Europa, Japón y Estados Unidos, junto con expertos de la industria farmacéutica en las tres regiones, para discutir aspectos científicos y técnicos del registro de productos. Estos organismos han emitido directrices para los patrocinadores de nuevos medicamentos sobre cómo las diferencias genéticas, que pueden influir no solo en la eficacia y la seguridad de los medicamentos, sino también en las interacciones medicamentosas, deben ser abordadas en las entregas regulatorias (The Royal Society, 2005).

La mayoría de las principales autoridades reguladoras fomentan la presentación voluntaria de datos farmacogenéticos por parte de los patrocinadores de nuevos medicamentos. Por ejemplo, la FDA ha establecido una vía para el envío voluntario de datos de investigación exploratorios con el objetivo de crear un entorno propicio para la interacción entre agencias reguladoras y otros interesados, sin que esto implique una decisión regulatoria definitiva. Además, la FDA cuenta con un grupo de expertos en genética que brinda apoyo a las compañías farmacéuticas para desarrollar protocolos de ensayos clínicos más rigurosos científicamente, incluyendo biomarcadores farmacogenéticos cuando se consideren necesarios.

De igual manera, la EMA en Europa ha implementado una estrategia para fomentar la presentación voluntaria de datos farmacogenéticos. Esta iniciativa ha acelerado diversos programas de desarrollo clínico de fármacos dirigidos por biomarcadores en distintas áreas terapéuticas (Cabaleiro & Abad, 2013). En Europa, los promotores pueden buscar asesoramiento científico a través del Grupo de Trabajo de Asesoría Científica mediante un procedimiento oficial, y también pueden acceder a asesoramiento a través del Grupo

de Trabajo en Farmacogenómica por un proceso informal. Además, existen varias guías científicas sobre aspectos farmacogenéticos dentro del Comité de Productos Medicinales para Uso Humano de la EMA. Estas guías definen la terminología y también discuten las vías recomendadas para abordar los desafíos de la metodología farmacogenómica a lo largo del programa de desarrollo del fármaco y la fase de farmacovigilancia postcomercialización (Cabaleiro & Abad, 2013).

Asimismo, se han detectado importantes incoherencias entre los distintos países en relación con los requisitos del consentimiento informado relacionados con la protección de la privacidad, limitaciones del tiempo de almacenamiento de las muestras, restricciones en el uso de las muestras, condiciones para la devolución de los datos de investigación del paciente, requisitos para aquellos que manejan los datos, conocimiento de la localización de la muestra en todo momento y modificaciones en los requisitos de recogida de muestras (Cabaleiro & Abad, 2013).

En conjunto, existe una gran necesidad de armonización tanto de las normativas como de la interpretación por parte de los Comités de Ética de la Investigación de los proyectos de investigación farmacogenética (Cabaleiro & Abad, 2013). Es importante evitar una carga excesiva de trabajo científico y técnico en el proceso de registro de productos. En este sentido, los organismos reguladores han emitido directrices para los patrocinadores de nuevos medicamentos sobre cómo abordar las diferencias genéticas que pueden influir no solo en la eficacia y la seguridad de los medicamentos, sino también en las interacciones medicamentosas, a través de entregas reglamentarias (The Royal Society, 2005).

Kimpton, J.E. et al, reportaron que aproximadamente el 50% de los medicamentos recetados en Estados Unidos ven afectada su respuesta por una variación en un farmacogen accionable. En el Reino Unido, en un año, se encontró que el 58% de los pacientes recibieron la prescripción de al menos un medicamento afectado por un polimorfismo en genes farmacogenéticos (Kimpton et al., 2019).

Actualmente, se encuentran diferentes bases de datos disponibles para los clínicos y profesionales de la salud para orientar la selección de medicamentos, predecir resultados terapéuticos y prevenir eventos adversos inducidos por medicamentos.

Desde el año 2000 se ha creado una base de datos llamada Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB), la cual es de acceso público gestionada por la Universidad de Stanford y financiada por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH). Esta base de datos recopila, cura y difunde información farmacogenética actualizada. Por medicamento, proporciona información sobre farmacología, vía de transformación y marcadores farmacogenéticos. Hasta el 13 de mayo del 2024, PharmGKB contiene información obtenida en estudios farmacogenéticos para 1048 fármacos, 240 vías de biotransformación, 201 anotaciones clínicas y de variantes y, 457 etiquetas de medicamentos aprobadas por la FDA. Esta información es anotada e integrada, estableciendo asociaciones entre variantes genéticas y respuestas a determinados medicamentos, vías metabólicas relacionadas con medicamentos y resúmenes de los genes más relevantes o genes VIP. A partir de esta información, se realiza una interpretación clínica basada en los resúmenes de genotipos, los cuales describen el impacto fenotípico de cada variante y reciben un puntaje de acuerdo con el nivel de evidencia disponible (Whirl C et al., 2012).

Pharmacogene Variation Consortium (Pharmvar), es un repositorio de datos centralizado que proporciona datos de alta calidad sobre la variación farmacogenética sobre los genes que codifican las enzimas metabolizadoras de la familia del citocromo P450. Otras bases de datos farmacogenéticas incluyen Human Leukocyte Antigen (HLA) y Adverse Drug Reaction (ADR) Database Clinical Genome Resource, ClinVar y Ubiquitous Pharmacogenomics.

Sin embargo, PharmGKB es de gran importancia ya que junto con el INS desarrollaron un proyecto internacional denominado Consorcio de Implementación Farmacogenética Clínica (CPIC, por sus siglas en inglés) cuyo objetivo es proporcionar pautas clínicas

de práctica farmacogenética basadas en evidencias y revisada por pares. Hasta el momento ha elaborado 47 guías, muchas de las cuales han sido actualizadas al menos una vez (Chang *et al.*, 2021)

5.2 Aplicaciones de la farmacogenética

La farmacogenética como herramienta para identificar el “fármaco adecuado, a las dosis adecuadas, en el individuo adecuado” tiene el potencial de mejorar significativamente la relación seguridad/eficacia de un medicamento. A medida que se avanza en la comprensión de cómo las variaciones genómicas influyen en las respuestas a los fármacos y cómo estas diferencias tienen un impacto clínico, se podrá aprovechar de manera más efectiva los beneficios de la farmacogenética.

A pesar del progreso sustancial que se ha logrado con el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la atención clínica y la elaboración de guías para facilitar la interpretación de resultados y la toma de decisiones, persisten varios desafíos que retrasan su implementación clínica, especialmente en ciertos grupos terapéuticos. Sin embargo, con los avances en la tecnología y el conocimiento farmacogenético, estos desafíos pueden superarse a mediano plazo. Por ejemplo, uno de los desafíos es la calidad de la evidencia y su relevancia clínica. Validar un marcador requiere estudios clínicos para cada combinación medicamento-genotipo, y muchos marcadores presentan asociaciones marginales o controvertidas con la respuesta al medicamento. Además, el tiempo requerido para la traslación desde la investigación básica hasta su aplicación clínica puede ser considerable, lo que retrasa aún más la adopción generalizada de la farmacogenética en la práctica médica. La falta de educación en farmacogenética entre los profesionales de la salud, junto con la complejidad de interpretar los resultados farmacogenéticos, también contribuye a la baja solicitud de pruebas. Para superar estos desafíos, es crucial educar a los profesionales de la salud en farmacogenética y utilizar tecnologías de genotipificación de alto rendimiento y en paralelo, que están volviéndose más rentables y

eficientes en el tiempo. Esto ayudará a reducir las barreras de entrada para los pacientes y sus familiares, y facilitará una adopción más amplia de la farmacogenética en la práctica clínica (Chang *et al.*, 2021).

A continuación, se presentan algunos ejemplos en los cuales la información farmacogenética puede ser potencialmente útil para la toma de decisiones terapéuticas.

5.2.1. *Oncología*

La farmacología ha sido de gran utilidad en el campo de la oncología, ya que ha permitido descubrir nuevos medicamentos con mayor selectividad de acción y desarrollar protocolos de tratamiento con mayor poder predictivo, como en la quimioterapia del cáncer. Esto ha llevado a la reducción de los costos del tratamiento, el uso de fármacos citotóxicos con estrecho margen de seguridad, la gran variabilidad individual en la tolerabilidad de los pacientes y en la respuesta al tratamiento, así como las secuelas devastadoras de las fallas terapéuticas.

La genotipificación del paciente y del tumor es una estrategia poderosa que disminuye la incertidumbre y evita los fracasos de la terapia anticancerosa tradicional. Existen numerosos biomarcadores aprobados por las agencias reguladoras, tanto a nivel germinal como a nivel somático. La caracterización farmacogenómica de diversos tipos de cáncer ha permitido el desarrollo de una nueva generación de agentes altamente selectivos, dirigidos contra moléculas críticas del proceso neoplásico. Esto ha facilitado la estratificación de los pacientes basada en la genética del tumor, mejorando significativamente la relación riesgo/beneficio en el tratamiento de varios tipos de cáncer, como trastuzumab, cetuximab y dasatinib, mencionados anteriormente.

La identificación de biomarcadores genéticos de susceptibilidad al tratamiento ha requerido cambiar la estrategia de investigación de nuevos medicamentos antineoplásicos. Esto se debe a que, con

frecuencia, las respuestas observadas en células tumorales a partir del genotipo hecho sobre células normales del paciente no pueden extrapolarse directamente. Esto se debe a la presencia de aberraciones cromosómicas y aneuploidías en células neoplásicas, lo que podría llevar a que tales células respondan de manera diferente a como lo hacen células normales (Isaza et al., 2009).

5.2.2. *Tratamiento del VIH*

La farmacogenética juega un papel crucial en el tratamiento del SIDA, ya que se trata de una terapia de por vida con medicamentos potentes y con un estrecho margen de seguridad. La variabilidad interindividual en los resultados del tratamiento antirretroviral es consecuencia de factores tanto del paciente como del virus. En este contexto, la farmacogenómica ha contribuido significativamente a los estudios del VIH, proporcionando conocimiento sobre las bases genéticas que determinan la susceptibilidad o resistencia del virus a los agentes antirretrovirales.

Se han descrito unos pocos polimorfismos genéticos en el paciente que están asociados con respuestas adversas a los antirretrovirales. Un ejemplo de esto es la hipersensibilidad inducida por abacavir, que se encuentra asociada con el alelo HLA-B*5701. Debido a esta asociación, la genotipificación se recomienda por las autoridades sanitarias como una prueba previa a la prescripción inicial o al reinicio del fármaco. Esto permite identificar a los pacientes que podrían tener un mayor riesgo de desarrollar la reacción de hipersensibilidad a abacavir, y así evitar su administración en esos casos. Esta medida es importante para mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH. Este estudio resalta la importancia de la farmacogenética en el tratamiento del VIH, ya que permite personalizar la terapia para minimizar los efectos secundarios y mejorar la tolerabilidad de los medicamentos antirretrovirales.

Otro ejemplo importante es el desarrollo de hipertrigliceridemia asociada al uso de ritonavir. Se ha observado que, al implementar

la estrategia de seleccionar el tratamiento antirretroviral de acuerdo con el genotipo del paciente, específicamente variantes de APOE y APOC3, se podría reducir en un 30% el número de personas que desarrollan hipertrigliceridemia como efecto secundario. Además, la hiperbilirrubinemia y la neurotoxicidad son otros efectos adversos que también pueden ser evitados si se selecciona el medicamento adecuado basándose en el polimorfismo genético del paciente (Isaza et al., 2009; Daly, 2010).

5.2.3. Inmunología de trasplantes

Es cierto que algunos polimorfismos genéticos pueden dividir a la población en individuos con distintas capacidades de producción de mediadores de respuesta inmune. Aquellos individuos que tienen una “inmunidad alta” pueden estar más predispuestos al rechazo de órganos trasplantados, debido a una respuesta inmunitaria más fuerte y activa contra el órgano trasplantado.

En el caso de los fármacos inmunosupresores, es importante encontrar un equilibrio delicado entre la dosis adecuada para prevenir el rechazo del órgano y minimizar los efectos secundarios asociados con dosis altas. Estos fármacos tienen un margen de seguridad estrecho, lo que significa que las dosis bajas pueden llevar al rechazo del órgano, mientras que las dosis altas pueden aumentar la probabilidad de éxito del trasplante, pero también pueden aumentar los riesgos de efectos secundarios.

En este contexto, la farmacogenética desempeña un papel crucial al permitir la selección del fármaco adecuado y la dosis precisa para cada individuo. Al conocer la información genética del paciente, relacionada con su respuesta inmunitaria y metabolismo de los medicamentos, los médicos pueden tomar decisiones más informadas y personalizadas sobre qué inmunosupresor usar y cómo ajustar la dosis, maximizando así la eficacia del tratamiento y minimizando los riesgos de efectos adversos (Arribas, 2010).

Por ejemplo, el ácido micofenólico es un inhibidor suicida de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), lo cual es de gran importancia en la proliferación y funciones de los linfocitos B y T. Se ha observado que este fármaco está sujeto a diferentes genes polimórficos y es vulnerable al impacto de las variantes génicas que codifican transportadores, enzimas y receptores involucrados en su metabolismo.

Sin embargo, todavía no hay consenso acerca de la relevancia clínica de la farmacogenética del ácido micofenólico, y podría ser un buen ejemplo de interacciones complejas entre fármaco y genes. Es posible que las consecuencias fenotípicas de algunos polimorfismos puedan ser contrarrestadas por otros polimorfismos, lo que agrega una capa adicional de complejidad en su respuesta y eficacia clínica (Arribas, 2010).

Otro ejemplo relevante es el fenotipo correspondiente a una producción alta de TGF- α 1 (factor- α 1 de crecimiento transformante), el cual se asocia con un incremento en el riesgo de nefrotoxicidad severa por ciclosporina en personas que han recibido un trasplante cardíaco. Además, se ha encontrado una fuerte asociación entre el genotipo deficiente del transportador glicoproteína-P en el donante y la nefrotoxicidad por ciclosporina en el receptor.

De manera similar, algunos estudios han demostrado que, en el trasplante de hígado, tanto el genotipo metabolizador del receptor como el del donante, afectan la farmacocinética del tacrolimus. Los pacientes que reciben hígados de donantes con el genotipo CYP3A5 no mutado requieren mayores dosis de tacrolimus para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos en comparación con los pacientes receptores de hígados de donantes con genotipo metabolizador deficiente. Sin embargo, es importante destacar que el genotipo del receptor tiene una influencia más significativa en la farmacocinética del tacrolimus que el genotipo del donante (Arribas, 2010). Se han descritos polimorfismos en las proteínas transportadoras, ABCB1 y SLC, que explican la variabilidad de Tacrolimus en los fenotipos farmacocinéticos y farmacodinámicos, por lo tanto, es probable que dichos polimorfismos sean biomarcadores

potenciales para tener en cuenta en el tratamiento de trasplante de órganos (Tron et al, 2018).

5.2.4. Psiquiatría

En psiquiatría, la farmacogenética desempeña un papel de gran importancia, no sólo en relación con las resistencias al tratamiento con antipsicóticos, sino también por la capacidad de predecir posibles efectos adversos en antidepresivos y antipsicóticos. Estos efectos adversos, especialmente en el caso de los antipsicóticos, son una causa frecuente de interrupción del tratamiento por parte de los pacientes.

La variabilidad en la respuesta a los medicamentos psiquiátricos es un desafío importante en la práctica clínica, ya que algunos pacientes pueden no responder adecuadamente al tratamiento o pueden experimentar efectos secundarios graves que afectan su adherencia y bienestar general. La farmacogenética ofrece una herramienta valiosa para identificar biomarcadores genéticos que pueden estar asociados con la respuesta a los medicamentos y la tolerabilidad individual.

Al analizar los perfiles genéticos de los pacientes, los médicos pueden tomar decisiones más informadas sobre qué medicamentos psiquiátricos son más adecuados para cada individuo, evitando así tratamientos ineficaces o con alto riesgo de efectos adversos. Esto puede mejorar significativamente los resultados del tratamiento, aumentar la satisfacción del paciente y reducir la tasa de abandono del tratamiento, mejorando en última instancia la calidad de vida de las personas que padecen trastornos psiquiátricos.

En psiquiatría, la farmacogenética va más allá de los polimorfismos en las enzimas CYP que metabolizan muchos fármacos. También se conocen polimorfismos en los receptores de los antipsicóticos y antidepresivos, que influyen en parte de la respuesta al tratamiento.

Por ejemplo, los polimorfismos en los receptores de dopamina y receptores 5-HT (serotonina) son ejemplos importantes. Estos receptores son objetivos clave para los medicamentos utilizados en el tratamiento de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y la depresión. Las variantes genéticas en estos receptores pueden afectar la afinidad del medicamento por el receptor, la transmisión de señales dentro de las células nerviosas y, en última instancia, la eficacia del tratamiento.

A pesar de que la farmacogenética en el campo de la psiquiatría cuenta con una amplia cantidad de estudios científicos y ha desarrollado los primeros biomarcadores y chips diagnósticos aprobados por las agencias regulatorias, su aplicación práctica todavía enfrenta limitaciones por diversos factores. Entre ellos, se destacan la falta de estudios de coste-eficacia, las dificultades de traslación a la práctica clínica debido a la falta de tradición y la ausencia de flujos establecidos para análisis rápidos.

Además, otro desafío que se presenta es el hecho de que muchos polimorfismos genéticos asociados con la respuesta a los medicamentos aún están en fase exploratoria y requieren validación adicional. Estos factores conjuntos contribuyen a la limitada implementación de la farmacogenética en la atención clínica (Daly, 2010). Sin embargo, con la evidencia publicada, las pautas de prescripción y las etiquetas de los productos respaldan el uso de las pruebas farmacogenéticas para guiar la selección y dosificación de medicamentos en varios contextos clínicos, en particular para los antidepresivos (CYP2C19 y CYP2D6), antipsicóticos (CYP2D6), anticonvulsivos (CYP2C9, HLA A y HLA-B) y el medicamento para el TDAH atomoxetina (CYP2D6). La evidencia actual no respalda el uso de variantes genéticas en genes farmacodinámicos (por ejemplo, SLC6A4, COMT, MTHFR) para informar la prescripción de medicamentos psiquiátricos (Bousman et al., 2021)

Estos son algunas de las aplicaciones que resaltan cómo la farmacogenética puede ayudar a identificar factores genéticos que influyen en la respuesta individual a los medicamentos utilizados lo que a su vez puede guiar una selección más precisa de dosis y mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento para cada paciente.

5.3 Conclusiones

Las agencias reguladoras desempeñan un papel fundamental en la garantía de la calidad y confiabilidad de los estudios farmacogenéticos y en la traslación de los resultados a la práctica clínica. Estas agencias, como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en Europa, establecen pautas y criterios específicos para la validación de los biomarcadores farmacogenéticos

Las guías diseñadas por estas agencias reguladoras ayudan a estandarizar los estudios farmacogenéticos y aseguran que los resultados sean reproducibles y confiables. Estas guías incluyen recomendaciones sobre el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, los análisis estadísticos apropiados y los criterios para la validación de los biomarcadores genéticos asociados con la respuesta a los medicamentos.

Las iniciativas respaldadas por las agencias reguladoras permiten que los avances en farmacogenética sean aplicados de manera segura y efectiva en la atención clínica, lo que beneficia a los pacientes al mejorar la precisión y eficacia del tratamiento farmacológico.

La farmacogenética ha demostrado ser una herramienta poderosa que ha permitido un significativo avance y mejoramiento de la farmacoterapia en diversos campos médicos. La validación de varios biomarcadores ha sido especialmente beneficiosa en áreas como la oncología, donde se ha logrado una terapia más personalizada y eficaz al seleccionar tratamientos específicos para cada paciente. Asimismo, en tratamientos que implican un estrecho margen terapéutico, como el VIH y los trasplantes de órganos, la farmacogenética ha jugado un papel crucial al predecir la respuesta individual a los medicamentos, permitiendo una selección más cuidadosa de fármacos y dosis para evitar rechazos y minimizar efectos adversos.

A medida que continúa la investigación en el campo de la farmacogenética, es probable que se identifiquen más biomarcadores

y se implementen en la práctica clínica, lo que seguirá mejorando la eficacia y seguridad de la farmacoterapia en beneficio de los pacientes. La farmacogenética representa una importante contribución hacia una medicina más personalizada y precisa, allanando el camino hacia el futuro de la atención médica individualizada y centrada en el paciente.

5.4 Referencias bibliográficas

- Arribas, I. A. (2010). *Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos*. (C. o. Zaragoza, Ed.) Zaragoza: Cometa, S.A.
- Bousman, C. A., Bengesser, S. A., Aitchison, K. J., Amare, A. T., Aschauer, H., Baune, B. T., ... & Müller, D. J. (2021). Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 54(01), 5-17.
- Cabaleiro, T., Ochoa, D., & Abad Santos, F. (2013). La farmacogenética desde una perspectiva crítica. En R. Dal-Ré, X. Carné, & D. García, *Luces y sombras en la investigación clínica* (págs. 299- 324). Triacastela.
- Chang, W. C., Tanoshima, R., Ross, C. J. D., & Carleton, B. C. (2021). Challenges and Opportunities in Implementing Pharmacogenetic Testing in Clinical Settings. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 61, 65–84. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030920-025745>
- Daly, A. K. (2006). Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clinical pharmacokinetics*, 45(1), 13-31.
- Daly, A. K. (2010). Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochemical Journal*, 429, 435-49.
- Isaza, C., Sepulveda-Arias, J. C., & Henao, J. (2009). La farmacogenómica en medicina. *Colombia Médica*, 40(3), 327-46.

- The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). (2006). Key Messages Surrounding Pharmacogenetics.
- The Royal Society. (2005). *Personalised medicines: hopes and realities*. Londres.
- Tron, C., Lemaitre, F., Verstuyft, C., Petitcollin, A., Verdier, M. C., & Bellissant, E. (2019). Pharmacogenetics of membrane transporters of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical Pharmacokinetics*, 58, 593-613.
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., ... & Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(4), 414-417.

Capítulo 6

Variación en poblaciones

Luisa Fernanda Castillo León

Existe evidencia que muestra que existe variabilidad genética entre distintas poblaciones étnicas. Se ha observado que la frecuencia y la severidad de ciertas enfermedades varían de un grupo étnico a otro. Algunos ejemplos conocidos son la anemia falciforme, que se encuentra con mayor frecuencia en la población africana, y la fibrosis quística, que se ha visto en mayor proporción en poblaciones de ascendencia europea (Ortega & Meyers, 2014).

En este sentido, la información genética étnica o ancestral podría tener influencia en la respuesta de un individuo a ciertos fármacos. Estudios realizados con diferentes grupos étnicos han proporcionado evidencia que demuestra esta relación. Por ejemplo, se ha observado que una clase de antihipertensivos que actúa bloqueando el receptor B-adrenérgico es menos efectiva en un subgrupo afroamericano. Además, se ha demostrado que este fenómeno está

relacionado con dos variantes genéticas que están altamente representadas en poblaciones con ascendencia africana y que causan un cambio en los aminoácidos (Ortega & Meyers, 2014).

Esta información presenta un nuevo desafío para la farmacogenética, cuyo objetivo es mejorar la medicina de precisión mediante el uso de biomarcadores genéticos, teniendo en cuenta la ancestralidad de los individuos. Sin embargo, hasta el día de hoy, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo principalmente en individuos no hispánicos con ascendencia europea, y existen muy pocos estudios en poblaciones que resultan de una mezcla de diferentes grupos étnicos, como afroamericanos o individuos hispanos.

Es importante tener en cuenta que los estudios en poblaciones con un alto grado de mestizaje presentan ciertos desafíos, como el tamaño de la muestra, la compleja estructura poblacional ancestral y la información genotípica basada en el background genético de los descendientes europeos (Ortega & Meyers, 2014). Estas limitaciones podrían afectar la extrapolación de los resultados a otras poblaciones y resaltar la necesidad de realizar más investigaciones específicas en grupos étnicos subrepresentados para lograr una medicina de precisión más inclusiva y efectiva para todos los individuos, independientemente de su ancestro genético.

Las tecnologías de “secuenciación de nueva o próxima generación” (Next-Generation Sequencing por sus siglas en inglés, NGS) que permiten estudiar el genoma completo, han permitido confirmar este evento de cuello de botella que sufrió la población humana desde sus inicios. Ha logrado un enriquecimiento de variantes raras (<0.005) y permitió demostrar que la población africana tiene tres veces más variantes raras que la europea (Ortega & Meyers, 2014). Por tanto, para posteriores estudios farmacogenéticos en población africana es importante tener en cuenta que las variantes raras parecen ser más frecuentes en estos grupos étnicos, con lo cual se podría dar explicación a reacciones adversas que se presentan en una frecuencia muy baja (Ortega & Meyers, 2014).

La información acerca de la historia demográfica de las especies puede ser evaluada a través de la distribución de las variantes de

genes localizadas en el genoma, lo que permite esclarecer por qué la diversidad genética varía según la ancestralidad. Inicialmente, la mayoría de las bases de datos públicas disponibles contenían principalmente variantes de genes comunes, como los SNPs basados en el PGH. Esto permitió identificar variantes comunes de particular interés, basándose en la hipótesis de “enfermedades comunes, alelos comunes”, que propone que las variantes génicas que predisponen a enfermedades comunes están presentes con una frecuencia elevada en la población general.

Sin embargo, las variantes genéticas menos frecuentes no pudieron ser detectadas mediante GWAS (Estudios de Asociación del Genoma Completo), pero fueron identificadas mediante estudios genéticos familiares, *admixture mapping* (un método para mapear los genes y las variantes alélicas asociadas a un grupo étnico en una población que resulta de la mezcla reciente de más de dos etnias) y secuenciación de ADN (Ortega & Meyers, 2014). Estas estrategias han demostrado ser útiles para identificar variantes genéticas raras o específicas de ciertos grupos étnicos, y han ampliado nuestra comprensión de la diversidad genética en diferentes poblaciones.

Además del cuello de botella histórico, los individuos pertenecientes a grupos étnicos recientemente mezclados han experimentado cambios en la proporción de diferentes ancestros representados dentro de su genoma. La colonización europea de las Américas y el tráfico de esclavos africanos resultaron en la mezcla de ancestros genéticos, lo que ha dado lugar a una compleja estructura poblacional identificada en los genomas de afroamericanos, africanos del Caribe, puertorriqueños y mexicanoamericanos (Ortega & Meyers, 2014).

Varios estudios han demostrado que esta variabilidad está marcada por la diversidad de la ascendencia genética. Por ejemplo, la población afroamericana contiene aproximadamente un 80% de ascendencia africana y un 20% de ascendencia europea. En cambio, los subgrupos hispanos presentan diferentes proporciones de ascendencia africana, amerindia y europea, lo que refleja la complejidad de sus antecedentes genéticos (Ortega & Meyers, 2014).

Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas proporciones de etnicidad representan al subgrupo en su totalidad, pero también es necesario considerar a cada paciente individualmente al realizar estudios farmacogenéticos en poblaciones multiétnicas. Por lo tanto, se deben tener en cuenta ciertos aspectos al llevar a cabo estudios farmacogenéticos en poblaciones multiétnicas.

En primer lugar, el tamaño de muestra puede generar una pérdida de poder para detectar asociaciones genéticas, dado que los grupos con mezcla de etnias suelen representar una minoría dentro de la muestra seleccionada.

En segundo lugar, factores ambientales relacionados con la cultura o exposiciones habituales, como el acceso a la salud, el cumplimiento con los medicamentos y diferentes exposiciones ambientales como el tabaquismo, también deben ser considerados en el análisis.

En tercer lugar, los estudios en poblaciones multiétnicas incrementan la variabilidad genética, lo que complica los análisis de asociación debido a las frecuencias alélicas alteradas y las diferencias en la interacción gen-gen entre individuos que se autodenominan de una etnia.

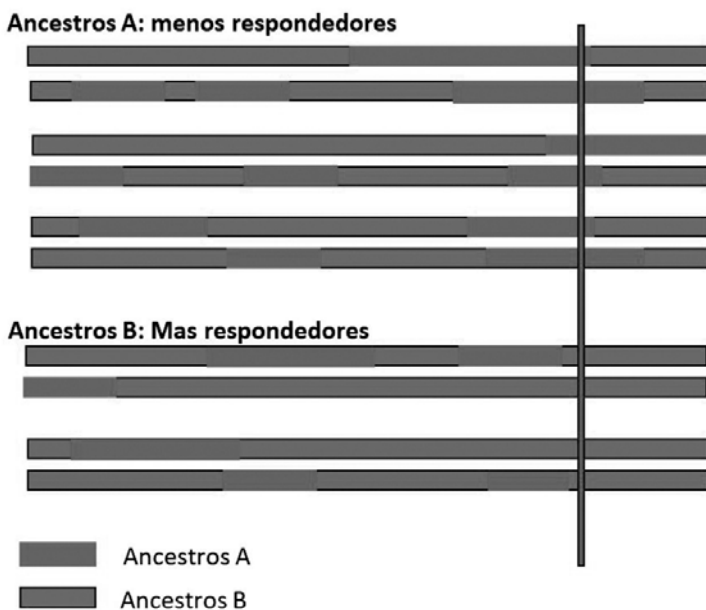
Por último, es importante tener en cuenta que las variantes genéticas raras serán más frecuentes en poblaciones de ascendencia africana que en poblaciones blancas no hispánicas (Ortega & Meyers, 2014).

El mapeo de mezclas o *mapping admixture* es una nueva alternativa a los estudios de genoma completo (GWAS), que utiliza las frecuencias alélicas de varios SNP (polimorfismos de un solo nucleótido) de diferentes poblaciones ancestrales para estimar la ancestralidad genética a través del genoma. Una ventaja de este método es su capacidad para estudiar las diferencias interindividuales dentro de una población multiétnica mediante el mapeo de ligamiento de mezclas (admixture mapping). El *admixture mapping* tiene un mayor poder estadístico que el GWAS, ya que analiza un número más pequeño de biomarcadores genéticos mientras

proporciona cobertura para las regiones genómicas que contienen variantes raras.

Además, aunque tiene una menor resolución, el admixture mapping tiene un gran poder para identificar loci farmacogenéticos únicos en una etnia particular (Figura 8) (Ortega & Meyers, 2014).

Figura 8. Representación gráfica del mapeo del mestizaje o “admixture mapping”



Método para mapear los genes y las variantes alélicas asociadas a un grupo étnico en una población que resulta de la mezcla reciente de más de dos etnias. Tomada y modificada de Ortega & Meyers, 2014.

Las NGS (Secuenciación de Nueva Generación) han revelado que los grupos étnicos mixtos muestran un notable grado de diversidad genética en comparación con su antigua ascendencia africana. Esta diversidad genética se refleja en la presencia de regiones más cortas de segmentos cromosómicos homólogos, lo que se conoce como desequilibrio de ligamiento. Además, los grupos étnicos con ascendencia africana presentan una mayor frecuencia de variantes

genéticas raras en comparación con poblaciones con ancestros europeos (Ortega & Meyers, 2014).

Efectivamente, diversos estudios han revelado que numerosos genes que determinan la respuesta a los fármacos en humanos exhiben una clara estructura geográfica. Un ejemplo de esto es el gen UGT2B17, el cual codifica una enzima de fase II crucial en la eliminación de xenobióticos y compuestos endógenos. Este gen puede variar en el número de copias de cero a dos, lo que se conoce como polimorfismo.

Este polimorfismo muestra una alta diversidad a nivel mundial. Se han identificado dos clusters distintos de haplotipos que contienen cromosomas con deleciones en el gen UGT2B17. Estos clusters se encuentran presentes en poblaciones de África, Europa y Asia Oriental, aunque a diferentes frecuencias. En particular, la delección del gen es el alelo principal en poblaciones de Asia Oriental (Delser & Fuselli, 2013).

Esta variabilidad en el número de copias del gen UGT2B17 puede tener importantes implicaciones en la respuesta de las personas a ciertos fármacos, ya que la cantidad y actividad de esta enzima pueden influir en la metabolización y eliminación de medicamentos y otras sustancias del cuerpo. Estos hallazgos resaltan la relevancia de considerar las diferencias genéticas entre poblaciones geográficas al diseñar estrategias de medicina de precisión y al realizar estudios farmacogenéticos para garantizar tratamientos efectivos y seguros para individuos de diferentes orígenes étnicos.

Por otro lado, los genes que codifican para las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450 (CYP450) son altamente polimórficos y se sabe que algunas variantes genéticas afectan en gran medida la respuesta al tratamiento farmacológico. Varios CYPs muestran patrones geográficos específicos de variación genética. Los alelos defectuosos de CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 se encuentran de manera global, abarcando todas las regiones geográficas, y alcanzan frecuencias extremadamente altas en algunas poblaciones.

Curiosamente, cada CYP muestra un patrón geográfico diferente: la variante con actividad metabólica disminuida de CYP2C9 alcanza frecuencias altas en Europa, mientras que la variante de CYP2C19 con actividad metabólica reducida es más común en el este de Asia. Por otro lado, la variante de CYP2D6 asociada a actividad metabólica aumentada es común en ciertas regiones de África y Asia del este.

Además, la frecuencia de CYP3A5*3, el alelo defectuoso más común de CYP3A5, es de aproximadamente 20% en África, mientras que en las poblaciones no africanas es el alelo predominante y casi fijo en algunas regiones europeas (Delser & Fuselli, 2013).

Estas variaciones genéticas en las enzimas CYP450 pueden tener importantes consecuencias clínicas, ya que influyen en la velocidad y eficacia con la que el cuerpo metaboliza ciertos fármacos. Por lo tanto, estas diferencias geográficas en las frecuencias alélicas de los genes CYP450 deben ser consideradas en la práctica clínica para lograr una medicina de precisión más eficiente y segura para pacientes de distintas poblaciones étnicas.

En un metaanálisis realizado por Zhou y colaboradores en el 2023, se encontró que el alelo CYP2C92 es más abundante en Europa y Medio Oriente, mientras que el alelo CYP2C93 fue la principal razón de la reducción de la actividad del gen CYP2C9 en el sur de Asia. La traducción de esta variabilidad genética de CYP2C9 en consecuencias funcionales indica que hasta el 40% de los pacientes en el sur de Europa y Oriente Medio podrían beneficiarse con reducciones en las dosis de warfarina y fenitoína, dos medicamentos que son metabolizados por la enzima CYP2C9. Además, se recomienda que aproximadamente el 3% de los pacientes en el sur de Europa e Israel reduzcan las dosis iniciales de AINE (Antiinflamatorios No Esteroideos) (Zhou et al., 2023).

La farmacoterapia con Warfarina es un claro ejemplo de cómo la etnia incide en la respuesta al medicamento. Las dosis necesarias de Warfarina para lograr una anticoagulación terapéutica pueden variar hasta 20 veces entre pacientes. Dado que este medicamento tiene un índice terapéutico estrecho, se han desarrollado algoritmos de

predicción de dosis para lograr una dosificación efectiva de manera más rápida y segura. Estos algoritmos incorporan factores como la edad, el peso, la etnicidad, las interacciones farmacológicas y el índice internacional normalizado (INR), que es una prueba que mide el tiempo de coagulación del plasma sanguíneo. La inclusión de variantes genéticas aumenta aún más la capacidad predictiva de estos algoritmos (Kaye et al., 2017).

Para alcanzar un INR terapéutico estable la dosis diaria se estima en 5.1mg en pacientes caucásicos, 5.7mg en afrodescendientes, 4.4mg en latinos, 3.4 en personas con ascendencia asiática y en 4.5mg en nativo americanos. Se ha visto que las poblaciones afroamericanas y latinas están subrepresentadas en los estudios para el desarrollo de estos algoritmos a pesar de que se ha visto que la variabilidad de la dosis es mayor en estas poblaciones que en las poblaciones no europeas. (Johnson, 2008; Kaye et al., 2017).

Se ha reportado que estas respuestas se correlacionan perfectamente con las prevalencias de las variantes genéticas que afectan el metabolismo de Warfarina (CYP2C9) y su diana (VKORC1). En caucásicos, se encuentra una mayor prevalencia de metabolizadores lentos, lo que podría explicar las diferencias en las dosis con los afrodescendientes. Mientras tanto, en los orientales, la alta prevalencia de las variantes susceptibles en VKORC1 podría explicar la mayor sensibilidad de esta población a la Warfarina en comparación con caucásicos y afrodescendientes (Johnson, 2008).

Por su parte, DPYD es uno de los genes más estudiados en oncología clínica (Smith et al., 2020), donde se han descrito variantes farmacogenéticas con altos valores predictivos (Henricks et al., 2018). Un ejemplo es el alelo SNV c.1905+1G>A (*2A, rs3918290), el cual fue el primero en ser descrito como funcionalmente relevante (Vreken et al., 1996). La frecuencia alélica de esta variante varía entre las diferentes poblaciones del mundo, siendo muy baja o nula en poblaciones del sur de Asia y japonesas (0,05% y 0%, respectivamente), y con valores ligeramente más altos en poblaciones de origen europeo-caucásico (1,5%) y americano-caucásico (2,5%) (Hishinuma et al., 2018).

La presencia de la variante c.1905+1G>A conduce a una deficiencia total de actividad enzimática en pacientes homocigotos y una reducción del 50% en heterocigotos, aumentando significativamente su riesgo de toxicidad cuando son tratados con fluoropirimidinas.

Además de c.1905+1G>A, otras variantes de DPYD como c.2846A>T (rs67376798), c.1679T>G (*13, rs55886062) y c.1236G>A (variante de un solo nucleótido perteneciente a *HapB3, rs56038477) también se han identificado como biomarcadores farmacogenéticos con relevancia clínica (Loganayagam et al., 2013).

En una revisión sistemática que incluyó a 7356 pacientes de 8 estudios diferentes, se encontró un riesgo relativo 4,4 veces mayor de toxicidad grave inducida por fluoropirimidina en portadores de la variante c.1679T>G (*13, rs55886062). Además, se registraron riesgos relativos de 1.59 y 3.02 para toxicidad severa en individuos portadores de las variantes c.1236G>A y c.2846A>T, respectivamente (Meulendijks, 2015).

En un estudio más reciente realizado en una población multicultural y multiétnica ecuatoriana, se encontró ausencia o baja frecuencia de variantes con valor predictivo para toxicidad de fluoropirimidina, como DPYD *2A y c.2846A>T, frecuentes en poblaciones con ascendencia europea. Esto es consistente con el trasfondo genético encontrado en la población ecuatoriana, donde el componente genético principal es el nativoamericano (Farinango et al., 2022).

Otro ejemplo interesante es el del bucindolol, un agente β bloqueador y vasodilatador desarrollado para la insuficiencia cardíaca crónica. Inicialmente no se podía probar la efectividad del fármaco hasta que se descubrió que las respuestas adecuadas o inefectivas dependían del grupo étnico al que pertenecía el paciente coronario. De este modo, mientras que en los afrodescendientes no se observaba una reducción en la mortalidad, en individuos no negros la mortalidad reducía significativamente (Bhathena & Spear, 2008).

Esta respuesta se encuentra asociada con el genotipo Arg389Gly del gen del receptor adrenérgico beta-1 (ADRB1) y el genotipo Ins/

Del del gen ADRA2C, que codifica un subtipo del receptor adrenérgico β -2. Los pacientes homocigotos Arg389Arg e Ins/Ins gozaron de los beneficios del bucindolol y mostraron una reducción significativa en las tasas de mortalidad en comparación con los individuos no portadores de estas variantes. Las prevalencias de estas variantes también se corresponden con la forma en que responden los individuos; los genotipos Arg389Arg e Ins/Ins son menos frecuentes en negros (32% y 38%) que en blancos (55% y 87%) (Bhathena & Spear, 2008).

Así es, para hacer de la farmacogenética una herramienta más potente que guíe la investigación hacia una medicina de precisión eficiente, es fundamental considerar la inclusión de individuos de etnias subrepresentadas en otros estudios, realizar *un mapeo de admixture*, ensayos estratificados, interacción gen-gen y las variantes raras (Ortega & Meyers, 2014). Esto permitirá tener una visión más completa y representativa de la diversidad genética presente en diferentes poblaciones.

6.1 Conclusiones

El mapeo de admixture, los ensayos estratificados y la investigación de interacción gen-gen son enfoques valiosos para comprender cómo los factores genéticos pueden influir en la respuesta a los medicamentos de manera más precisa y específica para cada grupo étnico. Estos métodos ayudarán a identificar patrones genéticos específicos que puedan estar asociados con la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos en poblaciones particulares.

Además, no se debe descartar el estudio de las variantes genéticas raras, ya que aunque sean poco frecuentes, pueden tener un impacto significativo en la respuesta individual a ciertos fármacos. Incluir estas variantes en la investigación permitirá detectar posibles factores de riesgo o beneficio que podrían pasar desapercibidos en estudios que se centran únicamente en variantes más comunes.

Existe gran evidencia que muestra que la frecuencia alélica de los farmacogenes varía de una población a otra lo cual sugiere que la información ancestral es un factor que aumenta la variabilidad en la respuesta a los fármacos. Por lo tanto, es un factor que se debe tener en cuenta en el momento de realizar un estudio farmacogenético y sobre todo en población con ascendencia no caucásica como por ejemplo la población latina que actualmente representa una población multiétnica.

Actualmente, la falta de estudios en poblaciones latinoamericanas limita la traslación de la farmacogenética en la práctica en países latinoamericanos. Por lo tanto, incluir el factor genético en los estudios permitirá el establecimiento de políticas de salud pública, diseño e interpretación de los ensayos clínicos, así como en la elaboración de guías clínicas.

Finalmente, para aprovechar al máximo el potencial de la farmacogenética y lograr una medicina de precisión efectiva, es esencial abordar la diversidad étnica y genética de las poblaciones en estudio, y emplear enfoques que consideren las características genéticas particulares de cada grupo étnico. Esto llevará a un enfoque más completo y preciso para el desarrollo de tratamientos farmacológicos personalizados que sean seguros y efectivos para todos los pacientes, independientemente de su origen étnico.

6.2 Referencias bibliográficas

- Bhathena, A., & Spear, B. (2008). Pharmacogenetics: improving drug and dose selection. *Current Opinion in Pharmacology*, 8, 639-46.
- Delser, P. M., & Fuselli, S. (2013). Human loci involved in drug biotransformation: worldwide genetic variation, population structure, and pharmacogenetic implications. *Human Genetics*, 132, 563-77.
- Farinango, C., Gallardo-Cóndor, J., Freire-Paspuel, B., Flores-Espinoza, R., Jaramillo-Koupermann, G., López-Cortés, A., ... &

- Cabrera-Andrade, A. (2022). Genetic Variations of the DPYD Gene and Its Relationship with Ancestry Proportions in Different Ecuadorian Trihybrid Populations. *Journal of Personalized Medicine*, 12(6), 950.
- Henricks, L. M., Lunenburg, C. A., de Man, F. M., Meulendijks, D., Frederix, G. W., Kienhuis, E., ... & Schellens, J. H. (2018). DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *The Lancet Oncology*, 19(11), 1459-1467.
- Hishinuma, E., Narita, Y., Saito, S., Maekawa, M., Akai, F., Nakanishi, Y., ... & Hiratsuka, M. (2018). Functional characterization of 21 allelic variants of dihydropyrimidine dehydrogenase identified in 1070 Japanese individuals. *Drug Metabolism and Disposition*, 46(8), 1083-1090.
- Kimpton, J. E., Carey, I. M., Threapleton, C. J. D., Robinson, A., Harris, T., Cook, D. G., DeWilde, S., & Baker, E. H. (2019). Longitudinal exposure of English primary care patients to pharmacogenomic drugs: An analysis to inform design of pre-emptive pharmacogenomic testing. *British journal of clinical pharmacology*, 85(12), 2734–2746. <https://doi.org/10.1111/bcp.14100>
- Johnson, J. A. (2008). Ethnic differences in cardiovascular drug response: potential contribution of pharmacogenetics. *Circulation*, 118(13), 1383-1393.
- Kaye, J. B., Schultz, L. E., Steiner, H. E., Kittles, R. A., Cavallari, L. H., & Karnes, J. H. (2017). Warfarin pharmacogenomics in diverse populations. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(9), 1150-1163.
- Loganayagam, A., Arenas Hernandez, M., Corrigan, A., Fairbanks, L., Lewis, C. M., Harper, P., ... & Marinaki, A. M. (2013). Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *British journal of cancer*, 108(12), 2505-2515.
- Meulendijks, D., Henricks, L. M., Sonke, G. S., Deenen, M. J., Froellich, T. K., Amstutz, U., ... & Schellens, J. H. (2015). Clinical

- relevance of DPYD variants c. 1679T> G, c. 1236G> A/HapB3, and c. 1601G> A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*, 16(16), 1639-1650.
- Ortega, V. E., & Meyers, D. A. (2014). Pharmacogenetics: Implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(1), 16-26.
- Smith, P., Lavery, A., & Turkington, R. C. (2020). An overview of acute gastrointestinal side effects of systemic anti-cancer therapy and their management. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 48, 101691.
- Vreken, P. A. B. R. G. P. H. D. R. A. A. H., Van Kuilenburg, A. B. P., Meinsma, R., Smit, G. P. A., Bakker, H. D., De Abreu, R. A., & Van Gennip, A. H. (1996). A point mutation in an invariant splice donor site leads to exon skipping in two unrelated Dutch patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, 19(5), 645-654.
- Zhou, Y., Nevosadová, L., Eliasson, E., & Lauschke, V. M. (2023). Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Human genomics*, 17(1), 1-10.



ISBN: 978-958-5198-31-9



9 789585 198319