

Papel de la farmacogenómica en la medicina actual

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 28 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Abreu-González Melania*

Redactó: *Corrales-Bay Fernanda, Valencia-Núñez Lina María*

La farmacogenómica es la ciencia que estudia el efecto de la administración de distintos fármacos sobre la expresión de una gran cantidad de genes. Por otro lado, la farmacogenética se encarga del estudio de las variaciones genéticas inter-individuos como base de respuesta a drogas. Esta última se enfoca en un solo gen, cuya secuencia tiene implicaciones tanto en la farmacocinética como en la farmacodinamia. En el primer caso, alguna variante genética puede modificar el metabolismo de las drogas, cambiando las concentraciones plasmáticas; en el segundo caso, cuando el fármaco llega al receptor puede que este no llegue al blanco terapéutico porque ese receptor no funciona adecuadamente. Estas variaciones genéticas son las que generan la diferencia entre un individuo y otro bajo el consumo del mismo fármaco.

Las distintas respuestas a los fármacos se observan al cuantificar sus niveles plasmáticos, en las interacciones fármaco/fármaco o fármacos/alimentación (alcohol), por mencionar algunos ejemplos. También dependiendo del sexo y/o edad se pueden tener más efectos adversos. En enfermedades de base, como renal o hepática, la depuración de los fármacos es más lenta y puede intoxicar al paciente. Así mismo, el embarazo es un estado donde aumentan el requerimiento metabólico y la cantidad de sangre, además de los posibles efectos teratogénicos provocados por los fármacos. Estas variaciones pueden deberse a cambios en la genética de cada individuo.

Algunos fármacos se dirigen de forma específica, es decir, no se prescriben a todas las personas con determinada enfermedad, sino exclusivamente a aquellas personas categorizadas molecularmente con una respuesta a un fármaco concreto de acuerdo con las mutaciones que éstas presenten. Los es-

tudios de farmacogenética son limitados y no están disponibles para todos los fármacos, sin embargo, estas investigaciones permiten evaluar la respuesta de un paciente o grupo poblacional a un fármaco para determinar qué tipo es el más eficaz y la dosis más apropiada.

En 1957, Arno Motulsky se percató que algunas personas eran sensibles a la primaquina y la succinilcolina, por lo que pensó que presentaban variantes “inocuas”, actualmente denominadas polimorfismos. Un polimorfismo es un cambio de una sola base nitrogenada que no se asocia a una enfermedad y está presente en más del 1% de la población general; en este contexto se asocia a una respuesta diferenciada hacia los fármacos.

Existen polimorfismos muy comunes que pueden producir reacciones adversas con muchos medicamentos recetados habitualmente, sin embargo, otros polimorfismos son raros y producen intoxicaciones en casos muy puntuales. Un ejemplo son los pacientes que presentan tos por el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), hoy en día se sabe que estos pacientes tienen un polimorfismo en el gen de la bradicinina receptor b2 (*BDKRB2*) y son homocigotos para el alelo T (C-58T).

Hay muchas enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos, como el citocromo P450. Dentro de esta familia destaca el citocromo P450 IID polipéptido 6 (*CYP2D6*), el cual tiene una farmacocinética muy diferente entre caucásicos, asiáticos y afroamericanos; cerca del 7% de los caucásicos no tienen actividad de este citocromo, por lo que llegan a experimentar intoxicación. *CYP2D6* presenta variantes de acuerdo con la alteración en el gen, el cual puede estar perdido o delecionado; éstas llevan a la pérdida de la enzima y de su metabolismo por



esta vía. También puede existir una sola copia de CYP2D6, dando lugar a una enzima inestable y a un metabolismo reducido. Otra variante genética puede alterar la especificidad del sustrato, originando interacciones con otros fármacos; inclusive los genes pueden estar duplicados, dando como resultado un exceso de enzima y un metabolismo aumentado. Los principales fármacos metabolizados por CYP2D6 son los antidepresivos tricíclicos, haloperidol, algunos antiarrítmicos, fluoxetina, entre otros. El reconocido estudio St. Mary's evaluó el antihipertensivo debrisoquina que causaba hipotensión muy severa en algunos pacientes, en los cuales se descubrieron polimorfismos en el CYP2D6. Los pacientes con polimorfismos tienen depuramiento disminuido y algunos pueden llegar a tener muchos más síntomas o incluso experimentar efectos que pongan en riesgo su vida. Por lo tanto, para administrar ciertos fármacos se recomienda analizar dichos citocromos con la finalidad de regular correctamente la dosis.

Las tiopurinas como mercaptopurina y azatioprina, son fármacos que se administran habitualmente en pacientes con neoplasias, especialmente en niños

con leucemia linfoblástica aguda. Aquellos pacientes con polimorfismos en el gen *TPMT* tienen actividad enzimática disminuida y necesitan una reducción de dosis muy significativa, incluso del 90%. Es muy importante identificar esta variante ya que 1 de cada 300 caucásicos es portador de alguno de estos polimorfismos. En estudios de población mexicana se encontró que entre el 3 y el 5% de los pacientes con leucemias agudas mieloides o linfoides, así como algunos tumores sólidos, tienen una actividad enzimática reducida, por lo que son susceptibles a intoxicación. Debido a esto, se ha integrado a la práctica clínica la determinación del genotipo de *TPMT* para modificar la dosis de tiopurinas por el alto riesgo de toxicidad.

Existe una enfermedad genética conocida como hipertermia maligna, de herencia autosómica dominante, cuya causa es el uso de algunos anestésicos inhalados y relajantes musculares. Los pacientes empiezan con fiebre, contracciones musculares sostenidas y entran en un estado de hipercatabolismo, por lo que se deben manejar muy rápido. Hoy en día se sabe que la hipertermia maligna se debe a la mutación Asp70Gly del gen *BCHE*. En caso de que

existan antecedentes familiares lo ideal es buscar dicha mutación, y si se identifica en un paciente, realizar estudios genéticos en los demás familiares.

Otro mecanismo por el cual se pueden tener diferentes respuestas a fármacos es de acuerdo con la velocidad de acetilación del paciente. Al tomar hidralazina (antihipertensivo), aquellos pacientes que son acetiladores lentos pueden tener como efecto adverso un síndrome parecido al lupus. En cambio, los acetiladores rápidos requieren mayor dosis de hidralazina para alcanzar el efecto farmacológico deseado.

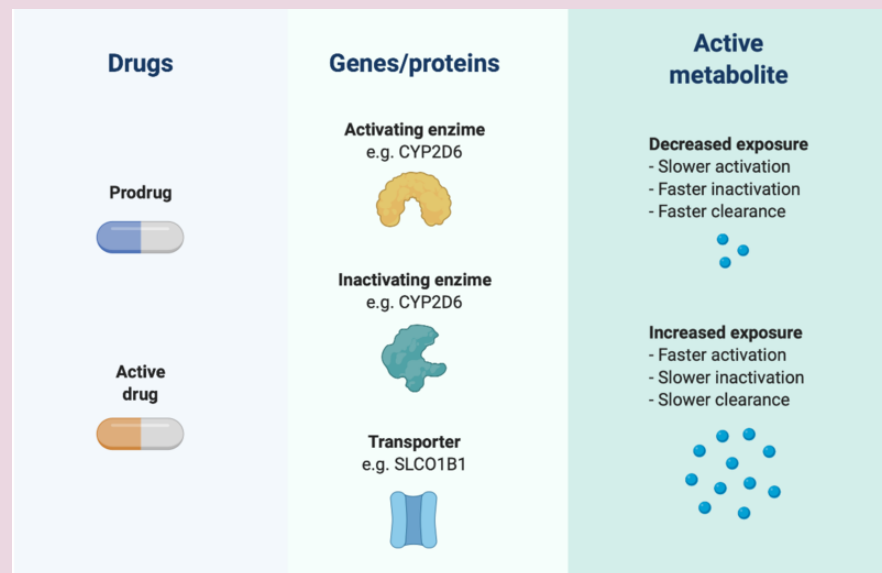


Figura 1. Los componentes de la farmacodinámica de la exposición a fármacos. La exposición depende de si el fármaco es un profármaco o un fármaco activo. Además, el gen limitante de la velocidad puede ser una enzima activadora o inactivante o un transportador que afecta la ingesta o secreción del fármaco. (Autor: Alejoaguia).

Las nuevas tecnologías de secuenciación permiten tener los paneles de farmacogenética ya analizados para obtener el código y la dosis óptima de un fármaco, a esto se le conoce como medicina personalizada. La terapia oncológica es cada vez más dirigida, incluso teniendo una serie de mutaciones, ya que pueden ser atacadas de manera precisa conociendo el perfil mutacional del individuo. Algunos ejemplos son los pacientes con inestabilidad de microsatélites como aquellos con cáncer de colon, quienes son candidatos para recibir inmunoterapia, y los pacientes con mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* tratados con inhibidores de PARP.

Las mutaciones tumorales pueden ser atacadas por blancos terapéuticos específicos, siendo el más famoso el imatinib, utilizado para tratar la leucemia mieloide crónica. Este fármaco es un inhibidor de tirosina cinasa que está dirigido a la fusión de BCR-ABL1, siendo una de las primeras líneas de tratamiento dirigido altamente efectivo. Sin embargo, las células pueden adquirir mutaciones adicionales que generan resistencia al imatinib, situación en la que se utilizan fármacos de segunda o tercera generación, como ponatinib.

En cuanto a la búsqueda de perfiles mutacionales, hay diferentes tipos de cánceres que presentan las mismas mutaciones. Los pacientes con melanoma que presentan la mutación de V600E en *BRAF* son candidatos para recibir tratamiento con vemurafenib y dabrafenib. Esta mutación es recurrente, ya que se presenta en pacientes con gliomas y tumores de tiroides o de pulmón, y de igual manera responde a los fármacos anteriormente mencionados. A este tipo de tratamiento se le conoce como tratamiento en canasta, ya que los pacientes que presentan las mismas mutaciones, a pesar de ser distintos tumores, son colocados en la misma “canasta”.

Por lo general, las mutaciones se encuentran a través de biopsia o extirpación del tumor y pueden estudiarse en el servicio de patología, extrayendo el ADN para analizarlas. Actualmente, se prefiere la biopsia líquida, que consiste en la toma de sangre del paciente con el fin de buscar fragmentos desprendidos del tumor. Al momento de detectar el

cáncer se toma una biopsia líquida de manera inicial, posteriormente se estudia el tumor y la sangre, para finalmente observar el perfil o sello del tumor y determinar las mutaciones. Una vez obtenidos los resultados, en un lapso de vigilancia de 6 meses o incluso años, se toman nuevamente biopsias líquidas para observar si se presenta algún cambio en sangre periférica, lo que podría significar proliferación tumoral o adquisición de nuevas mutaciones, y en dado caso, el tratamiento se debe de redirigir.

También podemos conocer algunos biomarcadores, por ejemplo, al encontrar inestabilidad de microsatélites, todos los pacientes recibirán una terapia dirigida con pembrolizumab independientemente del tipo de tumor (colon, mama, ovario o próstata). Teniendo esto en mente, la identificación de dicho biomarcador tiene una repercusión económica importante debido al gran costo de los fármacos y a la disponibilidad de los mismos, factores que se deben considerar para ofrecer el mayor beneficio a los pacientes.

Existen enfermedades genéticas que sí tienen tratamientos dirigidos. Un ejemplo es la fibrosis quística, que es una de las enfermedades más frecuentes en caucásicos, presentándose 1 caso por cada 6000 personas en el mundo. En México, se presentan alrededor de 1 caso por cada 8000 individuos, sin embargo, sólo 5% de la población general es portadora de la enfermedad. Los pacientes presentan un transporte anormal de cloruro y sodio, causado por mutaciones en el gen regulador de conductancia transmembrana (*CFTR*), lo que genera secreciones espesas y saladas, provocando complicaciones a nivel pulmonar y pancreático. Las distintas manifestaciones clínicas dependen del nivel de mutación. Se pueden presentar mutaciones de clase 1, que son a nivel de la secuencia del ADN; mutaciones de clase 2, donde no existe maduración de la proteína; y mutaciones clase 3 o 4, en las cuales se alteran la regulación y conducción. En las mutaciones clase 4, el fármaco ivacaftor incrementa el tiempo en que el canal CFTR permanece abierto, siendo una de las primeras estrategias terapéuticas y depende de la genética de cada uno de los pacientes. En cuanto a las enfermedades de depósito co-





Figura 2. Farmacogenómica y farmacogenética (Autor: desconocido).

mo la enfermedad de Gaucher o la enfermedad de Niemann-Pick, existen tratamientos dirigidos de reemplazo enzimático.

Gracias a los avances científicos, será más fácil tener a la mano nuestro análisis

genético. Aunado a la farmacogenética, antes de entrar a una cirugía se sabrá con certeza los efectos

adversos de anestésicos en casos de hipertermia maligna o apnea, habrá una mayor precaución al indicar tiopurinas previniendo la mielosupresión, e incluso se modificará la dosis o línea de tratamiento de los fármacos rutinarios, en base a la genética del paciente. En aquellos pacientes con polimorfismos será más sencillo analizar el citocromo con la finalidad de regular la dosis al momento de iniciar un tratamiento con un fármaco específico. En oncología, al conocer la genética propia del tumor o las mutaciones que le confieren resistencia, podremos dirigir fármacos de manera precisa, y englobar aquellas mutaciones que puedan estar presentes en diferentes tipos de tumores para utilizar un mismo tratamiento.