



1 Nuevos horizontes en la terapia individualizada

Javier Milara Payá, Azucena Aldaz Pastor



Javier Milara Payá

Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia; Fundación de Investigación del Hospital General de Valencia; Departamento de Biotecnología, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia.



Azucena Aldaz Pastor

Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra; Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Navarra, Pamplona.

Índice

Introducción

Medicina personalizada en las enfermedades autoinmunitarias

Medicina personalizada en el trasplante

Medicina personalizada en la patologías viral

Medicina personalizada en la patología cardiorrespiratoria

Medicina personalizada en la analgesia

Medicina personalizada en el cáncer

Medicina personalizada en neurología

Medicina personalizada en psiquiatría

Bibliografía

Introducción

La “medicina personalizada” representa un cambio conceptual en la farmacoterapia, según el cual el perfil genético de un individuo determinará el fármaco apropiado o la dosis que debe recibir. En la actualidad, la medicina está abordando este reto con diferentes tecnologías genómicas. En este sentido, la incorporación de la farmacogenética puede conducir a una mejor comprensión de las diferencias interindividuales en la eficacia y en los efectos adversos de los medicamentos, y puede aumentar los beneficios y reducir los riesgos individualmente.

La farmacogenética puede definirse como el estudio de los factores genéticos que afectan a la respuesta a un fármaco y a su posible toxicidad. Existe un considerable solapamiento entre la farmacogenética y la más reciente disciplina denominada farmacogenómica, la cual puede describirse como la aplicación de todo el genoma a la farmacogenética, que tradicionalmente se ha centrado en los efectos de un solo gen. La farmacogenómica también puede extenderse al desarrollo de nuevos fármacos mediante información

genómica previa, como es el caso del recientemente aprobado ivacaftor para la fibrosis quística¹. Como los términos farmacogenética y farmacogenómica suelen intercambiarse en la literatura, en la presente revisión se utilizará el “farmacogenética” para referirse a ejemplos tanto genómicos como genéticos.

Las bases genéticas de la variación interindividual en la respuesta a los fármacos se han estudiado ampliamente en los últimos 50 años². En la actualidad se reconoce que todos los genes del ser humano están sujetos a gran número de polimorfismos genéticos, los cuales pueden dar lugar a importantes cambios de funcionalidad. Un polimorfismo genético se define por su frecuencia de aparición en una misma población, con más de un alelo o marcador genético en el mismo locus, de tal forma que el alelo menos frecuente se da con una frecuencia mayor del 1%, y las variaciones con frecuencias menores se consideran como mutaciones puntuales.

Aunque muchos polimorfismos no tienen efectos funcionalmente significativos, los

que resultan en alteraciones de la expresión o de la actividad del producto del gen son los que en general se estudian en farmacogenética. La mayoría de los actuales estudios farmacogenéticos se centran en la respuesta o la toxicidad en individuos independientes en lugar de en sujetos relacionados por parentesco familiar. Esto significa que la mayoría de las variantes genéticas examinadas se encuentran con una frecuencia mayor del 1%, en lugar de en variantes raras, como es el caso de los tradicionales estudios genéticos efectuados en enfermedades raras monogénicas. El proyecto HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>), así como otras aproximaciones, por ejemplo los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-wide association study*; véase <http://www.genome.gov/gwastudies/> como consulta de todos los GWAS realizados hasta la fecha), han permitido la identificación de un número de factores genéticos nuevos que afectan a la susceptibilidad a diferentes enfermedades. Estos avances también han sido importantes en el área de la farmacogenética, aunque gran parte de nuestro conocimiento sobre los polimorfismos que afectan a la respuesta al fármaco son anteriores. Esto se debe, al menos en parte, al hecho de que en los años 1980-1990 los estudios de clonación permitieron realizar correlaciones de fenotipo-genotipo en la respuesta a los fármacos.

Sin embargo, persiste todavía un importante debate sobre la calidad, la cantidad y el tipo de evidencia necesaria para aplicar dicho conocimiento a la práctica clínica. En la actualidad la epigenética está cobrando cada vez más relevancia, pero aún queda mucho camino de conocimiento por recorrer en este campo. Aunque la mayor parte de los estudios epigenéticos se han realizado en el cáncer, los expertos son conscientes del pa-

pel clave de la epigenética en el mecanismo de acción de los fármacos en general, y de la necesidad de profundizar en los efectos epigenéticos que pueden ejercer distintos componentes de la dieta y que son potencialmente curativos. Existen también cuestiones relevantes acerca de qué marcadores genéticos deberían emplearse para asegurar un beneficio sobre la población general. Igualmente, es importante establecer la relación entre factores genéticos y no genéticos, en particular las interacciones de los fármacos, así como un apropiado y validado algoritmo de dosificación basado en pruebas farmacogenéticas para su uso en clínica. En este sentido cabe destacar la excelente labor que en los últimos años están realizando numerosas sociedades y consorcios científicos a través de la base de datos de farmacogenética *PharmGKB* (<http://www.pharmgkb.org/>). Hoy día *Pharm GKB* es una plataforma de referencia en la farmacogenética, y trata de reunir toda aquella información científica tanto básica como clínica para crear documentos de consenso de implementación clínica sobre farmacogenética. Incluye información de fichas técnicas aprobadas por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos con datos de farmacogenética, tests farmacogenéticos validados y disponibles comercialmente para la aplicación clínica de la farmacogenética, así como guías de dosificación e implementación farmacogenética a través del consorcio de implementación clínica de farmacogenética (CPIC, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*), que son previamente sometidas a evaluación por la comunidad científica y publicadas en la revista *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Así pues, *PharmGKB* clasifica la evidencia científica farmacogenética en cuatro niveles: 1A, estudios de asociación positivos variante/efecto, reproducidos, con p significativa, de fuerte efecto e implanta-

do en guías de dosificación; 1B: igual que 1A pero no implantado; 2A: estudios de asociación positivos con algún estudio negativo, reproducidos y bien documentados; 2B: igual a 2A pero no bien documentado; 3: asociación positiva en un único estudio no reproducido, o en varios sin significación clara; 4: informe de casos³. En la Tabla 1 se muestra una clasificación representativa del nivel de evidencia

farmacogenética disponible para diferentes fármacos según PharmGKB.

La presente monografía se centra en la reciente información de aplicación clínica farmacogenética relevante por grupos terapéuticos como principio de la medicina personalizada.



Tabla 1.

Principales ejemplos de evidencia científica en la aplicación de la farmacogenética. Datos extraídos de PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org/>).

Fármaco	Gen	Fenotipo	Nivel de evidencia
Warfarina/acenocumarol	VKORC/CYP2C9	Dosificación	1A/1B
Clopidogrel	CYP2C19	Eficacia	1A
Interferón pegilado	IL-28B	Eficacia	1A
Abacavir	HLA-B*5701	Toxicidad	1A
Alopurinol	HLA-B*58:01	Toxicidad	1A
Mercaptopurina/azatioprina	TPMT	Toxicidad/dosificación	1A
Simvastatina	SLCO1B1	Toxicidad/dosificación	1A
Irinotecán	UGT1A1	Toxicidad/dosificación	3
5-FU/ Capecitabina	DPYD/ TYMS	Toxicidad/ dosificación	1B
Metotrexato	MTHFR	Toxicidad/ dosificación	1B
Tacrolimus	CYP3A5	Relación dosis/ concentración plasmática	1B
Maraviroc	CCR5/gp120	Eficacia	1A
Tamoxifeno	CYP2D6	Eficacia	2A
Metoprolol	CYP2D6	Eficacia/dosificación	3
Ivacaftor	CFTR	Eficacia	1A
Codeína	CYP2D6	Toxicidad/eficacia	1A
Cetuximab	KRAS	Eficacia	1A
Panitumumab	KRAS	Eficacia	1A
Crizotinib	EML4-ALK	Eficacia	1A
Erlotinib/gefitinib	EGFR	Eficacia	1A
Imatinib	ABL1, BCR, FIP1L1, KIT, PDGFRB	Eficacia	1A
Dasatinib	ABL1, BCR	Eficacia	1A
Nilotinib	UGT1A1	Toxicidad/eficacia	3
Trastuzumab, pertuzumab y lapatinib	HER2	Eficacia	1A
Vemurafenib	BRAF	Eficacia	1A

Medicina personalizada en las enfermedades autoinmunitarias

Quizás el mejor ejemplo de medicina personalizada para los distintos agentes inmunosupresores sea el de las mercaptopurinas. La azatioprina se utiliza como inmunosupresor en diferentes enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal. Una proporción de pacientes (~1 de 178 a 1 de 3.736) con dos alelos (homocigoto) nulos del gen TPMT desarrolla, en ~100% de los casos, una mielosupresión severa. Los pacientes heterocigotos presentan una alta probabilidad de mielosupresión, mientras que aquellos con el genotipo natural de TPMT tienen una baja probabilidad de desarrollar mielosupresión. En este sentido, las Guías de Implementación Clínica de Farmacogenética han desarrollado recientemente un documento de consenso para la dosificación de tiopurinas basado en el genotipado de TPMT (se recomienda consultar referencia^{4,5}).

Otro ejemplo a considerar es el del uso de sulfonilureas, como la glibenclamida, en la diabetes mellitus neonatal o la diabetes infantil (MODY, *Maturity Onset Diabetes of the Young*). Una proporción de estos pacientes presenta una mutación en el gen KCNJ11 (Glu23Lys), el cual codifica para los canales de K⁺ dependientes de ATP que regulan la secreción de insulina. Los pacientes con esta mutación presentan el canal de K⁺ permanentemente abierto con independencia de la cantidad de ATP, por lo que la liberación de insulina se ve reducida. Estos pacientes eran tratados con insulina. Sin embargo, ya que las sulfonilureas, como la glibenclamida, actúan por un mecanismo independiente del ATP para cerrar los canales de K⁺, estos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con sulfonilureas con un mejor control de la glucemia que con insulina⁶.

Sin duda, una de las enfermedades autoinmunitarias con mayor número de estudios dedicados a la farmacogenética es la artritis reumatoide, aunque los resultados obtenidos no permiten hoy día una aplicación clínica clara. En este sentido, la farmacogenética del metotrexato se ha evaluado en numerosos estudios, con resultados contradictorios. Tal es el caso de los polimorfismos MTHFR, DHFR y TYMS, así como el de otros asociados a su biodisponibilidad⁷⁻⁹. Como alternativa, la aplicación de algoritmos combinados con parámetros clínicos y genéticos ha sido evaluada recientemente por Wessels *et al.*¹⁰. En este modelo se tienen en cuenta el sexo, la situación del factor reumatoide, el DAS28, el hábito tabáquico y el estado polimórfico de los genes MTHFD1, AMPD1, ITPA y ATIC, y se establece una puntuación de 0 a 11,5 según la cual aquellos pacientes con una puntuación menor o igual de 3,5 tienen una probabilidad de buena respuesta del 95%, y aquellos con una puntuación mayor de 6 tie-

nen un 86% de probabilidades de mala respuesta¹⁰⁻¹².

En cuanto a la farmacogenética de los fármacos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α), existe abundante literatura, pero como en el caso anterior con algunos datos contradictorios y con una significación estadística débil. Estos resultados obedecen a la complejidad de la enfermedad inflamatoria, poligénica y con múltiples fenotipos, que dificulta la identificación de marcadores genéticos específicos^{8,13-15}. Entre los diferentes polimorfismos asociados con la respuesta a los anti-TNF α destacan los situados en la región promotora del gen TNF α ^{16,17}, así como otros localizados en los genes FCGR3A, PTPRC¹⁸ y PDE3A-SLCO1C1, entre otros¹⁹. Sin embargo, un GWAS reciente²⁰ ha determinado un polimorfismo rs6427528 en el gen CD84 como el primer predictor fiable de respuesta al etanercept ($p = 8 \times 10^{-8}$), lo cual sienta las bases para la futura terapia individualizada con los anti-TNF α .

Medicina personalizada en el trasplante

Actualmente se dispone de información farmacogenética del tacrolimus, el ácido micofenólico/micofenolato de mofetilo, la ciclosporina, el sirolimus y el everolimus²¹. Sin embargo, sólo existen evidencias clínicas derivadas de un ensayo clínico aleatorizado para el tacrolimus en el trasplante renal²², en el cual el genotipado de CYP3A5 se ha mostrado útil en la elección de las primeras pautas posológicas como ayuda relevante para alcanzar de forma precoz concentraciones sanguíneas dentro del intervalo terapéutico. No obstante, dicha estrategia de genotipado no se ha relacionado con una reducción de episodios libres de rechazo al injerto²³. El tacrolimus se metaboliza por vía CYP450, en concreto por las familias CYP3A4 y CYP3A5. La isoforma alélica CYP3A5*3 da lugar a una variante de empalme (*splicing*) del gen CYP3A5, que a su vez origina una proteína inactiva²⁴ y conduce por tanto a un aumento de las concentraciones sanguíneas

de tacrolimus²⁵. Se han identificado otras variantes, como los alelos CYP3A4*22 y POR*28, aunque con una menor relevancia clínica^{26,27}.

Así pues, de los pacientes en situación de pretrasplante renal, aquellos portadores de alelos CYP3A5*1 o CYP3A5*1*3 se beneficiarían de un inicio de dosis de 0,3 mg/kg al día, mientras que los portadores de CYP3A5*3 se beneficiarían de un inicio de dosis de 0,15 mg/kg al día. En un estudio²², la dosificación atendiendo al genotipado logró alcanzar concentraciones sanguíneas dentro del intervalo terapéutico (10-15ng/ml) el día 8 posttrasplante en el 75% de los pacientes, frente a los 25 días que tardaron los pacientes con dosificación estándar²². Sin embargo, en la actualidad, la monitorización de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y la elección de la dosis mediante la farmacocinética clínica sigue siendo el método de elección.

Medicina personalizada en la patología viral

La farmacogenética como disciplina de la medicina personalizada para los antivirales es un ejemplo de aplicación clínica. En el año 2008 se publicaron los resultados del ensayo clínico *PREDICT-1*, que mostró la utilidad clínica de genotipar el alelo HLA-B*5701 como algoritmo de decisión para la administración de abacavir²⁸. Las Guías de Implementación Clínica Farmacogenética han desarrollado recientemente un documento de consenso para la dosificación de abacavir, por el cual los pacientes portadores de al menos un alelo HLA-B*5701 deben ser seleccionados para tratamientos alternativos (Figura 1)²⁹.

Otro de los ejemplos recientes es el del maraviroc. Este fármaco actúa uniéndose al receptor acoplado a la proteína G, CCR5, estabilizando el receptor e impidiendo la unión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)³⁰. Normalmente el VIH-1 se une al correceptor CCR5 (virus R5) o al CXCR4 (virus X4), tras su primera interacción con las células T CD4.

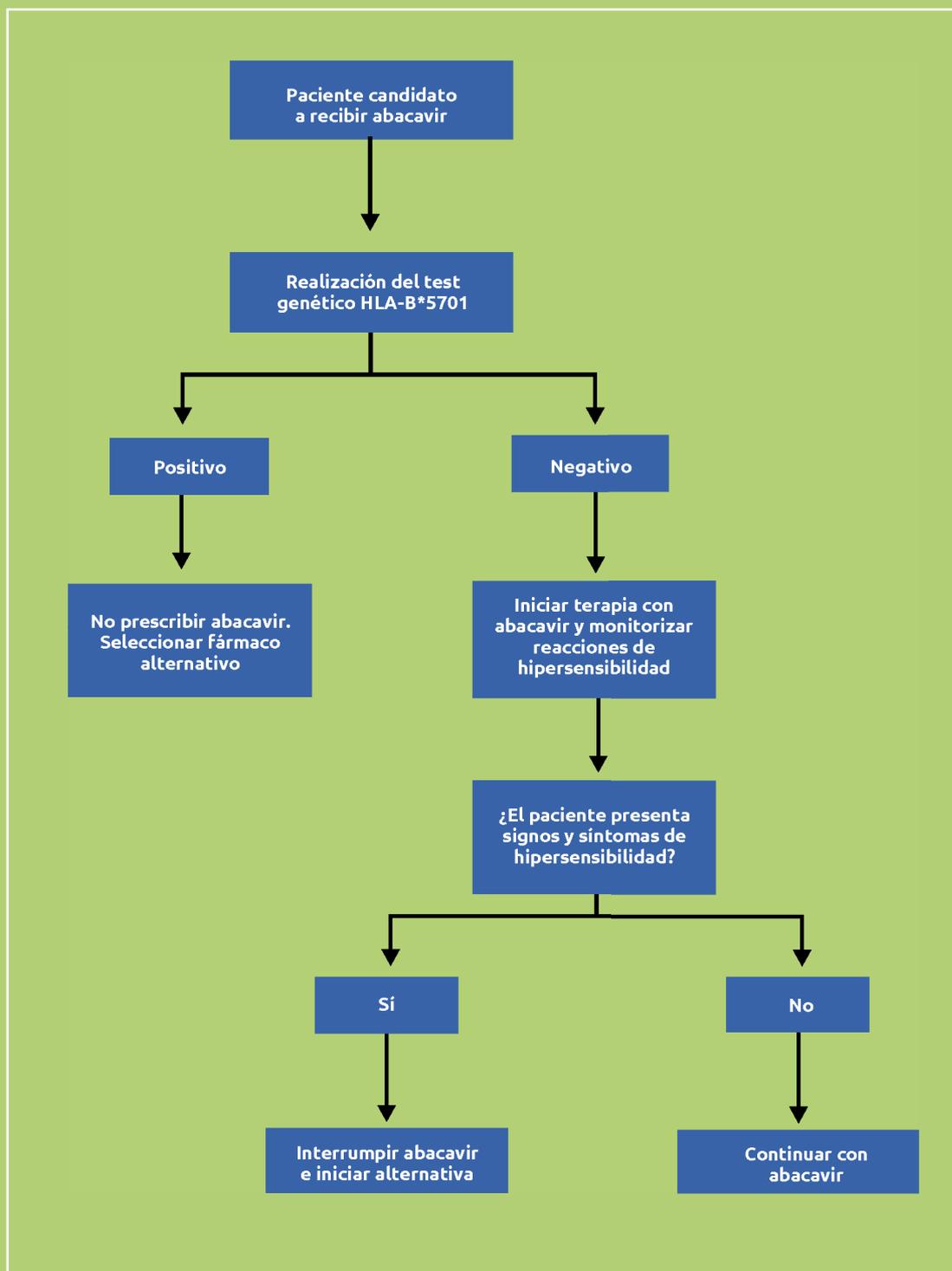
Este proceso produce cambios conformacionales en la envoltura glucoproteica gp120/gp41, la cual da lugar a la fusión del virus con la membrana plasmática del linfocito T CD4. Actualmente es sabido que el desarrollo de mutaciones en la región V3 de la glicoproteína gp120 puede llevar a cambios conformacionales y a cambios de tropismo de R5 aX4, produciendo resistencia al maraviroc³¹. Sin embargo, el estudio del genotipo de la región V3 del VIH no es suficiente para definir el 100% de las resistencias al maraviroc. En este sentido se hace necesaria la determinación del fenotipo R5 o X4, y para ello hay comercializados kits de cultivos con linfocitos T CD4+ con expresión específica para CCR5 y CXCR4, con el nombre de *TrofileTM* y *PhenoSenseTM*, que usan el RNAm del VIH del paciente infectado para comprobar si se introduce en las células que expresan CCR5 o CXCR4³¹.

Pero sin duda el caso más relevante de farmacogenética de los antivirales, por el impacto



Figura 1.

Algoritmo clínico de tratamiento para abacavir basado en el genotipo HLA-B*5701.



económico que supone, es el del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina como biterapia o en terapia triple con telaprevir o boceprevir. Con la nueva era de los GWAS, en el año 2009 se publicaron varios trabajos en los que se encontró una región genómica en la IL-28B con múltiples polimorfismos asociados a la respuesta al tratamiento de la hepatitis C basado en interferón pegilado³²⁻³⁵. Actualmente, entre los muchos alelos de la IL-28B relacionados con la respuesta al interferón pegilado y la ribavirina, se utiliza el polimorfismo rs12979860 (C/T) para ayudar a predecir la respuesta. Los sujetos portadores del alelo CC presentan una mayor expresión de IL-28B en células inflamatorias, lo cual explica la mayor eficacia del tratamiento basado en interferón pegilado³⁴. El genotipado de la IL-28B se utiliza en los algoritmos de decisión de la doble o triple terapia de la

hepatitis C. Los pacientes *naïve* con genotipo rs12979860 C/C se benefician de un inicio con doble terapia, mientras que los pacientes con genotipo C/T o T/T con variables clínicas de mala respuesta se benefician de la triple terapia.

También se dispone de información farmacogenética sobre el efavirenz y la nevirapina, según la cual se han asociado variantes de CYP2B6*6 y CYP2B6*26 (haplotipo 499C>G, 516 G>T) con un bajo metabolismo y con la necesidad de una menor dosificación³⁶. La hiperbilirrubinemia asociada al indinavir³⁷ y al atazanavir³⁸ se ha relacionado con polimorfismos en el gen UGT1A1-TA7, y la nefrotoxicidad del telaprevir con polimorfismos en el gen ABCC2³⁹; sin embargo, estos marcadores no se utilizan en la práctica clínica por su baja evidencia clínica.

Medicina personalizada en la patología cardiorrespiratoria

Las Guías de Implementación Clínica de Farmacogenética han desarrollado recientemente protocolos clínicos de indicación y dosificación para el anticoagulante acenocumarol⁴⁰, el antiagregante clopidogrel⁴¹ y el antihipercolesterolemia simvastatina⁴².

Entre las variantes genéticas que han demostrado utilidad clínica para la dosificación del acenocumarol se encuentran CYP2C9 (genotipos metabolizadores lentos CYP2C9*2/*3), VKORC1 (polimorfismo en zona promotora -1639G>A) y en menor medida de los genotipos CYP4F2 y GGCX. Las variables clínicas utilizadas para calcular la dosis de acenocumarol son la edad, el sexo, la raza, la altura, el peso, el hábito tabáquico, la indicación clínica, el INR (*International Normalized Ratio*) deseado y los fármacos concomitantes (inhibidores: amiodarona, estatinas, sulfametoxazol, azoles, antifúngicos; inductores: rifampicina, fenitoína y carbamacepina; véanse la Tabla 2 y la calculadora electrónica de

dosificación disponible en <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>)⁴³. Dada la reciente aparición de anticoagulantes orales como el dabigatrán y el rivaroxabán, diversos autores han demostrado la utilidad del genotipado de CYP2C9 y VKORC1 para justificar la indicación en aquellos pacientes metabolizadores lentos que serían mal controlados con acenocumarol.

El clopidogrel es un profármaco que se metaboliza por medio de la enzima CYP2C19 a sus metabolitos activos. Los pacientes con variantes nulas de CYP2C19*2/3* no metabolizan el clopidogrel, por lo que se reduce su eficacia. La variante de pérdida de función más frecuente es *2 (c.681G>A; rs4244285), con una frecuencia de ~15% en los caucásicos, y del 29% al 35% en los asiáticos. Otras variantes con ausencia de actividad son, por ejemplo, la *3 y la *8, pero su frecuencia es muy baja (por debajo del 1%). Basándose en el genotipado de CYP2C19 puede estable-

cerse una clasificación de metabolizadores extensivos (EM: *1/*1), intermedios (IM; e.g., *1/*2, *1/*3) o pobres (PM; e.g., *2/*2, *2/*3). La frecuencia de los metabolizadores pobres es de ~2% a 5% en los individuos caucásicos y africanos, y ~15% en los asiáticos⁴¹. Las Guías de Implementación Clínica de Farmacogenética establecen un protocolo por el cual aquellos pacientes metabolizadores pobres para CYP2C19 con síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea se beneficiarían de una alternativa antiagregante tal como prasugrel o ticagrelor, siempre que no estén contraindicados clínicamente (véase la Figura 2)⁴¹.

En el año 2008, el *SEARCH Collaborative Group (SEARCH, Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine)* publicó un trabajo realizado en pacientes en tratamiento con simvastatina mediante técnicas de genotipado del genoma completo⁴⁴. Este grupo encontró una asociación muy significativa entre un polimorfismo de base única (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*), rs4149056, en el gen SLCO1B1, y una elevada probabilidad de padecer toxicidad muscular. Actualmente, tras numerosos estudios que han demostrado dicha asociación, así como la relación entre la eliminación de simvastatina y dicho polimorfismo, se ha establecido un algoritmo clínico de decisión con amplio consenso (Figura 3)⁴². En el algoritmo, a aquellos pacientes con genotipo rs4149056 TT (55-88% de los casos) se les podría administrar 40 mg con seguridad. Los pacientes con genotipo CT (11-36% de los casos) o CC (0-6% de los casos) se beneficiarían de dosis de 20 mg o de una estatina alternativa.

En relación a los numerosos fármacos utilizados en las enfermedades cardiorrespiratorias, se dispone también de información farmacogenética relevante sobre los beta-bloqueantes metoprolol⁴⁵ y carvedilol⁴⁶, ambos metabolizados por el CYP2D6 y sujetos a la influencia de los polimorfismos de este gen. Sin embargo, la información clínica disponible es limitada, por lo que no existen algoritmos de indicación y dosificación para la práctica clínica diaria.

En cuanto a los fármacos utilizados en las enfermedades respiratorias, destacan los numerosos estudios realizados con beta-2 adrenérgicos en relación a su eficacia broncodilatadora en sujetos portadores de mutaciones en el receptor beta-2 adrenérgico Arg16 y Gly16. Aunque numerosos estudios con bajo número de pacientes han mostrado una asociación significativa, los resultados de los recientes ensayos clínicos con beta-2 adrenérgicos y corticosteroides inhalados no obtuvieron ninguna correlación entre genotipo y respuesta^{47,48}. Por ello, en la actualidad no hay consenso sobre su aplicación en clínica.

Por último, cabe destacar el reciente desarrollo del ivacaftor en el tratamiento de la fibrosis quística basado en la mutación G551D (mutación de clase III) de los canales de cloro CFTR. Los portadores de la mutación G551D presentan un CFTR defectuoso e inactivado, lo cual produce un cierre permanente de estos canales y una hipersecreción de mucosa que da origen a los síntomas de la enfermedad. El ivacaftor activa los canales CFTR cuando están afectados por la mutación G551D. Es por ello que la indicación según la ficha técnica está asociada a la presencia de la mutación G551D¹.

T02

VKORC1: -1639G>A	CYP2C9*1/*1	CYP2C9*1/*2	CYP2C9*1/*3	CYP2C9*2/*2	CYP2C9*2/*3	CYP2C9*3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2
AA	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2

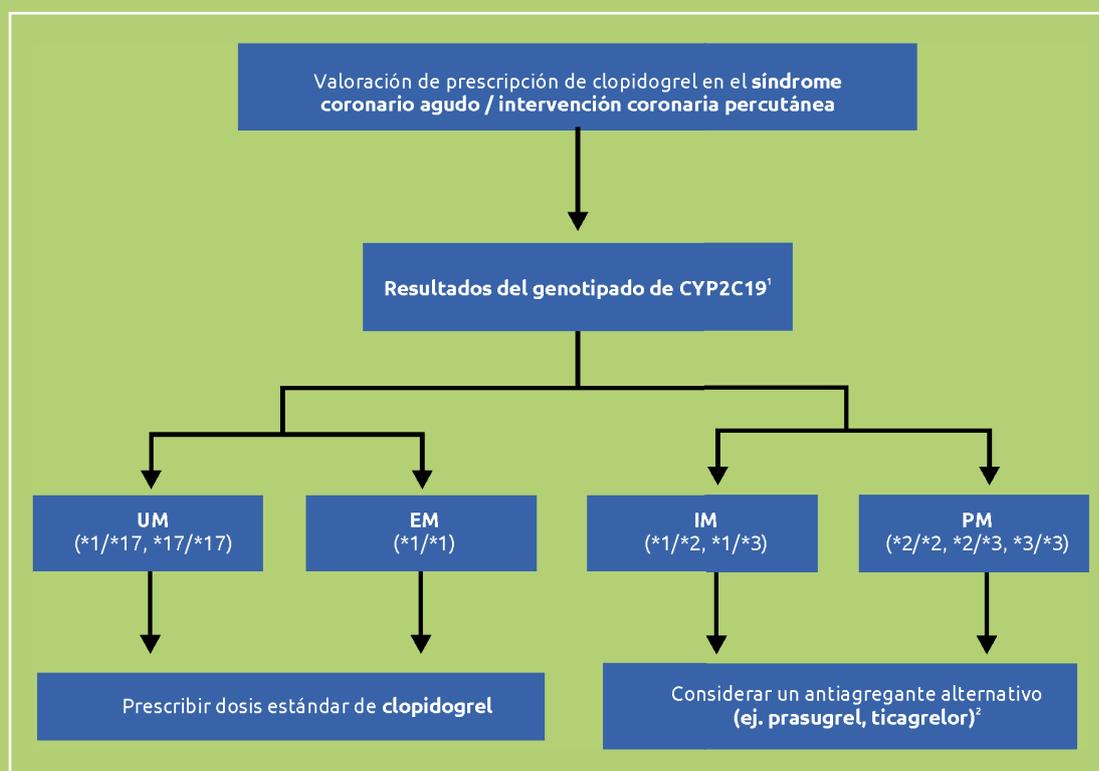
Tabla 2.

Dosis diarias recomendadas de warfarina/acenocumarol (mg) para alcanzar un INR terapéutico basado en los genotipos CYP2C9 y VKORC1 propuestos en la ficha técnica de la warfarina.

F02

Figura 2.

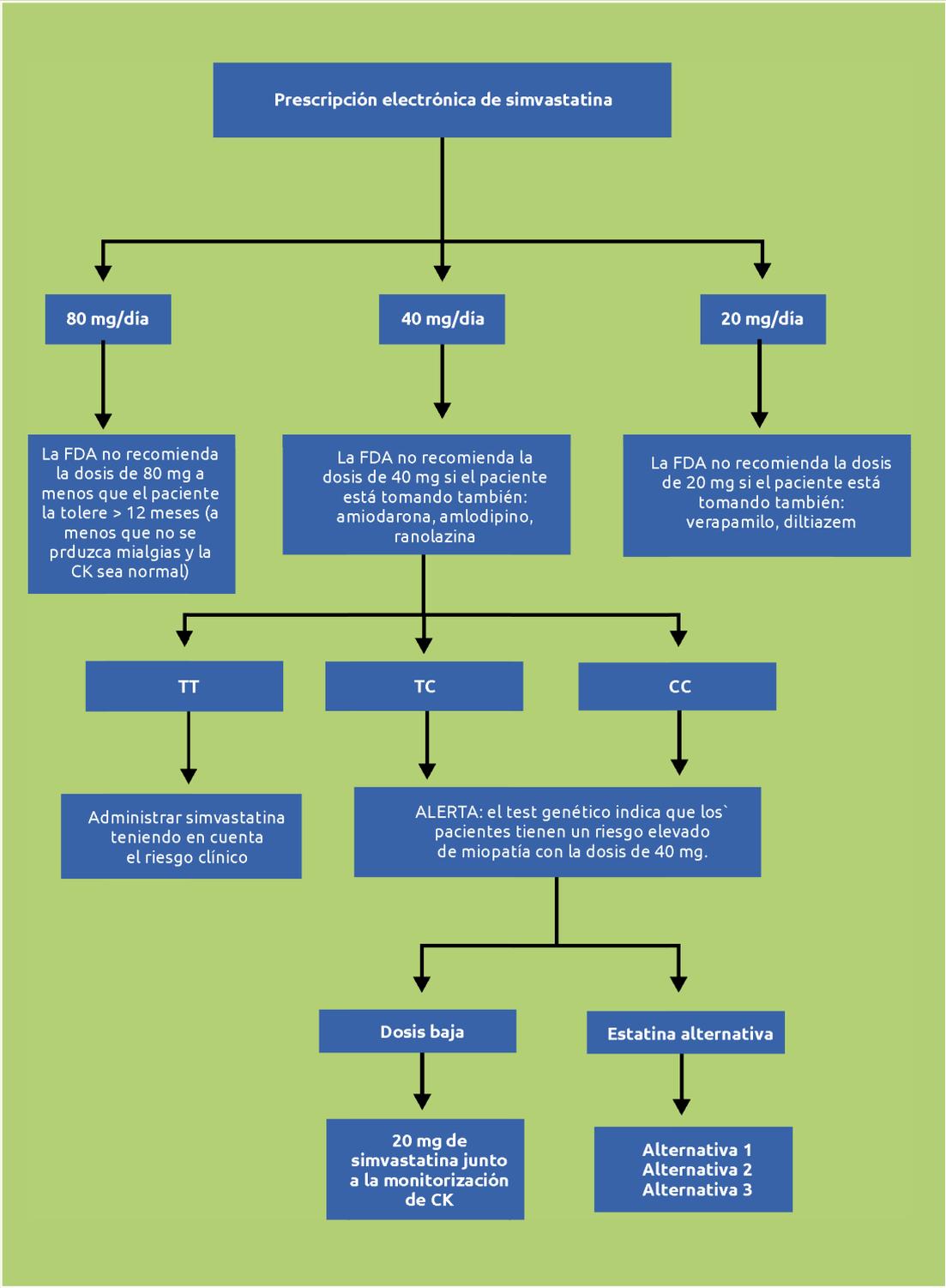
Algoritmo sugerido para las decisiones clínicas basadas en el genotipo CYP2C19 cuando se pretende prescribir clopidogrel en el síndrome coronario agudo seguido de intervención coronaria percutánea



UM: metabolizador ultrarrápido; EM: metabolizador extensivo; IM: metabolizador intermedio; PM: metabolizador pobre. ¹Otros genotipos CYP2C19 raros no presentados en el algoritmo. ²Tener en cuenta que ticagrelor y prasugrel sólo están recomendados cuando no exista contraindicación clínica.



Figura 3. Algoritmo de dosificación de simvastatina basado en el polimorfismo rs4149056 del gen SLCO1B1 según PREDICT (*Pharmacogenomics Resource for Enhanced Decisions in Clinical Care and Treatment*).



Algoritmo activado en la prescripción clínica electrónica en el Centro Médico de Vanderbilt. CK: creatinina.

Medicina personalizada en la analgesia

Las variaciones genómicas condicionan el dolor, entendiendo por él su concepto total. Así, influyen no sólo en la respuesta a la analgesia sino también en la sensibilidad al dolor basal y en el desarrollo de la patología de dolor crónico.

En la actualidad se siguen varias líneas de investigación, cuyos genes candidatos son el receptor de la melanocortina-1, la guanosina trifosfato ciclohidrolasa, la superfamilia uridín difosfato glucuronosil transferasa (UGT), la catecol-O-metil transferasa, el receptor opioide μ y algunas isoformas del CYP 450, como CYP2D6, CYP3A5 y CYP2B6. No obstante, se sabe que el dolor crónico es una afección compleja, tanto como la diabetes, y que el impacto genético total en él involucra a múltiples genes, aunque en general la investigación se ha centrado en genes únicos. Por ello, el conocimiento genético en este campo es aún muy pequeño, debido a esta complejidad genética.

Los medicamentos opioides constituyen el tronco principal en el tratamiento farmacológico del dolor, tanto del crónico como del agudo muy intenso. Por ello, el receptor opioide μ ha sido objeto de numerosos estudios. Se sabe, a pesar de que aún no se ha profundizado mucho, que distintas citocinas actúan como factores transcripcionales en genes involucrados en este tratamiento. Algunos de los sucesos postranscripcionales incluyen la eficiencia translacional y la estabilidad del RNAm⁴⁹.

Basándose en la frecuencia alélica, se considera que las mutaciones del gen OPRM1, que codifica para el receptor opioide μ , son las únicas con repercusión clínica importante. Aproximadamente un 10% a un 15% de la población caucásica son polimórficos para la mutación A118G situada en el exón 1 del gen OPRM. Este polimorfismo modifica la activación cortical nociceptiva⁵⁰, pero no la no nociceptiva, de manera que contribuye

de manera significativa a la variabilidad en la sensibilidad al dolor.

Los homocigotos para el alelo G118 responden menos a la morfina 6-glucurónido (principal metabolito activo de la morfina) que los heterocigotos u homocigotos para la forma natural del gen. Se han realizado diversos trabajos⁵¹, algunos de ellos en mujeres histerectomizadas y en pacientes con artroplastia de rodilla, que han confirmado la menor sensibilidad a la respuesta opioide en los sujetos homocigotos 118GG. Sin embargo, no hay una traslación rápida y directa de este tipo de datos a la práctica clínica, ya que los resultados en cuanto a la conversión de la disminución en la respuesta a un aumento en el requerimiento de dosis son controvertidos.

De hecho, este polimorfismo no sólo influye sobre la respuesta a la morfina y a su metabolito 6-glucurónido, sino que también interviene en la respuesta a la oxycodona y al alfentanilo, entre otros. En un estudio⁵² se observó que los pacientes homocigotos para la mutación requirieron concentraciones de alfentanilo entre dos y cuatro veces mayores para mostrar una analgesia similar a los individuos *wild-type*. Además, analizando la depresión respiratoria asociada al tratamiento con el fármaco, se halló que en los individuos con doble mutación eran necesarias concentraciones 10 a 12 veces mayores de alfentanilo para observar el mismo grado de depresión respiratoria que en los pacientes sin mutación.

La enzima catecol-O-metil transferasa (COMT) metaboliza distintas aminas biogénicas, entre las que se encuentran catecolaminas tales como la dopamina y la noradrenalina. Un polimorfismo de esta enzima es el G472A, también conocido como COMT Val158Met, el

cual supone la sustitución de valina por metionina en la posición 158 del aminoácido. El resultado es una disminución de tres a cuatro veces en la actividad de COMT. Se ha observado que los individuos con doble mutación presentan una mayor sensibilidad al dolor y a su componente afectivo que los no portadores de mutación⁵³.

Por otra parte, se sabe que el receptor de la melanocortina-1 (MC1R) presenta algunas variantes alélicas no funcionales. Este receptor tiene un papel fundamental en el tipo de melanina producida por los melanocitos, y en cierta manera explica el tipo de color cutáneo. El fenotipo de piel clara y pelirrojo probablemente se debe a una pérdida de función del gen para este receptor. De hecho, un alto porcentaje de los pelirrojos presentan dos o más variantes alélicas inactivas de MC1R. Además, este receptor está involucrado en la inmunomodulación. El MC1R media en la sensibilidad inducida a través del receptor opioide κ , y se sabe que los agonistas de este receptor tipo pentazocina producen una analgesia importante en las mujeres, pero no en los hombres. Así, se ha observado que las mujeres portadoras de dos alelos mutados inactivos del MC1R muestran una gran respuesta a la pentazocina, en contraposición con las mujeres que presentan un solo alelo mutado o ninguna mutación. Esta modulación del dolor específica del sexo sólo se ha observado en el sistema opioide κ .

La investigación farmacogenómica de la analgesia ha conducido a importantes hallazgos, como el del papel de la enzima guanosina trifosfato ciclohidrolasa (GCH1) en el dolor neuropático y en el dolor inflamatorio⁵⁴. Esta enzima controla la velocidad de síntesis de la tetrahidrobiopterina (BH4), que es un cofactor esencial que regula el metabo-

lismo de las tres hidrolasas de aminoácidos aromáticos: la fenilalanina-4 hidroxilasa, la tirosina-3-hidroxilasa y la triptófano-5-hidroxilasa. También regula la producción de óxido nítrico. Los polimorfismos que afectan a la enzima GCH1, en concreto un haplotipo del gen GCH1, se asocian a una disminución en el dolor tras una discectomía radicular por dolor lumbar persistente. Este efecto protector del haplotipo se observó en un 15,4% de la población caucásica analizada (n=168)⁵⁴. Los individuos sanos que son homocigotos para este haplotipo muestran una menor sensibilidad al dolor experimental, ya que expresan el GCH1 menos que los controles. Por tanto, la tetrahidrobiopterina (BH4) es un regulador intrínseco de la sensibilidad y la cronicidad del dolor, y la enzima GCH1 es un marcador de estos rasgos.

Por último, conviene mencionar los estudios realizados con algunas isoformas del CYP 450, en especial con CYP2D6. Esta isoforma es altamente polimórfica (se conocen más de 80 variantes alélicas) y participa en el metabolismo de algunos analgésicos como la codeína, el tramadol, la oxycodona y el dextrometorfano. Los individuos que presentan dos alelos funcionantes normales o *wild-type* se denominan metabolizadores extensivos. En contraste, los portadores de dos alelos no funcionantes (8-10% de los caucásicos) se denominan metabolizadores pobres y presentan un mayor riesgo de efectos adversos con algunos fármacos, como los antiarrítmicos, y de fallo terapéutico de aquellas moléculas que son profármacos de metabolitos activos (p. ej. la codeína y el tramadol). A su vez, algunas variantes alélicas llevan a la duplicación o multiplicación de la enzima, y sus portadores son denominados metabolizadores ultrarrápidos. Aproximadamente el 3% al 5%

de la población caucásica son metabolizadores ultrarrápidos.

La codeína es un profármaco que tiene mucha menor afinidad por los receptores opioides μ que la morfina, cuya O-desmetilación por CYP2D6 origina la morfina. En la práctica clínica se observa una gran variabilidad interindividual en la respuesta a la codeína, y en torno aun 10% de la población caucásica no obtiene beneficio del tratamiento, o sólo mínimo. Por otro lado, los portadores de una duplicación o multiplicación del gen pueden presentar toxicidad importante tras una dosis normal de codeína. Así, se ha observado que el genotipo CYP2D6 ultrarrápido conduce a concentraciones plasmáticas de morfina y sus glucurónidos que son un 50% de las que presentan a igualdad de dosis los metabolizadores extensivos⁵⁵. En cuanto al tramadol, hay que considerar que su actividad analgésica es el resultado de la acción sinérgica de sus dos enantiómeros y de sus metabolitos activos. Los metabolizadores pobres prácticamente no muestran concentraciones del metabolito activo, en comparación con los individuos heterocigotos, los metabolizadores extensivos y los ultrarrápidos. En los metabolizadores pobres, la probabilidad de no obtener respuesta aumenta más de cuatro veces.

En cuanto a la analgesia mediada por fármacos no opioides, hay que considerar que varios de los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, el diclofenaco, el naproxeno y el piroxicam, se metabolizan mediante la isoforma CYP2C9. Esta isoforma es polimórfica, presentando los alelos *2 y *3 menor actividad que el alelo salvaje *1. De hecho, se ha observado que los pacientes que presentan los dos alelos CYP2C9*3 muestran

un aclaramiento reducido de la forma racémica S-ibuprofeno, y esta reducción en el parámetro farmacocinético se acompaña de un aumento en la actividad farmacodinámica.

En definitiva, existen numerosas evidencias de la influencia de la genética en la sensibilidad al dolor, la predisposición al dolor cróni-

co y la respuesta a los fármacos analgésicos. Ahora bien, la complejidad del circuito del dolor y los condicionantes de la respuesta analgésica hacen difícil, por el momento, trasladar los hallazgos a la práctica clínica asistencial, y se necesitan más avances técnicos para que la investigación se traduzca en una mejor atención a los pacientes.

Medicina personalizada en el cáncer

En los últimos años se han producido importantes avances en la identificación de marcadores genéticos que permitan la individualización del tratamiento en el cáncer. Los marcadores genéticos pueden tener distinta aplicación: unos pueden indicar si un paciente va a beneficiarse o no del tratamiento con un determinado fármaco (p. ej., K-ras mutado y cetuximab), otros pueden ayudar a reducir la toxicidad del tratamiento (dosis ajustada por el estudio de la tiopurina metil transferasa [TPMT]), otros permiten la estratificación de la progresión o la recidiva para racionalizar la decisión ante un tratamiento intensivo, etc.

Entre los marcadores predictores de respuesta se han reconocido como válidos, por el momento, las mutaciones de K-RAS en el codón 12, 13, 61 y 146, y de BRAF en el exón 11, 15. Estas mutaciones confieren resistencia al tratamiento con cetuximab y panitumumab, por lo que su análisis se ha establecido como estándar previo al inicio del tratamiento con

estos fármacos. Por otra parte, el análisis de la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) permite predecir la respuesta del cáncer de pulmón a algunos fármacos como cetuximab, gefitinib y erlotinib.

Los avances en el conocimiento de dianas moleculares y de sus posibles polimorfismos han supuesto un gran impulso en la investigación de nuevas terapias que, de forma selectiva, ofertan grandes resultados en tumores considerados en general como de baja respuesta. En este contexto, merece la pena destacar la incorporación a la terapéutica del cáncer del crizotinib y el vemurafenib. El crizotinib es un inhibidor de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) que ha permitido alcanzar tasas de respuesta superiores al 50% en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Las anomalías del gen ALK por mutaciones o translocaciones pueden conducir a la expresión de proteínas de

fusión oncogénicas (EML4-ALK, NPM-ALK), que alteran la señalización y la expresión y dan lugar a un aumento en la proliferación y la supervivencia de los tumores que expresan estas proteínas de fusión. Aproximadamente entre el 2% y el 7% de los pacientes con CPNM presentan anomalías de fusión de ALK, que son más prevalentes en los no fumadores, las mujeres y aquellos con diagnóstico de adenocarcinoma. Ahora bien, el empleo de este fármaco es altamente selectivo, pues como ya se ha comentado sólo un pequeño porcentaje de los pacientes puede beneficiarse del tratamiento y, por ello, es muy importante su identificación y selección. Se sabe que las mutaciones de EML4-ALK y EGFR son mutuamente excluyentes.

Algo similar ha ocurrido con el desarrollo del vemurafenib, fármaco indicado en pacientes con melanoma que presentan mutación positiva de BRAF. A propósito de BRAF, resulta interesante señalar que las mutaciones de BRAF en los tumores colorrectales son mutuamente excluyentes con las que afectan al K-RAS.

Un marcador cuyo conocimiento y rápida traslación a clínica ha cambiado fundamentalmente el marco general del tratamiento del cáncer de mama ha sido el receptor del factor de desarrollo epidérmico humano-2 (HER-2, *human epidermal growth factor receptor 2*). Actualmente se conoce su utilidad en otro tipo de tumores con capacidad de expresarlo, como algunos cánceres de pulmón. Considerando el cáncer de mama, no hay que olvidar la capacidad predictora para un tratamiento óptimo y como factor de riesgo de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona.

En algunas enfermedades hematológicas malignas se han identificado marcadores

como el CD20, el CD52, la O⁶-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT), el receptor del factor de desarrollo derivado de plaquetas (PDGFRA) y el KIT, que pueden ser orientativos de la respuesta farmacológica.

Asimismo, existen unos marcadores de líneas germinales que son predictores de toxicidad, entre los que cabe citar la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT), de la cual se ha llegado a demostrar⁵⁶ el ahorro económico que se deriva de su análisis para el empleo de tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina). Los efectos adversos con estos agentes son neutropenia, hepatotoxicidad, pancreatitis, náuseas y reacciones dermatológicas. Parece ser que el análisis de las variantes genéticas de TPMT ha mostrado su utilidad en términos de beneficios clínicos y ahorro económico en el caso del control de la neutropenia inducida por azatioprina.

Otros fármacos, como el irinotecán, dependen para su detoxificación de la isoforma UGT1A. En concreto, esta isoforma es la encargada de la glucuronización del metabolito activo y tóxico SN-38. Los pacientes homocigotos para los alelos *28 (aproximadamente el 10% de los caucásicos) y *6 (en torno al 15% de los asiáticos), o heterocigotos *6/*28, presentan un bajo aclaramiento de SN-38 y por ello un alto riesgo de toxicidad. Sin embargo, no existe una guía clínica óptima de ajuste posológico basada en estas mutaciones.

Un ejemplo conocido de marcador genético predictor de toxicidad es el del gen DPYD, que codifica para la enzima deshidropirimidin deshidrogenasa (DPD) en relación con el tratamiento con fluoropirimidinas, en especial con 5-fluorouracilo. La investigación sobre las variantes alélicas de este gen sigue aportando nueva información, aunque no se

ha dilucidado perfectamente cuál es el método más práctico para su uso clínico, si el genotipado o el fenotipado, éste último como medida de las pirimidinas endógenas deshidrouracilo y uracilo.

También se ha trabajado mucho sobre la utilidad del análisis genético de la isoforma CYP2D6 en el tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales⁵⁷. Los resultados hasta la fecha han fallado en demostrar claramente el beneficio de su implantación como prueba estándar, y entre las razones para ello se citan la necesidad de educar, entre otros, a los médicos que proveen los cuidados⁵⁸.

Además de este tipo de marcadores de eficacia y toxicidad, se han desarrollado comercialmente varios perfiles de expresión multigénica⁵⁹, como *Mamma Print* y *Oncotype Dx* para el cáncer de mama, y *ColoPrint* para el cáncer de colon, que facilitan el análisis de decisiones de tratamiento, la predicción del riesgo de recurrencia y la magnitud del beneficio de la quimioterapia adyuvante. Recientemente se ha publicado un análisis de coste-eficacia⁶⁰ del *Oncotype Dx*, que cuantifica la expresión de 21 genes en tejido de cáncer de mama, con un resultado positivo para la terapia adyuvante en mujeres de riesgo alto e intermedio, pero dudoso en aquellas con riesgo intermedio según *Oncotype Dx* y bajo riesgo según la herramienta diagnóstica *Adyuvant! Online*.

Junto a lo antes expuesto, no hay que olvidar el papel de los microRNA en la respuesta al cáncer⁶¹. Los microRNA son moléculas sencillas, de una sola cadena, endógenas, que

desempeñan un papel muy importante en diversos procesos celulares. Actúan como reguladores negativos de la expresión génica postranscripcional. La evidencia investigacional demuestra que los microRNA están implicados en el fenotipo quimiorresistente de las células tumorales, y su perfil de expresión se correlaciona con la evolución de la resistencia a los citostáticos. Éste es un campo emergente en la investigación del cáncer, que puede ayudar a la comprensión de los mecanismos que subyacen tanto en la génesis de los tumores como en su respuesta a los tratamientos.

No parece conveniente finalizar este apartado sin advertir sobre la presión comercial para el empleo de las pruebas genéticas en todas las patologías tratadas en esta monografía, pero resulta de especial interés en el cáncer. Cada vez con más frecuencia los pacientes consultan en Internet alternativas de tratamiento, así como la información sobre su enfermedad que se encuentra en distintas webs. No son pocos los casos en que presionan a sus médicos con la información adquirida, y en ésta cada vez se incluyen más datos farmacogenéticos. Sin embargo, son muchos los trabajos que advierten sobre la necesidad de aplicar sólo aquellas pruebas evaluadas en ensayos clínicos rigurosos, a ser posible independientes, y sobre el riesgo de emplear este tipo de pruebas comercializadas sin disponer previamente de los resultados de estudios que incluyan su poder discriminatorio y su capacidad real predictora^{61,62}. Por ello, resulta muy importante mantener una actitud profesional en este campo emergente en la atención clínica de los pacientes.

Medicina personalizada en neurología

No hace mucho tiempo se publicó una excelente revisión sobre la farmacogenómica en neurología⁶³. Aunque varios de los temas pueden tratarse con mayor profundidad, la limitación de esta monografía aconseja comentar este artículo.

Se han dedicado muchos recursos a la investigación de nuevos marcadores que permitan optimizar la farmacoterapia en enfermedades neurológicas, pero por ahora no se ha conseguido una amplia traslación a la clínica práctica, posiblemente, entre otros motivos, por la naturaleza poligénica de algunas de las enfermedades y de la respuesta a algunos de los fármacos empleados en su tratamiento, en especial los inmunofármacos como el interferón beta en la esclerosis múltiple.

Principalmente, las enfermedades en que se ha enfatizado la investigación son la esclerosis múltiple, las enfermedades neurodegenerativas

como el Alzheimer y el Parkinson, la epilepsia y los trastornos neurovasculares.

En la esclerosis múltiple, posiblemente el fármaco más investigado respecto a la búsqueda de marcadores de respuesta es el interferón beta, fundamentalmente porque un alto porcentaje de los pacientes no responden al tratamiento y los criterios de respuesta sólo son discernibles tras 1 a 2 años de seguimiento, con lo cual se consumen importantes recursos económicos sin beneficio alguno. Los resultados de varios estudios amplios del genoma han mostrado una asociación génica, al señalar que la respuesta al interferón beta es de naturaleza compleja y poligénica, por lo que son necesarios nuevos estudios diseñados a partir de las conclusiones de los estudios mencionados⁶⁴.

Respecto al acetato de glatiramero, la dificultad para la consecución de marcadores

es aún mayor que para el interferón beta, ya que su acción no implica la unión a un receptor específico. Se han propuesto varias dianas (HLA-DRB1*1501, el receptor β y la catepsina S), pero todavía no hay resultados firmes. También se han realizado estudios sobre la asociación entre los transportadores ABCB1 y ABCB2 con la respuesta a la mitoxantrona, pero tampoco se han obtenido conclusiones claras. En el caso de la azatioprina, ya se ha comentado en el apartado anterior la utilidad de las pruebas genéticas de la TPMT.

En cuanto a las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson, conviene comentar que los resultados sobre la asociación del alelo APOE e4 y el riesgo de desarrollo de esta enfermedad y de su respuesta al tratamiento no siempre han sido coincidentes, y existe una amplia controversia. El genotipado de este alelo se ha incluido en nuevos ensayos clínicos dirigidos a analizar la respuesta al tratamiento en pacientes portadores y no portadores de este alelo.

En la enfermedad de Parkinson, la mayor parte de los estudios se han centrado en los receptores de dopamina (principalmente DRD2 y DRD3), en los transportadores de dopamina DAT y en la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) que interviene en el metabolismo de la dopamina, pero al igual que en otras enfermedades neurológicas tampoco se han alcanzado conclusiones fiables que permitan su traslado a la práctica clínica.

En el campo de la epilepsia, numerosos trabajos se han centrado en el estudio de marcadores genéticos que pudieran orientar sobre la resistencia a los fármacos, y también en el control de las reacciones adversas. Existen kits comerciales, que se venden en *drugstores* en Estados Unidos, para conocer la predisposición a presentar una reacción tipo Stevens-Johnson asociada al empleo de carbamacepina. El test se basa en la asociación entre el alelo HLA-B*1502 y la probabilidad de desarrollar este síndrome. Su utilidad parece clara en la población asiática, pero no en las restantes etnias. Estas pruebas también se ofertan en los hospitales.

En cuanto a los trastornos neurovasculares, gran parte de la investigación farmacogenética se ha centrado en la optimización del tratamiento con warfarina en la prevención de ictus, y para ello se han estudiado tanto la diana de acción del anticoagulante (VKORC1) como la enzima encargada de su metabolismo (CYP2C9). Esto ha permitido un avance importante, pero no ha sustituido la prueba habitual del INR, pues aunque se analizan conjuntamente ambas dianas hay un importante porcentaje de pacientes en quienes el test genético no se reproduce fenotípicamente. Hacen falta nuevos trabajos que permitan conocer las vías óptimas de incorporación de estas pruebas genéticas en el control de la anticoagulación con warfarina, y un análisis de coste-efectividad.

Medicina personalizada en psiquiatría

Hasta no hace mucho tiempo, el limitado número de pacientes incluidos en los estudios farmacogenómicos en psiquiatría ha limitado la validez de los resultados. Sin embargo, los GWAS (p. ej., START*D, CATIE o STEP*BD) han permitido identificar algunos prometedores marcadores, como el SLC6A4, la FKBP5, el gen HTR2A que codifica para el receptor 2A de serotonina, y el ABCB1 que codifica para la glucoproteína P⁶⁵.

Se sabe que cada una de las amplias categorías de diagnóstico clásicas puede subdividirse según las características en el patrón de respuesta a un fármaco, y así se habla de “trastorno de conducta respondedor al litio” o de “trastorno psicótico respondedor a la clozapina”.

Los avances experimentados han permitido comprender la naturaleza poligénica de muchos de los trastornos psiquiátricos, como el

autismo, entendiendo que en distintos pacientes pueden estar implicadas etiologías moleculares diferentes, lo que obviamente limita la respuesta a un único tratamiento común. Ello ha abierto un inmenso horizonte para el estudio de nuevas dianas moleculares que impulsará el desarrollo de nuevos fármacos.

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica compleja caracterizada por anormalidades perceptivas, que incluyen alucinaciones o falsas ilusiones, desorganización conceptual, fallo cognitivo y con frecuencia, además, síntomas negativos como alogia, incapacidad para tomar decisiones, etc. Los pacientes esquizofrénicos presentan una morbilidad y una mortalidad superiores a las de la población normal. Esta enfermedad presenta un componente genético relevante, con un condicionante hereditario del 80%, aproximadamente.

Los antipsicóticos tradicionales, como el haloperidol y la clorpromazina, paliar algunos de los síntomas, pero no curan la enfermedad y además presentan importantes efectos adversos, como reacciones agudas dísticas y pseudoparkinsonismo, o también la discinesia tardía que se desarrolla tras un prolongado tratamiento y que en general es irreversible.

Afortunadamente, a finales de la década de 1980 se introdujo la clozapina, que mostró beneficios estadísticamente significativos en estos pacientes en comparación con los antipsicóticos clásicos, pero su perfil de toxicidad, fundamentalmente hematológica, limitó su empleo al poco de empezar su andadura clínica. Sin embargo, su aparición impulsó el desarrollo de nuevos fármacos que buscaban una vía similar de acción, y así se incorporaron la risperidona, la olanzapina, la quetiapina y la ziprasidona. Por desgracia, ninguno de ellos ha logrado solucionar el tratamiento antipsicótico. Por ello, resulta prometedora la nueva vía de investigación genómica, de la que ya se empiezan a obtener frutos.

El grupo de Arranz⁶⁶ publicó en 2000 un trabajo en *Lancet* sobre la posibilidad de predecir la respuesta a la clozapina mediante pruebas genéticas. Informaron de que la combinación de seis polimorfismos (5-HT2A 102-T/C e His452Tyr; 5-HT2C -330-GT/-244-CT y Cys23Ser. 5-HTTLPR y H¹ -1018-G/A) en los genes relacionados con los receptores de los neurotransmisores podía explicar con éxito un 76,7% de la respuesta satisfactoria a la clozapina, con una sensibilidad del 95%. Encontraron que la posesión de dos genotipos T102/- e His452/His452 en el receptor 5-HT2A se asociaba, aproximadamente en un 80% de los pacientes, con una buena respuesta a la clozapina. Por ello propusie-

ron incluir las pruebas genéticas en el marco clínico para individualizar el tratamiento psiquiátrico. Ahora bien, tal como Schumacher *et al.*⁶⁷ argumentaron meses más tarde también en *Lancet*, antes de la incorporación a la clínica de las pruebas genéticas sugeridas por Arranz deberían realizarse estudios independientes para replicar los resultados. Estos autores realizan tales reflexiones desde el conocimiento de que algunos estudios realizados por ellos, similares en su planteamiento a los de Arranz, mostraron resultados dispares.

Otra aplicación de la farmacogenética a la esquizofrenia ha sido para intentar explicar y controlar los efectos adversos derivados del tratamiento. Algunos trabajos han relacionado los polimorfismos de los genes de los receptores de la dopamina con la discinesia tardía, y así se han identificado como marcadores prometedores el polimorfismo Ser9G1 y del receptor D3 de la dopamina, los polimorfismos de la isoforma CYP2D6 y un polimorfismo intrónico del gen CYP1A2⁶⁸. Se ha trabajado mucho también sobre la agranulocitosis inducida por la clozapina, razón de su poco empleo en clínica. Sin embargo, se requiere una mayor investigación dada la baja incidencia de este efecto, y por tanto la necesidad de reclutar un gran número de pacientes, aunque los investigadores indican que la importante asociación que parece existir entre los alelos HLA y la agranulocitosis puede acortar los estudios.

Un tema que preocupa a los pacientes que reciben tratamiento antipsicótico es la ganancia de peso inducida por la medicación, que puede llevar al desarrollo del síndrome metabólico que se observa en los esquizofrénicos. Algunos estudios⁶⁹ han encontrado cierta asociación entre el gen del receptor de

la melanocortina-4 (MC4R) y la obesidad en esta población, pero los resultados no han sido concluyentes.

Otros trabajos⁷⁰ han analizado la asociación entre los polimorfismos del gen HTR2C y el síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos, y confirman la relación previamente observada entre el polimorfismo HTR2C rs1414334 y el síndrome metabólico.

En el contexto clínico, resulta interesante el trabajo de Fleeman *et al.*⁷¹, que analiza sistemáticamente los estudios realizados buscando la utilidad de las pruebas genéticas de algunas isoformas del CYP450, en especial CYP2D6 y CYP1A2, en la prescripción de los antipsicóticos, aunque los autores concluyen, como es habitual en este campo, que se requieren más estudios para mejorar la evidencia existente y que los datos muestren utilidad clínica.

Aunque en este apartado se ha tratado casi exclusivamente la esquizofrenia, existen también muchos trabajos que analizan la farmacogenética en la depresión^{72,73}, y como muestra resulta interesante el análisis que

Ji *et al.*⁷⁴ realizaron sobre los polimorfismos de la catecol-O-metil transferasa (COMT) y la respuesta a los inhibidores de la recaptación de serotonina. Estos autores encuentran, y además validan sus datos en un estudio de replicación, que el polimorfismo rs13306278 de la zona distal promotora del gen que codifica para la COMT puede influir en los fenotipos de respuesta a los inhibidores de la recaptación de serotonina.

Como puede observarse, los estudios farmacogenómicos están abriendo una importante vía en la búsqueda de tratamientos óptimos y en la consecución de respuestas positivas y mantenidas en el campo de la psiquiatría, que hasta no hace mucho era un ámbito bastante estancado. Esperemos que el camino abierto persista y se intensifique. Como ya se ha comentado en anteriores apartados, hay que actuar con profesionalidad y exigir la validación de los estudios farmacogenómicos antes de implantar los resultados en clínica, ya que lamentablemente se han comercializado pruebas genéticas con una evidencia no clara y se promueve su empleo en los hospitales. Utilizar "lo último" no significa emplear lo mejor.

Bibliografía

1. Condren ME, Bradshaw MD. Ivacaftor: a novel gene-based therapeutic approach for cystic fibrosis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18(1):8-13.
2. Motulsky AG. The genetics of abnormal drug responses. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;123:167-77.
3. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, *et al.* Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):414-7.
4. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93(4):324-5.
5. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):387-91.
6. Flechtner I, de Lonlay P, Polak M. Diabetes and hypoglycaemia in young children and mutations in the Kir 6.2 subunit of the potassium channel: therapeutic consequences. *Diabetes Metab.* 2006;32(6):569-80.
7. Aslibekyan S, Brown EE, Reynolds RJ, Redden DT, Morgan S, Baggott JE, *et al.* Genetic variants associated with methotrexate efficacy and toxicity in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Pharmacogenomics J.* 2013 Apr 2. doi: 10.1038/tpj.2013.11. [Epub ahead of print]
8. Davila L, Ranganathan P. Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):537-50.
9. Lee YH, Song GG. Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2010;30(2):101-8.
10. Wessels JA, van der Kooij SM, le Cessie S, Kievit W, Barerra P, Allaart CF, *et al.* A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1765-75.
11. Fransen J, Kooloos WM, Wessels JA, Huizinga TW, Guchelaar HJ, van Riel PL, *et al.* Clinical pharmacogenetic model to predict response of MTX monotherapy in patients with established rheumatoid arthritis after DMARD failure. *Pharmacogenomics.* 2012;13(9):1087-94.
12. Kooloos WM, Wessels JA, van der Kooij SM, Allaart CF, Huizinga TW, Guchelaar HJ. Optimization of the clinical pharmacogenetic model to predict methotrexate treatment response: the influence of the number of haplotypes of MTHFR 1298A-677C alleles on probability to respond. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1371.
13. Emery P, Dorner T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological mar-

- kers of response. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2063-70.
14. Ingegnoli F, Favalli EG, Meroni PL. Does polymorphism of genes coding for pro-inflammatory mediators predict the clinical response to TNF alpha blocking agents? A review analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011;10(8):460-3.
 15. Prajapati R, Plant D, Barton A. Genetic and genomic predictors of anti-TNF response. *Pharmacogenomics*. 2011;12(11):1571-85.
 16. Mourao AF, Caetano-Lopes J, Costa P, Canhao H, Santos MJ, Pinto P, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha -308 genotypes influence inflammatory activity and TNF-alpha serum concentrations in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):837-42.
 17. Oregón-Romero E, Vázquez-Del Mercado M, Ruiz-Quezada SL, Navarro-Hernández RE, Rangel-Villalobos H, Martínez-Bonilla G, *et al*. Tumor necrosis factor alpha-308 and -238 polymorphisms in rheumatoid arthritis. Association with messenger RNA expression and sTNF-alpha. *J Investig Med*. 2008;56(7):937-43.
 18. Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, Padyukov L, van der Helm-van Mil AH, Nititham J, *et al*. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):1849-61.
 19. Acosta-Colman I, Palau N, Tornero J, Fernández-Nebro A, Blanco F, González-Álvaro I, *et al*. GWAS replication study confirms the association of PDE3A-SLCO1C1 with anti-TNF therapy response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2013;14(7):727-34.
 20. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, *et al*. Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003394.
 21. Abboudi H, Macphee IA. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012;5:63-72.
 22. Thervet E, Lloriot MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, *et al*. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(6):721-6.
 23. Hesselink DA, van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Zeier M, *et al*. CYP3A5 genotype is not associated with a higher risk of acute rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(4):339-48.
 24. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, *et al*. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27(4):383-91.
 25. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, *et al*. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009;31(2):139-52.
 26. de Jonge H, Metalidis C, Naesens M, Lambrechts D, Kuypers DR. The P450 oxidoreductase *28 SNP is associated with low initial tacrolimus exposure and increased dose requirements in CYP3A5-expressing renal recipients. *Pharmacogenomics*. 2011;12(9):1281-91.
 27. Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, Haufroid V, van der Heiden IP, van Gelder T, *et al*. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Clin Chem*. 2011;57(11):1574-83.
 28. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, *et al*. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568-79.
 29. Martin MA, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, Haas DW, Kroetz DL. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):734-8.
 30. Seibert C, Ying W, Gavrilov S, Tsamis F, Kuhmann SE, Palani A, *et al*. Interaction of small molecule inhibitors of HIV-1 entry with CCR5. *Virology*. 2006;349(1):41-54.
 31. Moore JP, Kuritzkes DR. A pièce de resistance: how HIV-1 escapes small molecule CCR5 inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(2):118-24.
 32. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, *et al*. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.
 33. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Wellman M, Abate ML, *et al*. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41(10):1100-4.
 34. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsura K, Sakamoto N, *et al*. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105-9.
 35. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, *et al*. Genetic variation in IL28B and

- spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798-801.
36. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, *et al*. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1230-7.
 37. Anderson PL, Lamba J, Aquilante CL, Schuetz E, Fletcher CV. Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(4):441-9.
 38. Rodríguez-Novoa S, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Pardo G, Jiménez-Nacher I, González-Lahoz J, *et al*. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS*. 2007;21(1):41-6.
 39. Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, *et al*. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):e108-16.
 40. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, *et al*. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360(8):753-64.
 41. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23.
 42. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, Maxwell WD, McLeod HL, Voora D, *et al*. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(1):112-7.
 43. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(4):625-9.
 44. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, *et al*. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-99.
 45. Liu C, Batliwalla F, Li W, Lee A, Roubenoff R, Beckman E, *et al*. Genome-wide association scan identifies candidate polymorphisms associated with differential response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2008;14(9-10):575-81.
 46. Sehart D, Meineke I, Tzvetkov M, Gulpepe S, Brockmoller J. Carvedilol pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to CYP2D6 and ADRB pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):783-95.
 47. Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M, Corren J, Meyers DA, Yancey SW, *et al*. Beta2-receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):676-87.
 48. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, *et al*. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;374(9703):1754-64.
 49. Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. *Pain*. 2006;121(1-2):1-5.
 50. Lötsch J, Stuck B, Hummel T. The human mu-opioid receptor gene polymorphism 118A>G decreased cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav Neurosci*. 2006;120(6):1218-24.
 51. Stamer UM, Stüber F. Genetic factors in pain and its treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20(5):478-84.
 52. Oertel BG, Schmidt R, Schneider A, Geisslinger G, Lötsch J. The mu-opioid receptor gene polymorphism 118A>G depletes alfentanil-induced analgesia and protects against respiratory depression in homozygous carriers. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(9):625-36.
 53. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, *et al*. Val158Met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299(5610):1240-3.
 54. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, *et al*. GTP cyclohidrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med*. 2006;12(11):1269-77.
 55. Kircheheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, *et al*. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(4):257-65.
 56. Compagni A, Bartoli S, Buehrlen B, Fattore G, Ibarreta D, de Mesa EG. Avoiding adverse drug reactions by pharmacogenetic testing: a systematic review of the economic evidence in the case of TPMT and AZA-induced side effects. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(3):294-302.
 57. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, *et al*. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009;302(13):1429-36.

58. Peppercorn J, Hamilton E, Marcom PK, Beskow L, Lyman GH. Pharmacogenetic testing in the face of unclear clinical efficacy. Lessons from cytochrome P450 2D6 for tamoxifen. *Cancer*. 2013 Jul 24. doi: 10.1002/cncr.28263. [Epub ahead of print].
59. Peng Soh TI, Peng Yong W, Innocenti F. Recent progress and clinical importance on pharmacogenetics in cancer therapy. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(10):1621-32.
60. Paulden M, Franek J, Bedard PL, Trudeau M, Krahn M. Cost-effectiveness of the 21-gene assay for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. *Value Health*. 2013;16(5):729-39.
61. Frampton AE, Krell J, Giovannetti E, Jiao LR, Stebbing J. Role of miRNAs in the response to anticancer therapy. *Pharmacogenomics*. 2012;13(15):1663-6.
62. No authors listed. Pharmacogenetics and personalized medicine: maintain a critical approach. *Prescrire Int*. 2013;22(139):161-3.
63. So D, Joly Y. Commercial opportunities and ethical pitfalls in personalized medicine: a myriad of reasons to revisit the Myriad Genetics saga. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2013;11(2):98-109.
64. Chan A, Pirmohamed M, Comabella M. Pharmacogenomics in neurology: current state and future steps. *Ann Neurol*. 2011;70(5):684-97.
65. McMahon FJ, Insel TR. Pharmacogenomics and personalized medicine in neuropsychiatry. *Neuron*. 2012;74(5):773-6.
66. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet*. 2000;355(9215):1615-6.
67. Schumacher JS, Schulze TG, Wienker TF, Rietschel M, Nöthen MM. Pharmacogenetics of clozapine response. *Lancet*. 2000;356(9228):506-7.
68. Malhotra AK. Pharmacogenomics and schizophrenia: clinical implications. *Pharmacogenomics J*. 2001;1(2):109-14.
69. Chowdhury NI, Tiwari AK, Souza RP, Zai CC, Shaikh SA, Chen S, et al. Genetic association study between antipsychotic-induced weight gain and the melanocortin-4 receptor gene. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(3):272-9.
70. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, Wilffert B, Cohen D, Al Hadithy AF, et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(1):62-7.
71. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adult with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(1):1-14.
72. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;15(5):473-500.
73. Serretti A, Artioli P. The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics J*. 2004;9(5):442-73.
74. Ji Y, Biernacka J, Snyder K, Drews M, Pellemounter LL, Colby C, et al. Catechol-O-methyltransferase pharmacogenomics and selective serotonin reuptake inhibitor response. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(1):78-85.