

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**“ACTUALIZACIÓN DE LA
ONCOFARMACOGENÓMICA Y
ONCOFARMACOGENÉTICA EN LA PRÁCTICA
CLÍNICA”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA
EN FARMACIA**

María Laura Elizondo Varela

Tutor:

Dr. Luis Diego Brenes Vargas

Lector:

Dra. Erika Gatgens Rojas

San José, Costa Rica

Tabla de contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	18
Planteamiento del problema	20
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
Justificación.....	24
Antecedentes.....	30
Internacionales	31
Nacionales.....	36
Proyecciones	37
CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIAS	38
La célula	38
Fases del ciclo celular	38
Control genético	42
Estructura y función del ADN	43
Genes a proteínas.....	45
Cáncer	48
Diferencia entre neoplasia maligna y benigna	49
Las células cancerosas	49
Proliferación celular.....	52
Mutaciones.....	53
Apoptosis	55

	13
Metástasis	56
Bases genéticas	57
Profilaxis	66
Diagnóstico	66
Manifestaciones clínicas	67
Estadificación	69
Tipos de cáncer	69
Tratamiento del cáncer	80
Farmacogenómica.....	86
Farmacogenética	89
Farmacoetnicidad.....	91
Metabolizadores.....	93
Medicina personalizada	95
Oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética.....	97
Biomarcadores tumorales	98
Cáncer de pulmón	103
Cáncer de mama	103
Leucemia linfocítica aguda	104
Farmacogenómica y farmacogenética a nivel socioeconómico	105
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	110
Enfoque y diseño	110
Fuentes de información	110

	14
Proceso para la recolección de datos	111
Fase I. Información general	111
Fase II. Estudios clínicos	111
Fase III. Agrupamiento de artículos	112
Fase IV. Análisis de los resultados	113
Criterios de inclusión y exclusión	113
Categorías de análisis	114
Procedimiento y recolección	115
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	116
Ventajas de la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética	116
Cáncer de pulmón	126
Cáncer de mama	128
Leucemia linfoblástica aguda	131
Desventajas de la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética	134
Perspectivas de la oncofarmacogenética y oncofarmacogenómica en Costa Rica	138
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	145
REFERENCIAS	149

Figuras

Figura 1. Proceso de transcripción	39
Figura 2. Proceso de traducción	40
Figura 3. GST p53	49
Figura 4. pRB1	54
Figura 5. Incidencia del cáncer de pulmón y bronquios	59
Figura 6. Incidencia de cáncer de mama	63
Figura 7. Incidencia de leucemia.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AFP: alfa-proteína.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

ARN: ácido ribonucleico.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

ARNr: ácido ribonucleico ribosomal.

ACTH: hormona adrenocorticotrópica.

BaP: benzopireno.

BRCA: *Breast Cancer*.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

CEIBA Consortium: Consorcio Europeo e Iberoamericano de Farmacogenética de Poblaciones.

COX: ciclooxigenasa.

CYP: citocromo P.

EGFR/HER: receptor del factor del crecimiento epidermal.

GSH: glutatión.

GSTM1: glutatión transferasa M1.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos.

HCG: gonadotropina coriónica humana.

HDA: hormona antidiurética.

LLA: leucemia linfocítica aguda.

MESTIFAR: farmacogenética de mestizos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PSA: antígeno específico de la próstata.

PTH: hormona paratiroidea.

RIBEF: Red Ibero-Americana de Farmacogenética.

RTKs: receptor de la tirosina quinasa.

SNC: sistema nervioso central.

SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

La farmacogenética, como lo describe Friedrich Vogel, “es el estudio del rol de la genética en respuesta a la droga”, es decir, de los distintos aspectos que influyen en la respuesta a un fármaco por la variación alélica de los genes que van a actuar en el metabolismo, eficacia, efectos adversos y toxicidad de la droga en uso (Roblejo, 2011, p. 2); en otras palabras, la farmacogenética identifica las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a un principio activo (Gutiérrez, 2004, párr. 1).

Por otro lado, la farmacogenómica se orienta al estudio de los genes relevantes y cómo estos manifiestan variaciones y producen interacciones en el fenotipo de cada persona, afectando su respuesta a medicamentos (Gargiulo y Radakoff, 2010, párr. 1). El objetivo de la farmacogenómica es determinar las variantes del genoma y cómo influyen en los efectos del medicamento, tanto en alteraciones farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo, eliminación) como farmacodinámicas, dado a lo anterior, es importante conocer que las mutaciones genéticas interindividuales están asociadas con una enfermedad, como el cáncer, por lo que son de gran utilidad como factor pronóstico o de riesgo, además para conocer si la mutación es hereditaria para algún tipo de cáncer.

En consecuencia, se intenta reducir el riesgo de reacciones adversas, mejorando la probabilidad de tener resultados positivos, por lo que disminuyen los costos de atención médica por hospitalizaciones y visitas ambulatorias a pacientes que presentan reacciones adversas a los medicamentos o en quienes la terapia utilizada -cumpliendo con la dosis y los tiempos indicados- no provoca un efecto beneficioso (Genetic Alliance, 2009, párr. 2).

La investigación de enfermedades específicas y la respuesta a los fármacos se realiza desde hace varias décadas, por ejemplo, en enfermedades cardiovasculares se encuentra el caso de la warfarina, que es prescrita por vía oral como anticoagulante, sin embargo en algunos pacientes pueden ocurrir respuestas adversas graves como hemorragias y coagulación indeseada, llevándolo en muchas ocasiones a ser internado en emergencias.

En relación con el ejemplo anterior, gracias a los estudios farmacogenómicos se identifican tres enzimas: CYP2C9, VKORC1 y CYP4F2 que influyen en la dosis final de warfarina necesaria para que la anticoagulación sea eficaz. Dado estos casos, en el 2010 la FDA revisa la etiqueta del fármaco y, desde entonces, los genotipos de los pacientes se deben tomar en cuenta para poder prescribir este medicamento (Zhang, Zhang, Ling y Jia, 2015, pp. 51 y 52).

Comprender la interacción entre la farmacogenómica, la diversidad étnica y la respuesta a las drogas posibilita descubrir, validar e implementar en los ensayos clínicos -por medio del ADN- estudios étnicos. Por lo tanto, la farmacoetnicidad es un factor relevante en la farmacogenómica y en la farmacogenética, al considerarse las distintas etnias al momento de utilizar un medicamento en una determinada región para poder brindarle al paciente un tratamiento seguro, ya que no todos los tipos de razas responden por igual a una droga.

A nivel oncológico, el tratamiento del cáncer se logra por medio de la implementación de la quimioterapia, sin embargo, hay una alta resistencia a muchos agentes quimioterapéuticos y toxicidad, por lo que se le da gran importancia a los nuevos avances en esta área, que le garanticen al paciente la seguridad de utilizar una terapia apta según sus variaciones genéticas.

Planteamiento del problema

En el 2015 la Sociedad Americana del Cáncer explica que el cáncer “es un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado y la propagación de células anormales. Si esta propagación no se controla puede causar la muerte” (p. 2). Por consiguiente, es una enfermedad genética, en donde algunas células del cuerpo se dividen y dispersan por los demás tejidos. En muchas ocasiones se pueden formar tumores y expandir por medio del sistema circulatorio y el tejido linfático, originando nuevos tumores en otras partes del cuerpo. Cada persona posee una combinación única de genes, pero los tumores tienen más cambios genéticos y más rápidos que las células sanas.

El cáncer es causante de las principales muertes en el mundo, así lo respalda la Organización Mundial de la Salud -OMS- (2017) al mencionar que en el 2012 se registran alrededor de 14 millones de nuevos casos a nivel mundial y en el 2015 se producen 8,8 millones de defunciones. Aproximadamente cada 6 defunciones en el mundo se deben a esta enfermedad; aunque se hacen campañas de diagnóstico temprano, esta se disemina rápidamente.

Existen ciertos factores de riesgo que provocan un aumento en el desarrollo del cáncer (OMS, 2017). El consumo de tabaco es el factor más significativo y genera aproximadamente el 22 % de las muertes por cáncer a nivel mundial (párr. 39). Si a este factor se le atribuye la mala alimentación, el sedentarismo, las bebidas alcohólicas, las enfermedades no transmisibles, las enfermedades transmisibles y además la predisposición genética, se incrementa más rápidamente la enfermedad oncológica.

Desde la antigüedad, las enfermedades se tratan de manera homogénea, es decir, en toda una población se utiliza un mismo fármaco para un padecimiento o enfermedad específica, al creerse que si el medicamento funciona en una persona, también lo hace en los demás.

Con el paso del tiempo se descubre que no todas las personas responden igual –ya sea positiva o negativamente- a una terapia, incluso a una misma dosis. También se observa que las diferencias étnicas hacen que la respuesta farmacológica varíe entre la población mundial. A nivel oncológico, no todos los pacientes experimentan las mismas consecuencias ante una terapia, se estima que menos del 50 % de la población tiene un resultado favorable.

La respuesta farmacológica de cada persona depende de factores ambientales y genéticos. Si hay algún cambio en un gen que codifica a la proteína implicada en la ruta metabólica o respuesta del fármaco, la acción farmacológica no va a ser la esperada en el paciente.

Al tener alguna alteración genómica, los procesos de farmacodinamia (efecto de la droga en el organismo) y farmacocinética son afectados, como lo son la absorción, distribución, metabolismo y excreción. La velocidad y excreción de un fármaco dependen del estado de los genes implicados en las proteínas encargadas del metabolismo del fármaco.

Las mutaciones en los genes encargados de la respuesta del fármaco pueden provocar desde una rápida acción farmacológica hasta un lento metabolismo del fármaco, generando que se queden sustancias tóxicas en el organismo. Asimismo se observa que algunos pacientes fallecen porque entre su tratamiento para una enfermedad, toman un profármaco, por lo cual surge una mutación no conocida por el médico, en donde la proteína no convierte el profármaco en fármaco, por lo cual no sucede ninguna acción farmacológica, ya que para que un

medicamento que es profármaco ejerza su efecto, necesita ser convertido en el organismo a un fármaco.

Las mutaciones son aquellas que producen una alteración en la secuencia del ADN, estas pueden ser germinales, o sea, que se desarrollan en todas las células del cuerpo por lo que es más sencillo realizar una prueba genética o, como en el caso de algunos tipos de cáncer, solo por medio de biopsia se puede hacer el test genético. Las mutaciones pueden aparecer en cualquier parte del genoma, ocasionando una alteración en la función de las proteínas que tienen acción en un fármaco.

Si no se cuenta con estudios genómicos, es posible la aparición de más efectos adversos, provocando resultados desfavorables en la población y aumentando los costos a nivel de salud, al ser necesario un presupuesto para más hospitalizaciones por pacientes que sufren intoxicaciones medicamentosas y al disminuir la calidad de vida del paciente.

El cáncer es genético, pues se alteran los genes ya sea porque se tiene predisposición al tumor al heredarse el gen alterado o porque a lo largo de la vida se alteran los genes. A nivel mundial, el cáncer de pulmón y de mama son las causas de muerte más frecuentes en la población adulta, mientras que en los niños el tipo de cáncer que se da comúnmente es la leucemia linfocítica aguda.

Cada individuo presenta polimorfismos genéticos, es decir, las variantes naturales en el genoma. Como se expuso, estas diferencias hacen que no todos los fármacos funcionen de la misma manera en todos los pacientes, de modo similar ocurre con los tratamientos oncológicos.

La gran mayoría de terapias disponibles para el tratamiento del cáncer conlleva una serie de efectos adversos, en donde muchas veces aparte de inducir a la apoptosis (muerte celular) de

las células tumorales, también se dañan las células sanas, sin eliminar en muchas ocasiones las células malignas.

Lo anterior provoca altos gastos en servicios de salud y compromete aún más la salud del paciente, debido a que algunos experimentan mutaciones en los codones que son los encargados de metabolizar el fármaco antineoplásico, por lo tanto, si se le da al paciente que tiene esta mutación -desconocida por el personal de salud-, este va a seguir con el tumor, produciéndose una posible metástasis porque no hay ninguna acción farmacológica y, además, puede manifestar toxicidad.

Por consiguiente, se realiza una investigación por medio de la revisión bibliográfica, al consultarse artículos científicos debidamente seleccionados; además se cuenta con la ayuda de diversas instituciones relacionadas con el avance científico continuo en oncología tanto a nivel farmacogenético como farmacogenómico, para así contestar la pregunta básica que formula esta investigación: ¿Cuáles son las actualizaciones de la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética en la práctica clínica?

Objetivo general

Analizar las actualizaciones de la oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética en la práctica clínica.

Objetivos específicos

Identificar las ventajas que posee la oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética con respecto al tratamiento oncológico.

Reconocer las desventajas que posee la oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética con respecto al tratamiento oncológico.

Describir las perspectivas de la oncofarmacogenética en Costa Rica.

Justificación

Ningún tratamiento se les puede prescribir por igual a todos los pacientes, ya que cada persona posee sus propias características genómicas; al respecto, desde 1950 se descubre que existe una respuesta genómica en relación con el fármaco. Hoy se encuentran diferencias genéticas en la población, teniendo como problema principal una variada respuesta al tratamiento. La llegada de nuevas tecnologías mejora el progreso de nuevos marcadores para el diagnóstico temprano de una enfermedad y así poder determinar el tratamiento más adecuado para el paciente (Cabaleiro, Prieto, Ochoa y Abad, 2013, p. 558).

Las diferencias del polimorfismo genético en enzimas metabolizadoras, transportadoras, receptores y otras dianas farmacológicas (Cabaleiro *et al.*, 2013, p. 558) sirven para explicar el porqué del fallo terapéutico en cierto porcentaje de la población y la toxicidad de medicamentos. La variedad interindividual que poseen los genes sobre la respuesta de fármacos crea la farmacogenómica, mientras que la farmacogenética estudia de manera más amplia el vínculo con el genoma humano.

La base de la farmacogenómica está constituida por el estudio del polimorfismo asociado con la alteración de la actividad, la expresión de la proteína encargada de metabolizar o transportar y la diana para la acción de la droga (Belloso y Radal, 2010, p. 265); ayudando al momento de seleccionar el fármaco y la dosis correcta para cada paciente, como por ejemplo, si se debe considerar que alguien no posee la enzima metabolizadora del fármaco, lo cual produce

efectos adversos y una elevada toxicidad. Por ende, el desarrollo de la medicina personalizada procura administrar el fármaco a una dosis adecuada al paciente.

La farmacogenómica estudia la expresión del gen relacionado con la enfermedad y su respuesta al fármaco. Mientras que la farmacogenética analiza las variaciones interindividuales en la secuencia del ADN asociada con la respuesta que vaya a tener el fármaco, reduciendo los costos en atención médica. De este modo, mejora la probabilidad de obtener resultados positivos y reduce el riesgo de reacciones adversas graves.

Desde que un medicamento entra en el organismo interacciona con distintas proteínas y enzimas que modifican al fármaco, algunas de ellas no pueden funcionar bien debido a alguna variante genética, provocando que el resultado no sea el esperado, pues la respuesta del fármaco involucra muchos procesos en el cuerpo que dependen del genoma de cada individuo.

La diferencia de la respuesta a los medicamentos se relaciona con la variación en el genoma de cada paciente, por lo que hacer pruebas genéticas a las proteínas ligadas con la respuesta al fármaco permite diseñar terapias individuales que tienen gran porcentaje de éxito. Así, el objetivo de la farmacogenómica es crear un medicamento para cada paciente, tomando en cuenta su respectiva patología, con el fin de que sea efectivo y no cause reacciones adversas al utilizar la dosis adecuada, de acuerdo con el genoma del paciente.

Según la Organización Mundial de la Salud (2017), “solamente en Estados Unidos los errores de medicación le provocan la muerte y daños de aproximadamente 1,3 millones de personas” (párr. 3), lo anterior sin considerar las muertes debidas a la falla terapéutica de algún medicamento.

Entre los análisis más frecuentes a nivel farmacogenético, están los polimorfismos de nucleótido único (*Single Nucleotide Polymorphism*) (SNP). Como mencionan Belloso y Radal (2010), “esta secuenciación ha logrado que se puede determinar más de 10 millones de SNPs, en donde solo una pequeña porción logra alguna diferencia en los fármacos” (p. 267). Esto ayuda a encontrar personas con características que las distinguen al momento de metabolizar fármacos. Por consiguiente, si algún paciente es deficiente de enzimas metabolizadoras y está en tratamiento con algún fármaco que es prodroga, debe tomar otra alternativa farmacológica.

En cualquier enfermedad se puede utilizar la farmacogenética y la farmacogenómica. Una de las formas para detectar enfermedades es por métodos moleculares. Entre las enfermedades se pueden citar el alzhéimer, diabetes *mellitus* II, párkinson, cáncer, entre otras. Conociendo cómo se desarrolla la enfermedad a nivel molecular, se obtienen mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento, brindándole al paciente la seguridad de que su enfermedad o padecimiento va a ser debidamente tratado, a una justa dosis y sin efectos adversos.

Las enzimas metabolizadoras también poseen diferencias genéticas, ellas son las encargadas de metabolizar el fármaco cuando este entra al organismo, por ende, son las responsables de dar respuesta a un medicamento. Se identifican cuatro manifestaciones visibles en función de la actividad metabolizadora de enzimas CYP2, las cuales son: un metabolizador extenso que es calificado como normal, el metabolizador intermedio que procesa fármacos un poco más lento, el metabolizador pobre no es capaz de procesar los fármacos y, por último, el metabolizador ultrarrápido que transforma fármacos muy rápidamente (Global Biotech Consulting Group, s.f.). Si se conoce qué tipo de metabolismo posee el paciente, esto ayuda a proporcionarle un mejor servicio de salud, porque se le da la dosis correspondiente a su metabolismo.

Asimismo ayuda a detectar tanto la enfermedad como el fármaco adecuado, además de entender si se tiene o no la enzima metabolizadora encargada de la transformación de un profármaco a fármaco, es decir necesitan metabolizarse por medio de la acción de las enzimas, las cuales dependen de la variabilidad genética para poder cumplir la acción farmacológica. Un ejemplo de esto es el clopidogrel, el cual es un antiagregante plaquetario que se utiliza en pacientes a quienes se les coloca un *stent* en el corazón o sufrieron un infarto agudo de miocardio.

El citocromo P450 en la enzima CYP2C19 cataliza la bioactivación del profármaco clopidogrel; por lo que si hay alguna modificación, como la pérdida de los alelos funcionales, no ocurre la formación de los metabolitos activos, produciendo una reducción en la inhibición de las plaquetas y, por ende, un mayor riesgo de que el paciente presente mayores riesgos cardiovasculares (Scott *et al.*, 2013, p. 317, traducción propia).

Los pacientes que tengan un tratamiento con clopidogrel como antiplaquetario y no posean el CYP2C19, no van a manifestar ningún efecto farmacológico, al no haberse metabolizado el fármaco, por lo cual se obtiene como resultado la formación de trombos; caso contrario sucede en aquellos pacientes que no experimenten ninguna modificación en el CYP2C19.

Es importante la realización de pruebas sobre la variación genética, ya que, por ejemplo, América es un continente con grandes diferencias étnicas debido a la constante migración de personas de países orientales, europeos y africanos a este continente, obteniéndose nuevas razas gracias a la combinación de ellas, lo cual genera una gran variabilidad en el genoma, pues no se mantiene hoy un alto porcentaje de poblaciones nativas de una región.

A nivel mundial se cuenta con muchos medicamentos, principalmente oncológicos, que son prescritos por medio de la solicitud de pruebas farmacogenómicas, para saber si va a ser efectivo o no el tratamiento farmacológico y así utilizar el dinero de sector de salud en otras áreas, al haber más seguridad y menos internamientos en hospitales por toxicidad.

Desde el 2007, la FDA reconoce la necesidad de la farmacogenómica y emite advertencias acerca de algunos medicamentos como el clopidogrel, el abacavir y la carbamazepina; asimismo, incorpora la dosificación guiada por genotipo en la etiqueta del clobazam y la warfarina e incluye información farmacogenómica en el etiquetado de más de 100 medicamentos (Owusu-Obeng *et al.*, 2014).

La relación costo-beneficio es relevante debido a que la farmacogenómica implica un costo adicional a un tratamiento convencional y no todos los pacientes tienen los recursos económicos para realizarse esta prueba, por lo que se debe asegurar que diferentes entidades como el Gobierno, la iniciativa privada, la población y la comunidad científica puedan colaborar, con el objetivo de que toda la población en general tenga la capacidad de utilizar medicamentos personalizados.

Se pretende motivar el incremento del uso de la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética en el tratamiento de pacientes oncológicos, con el propósito de brindar un servicio personalizado, evitando los graves efectos secundarios que posee el tratamiento oncológico tradicional y garantizando el éxito de la terapia.

En el país no hay estudios recientes acerca de la farmacogenómica, a pesar de ser importante conocer la variabilidad genética del paciente al cual se está tratando. Según Beloso y Radal (2010), la farmacogenómica ya es reconocida y recomendada tanto por sociedades

científicas como por agencias regulatorias y organismos de políticas sanitarias. Se puede garantizar que con el conocimiento genético se disminuye el tiempo de consumo de fármacos.

A nivel oncológico es fundamental determinar los factores que influyen en la adherencia del tratamiento -los cuales pueden ser por las interacciones medicamentosas para tratar el cáncer, o bien la genómica de tumores específicos- para conocer cuáles medicamentos tienen efecto. También se debe conocer el factor costo-efectividad, para brindarle una buena calidad de vida al paciente.

Vargas (2016) señala que en el año 2011 aumenta la incidencia de cáncer de piel en las mujeres que están en el rango de edad entre los 40 y 70 años, seguido por el cáncer de mama, cérvix, tiroides, gástrico, colon, pulmón y hepático; mientras que en los hombres la incidencia de cáncer es de igual manera el cáncer de piel, seguido del cáncer de próstata que es común en pacientes mayores a los 50 años, gástrico, colon y pulmón (p. 2).

Para un mejor tratamiento del cáncer, este debe basarse más en cada paciente y el tumor que posee, ya que así se evitan efectos adversos y toxicidad, debido a que el tratamiento es dirigido por medio de factores biológicos y moleculares al influir factores farmacocinéticos, farmacodinámicos y farmacogenéticos.

En el momento que se hace una biopsia del tumor, se analiza el comportamiento de las células del tumor (farmacogenómica) y de esta manera se estudia el efecto de las distintas drogas para ver las variaciones genéticas y evitar toxicidad, pero principalmente darle la dosis justa y efectiva y asegurar un buen metabolismo del fármaco (farmacogenética).

En cuanto al tratamiento utilizado para el cáncer, este depende de qué tan avanzado se encuentre la enfermedad, al poderse tratar en combinación con otras terapias, como por ejemplo

terapia dirigida, terapia con hormonas, cirugías, quimioterapia, radiación e inmunoterapia. En la gran mayoría de las ocasiones, estos tratamientos producen efectos secundarios que se desarrollan más en algunos pacientes que en otros.

El Instituto Nacional del Cáncer (2015) menciona que algunos de los efectos adversos pueden ser la anemia, alopecia, delirio, edema, diarrea o estreñimiento, vómitos, fatiga, problemas sexuales y de fecundación tanto en hombres como mujeres (párr. 3). Esto se debe a la poca selectividad de los medicamentos al provocarse la muerte de células cancerosas como sanas.

A nivel oncológico, es sustancial que los médicos realicen el estudio de los genes del tumor y del paciente para tener un tratamiento acertado. Esta área le corresponde a la farmacogenética y a la farmacogenómica, las cuales aplican tecnologías genómicas para descubrir y desarrollar medicamentos más seguros y eficaces según la genética del individuo.

Es relevante para la población costarricense el conocimiento de los nuevos alcances farmacéuticos, pues esta se beneficiaría al obtener un mejor tratamiento para enfermedades crónicas no transmisibles.

Por último, se evidencian resultados para futuras investigaciones en esta área, con el fin de que se pueda estudiar más en Costa Rica.

Antecedentes

Los siguientes antecedentes se obtienen de distintas universidades privadas y públicas del país donde se imparte la carrera de Farmacia, al haber la posibilidad de encontrar un trabajo de investigación similar al desarrollado, además se utilizan bases de datos (BINASSS, EBSCO, PUBMED, SCIELO) para buscar en revistas científicas, libros y publicaciones propuestas por

instituciones dedicadas a la investigación y avances de la farmacogenómica y farmacogenética a nivel oncológico, ubicándose 10 antecedentes internacionales y un antecedente nacional.

Internacionales

Gershon, Alliey-Rodríguez y Grennan (2014). *Ethical and public policy challenges for pharmacogenomics* (Repercusiones éticas y de política pública para la farmacogenómica). *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16 (4). Como objetivo, los autores pretenden anticipar la investigación sobre los desafíos éticos y política pública que significan el desarrollo y la aplicación pública de la farmacogenómica. Por medio de revisión bibliográfica, llegan a la conclusión de que a nivel ético y político no existen mayores problemas, al ser los estudios parecidos a otras pruebas médicas. Es necesario contar con resultados positivos a nivel ético y político, debido a que los estudios farmacogenómicos brindan un gran beneficio a la salud de los pacientes.

Weitzel, Elsey, Langae, Burkley, Nessler, Obeng *et al.* (2014). *Clinical Pharmacogenetics Implementations: Approaches, Successes, and Challenges* (Implementación de la farmacogenética clínica: enfoques, éxitos y retos). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, 166C (1). Se trata de un estudio del antiplaquetario clopidogrel y el genotipo CYP2C19 en pacientes con cateterismo cardíaco y una intervención percutánea cardíaca por medio de un método mixto. A modo de conclusión, señalan que los estudios clínicos de fármacos en la medicina genómica pueden ser de gran utilidad, ya que ayudan a evitar errores en la prescripción de un fármaco que puede ser dañino para el paciente.

Patel, Ursan, Zueger, Cavallari y Pickard. (2014). *Stakeholder View on Pharmacogenomic Testing* (Opiniones de las partes interesadas sobre las pruebas

farmacogeómicas). *Pharmacotherapy* 34, (2). Se realiza una revisión bibliográfica de 34 estudios de diferentes fuentes de información, como lo son: PubMed, International Pharmaceutical Abstract, Cumulative Index to Nursing and Health Literature y Embase, que cumplieran con los criterios especificados, teniendo como objetivo identificar varios puntos de vista con respecto a la implementación de la prueba PG. Los autores concluyen la falta de conocimiento, pero sí se cuenta con apoyo tecnológico. Es necesario que se llene esa carencia de conocimiento acerca de la prueba de PG por todos los profesionales de salud, al ser de gran relevancia clínica.

Robert, Le Morvan, Giovannetti y Peters. (2014). *On the use of pharmacogenetics in cancer treatment and clinical trials* (Sobre el uso de la farmacogenética en el tratamiento del cáncer y ensayos clínicos). *European Journal of Cancer*, 50 (15). Los autores plantean como objetivo brindarles conocimientos básicos a los oncólogos acerca de la farmacogenética y el uso potencial de los polimorfismos genéticos como biomarcadores predictivos en la investigación clínica; además de proporcionarles a los biólogos moleculares recomendaciones acerca de cómo publicar los resultados cuando desarrollan estudios farmacogenéticos en los ensayos clínicos.

Concluyen que el MIAME (*Minimum Information About a Microarray Experiment*) indica algunas directrices adoptadas por la mayoría de revistas para permitir la comprensión clara de los resultados, pero con la farmacogenética no sucede, al carecerse en muchas ocasiones de información básica, por lo tanto, se mencionan algunas recomendaciones para la publicación de los resultados científicos, las cuales son: información sobre la publicación estudiada, el genotipo del ADN, el polimorfismo estudiado, la identificación de la asociación genotipo-fenotipo y el análisis estadístico de los datos. Al momento de entregar un artículo científico, es necesario dar a conocer los resultados basándose en las recomendaciones propuestas en ese artículo, al ser de

gran utilidad que el lector pueda entender e interpretar correctamente los datos que se le muestran.

Patel (2015). *Cancer pharmacogenomics: implications on ethnic diversity and drug response* (La farmacogenómica del cáncer: implicaciones en la diversidad étnica y la respuesta a los fármacos). Estados Unidos: Levine Cancer, Institute. La revisión tiene por objeto elucidar la importancia de la farmacoetnicidad en el cáncer y la aplicación farmacogenómica del cáncer, destacando los pares de fármacos y genes clínicamente relevantes. El estudio se hace por medio de una revisión bibliográfica, donde se concluye que la variación de la respuesta a la droga está definida por la unión droga-gen, la cual posee diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos por medio del grupo étnico, alineándose con la frecuencia de las variantes farmacogenómicas. También señalan la complejidad de desarrollar la farmacogenómica en países donde las poblaciones son de etnia mixta. Cabe recalcar que en este estudio se determina la influencia de los grupos étnicos para realizar estudios farmacogenómicos, pues así se mejora el correcto uso del fármaco para una población deseada, sin la necesidad de producir efectos adversos y toxicidad.

Rufini, Ciccacò, Politi, Giardina, Novelli y Borgiani. (2015). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update on pharmacogenetics studies in drug-induced severe skin reaction (Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: una actualización de los estudios de farmacogenética en la reacción severa inducida por fármacos). *Pharmacogenomics*, 16 (17). Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo resumir los recientes progresos de los estudios de la farmacogenómica relacionados con esta enfermedad, donde se reportan los principales factores genéticos identificados en los últimos años asociados a la enfermedad y se destaca el uso de algunas variantes genómicas en la práctica clínica.

Indican que una dificultad para identificar los genes que provocan esta afectación es porque no todas las personas tienen reacciones adversas medicamentosas al mismo fármaco, por ende, el reclutamiento de grandes muestras de pacientes tratados con el mismo fármaco es difícil; no obstante por parte de la FDA se encuentra establecido colocar en la etiqueta de carbamazepina que para iniciar con el tratamiento las personas asiáticas deben llevar a cabo un estudio con el fin de determinar si poseen el alelo de riesgo (HLA-B * 15:02 y SJS/TEN). Conocer factores genéticos es útil al usar un enfoque terapéutico personalizado, con el objetivo evitar la aparición de las reacciones adversas.

Dunnenberg, Crews, Hoffman, Caudle, Broeckel, Howard *et al.* (2015). *Preemptive Clinical Pharmacogenetics Implementation: Current programs in five United States medical centers.* (Implementación Farmacogenética Clínica Preventiva: Programas actuales en cinco centros médicos de los Estados Unidos). Por medio de esta revisión se describen los elementos comunes entre los programas que implementan el genotipo preventivo y se destacan los procesos claves para su implementación, incluyendo el apoyo de la decisión clínica.

Concluyen que la aplicación y los contenidos apoyan la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, la genética se está considerando en distintos entornos clínicos para niños y adultos y los resultados de las pruebas farmacogenéticas se están compartiendo. Esto ayuda a mejorar la terapia de medicamentos y hacer que los pacientes tengan menos tiempo con el tratamiento, pero obtengan el éxito en el enfoque terapéutico.

Agúndez, Blanca, Cornejo y García. (2015). *Pharmacogenomics of cyclooxygenases* (Farmacogenómica de las ciclooxygenasas). *Pharmacogenomics*, 16. El objetivo del trabajo es proporcionar un catálogo actualizado de asociaciones clínicas PTGS (variaciones genéticas

relacionadas a cáncer colorrectal y accidente cerebrovascular, en donde interactúan con AINEs) basado en estudios de asociación en todo el genoma y sugerencias de investigación futuras.

Establecen que el PTGS1 y PTGS2 tienen variaciones genéticas en el cáncer de mama, colorrectal y accidente cerebrovascular, pero no en otras enfermedades, y la intolerancia cruzada a los AINEs es la forma más frecuente de reacción de hipersensibilidad a estos fármacos. Esta susceptibilidad se asocia con la capacidad de inhibir la isoforma COX-1. La enfermedad vinculada con la sobreexpresión de COX en neoplasmas depende de la integridad de los genes, por lo tanto, es fundamental el estudio de la farmacogenómica de la COX para identificar más enfermedades vinculadas a las variaciones genéticas.

Zamora, Lares, Reyes, Loera, Almanza y Arias. (2015). Impacto de polimorfismos genéticos de la vía metabólica del metrotexato sobre la sobrevida de niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda. Centro Estatal de Cancerología de Durango-México. *Vitae*. A partir de los datos se determina la asociación de 10 polimorfismos genéticos de las enzimas y transportadores del metrotexato con el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida total de los niños mexicanos con leucemia linfocítica aguda. Se realiza por medio de un estudio ambispectivo, observativo, comparativo y de asociación, en donde se incluyen 39 pacientes pediátricos tanto masculinos como femeninos del Servicio de Hematooncología Pediátrica del Centro Estatal de Cancerología (CECAN) de la Secretaría de Salud de Durango-México desde el 2009 a junio del 2014.

Concluyen que de las variantes genotípicas y alélicas estudiadas no se presentan EHW, COL 8A1 (rs2274808), ABCC5 (rs9838667 y rs3792585) y XO (rs17011368), asumiéndose que solo se encuentran en la población con leucemia linfoblástica aguda. Es necesario efectuar los

estudios de marcadores genómicos en los pacientes, ya que al saber cuáles variantes genéticas se encuentran y cuáles no, se les puede proporcionar el tratamiento indicado.

Hyman, Taylor y Baselga. (2017). *Implementing Genome-Driven Oncology (Implementación de la oncología genómica)*. Nueva York, Estados Unidos. El objetivo es revisar cómo los enfoques oncológicos están comenzando con desafíos y sirven como un motor para el descubrimiento de este complejo grupo de enfermedades, además abordan algunas iniciativas de colaboración dirigidas a abarcar la fragmentación de esfuerzos e ineficiencia en la participación en ensayos clínicos.

A modo de conclusión señalan que ya no es un obstáculo establecer detallados retratos moleculares de los pacientes que tienen cáncer, asimismo los nuevos inhibidores específicos de los genomas del cáncer ya están siendo desarrollados, sin embargo falta el conocimiento de usar estas nuevas y potentes herramientas. Es necesaria la colaboración de distintas entes del área de la salud para poder hacer transformaciones en el tratamiento del cáncer.

Nacionales

Cordero, Baudrit, Chaverri y Salazar. (2012). Farmacogenética, polimorfismo y algunas implicaciones clínicas. *Pharmaceutical Care*, 1 (1). Su objetivo es ajustar la dosis en los medicamentos que consumen los costarricenses, lo cual establecen por medio de revisiones bibliográficas. Concluyen que es importante conocer la farmacogenética de la población costarricense, como por ejemplo, el estudio del metabolismo de la enzima CYP2C9 que está relacionada con la respuesta individual de la warfarina. Al saber acerca el polimorfismo existente en Costa Rica, se logra que el paciente obtenga los resultados deseados con la terapia por utilizar.

Proyecciones

Se busca evaluar las ventajas que posee la oncofarmacogenómica para la salud pública costarricense, teniendo en cuenta aspectos como la perspectiva del tumor y los fármacos que interaccionan con la expresión de los genes del paciente que imposibilitan su pronta recuperación, con el fin de proponer una nueva solución oncológica para el sistema de salud nacional, la cual se pretende dar a conocer en los principales hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social, Ministerio de Salud y hospitales privados, mediante conferencias e invitando a expertos del exterior.

CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIAS

En este capítulo se tratan los temas correspondientes a la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética. Primeramente, se habla acerca de la célula y el control genético, además se abarcan asuntos vinculados a la mutación genética de una célula y cómo esto puede desencadenar el cáncer. A su vez se estudian el diagnóstico, las manifestaciones clínicas, el tratamiento general a nivel oncológico, algunas características del cáncer de pulmón y mama y la leucemia linfocítica aguda.

Seguidamente se habla de la farmacogenómica y la farmacogenética, cómo estas áreas de la farmacia tienen el interés de crear medicina personalizada por medio de exámenes genéticos y cómo influye la farmacoetiología en el cambio genético. Asimismo, se explica un poco sobre la influencia de los genes en el metabolismo de los tratamientos farmacológicos.

Por último, se detallan la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética y la influencia de estas en el cáncer de pulmón, mama y leucemia linfocítica aguda, así como la relevancia socioeconómica de estas áreas.

La célula

Fases del ciclo celular

El ciclo celular tiene cuatro fases, las cuales son la G1, en donde ocurre el crecimiento y la preparación de los cromosomas para la replicación; la fase S, en la cual sucede la síntesis del ADN y la duplicación del centrosoma; la fase G2, en la que se prepara la célula para la mitosis y, por último, la fase M (Boticario y Cascales, 2008, p. 49). En otras palabras, en la fase G1 se posee un contenido diploide, mientras que en la fase G2 se tiene un contenido tetraploide (Boticario y Cascales, 2008, p. 50).

Gracias a este ciclo, la célula madre se divide en dos células hijas. A su vez tiene dos subgrupos, los cuales son uno indeterminado (A), que consiste en la porción variable de G1 que coincide con G0 y otro determinado (B) en la porción fija de G1, S, G2, M y la porción fija G1. La duración de A depende del estado de transición de A a B en un momento específico de G1, denominado punto de restricción, para otra vez encontrarse en estado de reposo; estas deben pasar para diferenciarse o retener su viabilidad en respuesta a condiciones ambientales (Boticario y Cascales, 2008, p. 49).

Desde el punto de vista morfológico, los autores mencionan que hay dos períodos, los cuales son la interfase, que es el período de división no aparente, donde la célula tiene una actividad biosintética intensa y la célula se duplica en tamaño y su contenido cromosómico, aquí se incluyen las fases G1, S y G2. Otro periodo es la mitosis, en la cual se hace visible la división celular (Boticario y Cascales, 2008, p. 50).

Diferenciación celular.

En el cuerpo humano se produce constantemente el ciclo celular, esto provoca que se mantengan las funciones de cada órgano, ya que cada célula cumple con el proceso de nacer, dividirse y, posteriormente, morir. Este ciclo cuenta con cuatro fases que están molecularmente bien delimitadas y ordenadas, las cuales son: G1, en esta existe una actividad metabólica para que la célula pueda crecer, en la fase S ocurre la replicación del ADN para que así se le pueda brindar la información genética a la célula hija, en la fase G2 también hay actividad metabólica para el crecimiento celular y, por último, la fase M, en donde ocurre la división celular, conocida como mitosis, en esta fase se originan las células hijas con el material genético (Quesada, 2007, p. 5).

Control del ciclo celular.

Existen puntos de verificación en momentos específicos del ciclo, con el fin de que si el ADN se encuentra dañado, no se pueda pasar a la siguiente fase. Dentro de cada célula hay varias Cdk o quinasas dependientes de ciclinas que son sintetizadas a partir de protooncogenes, que son utilizadas en la decisión de los puntos de chequeo. Los puntos que se regulan son la salida de la mitosis (M/G1), la transición G1/S y la entrada a la mitosis (G2/M) (Boticario y Cascales, 2008, pp. 53-54).

Adaptación celular.

Las células se adaptan a los cambios tanto del ambiente interno como externo, lo cual hacen mediante modificaciones en su tamaño, número y tipo. Hay muchos mecanismos que dependen de las señales transmitidas por medio de mensajeros químicos que alteran la función genómica, los que se pueden expresar como genes operantes que son útiles en el funcionamiento normal de la célula y en genes que determinan las características diferenciales en cada célula, en donde en varias ocasiones en la respuesta de adaptación los genes de diferenciación son afectados (Grossman y Mattson Porth, 2013, pp. 101-102).

Atrofia celular.

Sucede cuando se confronta una disminución de las demandas de trabajo o condiciones adversas, por lo que la mayoría de las células revierten su tamaño a uno menor y a un nivel más bajo de funcionamiento, aunque es más eficiente y más compatible a la supervivencia (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 102).

Hipertrofia.

Ocurre cuando se da un aumento en el tamaño de la célula, lo cual resulta en un incremento en la masa del tejido funcional y en la carga de trabajo en el órgano. Lo anterior es más frecuente a nivel cardiaco y esquelético, en donde no se adaptan al aumento en la carga de trabajo por medio de la división mitótica y la formación de un mayor número de células. Esto se presenta por condiciones normales o porque existen algunas anomalías (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 103).

Hiperplasia.

Es el incremento en el número de células de un tejido u órgano. Sucede en las células que son capaces de la división mitótica, lo cual implica la activación de genes que controlan la proliferación celular y mensajeros intracelulares que controlan la replicación y el crecimiento celular. Es un proceso controlado que surge como respuesta a un estímulo adecuado y luego, cuando el estímulo desaparece, la hiperplasia finaliza (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 103).

Metaplasia.

Es un cambio reversible en el que una célula adulta es reemplazada por otro tipo adulta, obteniendo el desarrollo cancerígeno en un futuro (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 104).

Displasia.

Es un crecimiento celular desordenado de un tejido específico, lo cual provoca células de diferentes tamaños, formas y organización. Frecuentemente se genera a nivel del epitelio pavimentoso metaplásico tanto de las vías respiratorias como del cérvix uterino, produciendo posteriormente un cáncer invasivo (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 104).

Control genético

En el ADN se almacena toda la información genética de una persona, la cual pasa de generación en generación. Los genes determinan la apariencia de una persona, cómo se desenvuelve en el medio en que se encuentre y su susceptibilidad a los fármacos (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 118).

A nivel oncológico se conoce que la genética influye en la patogenia de la enfermedad. Gracias a los nuevos avances, se obtienen diferentes métodos para identificar la enfermedad desde un inicio temprano. A su vez, a nivel farmacológico se implementa la genética para brindarle al paciente un medicamento seguro y más efectivo (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 118).

El ADN es una molécula muy estable, la información genética sobrevive a muchas de las etapas de la renovación celular y crecimiento tisular (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 119). El ARN participa en la síntesis de las proteínas celulares. La información que está en un gen se transcribe primero a partir del ADN hacia el ARN, donde luego se transporta al citoplasma en el cual se traduce y sintetiza para obtener las proteínas (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 119).

Las proteínas son las encargadas de codificar los genes, formar las estructuras celulares y realizar una gran cantidad de las funciones vitales, siendo así las responsables de la diversidad funcional de las células, ya que en gran parte llevan a cabo las funciones biológicas y varios procesos de regulación, en donde ocurren muchos procesos patológicos y también se encuentran los blancos de una gran cantidad de fármacos (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 119).

Estructura y función del ADN

Es una estructura larga helicoidal que se compone de nucleótidos que consisten en ácido fosfórico, un azúcar de cinco carbonos llamados desoxirribosa y una de cuatro bases nitrogenadas que portan la información genética y están divididas en las que tienen un anillo de nitrógeno, llamadas bases pirimidina, que son la timina (T) y citosina (C), y las que poseen dos anillos nitrogenados, denominados las bases de purina, las cuales son adenina (A) y guanina (G). La columna vertebral del ADN presenta grupos alternos de azúcar y ácido fosfórico con las bases proyectadas hacia adentro (Grossman y Mattson Porth, 2013, pp. 119-120).

Empaquetamiento del ADN.

El genoma se distribuye en los cromosomas. Los genes se acomodan de manera lineal a lo largo del cromosoma y cada uno contiene una hélice lineal continua de ADN. Al ser tan largo el ADN, cada molécula de ADN se combina con varios tipos de proteínas y pequeñas cantidades de ARN en la cromatina, que es una estructura enrollada. Es esencial la forma en que el ADN se acomode en la cromatina, pues se controla la transcripción y el empaquetamiento de la molécula. Algunas proteínas están relacionadas con el ADN y forman sitios de unión con moléculas represoras y hormonas que regulan la transcripción genética, también existen otras que bloquean la transcripción genética, evitando el acceso de los nucleótidos a la superficie del ADN (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 120).

Código genético.

El codón es una secuencia de 3 bases, ya sean guanina, adenina, citosina o timina, las cuales conforman el código del triplete que es fundamental en la utilización de la transmisión de la información genética, necesaria para la síntesis de proteínas. Es importante saber que el código

genético es utilizado en la mayoría de las células vivas tanto de animales, plantas y humanos. A su vez, hay codones de alto, que señalan el final de una molécula de proteína. Las 4 bases nitrogenadas se acomodan en 64 tipos de diferentes combinaciones, de los cuales solo 61 corresponden a aminoácidos particulares y 3 son señales de alto. Para los seres humanos, solo 20 aminoácidos son necesarios en la síntesis de proteínas (Grossman y Mattson Porth, 2013, pp. 120-121).

Reparación del ADN.

En algunas ocasiones se presentan mutaciones, que son errores accidentales en la duplicación del ADN. La mayoría de las mutaciones se pueden corregir mediante mecanismos de reparación del ADN, los cuales dependen de las endonucleasas que son enzimas específicas que reconocen las distorsiones locales de la hélice de ADN, las cuales cortan la cadena anómala y eliminan la región distorsionada. El extremo del segmento que está recién sintetizado se une al resto de la cadena por medio del ADN ligasa. Cuando hay pérdidas de las funciones génicas, el ADN es más susceptible a la acumulación de mutaciones, provocando que afecten a los protooncogenes o genes supresores de tumores, dando como resultado el cáncer (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 121).

Variabilidad genética.

Con el *Human Genome Project* (Proyecto del Genoma Humano) se determina que la secuencia del genoma humano es casi el mismo en todas las personas. Existe una variación de un 0,01 % en la secuencia genética conocida como halotipo, que puede ser la responsable de las diferencias individuales en la susceptibilidad hacia una enfermedad (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 121).

Genes a proteínas

Por medio del ARN se produce la traducción de la información que contiene los genes a proteínas (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 122).

Estructura y función del ARN.

El ARN es una molécula larga que contiene una sola cadena, el azúcar que lo conforma es una ribosa y la base de pirimidina es reemplazada de timina a uracilo (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 122).

Hay tres tipos de ARN que tienen características propias. Primeramente, está el ARN mensajero, el cual es una molécula larga con miles de nucleótidos. Cada 3 grupos de nucleótidos forman un codón que es complementario a un triplete de nucleótidos del ADN, el cual lleva la información para la síntesis de proteínas obtenidas del ADN hacia el citoplasma (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 122).

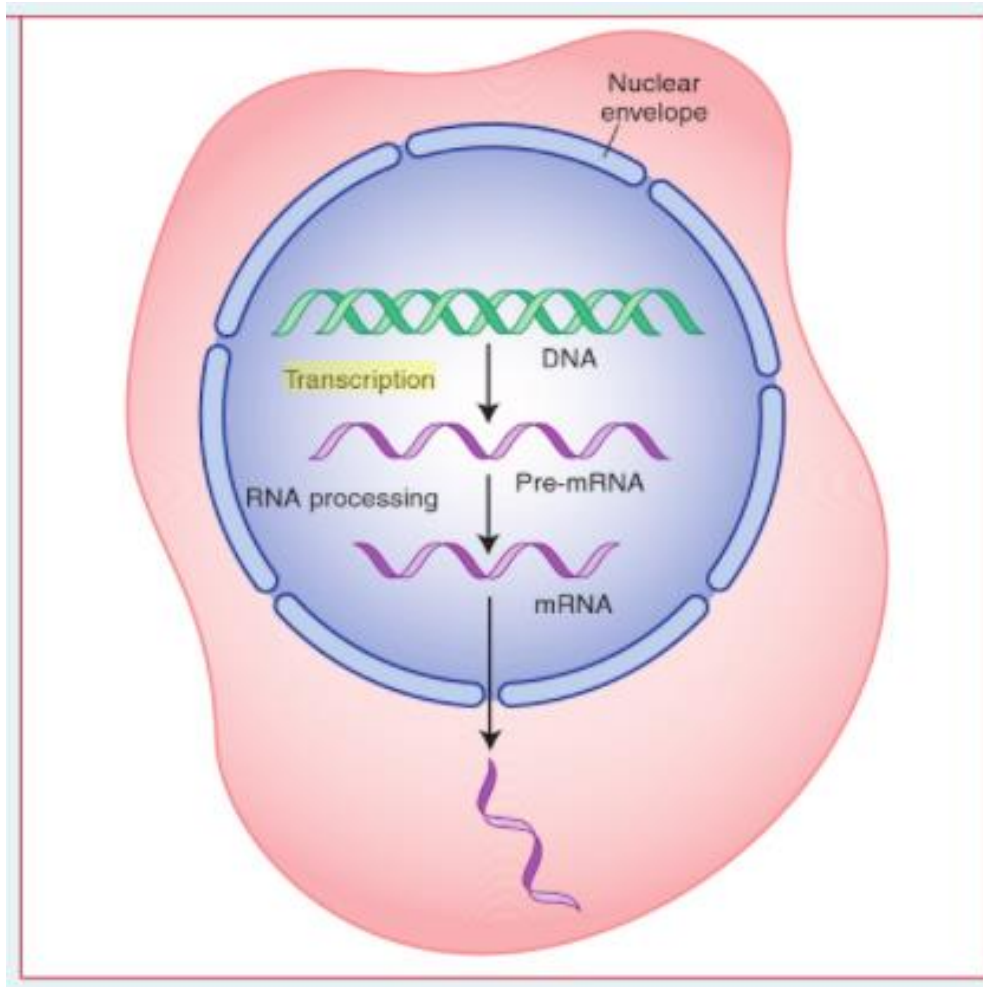
El ARNr se sintetiza en el núcleo en una estructura especializada llamada nucléolo. En él se traduce la información y se da la síntesis de proteínas. El ARN transferencia es una molécula con 80 nucleótidos que transforma la forma activa de un aminoácido hasta la proteína que se está sintetizando en el ribosoma. Se lee la información y se le da al ribosoma, en donde el ARN ribosomal, que es una estructura física en el citoplasma, hace la síntesis de proteínas (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 122).

Transcripción.

Se inicia con una enzima llamada ARN polimerasa que se fija en un sitio promotor del ADN. Muchas proteínas que incluyen factores de la transcripción funcionan con el fin de

aumentar o disminuir la actividad de transcripción de los genes. Luego de que el ARNm se procesa, se difunde a través de los poros nucleares hacia el citoplasma, en donde se controla la síntesis de proteína (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 125).

Figura 1. Proceso de transcripción



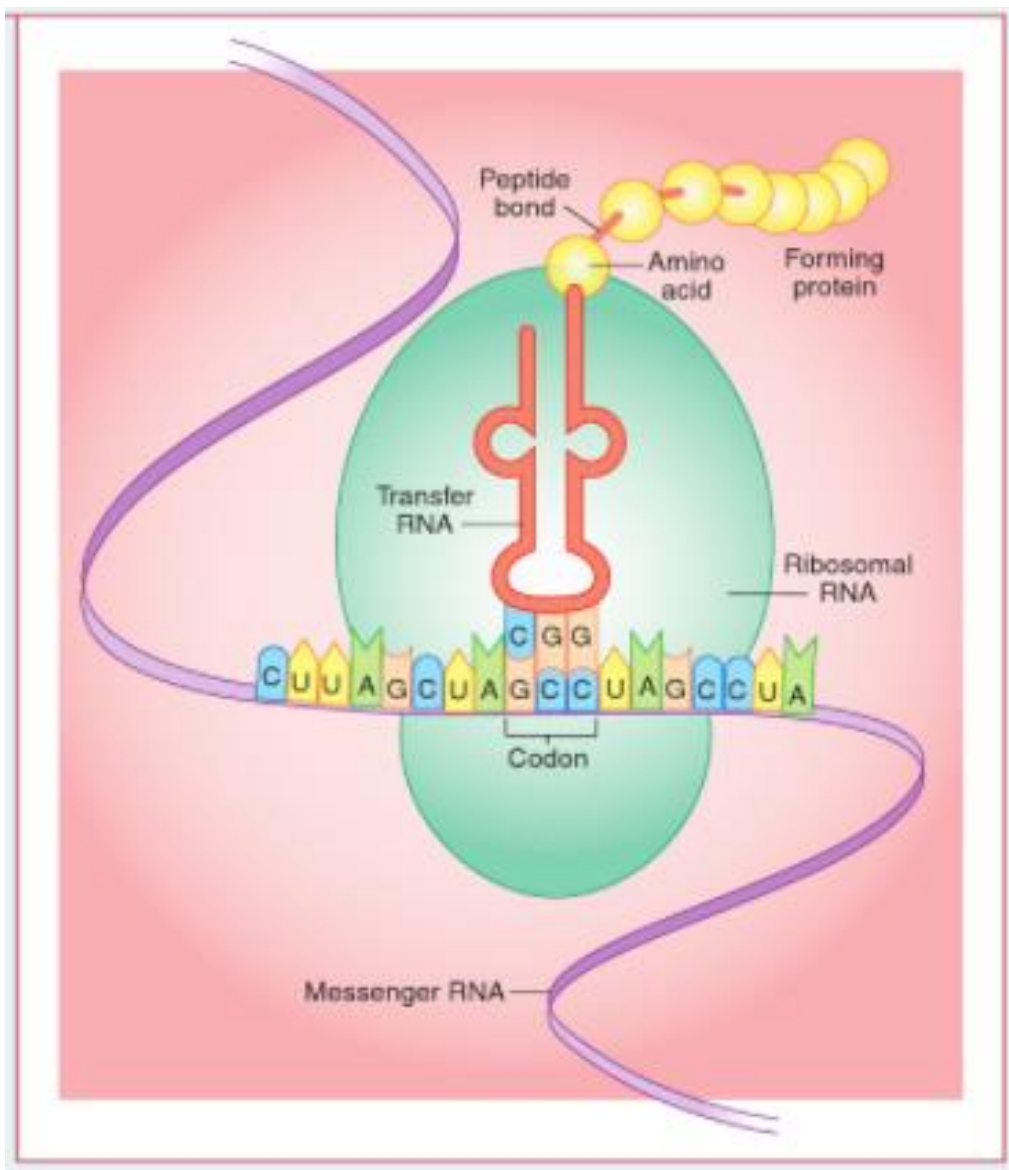
Fuente: Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 125

Traducción.

Implica la toma de la información transcrita proveniente del ADN al ARNm y se traslada al ARNr en el citoplasma. Después la información se comunica con el ARNt, en donde se

transfiere el aminoácido correcto en su posición adecuada en la cadena peptídica que se encuentra en crecimiento (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 126).

Figura 2. Proceso de traducción



Fuente: Grossman y Mattson Porth, 2013, p.126

Cáncer

El cáncer es una enfermedad producida por un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células anormales. Este procedimiento puede aparecer en cualquier parte del organismo, al invadirse el tejido circundante, por lo tanto, sucede una metástasis en varias partes del cuerpo (OMS, s.f., párr.1).

Es provocado por la mutación de genes, llamados oncogenes, que controlan el crecimiento celular y la miosis de la célula. También existen antioncogenes, los cuales inhiben la activación de los oncogenes. Si se inactivan los antioncogenes, se da la posibilidad de que el oncogén se active y, como consecuencia, se produzca el cáncer (Guyton-Hall, 1998). Si la mutación ocurre en una fase temprana, se obtiene como resultado un tumor mal diferenciado y muy maligno, en cambio, si sucede en una fase tardía, el resultado es un tumor más diferenciado y menos maligno (Mattson Porth, 2010, p. 161).

Tiene gran disposición hereditaria ya que posee una base genética por las mutaciones somáticas que se obtienen por los genes que controlan tanto la proliferación celular, apoptosis y diferenciación celular (Longo, Kasper, Jameson, Fauci, Hauser y Loscalzo, 2012, p. 468).

Las células cancerosas indiferenciadas muestran variaciones marcadas de tamaño y configuración, los núcleos son de distintos tamaños y formas extrañas. Conforme el grado de diferenciación disminuye, aumenta la pérdida de enzimas y vías metabólicas especializadas, también la función de las células se simplifica (Mattson Porth, 2010, p. 161).

Las diferencias presentes entre las células sanas y las cancerosas son que estas no respetan los límites del crecimiento celular, al no necesitar los mismos factores del crecimiento celular de las células normales; tampoco tienen alta adherencia entre sí, provocando su capacidad

para viajar por el torrente sanguíneo y atravesar tejidos, lo que explica la metástasis en otros órganos. Asimismo producen factores angiogénicos que determinan la neofromación de muchos vasos sanguíneos en el interior de la célula cancerosa, con lo que obtienen nutrientes que ayuden en su crecimiento, además compiten por los nutrientes de las células sanas, haciendo que ellas mueran por falta de nutrición (Guyton-Hall, 1998).

Diferencia entre neoplasia maligna y benigna

Las neoplasias se agrupan en benignas y malignas. Las neoplasias benignas poseen células bien diferenciadas, que están aglomeradas en una sola masa y no suelen causar la muerte a no ser que su crecimiento interfiera con alguna función vital. Mientras que las malignas son menos diferenciadas y se pueden liberar y entrar a sistema circulatorio y linfático, en donde pueden hacer metástasis (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 166).

A nivel terminológico, los tumores se les nombra agregando el sufijo "-oma", tanto si este es benigno o maligno al tejido en donde se descubre (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 166).

Las células cancerosas

Se comprende por células cancerosas aquellas que crecen de manera no regulada, invaden tejidos y producen metástasis. Se identifican por dos características principales que son una proliferación anómala y rápida y la pérdida de diferenciación, marcadas por cambios morfológicos. Los núcleos varían de tamaño, poseen forma extraña y tienen muy a menudo un número anómalo de cromosomas (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 170). Este tipo de células presentan las siguientes características

Inestabilidad genética.

Se considera una característica patogenómica del cáncer. Se cree las células poseen un fenotipo de mutación, el cual es inestable genéticamente y, por ello, contribuye al desarrollo y progresión del cáncer (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 170).

Independencia del factor de crecimiento.

Se observa a menudo en las células cancerosas que se propagan en un cultivo celular que es rico en factores del crecimiento para que se proliferen los cánceres. Como por ejemplo sucede en los cánceres de mama que no expresan los receptores de estrógeno, estos crecen aún en ausencia de estrógenos, que es un estímulo de crecimiento normal para las células epiteliales en el tejido mamario (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 170).

Inhibición independiente de la densidad celular.

Las células malignas crecen descontroladamente sin tomar en cuenta el tejido que se encuentre cerca de ellas. Para que se pierda la inhibición, se incluye la independencia del factor del crecimiento, mecanismos oxidativos y alteraciones en la interacción entre la adhesión celular y las vías de señalización del crecimiento (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 170).

Cohesión y adhesión celular.

La pérdida de la cohesión y adhesión permite que las células se separen del tumor y se propaguen por el sistema circulatorio y linfático, provocando metástasis (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 170).

Dependencia del anclaje.

Las células normales se diferencian de las células tumorales en que estas últimas tienen independencia de anclaje. Si las normales no están unidas a la matriz extracelular subyacente o a otras células vecinas, sufren un tipo apoptosis llamado *anokis*, que significa “sin hogar”; en cambio las cancerosas permanecen con vida y se multiplican con gran facilidad sin la necesidad de estar unidas a otras células vecinas o a la matriz extracelular, ya que las células cancerosas tienen la capacidad de sobrevivir en ambientes que no son aptos para las células normales (Grossman y Mattson Porth, 2013, pp. 170-171).

Comunicación entre células.

Las células cancerosas no poseen una buena comunicación con otras células. Este deterioro interfiere con la formación de conexiones intercelulares y la respuesta que se deriva de las señales de la membrana (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 171).

Expectativa de vida de las células.

Las células cancerosas poseen una expectativa de vida ilimitada. Las células normales se dividen aproximadamente 50 veces y luego ya no se dividen más, mientras que las células cancerosas tienen la capacidad de dividirse un número indefinido de veces. La mayoría de las células cancerosas tienen altas concentraciones de telomerasa, que es una enzima que evita el acortamiento de los telómeros, imposibilitando que envejecan y a su vez puedan seguir dividiéndose (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 171).

Expresión antigénica.

Las células cancerosas expresan antígenos que se identifican inmunitariamente como extraños. Muchas de las células cancerosas transformadas se revierten en los patrones embrionarios de expresión genética y producen antígenos que son inmunitariamente diferentes a los antígenos del tejido en donde primeramente se desarrolla el cáncer (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 171).

Producción de enzimas, hormonas y otras sustancias

Las células neoplásicas tienen la capacidad de producir, sintetizar y secretar sustancias como hormonas, procoagulantes y enzimas de degradación que favorecen la invasión y diseminación metastásica (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 171).

Cambios citoesqueléticos.

En ocasiones las células neoplásicas presentan cambios citoesqueléticos, ya que se manifiestan cambios en los filamentos de actina y microtúbulos que facilitan la invasión y la metástasis (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 171).

Proliferación celular

Es el aumento del número de las células por medio de la división mitótica de la célula. En el tejido normal este proceso está regulado pues el número de las células que se dividen es igual a las que se eliminan. Existen alrededor de 200 distintos tipos que se dividen en 3 grandes grupos. En primer lugar, están las células que rara vez se dividen y reproducen, que son las neuronas bien diferenciadas y las células del músculo esquelético y cardiaco.

Luego se encuentran las células madres que siguen reproduciéndose y dividiéndose, las cuales son las células sanguíneas, las de la piel y las hepáticas. Por último, están las células que posiblemente se puedan provocar a entrar al ciclo celular y produzcan un gran número de células progenitoras si fuera el caso; a este tipo de células se les llama troncales indiferenciadas. En la mayoría de los tejidos la reproducción celular aumenta conforme el tejido se lesiona o se pierde (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 162).

Mutaciones

Las mutaciones son todos los cambios que ocurren en la secuencia de nucleótidos primaria que conforma el ADN; la mutación puede transmitirse por medio de los óvulos y espermatozoides a los descendientes, u otra manera de suceder esta mutación es en la embriogénesis o al afectar los tejidos somáticos (Longo *et al.*, 2012, p. 495).

No todas las mutaciones se dan en el cromosoma, estas son muy variadas, también se generan a nivel del gen. Estas son las causantes de provocar la diversidad genética y son las responsables de las enfermedades (Longo *et al.*, 2012, p. 495).

Con respecto a las neoplasias, son producto de mutaciones monoclonales, lo cual significa que surgen de una célula precursora única, donde una o varias mutaciones de genes intervienen en el crecimiento como lo es la proliferación, apoptosis, o bien en la diferenciación. En algunas ocasiones, solo con alguna mutación en un gen se hace posible transformar una célula normal a una célula maligna; sin embargo, en la mayoría de los tipos de cáncer, se necesitan varias alteraciones en el gen para lograr que la célula sana se transforme en una célula cancerosa; a este proceso se le conoce como carcinogénesis multipaso (Longo *et al.*, 2012, p. 502).

Las mutaciones dependen tanto del factor genético como del ambiente en el que se desarrolla la persona, así como también del estilo de vida que se lleve. “Un rasgo se llama poligénico, si múltiples genes contribuyen al fenotipo, o multifactorial si se supone que interactúan múltiples genes con factores ambientales” (Longo *et al.*, 2012, p. 503). Siempre se debe tomar en cuenta la heterogenicidad genómica y las interacciones entre genes y el ambiente.

Algunos de los factores biológicos, físicos o químicos son cuando una persona se expone constantemente a radiaciones tanto gamma, rayos X y luz ultravioleta, ya que se rompen las hebras del ADN. Otro factor desencadenante es el uso de sustancias químicas como algunas de las sustancias de uso agrícola, al ser carcinógenas, también los irritantes físicos como sucede con la absorción de distintos alimentos, produciendo una rápida mitosis y con ello una alta probabilidad de cáncer. Otra razón son algunos virus que pueden generar cáncer: “(...) la propia hebra de ADN del virus se puede insertar directamente en el cromosoma y así provocar una mutación” (Guyton-Hall, 1998). En el caso del ARN, algunos transportan la enzima transcriptasa inversa, transcribiendo el ADN del ARN, el ADN se inserta en el genoma y se origina el cáncer (Guyton-Hall, 1998).

En ocasiones, “Algunos genes de predisposición al cáncer como le BRCA 1 y BRCA 2 permiten identificar a individuos que están expuestos aun mayor peligro de mostrar algún tipo de cáncer” (Longo *et al.*, 2012, p. 509). Esto ayuda a que se realicen intervenciones para que no se puedan expresar estos genes, provocando que no se desarrolle el cáncer de seno.

Una pequeña cantidad de células que mutan en el organismo se convierten en cáncer, debido a que las células que sufren mutación poseen una capacidad de supervivencia disminuida con respecto a la de una célula normal. Las células que sobreviven, sí se convierten en cáncer, pues continúan teniendo controles de retroacción normales que evitan el crecimiento excesivo.

El sistema inmunitario del cuerpo posee la capacidad de destruir a las células potencialmente cancerosas antes de que crezcan y se conviertan en cáncer, ya que las células mutadas producen proteínas alteradas, ellas estimulan al sistema inmunitario del organismo, apareciendo los linfocitos sensibilizadores contra las células cancerosas y las destruye. Y, por último, es necesario que al mismo tiempo estén activados varios oncogenes para provocar el cáncer (Guyton-Hall, 1998).

Apoptosis

Es inducida por dos vías principales:

La vía extrínseca es activada por el enlace de miembros de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral como CD95 (fas) y los receptores de la muerte DR4 y DR5 por medio de sus receptores, ligando Fas o TRAIL, respectivamente (...) después actúan específicamente sobre los constituyentes celulares (incluidos el DNA, proteínas citoesqueléticas y diversas proteínas reguladoras), induciendo el aspecto morfológico característico de la apoptosis (Longo *et al.*, 2012, pp. 679-680).

La vía intrínseca se inicia con la liberación C y SMAC por estimulación como el daño del ADN, “pérdida de adherencia de la matriz extracelular (ECM), la proliferación inducida por oncogenes y la privación del crecimiento” (Longo *et al.*, 2012, p. 680).

Las células tumorales evolucionan con el paso del tiempo y se hacen más resistentes a vías de la apoptosis, ocasionando también la resistencia a los antineoplásicos, pero son más vulnerables a tratamientos que modifican las vías de apoptosis (Longo *et al.*, 2012, p. 681).

Metástasis

Longo *et al.* (2012) indican: “La adherencia celular a la membrana basal, la proteólisis local de la membrana basal, la proteólisis local de la membrana y el movimiento a través de la brecha abierta en la membrana y la EMC” (p. 681). Son las características principales que tienen las células para llegar a otros tejidos; ellas se introducen en el sistema circulatorio y de ahí buscan un tejido distinto para desarrollarse en él. Cabe destacar que las células malignas deben tener la capacidad de poder sobrevivir en el medio nuevo al que migran (Longo *et al.*, 2012, p. 681).

La metástasis se utiliza para describir el desarrollo de un tumor secundario en un lugar alejado del tumor primario, el cual retiene muchas características celulares de la metástasis. Se debe a la diseminación del tumor por medio de los conductos linfáticos y de los vasos sanguíneos, conocida como diseminación hemática. La linfática es más común en los carcinomas, en donde las células tumorales se alojan primeramente en los ganglios linfáticos regionales, en los cuales reciben la linfa proveniente del área tumoral. Algunas de las células aquí alojadas pueden ser inviables porque este no es un medio ambiente adecuado para ellas, por lo que permanecen en latencia.

Algunas de las células sobrevivientes pueden migrar al sistema circulatorio. La diseminación hemática se da con los sarcomas, en donde las células cancerosas siguen el trayecto de la sangre venosa que drena el área tumoral. Se debe tomar en cuenta que antes de que llegue a la circulación general, primeramente, ingresa al hígado por medio de la vena porta, por tal motivo este órgano alberga metástasis de tumores originados en el tracto gastrointestinal, bazo y páncreas. Se relaciona la diseminación hemática con el drenaje vascular primario, algunos de estos generan metástasis en sitios alejados no relacionados (Mattson Porth, 2010, p. 163).

Para que surja una metástasis, primeramente una célula maligna debe desprenderse del tumor primario e invadir la matriz extracelular circulante, luego acceder a un vaso sanguíneo por medio de su capacidad de secretar enzimas que degradan la matriz extracelular circundante, ya en circulación las células tumorales pueden ser destruidas por células inmunes huésped, como por ejemplo la agregación y adherencia de plaquetas, que forman émbolos tumorales.

Las células que sobreviven son porque tienen la capacidad de interrumpir este proceso por medio de la adherencia a la pared vascular, por último, invaden varios tejidos circundantes al tener la capacidad de secretar enzimas proteolíticas (colagenasa IV) que puede degradar la membrana basal y facilitar la migración de las células tumorales a través de la pared capilar hacia el espacio intersticial, lugar en el que empieza a crecer el tumor secundario (Mattson Porth, 2010, p. 163).

Existen muy pocos fármacos que evitan que el tumor desarrolle metástasis. Está el inhibidor de la metaloproteinasa que inhibe la migración de las células tumorales hacia los vasos sanguíneos y linfáticos, pero se identifican varios genes que posiblemente sean supresores de la metástasis; si se inhiben estos genes, se puede tener una alta incidencia a la metástasis (Longo *et al.*, 2012, p. 681).

Bases genéticas

El cáncer sucede a raíz de diferentes alteraciones somáticas en el ADN que terminan con la proliferación celular que aparece por errores aleatorios en la réplica, por exposiciones con factores que favorecen la carcinogénesis o por problemas en la reparación del ADN. Se requieren muchas mutaciones acumuladas, alrededor de 10 mutaciones, para que un tumor pueda evolucionar a ser un cáncer (Longo *et al.*, 2012, p. 663).

Una célula tumoral se caracteriza por la autosuficiencia a señales de crecimiento, inestabilidad a las señales inhibitoras del crecimiento, evasión de la apoptosis, replicación ilimitada, angiogénesis sostenida, invasión tisular y metástasis. Actualmente se menciona que también puede ser por señales de crecimiento que promuevan la proliferación de células malignas por las células inflamatorias.

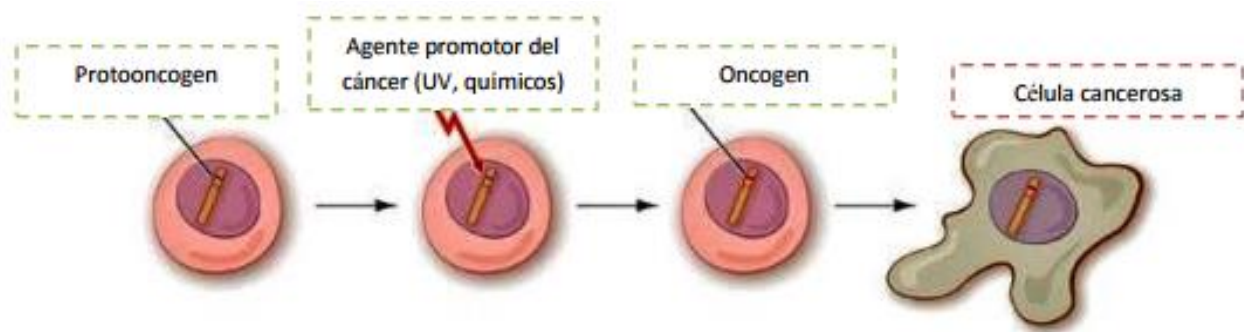
La célula normal se convierte en tumor por medio de tres fases, la primera fase es la iniciación, en la cual el ADN de la célula sufre una mutación por factores químicos o físicos, en donde se da la activación de los oncogenes o la inactivación de los genes supresores de tumores. La segunda fase es la promoción tumoral, en esta la expresión clonal de las células lleva a un aumento de la proliferación celular y, por ende, se disminuye la muerte celular. Se indica que algunas citoquinas como la IL-1, IL-6 y TNF pueden promover el crecimiento tumoral. Por último, la progresión tumoral en donde se incrementa el tamaño tumoral, provocando la invasión y metástasis a diferentes tejidos (Boticario y Cascales, 2008, p. 26).

Existen dos tipos de genes cancerígenos, los cuales son los oncogenes que son los encargados de influir positivamente en la aparición del tumor y los genes supresores de tumores. Ambos tienen efecto en la proliferación tumoral, al controlar la división y la apoptosis celular (Longo *et al.*, 2012, p. 664).

Oncogenes.

Las células cancerosas tienen mutaciones en genes dominantes implicados en el control del ciclo celular, llamados oncogenes y provienen de los protooncogenes que son genes normales implicados en el ciclo celular. Así, si una célula posee un protooncogén y un oncogén, la parte del gen mutado tiene control sobre la célula (Boticario y Cascales, 2008, p. 28).

Figura 3. Mecanismo de activación de oncogenes



Fuente: Brandan, Aguirre, Todaro, Stoyanoff, Heitrich y García, 2014, p. 4)

Estas células se pueden clasificar en factores de transcripción, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, transductores de señal, moléculas adaptadoras de la señalización, receptores nucleares y reguladores de la apoptosis (Brandan *et al.*, 2014, p. 4).

Los factores de transcripción o protooncogenes nucleares codifican proteínas que se unen al ADN activando la transcripción de otros genes que estimulan la replicación del ADN de manera directa o indirecta, como por ejemplo, el gen Myc que tiene acciones sobre la proliferación celular por su acción sobre el crecimiento y división celular en la fase G0/G1 a S. Si se activa de forma exagerada en las células normales, provoca que no haya un control en el proceso de división. Esto se puede ver en los cánceres de pulmón, mama, estómago, colon y otros (Brandan *et al.*, 2014, pp. 4 y 5).

Los factores de crecimiento son factores solubles secretados normalmente por determinadas células. La unión a sus receptores de membrana en la célula blanco, activan señales de amplificación dependientes de quinasa que conducen la activación del ciclo celular y la proliferación, como por ejemplo, el PDGF es un protooncogén, pero existe alteración cuando el

oncogén c-sis codifica a los homólogos PDGF en algunos cánceres, ocasionando una proliferación descontrolada (Brandan *et al.*, 2014, p. 5).

El mecanismo de activación del oncogén es la mutación puntual, como por ejemplo, el gen RAS que surge con frecuencia en la leucemia y en cáncer de pulmón, que posee mutaciones puntuales en los codones 12, 13 o 61, provocando la activación de la proteína RAS. La especificidad de las mutaciones en los oncogenes permite que se pueda hacer un diagnóstico al ser más fácil porque se cuenta con la identificación de la mutación en regiones definidas (Longo *et al.*, 2012, p. 665).

Los reguladores de la apoptosis y supervivencia celular tienen actividad biológica en la regulación de los procesos normales de senescencia y muerte celular, como por ejemplo, la familia de proteínas Bcl2 que regulan la apoptosis. Si hay algún descontrol en la expresión de alguno de los protooncogenes, se favorece la supervivencia y/o se puede inhibir la apoptosis de la célula anormal, como consecuencia, se contribuye a la oncogénesis (Brandan *et al.*, 2014, pp. 5 y 6).

Los receptores de crecimiento son protooncogenes que codifican para subunidades de receptores de membrana de señales estimuladoras del crecimiento, como por ejemplo de una de las subunidades del receptor para el factor de crecimiento epidermoide (EGFRc), en la cual puede ocurrir una alteración en el ADN que desencadene la síntesis de una proteína anormal donde la conformación se vuelva constitutivamente activa y no pueda responder a ningún tipo de señal o control externo (Brandan *et al.*, 2014, p. 5).

Entre los mecanismos de activación de protooncogenes a oncogenes están las mutaciones puntuales, que son aquellas que determinan la síntesis de proteína de los productos de oncogén,

las cuales pierden la capacidad de ser reguladas y permanecen activas o inactivas sin responder a los controles, alterando los procesos normales de proliferación y muerte celular (Brandan *et al.*, 2014, p. 8).

Otro mecanismo es la mutagénesis por inserción, causada por agentes virales, la cual depende de donde se integra al genoma del huésped la inserción del ADN viral. El otro mecanismo son las traslocaciones cromosómicas, estas se producen cuando parte de un cromosoma se une con otro, lo que puede afectar la estructura del protooncogén y activarse, por ejemplo, lo que sucede con el cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica, donde se produce una traslocación 9,22 que origina un oncogén codificante que descontrola la tirosina quinasa (Brandan *et al.*, 2014, p. 9).

Por último, está el mecanismo de activación amplificación de las secuencias del ADN, el cual genera la sobreexposición del material genético que origina alteraciones cromosómicas que se pueden identificar mediante pruebas citológicas y micromáticas, observándose si hay ganancias o pérdidas de la secuencia del ADN y cuáles regiones cromosómicas poseen genes decisivos en la progresión del cáncer, y predice en muchas ocasiones un mal pronóstico como lo es, por ejemplo, con el ERBB2/HER2 en cáncer de mama y es muy maligno (Longo *et al.*, 2012, p. 665). Sin embargo, se deben hacer diferentes estudios para definirlo en negativo o positivo, ya que el tratamiento difiere en los dos tipos.

Los anticuerpos y fármacos de moléculas pequeñas inhiben el gen del receptor del factor de crecimiento (EGFR), familia del receptor de la tirosina quinasa (RTKs). El EGFR (o los genes ERBB o HER) consiste en una familia estrechamente relacionada con los RTKs. El EGFR es por lo general expresado en las células epiteliales, donde está involucrado en importantes procesos de la regulación del crecimiento. Los otros genes de esta familia (ERBB2/HER2, ERBB3/HER3,

ERBB4/HER4) se presentan en múltiples procesos del desarrollo y mantenimiento del sistema nervioso, sistema cardiovascular y de las funciones en el epitelio y las células mesenquimales (Stern, 2008, p. 1).

Varios estudios indican que los cuatro receptores anteriores tienen funciones únicas en el desarrollo mamario porque ayudan a controlar el crecimiento de las células mamarias. Sin embargo, los receptores EGFR, ERBB2 y ERBB3 tienen papeles positivos significativos en el cáncer de mama. Al haber una sobreexposición del gen o la proteína ERBB2/HER2, existen más receptores que controlan el crecimiento, por lo que se produce que las células mamarias crezcan y se dividan incontroladamente (Stern, 2008, p. 2).

Las células con niveles altos de ERBB2/HER2 son conocidas como positivas, tienden a crecer y propagarse de manera más rápida que las otras clases de cáncer de mama. La esperanza de vida es alta para aquellas personas que se diagnostican de forma precoz y su tratamiento se realiza con fármacos oncológicos dirigidos al blanco de la proteína HER2 y los que tienen receptores hormonales.

En cambio en los ERBB2/HER2 negativos su tratamiento es diferente, pues estos tumores no responden a los medicamentos para el ERBB2/HER2 positivo. El cáncer de seno ERBB2/HER2 negativo es común en mujeres jóvenes y de raza hispana o negra (Sociedad Americana del Cáncer, 2017).

Existe otro mecanismo que se llama redistribución cromosómica, en el cual las translocaciones son frecuentes en tumores linfoides porque tienen la capacidad de redistribuir el ADN para generar receptores antigénicos. Lo anterior sucede, por ejemplo, en el linfoma de

Burkitt que se caracteriza por la translocación de los cromosomas 8 y 14 (Longo *et al.*, 2012, pp. 665-666).

La inestabilidad cromosómica son alteraciones estructurales que poseen los tumores sólidos, en estos los cromosomas presentan translocaciones, deleciones y amplificaciones (Longo *et al.*, 2012, p. 666).

Genes supresores de tumores.

De acuerdo con Brandan, Juaristi, Aguirre y Romeo (2002), en la mayoría de los casos los cánceres son el resultado de la activación de oncogenes y la anormal inactivación de los genes supresores de tumores (p. 7).

Su función es la de detener el crecimiento y la apoptosis, pero esta queda inactivada en el cáncer (Longo *et al.*, 2012, p. 667). En la mayoría de los casos los cánceres humanos se acompañan de la pérdida o mutación del gen supresor de tumores, pero se necesita de la alteración de los dos alelos del gen para poder provocar la alteración fenotípica que comprometa a la célula.

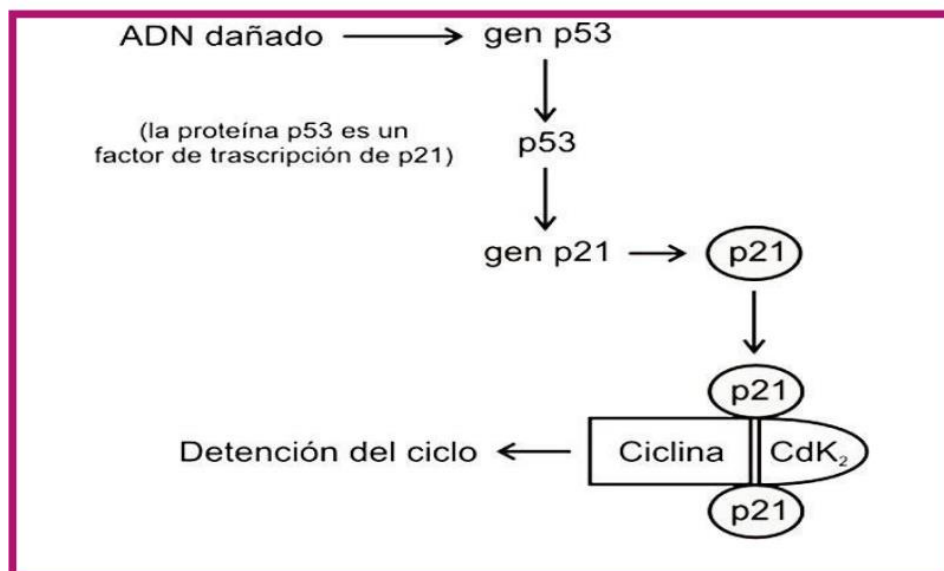
Esta alteración puede ocurrir desde la línea germinal, de manera hereditaria, en donde uno de los alelos ya está dañado y el otro alelo puede tener una mutación por otros motivos y así se expresa la alteración. Aunque en algunas otras ocasiones puede ocurrir por medio de alteraciones esporádicas, aunque es más complicado, al deberse alterar los dos alelos de la misma célula (Brandan *et al.*, 2002, p. 7).

Las alteraciones de los genes supresores de tumores están relacionadas con tumores muy invasivos y muy resistentes al tratamiento, debido a que estos genes no funcionan

adecuadamente y la célula maligna sigue ciclando a pesar de que el tratamiento continúa trabajando sobre ella (Brandan *et al.*, 2002, p. 7).

El gen supresor de tumores p53 es conocido como el policía genómico, debido a que su función es responder a situaciones en que las condiciones no son correctas en el progreso del ciclo en el punto de control G1/S y del G2/M. El p53 produce ciertos mecanismos por medio de la fosforilación y desencadena la quinasa llamada p21, la cual actúa sobre ciertos sustratos para arrestar el ciclo a un punto de control. El p53 participa también en la inducción de la apoptosis ya que por medio de factores de la transcripción se puede modificar la expresión de las proteínas reguladoras de la apoptosis (Brandan *et al.*, 2002, p. 8).

Figura 4. Gen P53



Fuente: Brandan *et al.*, 2014, p. 14

El gen supresor de tumores PRB1 se encuentra fisiológicamente activo en las células de la retina, osteoblastos, fibroblastos y piel. En la actividad sinérgica con el p53 la agresividad es alta y hay una resistencia elevada al tratamiento (Brandan *et al.*, 2002, p. 8).

El gen supresor de tumores ECC, eliminado en cáncer colorrectal, es compatible con las moléculas de adherencia celular; si este se inactiva, se puede desarrollar una metástasis muy alta (Brandan *et al.*, 2002, p. 9).

Por último, se encuentran los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2. El BRCA1 contiene un dominio de dedo de zinc, en donde el dominio interacciona con el ADN como un factor de transcripción. Estas mutaciones se asocian con el cáncer de mama y tienen una gran predisposición a nivel hereditario (Brandan *et al.*, 2002, p. 9).

A nivel general, en los genes supresores de tumores, la alteración del ciclo celular se da por medio de una inactivación, teniendo una expresión recesiva ya que la mutación se debe hacer en ambos alelos y el origen ocurre en las células hereditarias como también en las células somáticas y su especificidad tisular es alta; en cambio los oncogenes poseen la alteración del ciclo celular por medio de la activación, su expresión es de tipo dominante pues sucede la mutación de un alelo, su origen se da en el tejido somático y su especificidad tisular es moderada. (Brandan *et al.*, 2002, p. 9).

Otros genes implicados en procesos tumorales.

Los genes de susceptibilidad no afectan la proliferación celular directamente, sino que más bien favorecen la mutación y la posibilidad de activación de un protooncogén o la inactivación de un gen supresor de tumor. Se pueden encontrar los genes que regulan la apoptosis, que están encargados de que la célula ignore señales para su muerte.

En los genes que codifican la telomerasa, de manera normal los cromosomas pierden un extremo en el ciclo celular llamado telomerasa y su objetivo es poner un límite en el número de veces en que la célula puede dividirse antes de que los cromosomas sean muy pequeños.

El acortamiento de los telómeros se evita con la telomerasa porque esta es una enzima que repone los telómeros que ya no están. Las células somáticas normales no contienen telomerasa, pero las células malignas retienen la capacidad de expresar la telomerasa y, por ende, siguen dividiéndose (Boticario y Cascales, 2008, p. 31).

Otros genes son los que estimulan la angiogénesis pues los tumores conforme crecen necesitan la generación de nuevos vasos sanguíneos, esto es posible por la estimulación de la angiogénesis. Por último, se tienen genes de metástasis que capacitan a las células del tumor a separarse del tumor primario e ir al resto del organismo (Boticario y Cascales, 2008, p. 31).

Profilaxis

Se puede utilizar la cirugía en aquellas personas que tienen riesgo de padecer cáncer como consecuencia de alguna enfermedad anterior, por ejemplo, las mastectomías en el cáncer de mama. Es fundamental que el paciente reciba un gran asesoramiento en cuanto a las cirugías profilácticas, debido en que en algunas ocasiones no basta con la cirugía (Longo *et al.*, 2012, p. 690).

Diagnóstico

Es importante ver el grado en el que se encuentran el tumor, la invasividad y las características morfológicas, para así hacer un diagnóstico diferencial y más preciso con respecto al tratamiento que se debe seguir con respecto a los patrones de expresión de proteínas que tenga el tumor (Longo *et al.*, 2012, p. 690).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas no están relacionadas directamente a la masa tumoral, sino más bien a las vías metabólicas alteradas por la presencia de citocinas y otros mediadores (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 170).

Anorexia y caquexia.

Muchos pacientes presentan adelgazamiento y consunción de la grasa corporal y tejido muscular. Es frecuente que el paciente también posea una debilidad profunda, anorexia y anemia. Es muy común que se manifieste en los tumores sólidos, con excepción del cáncer de mama. Se puede observar más en niños y adultos mayores y conforme la enfermedad avance y sea más grave. Con la caquexia los pacientes no responden favorablemente a la quimioterapia y se es más propenso a los efectos secundarios tóxicos (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 183).

A los pacientes con anorexia, disminución de la ingesta de alimentos y anomalías del gusto, se les brinda tratamiento farmacológico (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 170).

Con respecto a la caquexia en el cáncer, se debe a que el organismo se encuentra en estado hipermetabólico y el metabolismo está alterado por los nutrientes que son específicos del estado del tumor, ya que estos consumen gran cantidad de glucosa provocando un aumento de lactato, debido a que las células cancerosas poseen bajas concentraciones de oxígeno.

La producción de glucosa a partir del lactato utiliza ATP que es muy ineficiente con respecto a la energía, contribuyendo al estado hipermetabólico. Hay también otro mecanismo, el cual es por el aumento del gasto energético en la expresión mitocondrial de proteínas no acopladas que generan la pérdida de energía en forma de calor (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 184).

El síndrome de anorexia-caquexia se debe a factores multifactoriales, ocasionados por la respuesta inflamatoria persistente en conjunción con la producción de citocinas específicas y factores metabólicos estructurales (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 184).

Fatiga y trastornos del sueño

Son efectos secundarios muy frecuentes; ocurren tanto como consecuencia del cáncer como también por el tratamiento del cáncer. La fatiga en algunas ocasiones es un síntoma temprano de la enfermedad, el cual se puede extender por periodos grandes de tiempo cuando se termina el tratamiento. Está relacionado a la falta de ATP y la acumulación de materiales de desecho del metabolismo del ácido láctico (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 184).

Anemia.

Se puede relacionar con hemorragia, hemólisis, deterioro de la producción de eritrocitos o por el tratamiento. Se debe a insuficiencias nutricionales, insuficiencia de médula ósea y respuesta disminuida de la eritropoyetina, provocando la disminución la producción de eritrocitos (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 184).

Los pacientes que presenten anemia tienen problemas con la efectividad del tratamiento y en la calidad de vida. Cuando hay tumores sólidos en estado avanzado, la hipoxia es una característica muy común, ocasionando resistencia tumoral a los distintos tratamientos (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 184).

Síndrome paraneoplásico.

En muchas ocasiones, el cáncer genera síntomas en áreas que no están relacionadas con la localización del tumor. Algunas veces se debe a la elaboración de hormonas en las células

cancerígenas. Este síndrome es frecuente en neoplasias malignas de pulmón, mama y hematológicas. Los tres tipos de síndromes endocrinos relacionados con este síndrome son la secreción inadecuada de HAD (hormona antidiurética), síndrome de Cushing por la producción ectópica de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) e hipercalcemia. La hipercalcemia está vinculada con una proteína que se relaciona con la PTH (hormona paratiroidea) y comparte varias acciones biológicas (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 185).

Con el cáncer, se observa lo que se conoce como síndrome paraneoplásico en los pacientes, que es la miastenia grave inversa, la cual se debe una respuesta inmunitaria alterada. Otro padecimiento a nivel dermatológico es la acantosis pigmentaria que ocurre en las áreas de flexión como las axilas, que es común en los pacientes con cáncer de pulmón, mama y hematológicos (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 186).

El tratamiento consiste en tratar el cáncer y suspender el mediador que está desarrollando el síndrome (Grossman y Mattson Porth, 2013, p. 186).

Estadificación

Se debe saber bien el alcance que tiene el cáncer en estudio por medio de la toma -por ejemplo, en el cáncer de mama- de muestras de los ganglios linfáticos, ya que así se puede definir el estudio clínico del paciente (Longo *et al.*, 2012, p. 690).

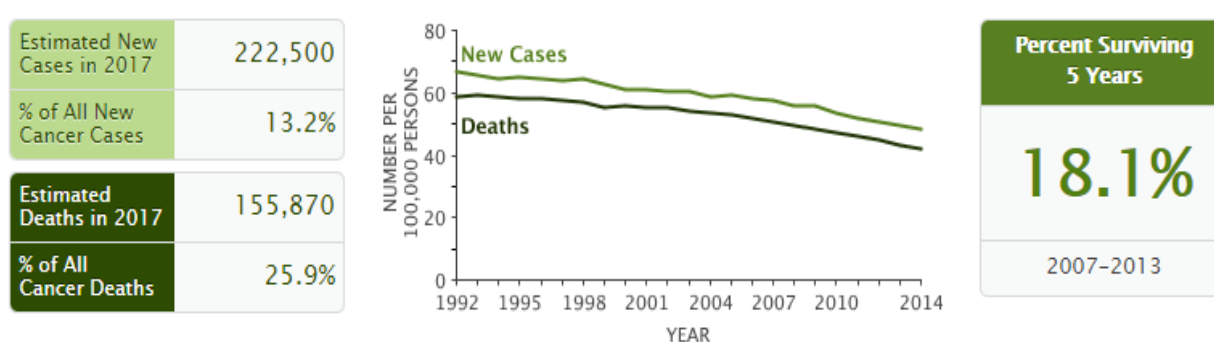
Tipos de cáncer

Cáncer de pulmón.

Es una de las causas más frecuente de fallecimientos en varones estadounidenses (Longo *et al.*, 2012, p. 737). Cerca de un 95 % de los tumores primarios surgen del epitelio bronquial,

mientras que el otro porcentaje restante son tumores carcinoides bronquiales, tumores glandulares bronquiales, fibrosarcomas y linfomas. En este órgano, es común que surjan metástasis de neoplasias malignas producto de algún cáncer en otro órgano (Mattson Porth, 2010, p. 675).

Figura 5. Incidencia del cáncer de pulmón y bronquios



Fuente. Instituto Nacional del Cáncer, s.f.

Como se muestra en el gráfico, solo un 18,1 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón y bronquios sobreviven cinco años o más luego de su diagnóstico porque no todos los

pacientes usan el tratamiento específico. Se estima que en el 2017 solo en Estados Unidos se detectan cerca de un 13,2 % de casos nuevos y un 25,9 % de la población que presenta este tipo de tumor fallece.

Tipos de carcinoma.

Carcinoma broncogénico.

Son tumores muy agresivos, localmente invasores y muy metastásicos. Surgen del revestimiento epitelial de los bronquios mayores (Mattson Porth, 2010, p. 675).

Se clasifica en cuatro categorías; primeramente, se tiene al carcinoma de células pequeñas, que se caracteriza por un tipo de células pequeñas, redondas u ovales, las cuales crecen en grupos que no tienen una organización glandular ni epidermoide. Algunas células pequeñas presentan gránulos neurosecretores que les brindan la capacidad de secretar hormonas polipeptídicas; se asocia con el tabaquismo, pero en aquellas personas que son fumadoras pasivas. Estas células son muy malignas, se infiltran en forma extensa y se diseminan muy temprano.

La metástasis cerebral es muy común y puede representar la primera manifestación del tumor. Si no se trata a tiempo, los pacientes fallecen al cabo de 12 a 15 semanas. Está relacionado con varios tipos de síndrome paraneoplásico, como por ejemplo el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, síndrome de Cushing y síndrome de trastorno neuromuscular de Eaton-Lambert (Mattson Porth, 2010, pp. 675-676).

La segunda categoría es de células no pequeñas, que abarca tres tipos de tumor. El primero es el carcinoma epidermoide, que es más frecuente en hombres y está muy relacionado con antecedentes de tabaquismo. Se origina en los bronquios centrales como un crecimiento

intraluminal por lo que es más susceptible a la detección temprana. Está vinculado con los síndromes paraneoplásicos que producen hipercalemia (Mattson Porth, 2010, p. 676).

El segundo tipo de tumor de las células no pequeñas es el adenocarcinoma, que es el más común en mujeres y no fumadoras. Puede tener su origen en los tejidos bronquiolares o alveolares del pulmón (Mattson Porth, 2010, p. 676).

Por último está el cáncer de células gigantes, el cual está formado por células poligonales grandes. Es un tipo de neoplasia altamente anaplásica y de difícil clasificación. Están ubicados en la periferia del pulmón e invaden los bronquios subsegmentarios y las vías aéreas de gran calibre (Mattson Porth, 2010, p. 676).

Etiología y patogenia.

Se produce por la acumulación progresiva de anormalidades que conduce a la transformación del epitelio bronquial benigno en tejido neoplásico (Mattson Porth, 2010, p. 676).

Presenta una anomalía genética común que es la delección de material del cromosoma 3, en donde varias regiones del cromosoma están alteradas en diversos grados en las lesiones pulmonares precancerosas (Mattson Porth, 2010, p. 676).

El carcinoma de células pequeñas se caracteriza por la elevada frecuencia de mutaciones genéticas TP53 y RB supresor tumoral. A nivel de pronóstico, la sobreexposición del HER-2/neu afirma un resultado más desfavorable con respecto a los adenocarcinomas. Las alteraciones en la expresión de los receptores del ácido retinoico pueden contribuir a la carcinogénesis pulmonar.

A partir de resultados se demuestra que se reduce el cáncer de pulmón en aquellos pacientes que consumen grandes cantidades de frutas y vegetales, debido a la presencia de altos niveles de betacaroteno, vitamina A y algunos otros antioxidantes (Mattson Porth, 2010, p. 677).

Factores de riesgo.

Uno de los factores de riesgo más importantes es el tabaquismo, si se cambia de hábito, se puede disminuir el riesgo de tener cáncer de pulmón en un porcentaje considerable. También están en menor riesgo, comparado con los fumadores, los fumadores pasivos. Asimismo son poblaciones de riesgo trabajadores con asbestos, arsénico, cromo, entre otros (Longo *et al.*, 2002, p. 738). Hay pruebas de que el cáncer pulmonar presentar agregación en algunas familias; esto puede deberse a una predisposición genética y se puede expresar mediante a un factor predisponente como el cigarro (Mattson Porth, 2010, p. 677).

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones son muy variables, al depender de la localización del tumor, la existencia de metástasis a distancia y la producción de síndromes paraneoplásicos. La mayoría de las manifestaciones se debe a la irritación y obstrucción de las vías aéreas y la invasión del mediastino y del espacio pleural (Mattson Porth, 2010, p. 677).

Los primeros síntomas son tos crónica, disnea y sibilancias. Cuando un tumor invade el mediastino, hay dolor retroesternal sordo, intrmitente y vagamente localizado, además de ronquera y se produce dificultad en la deglución (Mattson Porth, 2010, p. 677).

La metástasis ocurre a través de los conductos linfáticos y el sistema vascular, comunmente el cerebro, hueso e hígado (Mattson Porth, 2010, p. 677).

Diagnóstico.

Depende de las características morfológicas y citológicas. Las inmunohistoquímicas son importantes para poder diferenciar entre adenocarcinomas primarios o metastásicos (Longo *et al.*, 2012, p. 739).

Tratamiento.

Cuando se trata del cáncer de células no pequeñas, el tratamiento consiste en cirugía para erradicar las células no pequeñas localizadas, radioterapia como parte de la paliación de los síntomas ya sea como modalidad terapéutica definitiva o principal y la quimioterapia se aplica dada la gran frecuencia de metástasis. El tratamiento de células pequeñas se basa en quimioterapia y radioterapia (Mattson Porth, 2010, p. 678).

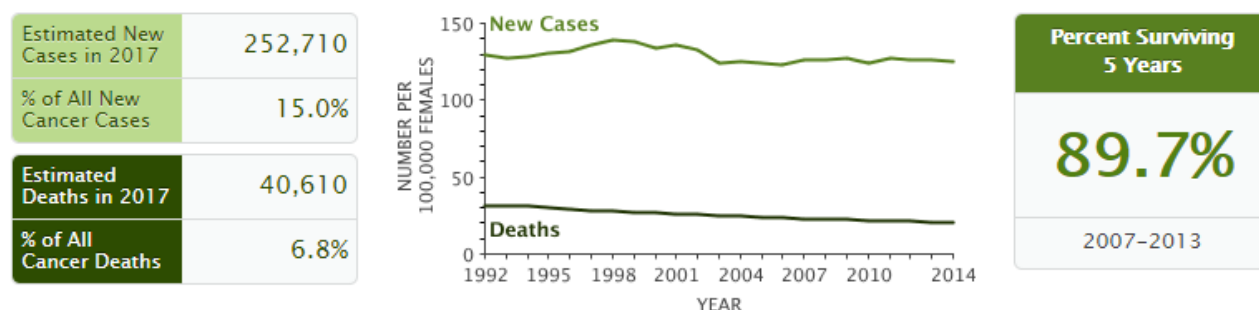
Cáncer de mama.

Es una enfermedad hormonodependiente. La proporción de incidencias de cáncer de mama entre mujeres y hombres es de 150:1. Las mujeres que presentan menarca a los 16 años con respecto a quienes la manifiestan a los 12 años, tienen una incidencia de cáncer alrededor de un 50-60 %. De igual manera sucede con las mujeres que presentan la menopausia 10 años antes de lo establecido (52 años), estas tienen menor riesgo. El primer embarazo tiene gran relación, debido a que si se produce a los 18 años a término, se tiene una incidencia de alrededor de 30-40 %. Las mujeres que den lactancia materna van a tener un menor riesgo con respecto a las mujeres que no lo practiquen (Longo *et al.*, 2012, p. 739).

Es fundamental el estudio genético en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama o las portadoras de los genes BRCA1 y BRCA2 (Mattson Porth, 2010, p. 1092) ya que si

hay alguna modificación en el gen, existe una mayor probabilidad de que se desarrolle cáncer de mama tanto en mujeres como hombres, cáncer ovárico, cáncer testicular o pancreático.

Figura 6. Incidencia de cáncer de mama



Number of New Cases and Deaths per 100,000: The number of new cases of female breast cancer was 124.9 per 100,000 women per year. The number of deaths was 21.2 per 100,000 women per year. These rates are age-adjusted and based on 2010–2014 cases and deaths.

Lifetime Risk of Developing Cancer: Approximately 12.4 percent of women will be diagnosed with female breast cancer at some point during their lifetime, based on 2012–2014 data.

Prevalence of This Cancer: In 2014, there were an estimated 3,327,552 women living with female breast cancer in the United States.

Fuente. Instituto Nacional del Cáncer, s.f.

Como se muestra en el gráfico, un 89,7 % de las pacientes sobreviven más de 5 años luego de ser diagnosticadas con tumor en las mamas. Además, se estima que para el 2017 habrá un 15 % de nuevos casos en comparación con los otros tipos de cáncer y un 6,8 % de la población oncológica morirá por este tipo de cáncer en comparación a las demás enfermedades oncológicas. En el transcurso de aproximadamente 10 años, la tasa de mortalidad ha disminuido gracias a que constantemente se le informa y se le recuerda a la población el autoexamen de mama todos los meses y que ayuda a un pronto diagnóstico y tratamiento.

Diagnóstico.

Entre los procedimientos para poder diagnosticar, se encuentran el examen físico, mamografía, ecografía, aspiración con aguja por vía percutánea y biopsia. Suele manifestarse como una lesión solitaria, indolora, firme y fija con bordes irregulares. Puede encontrarse en cualquier parte del seno, aunque es más común que esté en el cuadrante superior externo. Cabe recordar que cualquier cambio en la mama (color, textura, forma), es importante que la paciente haga una consulta con el médico (Mattson Porth, 2010, p. 1091).

Enfermedad de Paget.

Es responsable de aproximadamente el 1 % de los tumores mamarios. Es una lesión eccematosa en el pezón y la aréola. El tratamiento depende del grado de evolución del cáncer (Mattson Porth, 2010, p. 1092).

Tratamiento.

Se incluye la cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia, incluso se pueden utilizar de manera combinada, como por ejemplo la cirugía con la quimioterapia, obteniéndose grandes resultados. El pronóstico depende del tiempo de evolución del tumor y del compromiso ganglionar (Mattson Porth, 2010, p. 1092).

El tamoxifeno es un antiestrógeno que se une a los receptores estrogénicos y bloquea los efectos de los estrógenos en el crecimiento de las células malignas en las mamas. Reduce la enfermedad y aumenta la supervivencia a los 5 años (Mattson Porth, 2010, p. 1092).

El trastuzumab (herceptin) es un anticuerpo monoclonal que se deriva del ADN recombinante y detiene el crecimiento de los tumores de mama que expresan el receptor

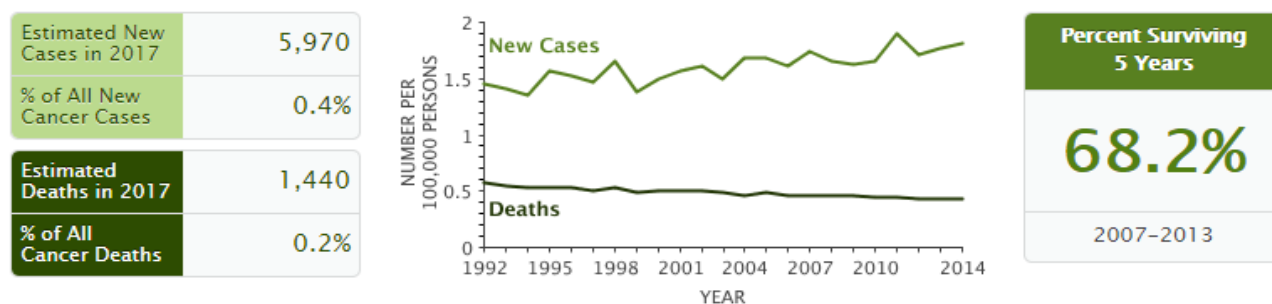
HER2/neu en la superficie de las células, este se fija a un factor de crecimiento epidérmico que evita el desarrollo de la célula neoplásica (Mattson Porth, 2010, p. 330).

Leucemia linfoblástica aguda.

Según el Instituto Nacional del Cáncer (s.f.), la leucemia linfoblástica aguda es muy frecuente en niños, es un tipo de cáncer en el que se tiene una sobreproducción de linfocitos maduro por parte de la célula. Esta enfermedad puede afectar tanto los glóbulos blancos, glóbulos rojos, como las plaquetas (Instituto Nacional del Cáncer, s.f., párr. 1 y 2). Es producto de la transformación de las muchas células madres en linfoblastos, linfocitos B o linfocitos T; como consecuencia se va a tener infecciones, anemia y fáciles sangrados (Instituto Nacional del Cáncer, s.f., párr. 18). En adultos se produce por el exceso de linfocitos por parte de la médula ósea (Instituto Nacional del Cáncer, s.f., párr. 1).

A nivel infantil, algunos tratamientos que se aplican en algún tipo de cáncer anterior pueden presentar alteraciones genéticas que afectan el riesgo de experimentar leucemia linfoblástica aguda (Instituto Nacional del Cáncer, s.f., párr. 19). La incidencia máxima se produce entre los 2 a 4 años (Mattson Porth, 2010, p. 329).

Algunos factores de riesgo son el estar expuesto a los rayos X y la radiación desde antes del nacimiento, tratamiento anteriormente con quimioterapia, afecciones genéticas tales como el síndrome de Down y la deficiencia para reparar mutaciones y cambios en los cromosomas o en los genes (Instituto Nacional del Cáncer, s.f., párr. 21-26, 32-33).

Figura 7. Incidencia de leucemia linfocítica aguda

Number of New Cases and Deaths per 100,000: The number of new cases of acute lymphocytic leukemia was 1.7 per 100,000 men and women per year. The number of deaths was 0.4 per 100,000 men and women per year. These rates are age-adjusted and based on 2010–2014 cases and deaths.

Lifetime Risk of Developing Cancer: Approximately 0.1 percent of men and women will be diagnosed with acute lymphocytic leukemia at some point during their lifetime, based on 2012–2014 data.

Prevalence of This Cancer: In 2014, there were an estimated 81,837 people living with acute lymphocytic leukemia in the United States.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer, s.f.

Se estima que cerca del 68,2 % de la población diagnosticada con leucemia linfocítica aguda sobrevive alrededor de 5 años. Para el 2017, se esperan un 0,4 % de nuevos casos y un 0,2 % de fallecimientos debidos a esta enfermedad. Es la más común en niños, adolescentes y adultos jóvenes hispanos y blancos. En las últimas décadas, la incidencia de muertes se mantiene, mientras que el diagnóstico de casos nuevos aumenta.

Diagnóstico.

Según el Instituto Nacional del Cáncer (s.f.), se hacen ciertas pruebas y procedimientos para saber si las células linfocíticas se propagaron a diferentes partes del cuerpo. Las pruebas son practicar un examen físico y establecer si hay alguna masa o anomalía. También se debe realizar un recuento sanguíneo completo que tome en cuenta la cantidad de glóbulos rojos, plaquetas, glóbulos blancos y hemoglobina. Luego se hace el estudio bioquímico de la sangre; si hay una

cantidad mayor o menor a la normal de alguna sustancia, puede haber posibilidad de tener la enfermedad.

Asimismo se lleva a cabo la aspiración de la médula ósea y biopsia para observar si hay algún signo de cáncer. Se debe efectuar un análisis citogenético para ver si hay intercambio con alguna parte de otro cromosoma, como sucede con el cromosoma Filadelfia y por último se debe hacer la prueba de inmunofenotipación, en donde se examinan los antígenos o los marcadores en la superficie de la célula sanguínea o se identifica si son linfocitos o células mieloides las que están en la médula ósea (Instituto Nacional del Cáncer, s.f., párr. 43-53).

Manifestaciones clínicas.

Por lo general los síntomas aparecen de manera repentina en niños, los cuales son: fatiga, palidez, pérdida de peso, infecciones repetidas y hemorragias. Usualmente el diagnóstico de la enfermedad se da tres meses después de que aparecen los primeros síntomas. Se caracteriza por fatiga secundaria a una anemia, diaforesis nocturnas y pérdida de peso -debido a la proliferación rápida y al hipermetabolismo de las células leucémicas-, sangrado por una disminución de las plaquetas y dolor óseo por la exposición de la médula ósea (Mattson Porth, 2010, p. 330).

Tratamiento.

Comprende quimioterapia con varias fases. Se incluye la terapia de inducción que es la respuesta intensa de la médula ósea con destrucción de células progenitoras leucémicas para que haga una remisión, profilaxis del SNC; luego una terapia de intensificación para producir una reducción adicional de las células leucémicas; seguidamente se da una terapia de mantenimiento para mantener la remisión, utilizada por aproximadamente dos años en pacientes que ya han empleado la terapia de intensificación (Mattson Porth, 2010, pp. 330-331).

En la fase inicial del tratamiento puede haber necrosis masiva de las células malignas, conocida como síndrome de lisis tumoral, que puede conducir a trastornos metabólicos fatales como la hipomagnesemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocalcemia y acidosis, y causar insuficiencia renal aguda.

Puede realizarse un trasplante de médula ósea o de células madre que no responden bien a la quimioterapia; por su complejidad no es recomendable en personas mayores a los 50 años. Con un tratamiento quimioterapéutico se obtiene una curación del 80 % en los niños, pero en los adultos alrededor del 40 % logra la cura de la enfermedad (Mattson Porth, 2010, p. 330).

Tratamiento del cáncer

Tiene como objetivo principal erradicar la enfermedad siempre y cuando se considere la calidad de vida del paciente, pues en este tipo de enfermedades se tiene muy en claro las consecuencias por los efectos tóxicos y en muchas ocasiones llega a causar la muerte. Se aprecian mejorías en el paciente cuando se utilizan combinaciones en el tratamiento (Longo *et al.*, 2012, p. 689).

Cirugía.

Se utiliza de forma preventiva, diagnóstica, tratamiento y rehabilitación de cáncer. La extirpación del tumor es ventajosa, al lograrse controlar el tumor, la función del órgano y también que el tratamiento funcione mejor (Longo *et al.*, 2012, p. 689).

Radioterapia.

Este tipo de tratamiento daña todos los tejidos, pero tiene selectividad por las células malignas debido a que estas no restauran el ADN dañado. Su efectividad depende del oxígeno,

por ende, las células hipóxicas son más resistentes a la radiación (Longo *et al.*, 2012, p. 690). Se cuantifica con relación a la cantidad que absorba el paciente y no en la cantidad de radiación que se genera (Longo *et al.*, 2012, p. 691).

Existen tres tipos, el primero es la teleterapia, que es el más utilizada, en este caso los haces de radiación se generan a distancia y buscan cómo actuar en el cuerpo del paciente que tiene el tumor (Longo *et al.*, 2012, p. 691); se puede emplear en conjunto con quimioterapia para curar neoplasias circunscritas y también controlar los trastornos de los cánceres que ya se diseminaron (Longo *et al.*, 2012, p. 692).

En segundo lugar, está la braquiterapia, en esta se utiliza un implante radioactivo directamente en el tejido del tumor o muy cerca de él (Longo *et al.*, 2012, p. 692). Por último, se tiene la radioterapia generalizada, en donde se introducen radioisótopos dirigidos al sitio de la neoplasia (Longo *et al.*, 2012, p. 691), solo puede ser utilizado por oncólogos especialistas en radiación (Longo *et al.*, 2012, p. 692).

Está también la terapia fotodinámica, en la cual las células malignas pueden captar selectivamente sustancias químicas como porfinas o ftalocianinas. Cuando las células neoplásicas tienen estos compuestos, reciben una luz aplicada por un láser y generan radicales libres que les provoca la muerte. Esta técnica es utilizada para tratar cánceres de pulmón, ovario, colon, entre otros (Longo *et al.*, 2012, p. 692). Es necesario recordar que algunos medicamentos utilizados en el tratamiento para el cáncer actúan como sensibilizadores a la radiación (Longo *et al.*, 2012, p. 691).

Aunque se aplique en regiones delimitadas con anterioridad, se presentan algunos efectos secundarios, tales como fatiga, anorexia, náuseas y vómito; todos estos dependen del tejido

irradiado como también de la susceptibilidad del paciente. Un inconveniente que posee la radiación es la aparición de un segundo tumor cerca de la zona en donde se aplica la radiación (Longo *et al.*, 2012, p. 692).

Quimioterapia.

Se utiliza en el tratamiento del cáncer en estado activo, también se emplea cuando son diseminados y metastásicos. También es común utilizarse cuando hay fracaso con algún tratamiento anterior. Tiene gran impacto en neoplasias de mama (Longo *et al.*, 2012, p. 693).

Se utilizan alrededor de más de 50 tipos de fármacos, ya sean solos o combinados. Es el tratamiento principal de la mayoría de los cánceres a nivel hemático y de algunos sólidos (Mattson Porth, 2010, p. 177).

A nivel celular, estos fármacos tienen acción letal mediante mecanismos que evitan el crecimiento y la replicación de las células, comprendiendo a inhibición de la síntesis del ANS, ARN y proteínas además de la interferencia con la mitosis celular (Mattson Porth, 2010, p. 177).

La supervivencia de las células tumorales y la dosis del fármaco se relaciona de manera exponencial, de forma que la dosis de fármaco es directamente proporcional a la cantidad de células sobrevivientes y la cantidad de células en riesgo de exposición es directamente proporcional a la actividad destructiva (Mattson Porth, 2010, p. 177).

Estos fármacos se clasifican en si son o no específicos para el ciclo celular. Un ejemplo de un citotóxico específico para el ciclo celular es el metrotexato que es un fármaco antimetabolito que actúa por interferencia con la síntesis del ADN e interrumpe la fase S del ciclo celular. Mientras que un citotóxico inespecífico afecta el ciclo celular en cualquier fase, como por ejemplo los alquilantes (compuestos covalentes fijadores del ADN), los cuales actúan

por interferencia con el ADN tanto en fase de reposo como en la división celular (Mattson Porth, 2010, p.178).

Existen diferentes tipos de fármacos quimioterapéuticos: alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, los que actúan sobre los microtúbulos, inhibidores del ADN topoisomerasa y enzimas. Se considera que se obtiene un mejor resultado si se utiliza una terapéutica combinada a que se emplee un solo tipo de fármaco, al crearse un ambiente más hostil para el crecimiento de las células tumorales por el aumento de la concentración de fármacos y se impide el desarrollo de clones de células cancerosas resistentes.

La combinación se basa en utilizar varios fármacos con distintos sitios de acción, vías de degradación, comienzo de acción, tiempo de recuperación y efectos adversos y colaterales (Mattson Porth, 2010, p. 178). Entre las combinaciones más utilizadas están el régimen AC-T (adriamicina)-(taxol), que se emplea en pacientes con cáncer de mama (Mattson Porth, 2010, p. 178).

Algunos efectos adversos de la quimioterapia es que afecta tanto las células cancerosas como las células sanas de división rápida. El tiempo en que un paciente presente los efectos depende de lo que se conoce como NADIR, que significa el nivel más reducido, el cual está determinado por el nivel asociado con máxima toxicidad para un efecto adverso dado de un fármaco y se expresa como el tiempo necesario para llegar a que se observe el efecto secundario. Hay algunos que se expresan a pocos días de la utilización del fármaco, mientras que otros lo hacen semanas después e incluso meses o años posteriores (Mattson Porth, 2010, p. 178).

La mayoría de los fármacos anticancerosos suprimen la función de la médula ósea y la formación de sustancias sanguíneas, lo que lleva a cuadros de anemo, neutropenia y

trocitopenia; como consecuencia, surgen enfermedades infecciosas y riesgos a hemorragias. También se presentan vómitos y náuseas, debido a que los medicamentos tienen alto potencial emético, aunque estos dos síntomas pueden desaparecer al utilizar algún antiemético.

Se puede manifestar alopecia que es temporaria y cuando se termina el tratamiento. En las mujeres pueden ocurrir alteraciones en el ciclo menstrual y en los hombres se puede disminuir el recuento o la ausencia completa de espermatozoides. Además se pueden ejercer efectos teratogénicos o mutagénicos y provocar anomalías fetales (Mattson Porth, 2010, p. 179).

Hormonoterapia.

Es la administración de fármacos concebidos para alterar de manera negativa el medio ambiente hormonal de las células cancerosas. Se utiliza en pacientes que presentan tumores malignos, los cuales dependen para su crecimiento de la acción hormonal. Se debe tener receptores específicos en el tumor para que se haga la acción hormonal y antihormonal (Mattson Porth, 2010, p. 179).

El cáncer de mama responde de forma positiva ante este tipo de terapia. Consiste primeramente en una cirugía en donde se extirpa el órgano que está produciendo la hormona que alimenta al tumor. Posterior a la cirugía se da un enfoque farmacológico que se basa en la reducción del nivel de hormona circulante o alteraciones de los receptores hormonales para que dejen de responder a la hormona; esto se logra por medio de la desensibilización hipofisiaria, también se utiliza otra clase farmacológica llamada inhibidores de la aromatasasa (Mattson Porth, 2010, p. 179).

Bioterapia.

Se basa en la inmunoterapia y el uso de modificadores de la respuesta biológica con el fin de alterar la propia respuesta inmune del huésped para combatir el cáncer, que comprende la destrucción directa de las células cancerosas por la supresión del crecimiento tumoral o la muerte de las células tumorales y la modificación de la biología de las células tumorales (Mattson Porth, 2010, p. 180).

La inmunoterapia puede ser de manera activa, es decir, se basa en técnicas inespecíficas, o la pasiva, que se fundamenta en la transferencia de células inmunes cultivadas al huésped portador del tumor (Mattson Porth, 2010, p. 180). Los modificadores de la respuesta biológica se agrupan en tres categorías. La primera es las citocinas, interferones e interleucinas; la segunda corresponde a los anticuerpos monoclonales y la tercera son los factores de crecimiento hematopoyético.

Los interferones inhiben la replicación viral y pueden inhibir la síntesis de proteínas tumorales y prolongar el ciclo celular. Las interleucinas promueven la comunicación intercelular mediante la fijación a sitios receptores en la superficie de membrana de las células blanco. Los anticuerpos monoclonales son muy específicos y derivan de células clonadas. Se clasifican según el origen del anticuerpo (ratones, humanos o la mezcla de ambos).

Para que se pueda utilizar como terapia, el antígeno blanco específico debe estar presente con exclusividad en las células cancerosas. Los factores del crecimiento hematopoyético son factores que controlan la producción de neutrófilos y monocitos-macrófagos, eritrocitos y trombopoyetina (Mattson Porth, 2010, p.180).

Trasplante de médula ósea y células madre de sangre periférica.

Se utiliza en el tratamiento de leucemias y tumores sólidos que se consideran incurables. Se requiere de la utilización de quimioterapia y radioterapia en dosis elevadas, seguida de rescate hematopoyético. El trasplante de médula ósea consiste en trasplantar células madre derivadas de la médula ósea y el trasplante de células madre de sangre periférica implica el trasplante de células madre obtenidas mediante la aféresis de la sangre periférica (Mattson Porth, 2010, p. 181).

Farmacogenómica

Tiene como objetivo la identificación de los genes que modifican el metabolismo de los fármacos y la sensibilidad que posee un fármaco en cuanto a reacciones tóxicas se refiere, logrando que se den mejoras en el efecto terapéutico, al disminuir el efecto tóxico (Longo *et al.*, 2012, p. 525).

Según Ehmann, Caneva y Papaluca (2014), la farmacogenómica estudia las variaciones del ADN y ARN relacionadas a la respuesta de los fármacos, siendo una parte integral en el desarrollo farmacológico y en la farmacovigilancia de los mismos, ya que es fundamental la implementación de la farmacogenómica en el desarrollo y vigilancia de medicamentos, debido a que se hacen estudios de los genes expresados y los que no se expresaron, independientemente del estado fisiológico o fisiopatológico en el que se encuentren (Velásquez, 2008, p. 1099).

La expresión del gen logra que se tenga una posibilidad de poder anticipar las sensibilidades a fármacos y contar con información pronóstica. Es importante en la oncología, al posibilitar mejorar las técnicas de tratamiento (Longo *et al.*, 2012, p. 672). Es muy útil para la investigación y en el desarrollo de encontrar el mejor fármaco (Velásquez, 2008, p. 1099).

La mejor contribución de la farmacogenómica es entender la relación entre la variación genética individual y las diferencias genotípicas que reaccionan con la droga; esta información puede especificar medicamentos que son usados en el tratamiento individual de un paciente, es decir, un tratamiento personalizado (Zhang *et al.*, 2015, p. 51).

La farmacogenómica aplica la tecnología actual para determinar de manera precisa las variantes genéticas que influyen en la respuesta de un medicamento y así desarrollar estrategias que maximicen la eficacia terapéutica y poder asegurarle al paciente que el medicamento es seguro (Ko, Wong, Wu y Chen, 2016, p. 24).

El metabolismo de las drogas y xenobióticos está conformado por muchas fases, dentro de las cuales una de las enzimas involucradas en el metabolismo de fármacos es el CYP450. La familia CYP2D6 puede sufrir alteraciones en sus alelos según sea su etnia, lo cual causa diferencias al momento de metabolizar la droga (Ko *et al.*, 2016, p. 25).

Muchos medicamentos como la carbamazepina está involucrada en reacciones adversas en la piel, por lo que estudios farmacogenómicos recientes descubrieron una fuerte asociación entre el alelo HLA y la carbamazepina que inducen trastornos como el de Stevens-Johnson y toxicidad necrótica epidermal en poblaciones chinas, por ejemplo, Taiwán. También otro ejemplo es el de clozapina y la asociación de algunos alelos de la HLA con la inducción de agranulocitosis; por lo que la FDA recomienda para algunos pacientes que portan el genotipo CYP2D6 que se les dé una dosis más baja de clozapina (Ko *et al.*, 2016, pp. 27 y 28).

Otro medicamento con el cual se tiene éxito por medio de la farmacogenómica es la codeína porque la enzima responsable de su biotransformación es el gen CYP2D6 y dependiendo de la rapidez del metabolismo de la persona, así es su toxicidad o su dosis. Por lo anterior, la

FDA advierte el uso de la codeína y aunque continúa siendo utilizada ampliamente en la mayoría de los países, se opta por la elaboración de guías para informar sobre el uso de las pruebas genéticas para la dosificación segura y efectiva de este medicamento, posibilitando identificar los pacientes que están en riesgo de toxicidad y se pueden beneficiar si se realizan estudios genéticos (Lee *et al.*, 2014, p. 22).

Muchos de los medicamentos autorizados por la Asociación Europea de Medicamentos contienen información farmacogenómica. Según un estudio comprendido desde octubre de 1995 hasta octubre del 2013, de 534 productos, 24 contienen información farmacogenómica en sus prospectos, demostrando que la farmacogenómica es una parte integral en el desarrollo y autorización de muchos medicamentos, lo cual tiene un impacto en el manejo de beneficios y el riesgo que presente el medicamento en la población (Enhmann *et al.*, s.f.).

En la actualidad se cuenta con varios sitios en internet, tales como PharmGKB, CPIC, DrugBank, SCAN, PACdb, Human Cytochrome P450, Allele Nomenclature database, Cytochrome P450 Drug Interaction Table, FDA's pharmacogenetic website, que brindan información acerca de las distintas variaciones genéticas, vías de los fármacos y su relación con la respuesta a fármacos (Zhang *et al.*, 2015, p.52).

Existen algunos desafíos para la implementación de la farmacogenómica en el desarrollo de fármacos, ya que debe haber una evidencia científica requerida para justificar la inclusión de datos farmacogenómicos en la información del medicamento. También la etnicidad es un desafío, debido a que la gran cantidad de fármacos tiene gran desarrollo global y se deben hacer ensayos clínicos de una población a otra (Enhmann *et al.*, s.f., p. 3).

Farmacogenética

Es la respuesta del fenotipo farmacológico, que depende de la información del contenido del ADN y las características del grupo potencial. Intenta demostrar que el estudio de la variación del ADN puede ayudar a predecir la respuesta farmacológica de pacientes que tienen los mismos criterios genéticos (Velásquez, 2008, p. 1098). Como menciona Velásquez (2008), “la dotación genética de un individuo, expresada fenotípicamente en la estructura, condiciona la respuesta farmacológica” (p. 1099). La farmacogenética incorpora la información genética para tener datos clínicos de posibles efectos adversos y la eficacia del fármaco.

Tras la administración de un fármaco hay muchas interacciones con varias enzimas que determinan el resultado final a la respuesta del fármaco, en el hígado y otros órganos por medio de las proteínas. Los fármacos tienen transformaciones para hacer el efecto terapéutico. Algunas mutaciones no permiten que se produzca esta interacción, por lo que no se llega a cumplir con el efecto terapéutico deseado.

En múltiples terapias, tanto para niños como adultos, se utiliza la farmacogenómica para predecir la eficacia y susceptibilidad de múltiples drogas, como la dopamina que reside en la caracterización de los marcadores farmacogenéticos bien establecidos como las enzimas CYP450, por lo que se realizan -en el caso de los adultos- recomendaciones para la reducción de la dosis según el fenotipo del CYP2D6. En un futuro se espera que la farmacogenética estudie las asociaciones entre polimorfismos genéticos del sistema dopaminérgico y la respuesta de los fármacos (Gentle, Chiossi, Llonetto, Martelletti, Borro, 2014, p. 1544).

También para las drogas derivadas de la ergotamina, como la advertencia en la etiqueta para el fármaco dihidroergotamina, donde se advierte del cribado farmacogenómico del

CYP3A4, junto con la contraindicación para el tratamiento concomitante con los fármacos inhibidores de la CYP3A4, ya que los metabolizadores lentos del CYP3A4 pueden tener serios efectos secundarios a nivel neurológico por la acumulación del fármaco (Gentle *et al.*, 2014, p. 1544).

Sin embargo, con respecto a los fármacos antihipertensivos, sí se encuentra variabilidad de concentraciones en plasma y es debido al fenotipo del CYP450. Actualmente, las investigaciones farmacogenómicas están investigando las asociaciones entre los efectos clínicos del tratamiento con los antihipertensivos y los polimorfismos que están en las vías de señalización de estos fármacos (Gentle *et al.*, 2014, p. 1545).

Con respecto a los antidepresivos tricíclicos, las directrices se basan en los genotipos CYP2D6 y CYP2C19, donde farmacogenéticamente se conoce que el metabolismo ultrarrápido CYP2D6 es una causa de ineficiencia de los antidepresivos, mientras que un metabolismo deficiente produce mayores efectos secundarios (Gentle *et al.*, 2014, p. 1546).

A nivel oncológico, en muchas ocasiones se tiene el debido diagnóstico de la enfermedad por lo que se les aplica el tratamiento estandarizado a los pacientes con el mismo padecimiento, pero el paciente empieza a presentar efectos adversos más graves, toxicidad o la terapia no le funciona porque no se conoce la genética del paciente.

Por ejemplo el 10 % de los caucásicos tienen reducido el metabolismo de las tiopurinas, que son muy utilizadas para el tratamiento de leucemia linfoblástica. El problema sucede en que este tipo de pacientes solo tiene una copia activa del gen TPMT que es la enzima responsable de metabolizar este tipo de drogas, y comúnmente se debe poseer dos copias activas de este gen (Drew, 2016, p. 60).

Es fundamental que los médicos tengan el acceso para solicitar las pruebas genéticas apenas se descubra el cáncer, con el objetivo de poder brindarle el tratamiento seguro, eficaz y la dosis exacta para no generar consecuencias letales en el futuro.

Farmacoetnicidad

Las diferencias étnicas se producen en un mismo continente debido al constante ingreso de diversas razas a los países, provocando el mestizaje. En el transcurso de los años, se observa cómo las distintas etnias pueden influir en la acción del medicamento en un organismo.

La farmacogenómica, la farmacogenética y la farmacoetnicidad están íntimamente ligadas, por lo que se deben analizar las variaciones genéticas en poblaciones con diferentes orígenes étnicos.

La Red Ibero-Americana de Farmacogenética (RIBEF), por su nombre en inglés, es un grupo interdisciplinario conformado por investigadores y profesionales de la salud, que pretenden colaborar con investigaciones de farmacogenética y farmacogenómica en hablantes del español y portugués en países del hemisferio occidental, con una participación de 16 países. En contexto al RIBEF, hay 13 grupos establecidos de CEIBA Consortium (Consortio Europeo e Iberoamericano de Farmacogenética de Poblaciones) que estudian la población iberoamericana a nivel farmacogenómico.

La CEIBA Consortium desarrolla el proyecto MESTIFAR (Farmacogenética de Mestizos) con el objetivo de establecer la estructura del haplotipo y las frecuencias de los alelos de los genes de relevancia farmacogenética en poblaciones de diferente origen étnico, como los nativos americanos y los mestizos (Sossa-Macias *et al.*, 2014, p. 673).

Las metas del MESTIFAR son determinar los genotipos frecuentes en los principales genes involucrados en el metabolismo de las drogas, como lo son el CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19. Además de estudiar la relación entre ancestros (utilizando marcadores ancestrales informativos), genotipos y fenotipos farmacológicos y el fenotipo metabólico (Sossa-Macias *et al.*, 2014, p. 673).

En los distintos simposios del MESTIFAR, Eva Peñas-Lledó, de España, presenta el caso de los desórdenes alimenticios y el suicidio, en donde describe la relación entre la personalidad, la actividad del CYP2D6 y la función psicológica en voluntarios sanos de España y Cuba. Concluye que aquellos pacientes que tienen más de dos genes activos de CYP2D6 son metabolizadores ultrarrápidos, lo cual es más frecuente en mujeres con desórdenes alimenticios, casos de suicidio e intentos de suicidio. Propone que los pacientes con metabolismo ultrarrápido (2D6+2C19) que no respondan al tratamiento antidepresivo pueden tener un riesgo aumentado de intentos de suicidio que posteriormente pueden terminar en suicidio (Sossa-Macias *et al.*, 2014, p. 674).

Para el cáncer, se prescriben y se dosifican drogas a pacientes con diversas etnias, sin considerarse las diferencias genéticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. En 1999 la FDA reconoce que las drogas son sensibles a la etnia, por lo que se recomienda tener información en los ensayos clínicos acerca de los tres principales orígenes étnicos (blanco, afroamericano y asiático). En el 2006 la FDA pide extender los estudios étnicos e incluir a los indios americanos, nativos de Alaska, nativos de Hawái y otras islas del Pacífico. Aunque para las poblaciones mixtas existen ciertas complicaciones de saber la replicación farmacogenómica de una sola población (Patel, 2015, p. 6).

Metabolizadores

El metabolismo de los fármacos es parte de la acción que ellos produzcan en el cuerpo, además algunos medicamentos son profármacos y necesitan ser metabolizados para ser convertidos a fármacos y tener efecto terapéutico. Todas las drogas deben ser metabolizadas para disminuir su efecto y luego ser excretadas.

Una de las familias de enzimas encargadas del metabolismo del fármaco es el citocromo P450, que es la encargada principalmente de la fase 1 del metabolismo de fármacos, en donde se dan las modificaciones de los grupos polares de las moléculas del fármaco. La segunda fase son las conjugaciones con diversas sustancias para eliminarlas del organismo (Banda, Torres y Chávez, 2010, p. 56).

Con el polimorfismo y metabolismo se conocen cuatro fenotipos, el primero es el metabolizador lento (PM), el cual no metaboliza al fármaco, provocando toxicidad si se administran dosis normales, ya que el fármaco está más tiempo de lo normal en el plasma. El segundo es el metabolizador intermedio, que procesa los fármacos con más lentitud.

El tercero es el rápido o extensivo, que es considerado como normal y metaboliza a los fármacos en tiempo y forma adecuada y, por último, está el ultrarrápido, es decir, el individuo transforma fármacos de manera muy rápida, a estos pacientes hay que aumentarles las dosis de los medicamentos, porque la vida media del fármaco a dosis normal, no les hace efecto, pues su concentración plasmática disminuye y está por debajo de los efectos terapéuticos (Banda, Torres y Chávez, 2010, p. 56).

El CYP2A6 es una enzima involucrada en el metabolismo de la nicotina y en la bioactivación de procarcinógenos provenientes del humo del tabaco. Si se tiene deficiencia de

esta enzima, se reduce la dependencia a la nicotina y el riesgo a padecer cáncer de pulmón. Las personas que tienen disminuida esta enzima provienen de poblaciones del este de Asia (Zhou, Ingelman y Lauschke, 2017, p.696).

Las enzimas CYP2B6 y CYP2A6 son responsables del metabolismo de antirretroviral efavirenz, la deficiencia de estas enzimas resulta de un incremento en plasma del medicamento. En las poblaciones africanas las deficiencias del CYP2B6 son más frecuentes (Zhou *et al.*, 2017, p.697).

La enzima CYP2C8 está involucrada en el metabolismo de muchos medicamentos como AINEs, tiazolidinedionas y agentes quimioterapéuticos. Si hay una actividad alterada de la enzima, se produce un aclaramiento reducido y una mayor exposición a paclitaxel, ocasionado neuropatías. Es común en poblaciones de Asia del este (Zhou *et al.*, 2017, p. 697).

Con respecto a la warfarina, los pacientes que presentan deficiencia de la enzima CYP2C9 están ligados a complicaciones hemorrágicas tras el tratamiento de warfarina y otros anticoagulantes. Los polimorfismos del VKORC1 y las variantes del CYP2C9 explican la variabilidad interindividual de los requerimientos de dosis, en donde si la terapia es guiada por los genotipos CYP2C9 y VKORC1, puede aumentar el tiempo en la terapia y disminuir los efectos adversos como el trombolismo venoso. Es común en poblaciones de Europa, África y Asia del sur, donde se incrementa el riesgo a intoxicaciones y complicaciones como la muerte por utilizar la warfarina como tratamiento (Zhou *et al.*, 2017, p. 698).

Cada persona tiene pequeñas diferencias en los genes que codifican las enzimas, por lo que el estudio farmacogenético de enzimas metabolizadoras es de gran importancia para saber

cómo se afecta tanto el tratamiento como el paciente y así el médico tratante pueda elegir la dosis correcta del medicamento.

Existen muchos factores que influyen en la eficacia de un tratamiento, como lo son la edad, sexo e interacciones farmacológicas, aunque se estima que a nivel genético cerca del 30 % explica la diferencia interindividual en el metabolismo y la respuesta a los medicamentos, pero para otros fármacos este porcentaje cambia notablemente, ya que cerca del 95 % provoca la diferencia en la eficacia del tratamiento (Del Llano, Rovira y Albarracín, 2009, p. 14).

Medicina personalizada

La medicina siempre está en constante cambio, cada día se encuentran nuevas enfermedades, nuevas formas de diagnóstico y nuevos tratamientos para tratar patologías tanto nuevas como las ya conocidas. En el campo del tratamiento, se busca ser cada vez más específicos en el tratamiento y que este no cause tantos efectos adversos.

La medicina genómica es una medicina personalizada, pues aquí se realiza un diagnóstico más preciso para brindarle al paciente una eficacia terapéutica con éxito. Actualmente, es muy importante conocer las características genéticas del paciente (Pérez, 2010, p. 1).

El objetivo de la medicina personalizada es doble, por un lado, se brinda mayor eficacia al proceso de descubrimiento, investigación y desarrollo de nuevos fármacos y, por otro lado, se introducen terapias farmacológicas de alta efectividad y mínimos efectos adversos, que se dirigen a poblaciones discriminadas (Ramírez y Varela, 2009, p. 41).

Actualmente se estudian las características genéticas de muchas enfermedades, asimismo se desarrollan fármacos para corregir el problema molecular que produce la enfermedad. Al identificar también las características genéticas de la persona, se tiene conocimiento de cómo es

el metabolismo y cómo este afecta en el proceso farmacocinético de la terapia, así al identificar el genotipo y su correspondiente fenotipo, se pueden determinar aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollar toxicidad o resistencia a fármacos específicos (Pérez, 2010, p. 2).

En muchas ocasiones, el tratamiento no hace el efecto esperado, al no contarse con la información suficiente sobre las características genéticas de la enfermedad, un ejemplo es el cáncer de mama, según el tipo y expresión genética, así es el tratamiento que se debe administrar (Pérez, 2010, p. 2).

También sucede con la diabetes *mellitus*; al ser una enfermedad de diferentes presentaciones clínicas, de acuerdo con las características del paciente, así es el desarrollo del tratamiento que requiere. Se ha estudiado la presencia de mutaciones en el gen KCNJ11 que codifica el canal de potasio en la diabetes neonatal, lo cual se descubre antes de los seis meses de edad, cuando los pacientes presentan cetoacidosis. El tratamiento para estos pacientes es más exitoso con el uso de sulfonilureas que con insulina (Pérez, 2010, p. 2).

Otro caso de la diabetes es cuando hay una falla en el gen MODY, la cual es un rasgo monogénico de dicha enfermedad y se considera un grupo heterogéneo de diabetes no cetónica con herencia autosómica dominante que se expresa en la niñez-adolescencia. Hay 6 tipos distintos de mutaciones de MODY, las más comunes son el MODY 2 con mutación en el gen GCK-1 y MODY 3 que tiene mutación en el gen HNF α 1, los cuales se expresan en el páncreas causando problemas en el funcionamiento de dicho órgano.

Los pacientes con alteración del MODY 2 son controlados con plan alimenticio, al solo tener hiperglucemias leves. En cambio, quienes experimentan alteración del MODY 3, presentan las complicaciones habituales de la diabetes, pero principalmente microvasculares y son tratados

con hipoglucemiantes orales o con insulina (Pérez, 2010, p. 2). Al conocer los tipos de diabetes genéticamente, el médico tratante adquiere una perspectiva más amplia sobre el padecimiento de su paciente, otorgándole la medicina apropiada.

La finalidad de la medicina personalizada es hacer el tratamiento individualizado, teniendo metas como mejorar la salud, prevenir enfermedades o disminuir las consecuencias de la enfermedad. Existen algunos retos para lograr un tratamiento personalizado, como por ejemplo el desarrollo de tecnologías, análisis de datos y a nivel de legislación ya que se deben adaptar medidas sanitarias en cada país (Medrano, 2012, p. 2).

Los beneficios de la medicina personalizada se aprecian en el área de la oncología, pues hay mayor efectividad por individuo tratado; menos efectos secundarios debido a que se reducen los pacientes tratados que no han tenido beneficio y los que producen efectos secundarios graves y se aumentan los beneficios esperados. También se mejora la evolución de la enfermedad si se aplica una prueba genética que permita la prevención o el diagnóstico prematuro de la enfermedad y, por último, se ahorran costos al no utilizarse medicamentos que no son aptos para el paciente (Del Llano *et al.*, 2009, p. 23).

Oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética

A nivel oncológico se debe tener en cuenta la etnicidad del paciente y considerarla en el momento de brindar una terapia. El estudio específico del gen del tumor tiene un impacto significativo en los pacientes con cáncer, las anomalías de los cromosomas adquieren mayor importancia en los pronósticos del cáncer (Garraway, 2013, p. 1806).

Las mutaciones, los biomarcadores del tumor, pueden ser clasificadas en el pronóstico, asociado con el inicio de la enfermedad o predictivo, relacionado con la respuesta de la droga. A

nivel oncológico, el ADN se analiza con frecuencia dentro del tejido tumoral, denominado ADN somático, en donde estas mutaciones pueden distinguirse por el origen de la célula mutada (Patel, Mandock y McLeod, 2013, p.65).

A partir del estudio de la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética se pueden saber los efectos tóxicos de ciertos medicamentos oncológicos, como por ejemplo, el fármaco paclitaxel, que se usa frecuentemente en el tratamiento de tumores sólidos como el de mama, pulmón y ovario. Este fármaco es asociado a una gran variedad de efectos adversos, incluido el desarrollo de neuropatía periférica sensorial, que puede progresar a la pérdida irreversible de destreza manual y el equilibrio (Hertz *et al.*, 2014, p. 2).

Algunos estudios mencionan que un factor de riesgo para inducir la neuropatía periférica sensorial es un polimorfismo en el nucleótido del CYP2C8*3, que disminuye el metabolismo del paclitaxel, reduciendo la eliminación de fármacos en los pacientes, aumentando la toxicidad de este fármaco. Además un factor de riesgo es la raza del paciente, los afroamericanos tienen mayor riesgo que los caucásicos (Hertz *et al.*, 2014, p. 2). Por lo tanto, es necesario a nivel clínico hacer un estudio genético para efectuar el tratamiento individualizado y evitar los efectos adversos en el paciente.

Biomarcadores tumorales

Los marcadores tumorales o biomarcadores son un componente que existe o es secretado por la célula tumoral y ayuda a identificar el tumor. La prueba se realiza en laboratorio a partir de una muestra de sangre, líquidos orgánicos o tejidos (Campuzano, 2010, p. 413). Si se encuentra que el marcador está por fuera del rango normal fisiológico, en otras palabras,

suprafisiológicas, esto indica que la enfermedad oncológica está presente (Méndez, Villarejo, Padilla, Méndez y Rodríguez, 2013, p. 169).

La naturaleza del marcador es variable porque puede ir desde el ADN o ARN, una proteína, o procesos como la angiogénesis, apoptosis o proliferación celular. Las alteraciones se pueden producir por el mismo tumor o por respuesta de la alteración celular en el tejido circundante, un ejemplo de este es lo que sucede en el cáncer de mama por medio del antígeno carcinoembrionario. La prueba se lleva a cabo en laboratorio a partir de una muestra de sangre, líquidos orgánicos o tejidos. En el caso de tumores no sólidos como las leucemias, se pueden encontrar las células malignas circulantes en sangre periférica o médula ósea como marcadores tumorales (Campuzano, 2010, p.413).

Los marcadores tumorales se agrupan habitualmente en antígenos oncofetales, glucoproteínas, enzimas hormonales, proteínas séricas y marcadores genéticos (Martínez *et al.*, 2000, p. 54).

Antígenos oncofetales.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) no es un marcador específico de tumor, sino un marcador plasmático asociado a un tumor. Es común que sucede principalmente en los cánceres de colon y recto, pero puede aparecer también en los cánceres de mama, pulmón, páncreas, estómago y vejiga (Martínez *et al.*, 2000, p. 55).

En la gonadotropina coriónica humana (HCG), en relación con las subunidades α y β que posee, la subunidad β es inmunológicamente diferente a otras hormonas del cuerpo como la FSH o TSH, por lo que le da la especificidad para que pueda ser utilizado como marcador tumoral. Los valores pueden elevarse del rango normal por la existencia de tumores germinales de origen

gonadal, enfermedad trofoblástica gestacional o neoplasias epiteliales malignas como en el caso de cáncer de mama, cáncer de pulmón, vejiga y los gastrointestinales (Martínez *et al.*, 2000, p. 56).

La alfafoproteína (AFP) es una proteína sintetizada en el hígado, saco vitelino y tracto gastrointestinal fetal. Es útil en el diagnóstico de tumores de células germinales de origen testicular, ovárica y en los hepatocarcinomas (Martínez *et al.*, 2000, p. 57).

El antígeno específico de la próstata (PSA) es una proteasa relacionada con la fertilidad, por lo que sus valores suprafisiológicos pueden indicar cáncer de próstata (Martínez *et al.*, 2000, p. 57).

Glucoproteínas.

El CA-125 es un antígeno que se considera como un factor importante en el pronóstico del cáncer de ovario. El CA15-3 es otra glucoproteína que cuando se elevan sus valores, es posible encontrarla en aquellos pacientes con cáncer de mama. Existe una relación de su elevación y la extensión de la enfermedad metastásica. Por último, el Ca19.9 aparece elevada cuando hay cáncer de páncreas avanzado (Martínez *et al.*, 2000, pp. 58 y 59).

El objetivo de los biomarcadores tumorales es el obtener resultados para que sean utilizados como tamiz, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y su debida eficacia y, por último, para realizarle un seguimiento al paciente (Méndez *et al.*, 2013, p.169).

En aquellos que ayudan al tamiz para la detección de la enfermedad oncológica aun estando oculta, la prueba debe ser sumamente sensible y específica. Esta detección oculta en pacientes que se consideran sanos, al no padecer ningún síntoma, puede sugerir la presencia de un tumor, sin embargo, se deben realizar más pruebas para poder dar un veredicto. Algunos tipos

de cánceres que se pueden detectar gracias a esta prueba son el cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de estómago, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer en la vesícula biliar y hepatocarcinoma.

En el caso del neuroblastoma, las enfermedades linfoproliferativas y el cáncer de mama, por medio del estudio de los genes BRCA1 y BRCA2 se determina que aquellas con antecedentes familiares tienen la probabilidad de desarrollar el cáncer en un 80 %, por lo que identificarlo de manera precoz, ayuda al paciente de forma positiva, debido a que se puede tratar a tiempo (Campuzano, 2010, p.419).

Los marcadores de diagnóstico pueden ser parte integral de este proceso o ser definitivos al momento de establecer la extensión, pronóstico y el plan que sugiere seguir el médico. Algunos ejemplos de marcadores tumorales importantes en esta fase son adenocarcinoma de la pelvis renal, cáncer de cuello uterino, cáncer de la trompa de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón en donde el antígeno carcinoembrionario [156, 157, 158] solo o al combinado con el Cyfra 21-1, Ca125, SCC puede indicar metástasis en algún órgano donde se recogió la muestra y esto ayuda a suponer de que exista metástasis por algún tumor maligno en pulmón (Campuzano, 2010, pp. 420 y 422).

También en el cáncer de mama, el antígeno carcinoembrionario [123-125] solo o en combinación con el Cal 15-3 [126-137] u otros marcadores como el C-erB-2, Ca 15-3 y sHER2, ayudan a diagnosticarlo cuando ya se ha desarrollado metástasis en la región peritoneal (Campuzano, 2010, p.420).

Un biomarcador predictivo es un rasgo o la combinación de rasgos encontrados en individuos para poder brindarles terapias específicas. Puede utilizarse para identificar a las

personas que se van a beneficiar en el tratamiento o identificar a aquellos a los que más bien están predispuestos a toxicidad (Patel *et al.*, 2013, p.69).

El desarrollo de marcadores genómicos relacionados a la respuesta del tratamiento es un área prometedora de la farmacogenómica. Algunos de los biomarcadores son aprobados por la FDA, además de que son considerados como pruebas obligatorias (Isaza, Sepúlveda-Arias y Henao, 2009, p. 14).

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El erlotinib (utilizado en tumores pulmonares de células pequeñas y páncreas) y el cetuximab (empleado en tumores de colon y recto, además de cabeza y cuello) bloquean el EGFR solo si hay mutaciones activas en este gen o sobreexpresión inmunohistoquímica del gen (Isaza *et al.*, 2009, p.14).

Receptor 2 de la familia del factor de crecimiento epidérmico (HER2/NEU).

El tratamiento para el cáncer de mama con trastuzumab, anticuerpo monoclonal, es útil solo en aquellos pacientes que sobreexpresan este receptor en su tejido tumoral y es inefectivo en quienes no lo hacen (Isaza *et al.*, 2009, p.14).

Cromosoma Filadelfia.

El tratamiento con dasatinib está indicado en aquellos pacientes adultos que presenten leucemia linfoblástica aguda y el cromosoma Filadelfia positivo (Ph+ALL) (Isaza *et al.*, 2009, p. 14).

Los marcadores farmacogenómicos deben demostrar que hay una asociación genotipo-fenotipo y valor en la respuesta farmacológica, además se debe confirmar en ensayos clínicos

controlados y el costo-efectividad tiene un gran impacto al momento de tomar una decisión en la terapia (Isaza *et al.*, 2009. p. 15).

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón de células no pequeñas es detectado en estados avanzados. Uno de los tratamientos es el cisplatino, utilizado en muchos tipos de tumores y que tiene como consecuencia su elevada toxicidad. El mecanismo molecular de la resistencia de este fármaco no es 100 % resuelto.

Las variantes genéticas del ADN que reparan proteínas están involucradas en la acumulación de la droga o desintoxicación, es decir, juegan un papel crucial en la respuesta a la droga. Es necesario identificar el polimorfismo del gen que puede mejorar el pronóstico de la respuesta del paciente y su posible supervivencia (Stenzel, Sagan, Guz y Stepulak, 2014, p. 1361).

Por lo tanto, se deben conocer los marcadores moleculares, al ser un tipo de guía para poder elegir el método de tratamiento más adecuado para el paciente y determinar su progresión en la enfermedad, ya que la respuesta del paciente depende de la expresión de los genes implicados en el metabolismo, transporte de la droga.

Cáncer de mama

Cerca del 20 % de los tumores en los senos dan positivo al gen HER2 y están asociados a una historia natural agresiva. Los pacientes que presentan este subtipo de cáncer de mama obtienen peores resultados en comparación con otros subtipos de la enfermedad. En 1998 se aprueba el primer agente anti HER2, llamado trastuzumab, mejorando de manera significativa los resultados en los pacientes (Zhu y Verma, 2015, p. 19).

El HER2 pertenece a la familia de receptores epidérmicos humanos. Normalmente se expresa en el tejido gastrointestinal, respiratorio, tracto urinario, piel, mama y placenta. Cuando el cáncer de seno es positivo, es biológicamente más agresivo y está relacionado a malos resultados, incluido un tiempo de vida más corto y menos sobrevivencia (Zhu y Verma, 2015, p. 20).

El cáncer de mama también tiene susceptibilidad al gen BRCA2 del cromosoma 13q12-13, recientemente identificado. La mutación germinal del BRCA2 se predice en alrededor de un 35 % de las familias y no solo revela el cáncer de seno en mujeres, sino también en hombres, además del cáncer de ovario, próstata y páncreas (Gayther *et al.*, 1997, p. 103).

La mutación germinal que se asocia a una gran predisposición al cáncer de mama y cáncer de ovario ocurre por la susceptibilidad al gen BRCA1. La predisposición al cáncer en este gen depende del lugar en donde se encuentre la mutación; si se muta en la última tercera parte del codón, se relaciona al riesgo de cáncer de mama. Lo mismo sucede con el BRCA2, se estudia la variación del fenotipo y se analiza la distribución de la mutación (Gayther *et al.*, 1997, p. 103).

Leucemia linfocítica aguda

A nivel mundial, la LLA es una neoplasia hematológica de gran relevancia en la salud pública. Alrededor del 80 % de los pacientes pediátricos son diagnosticados con esta enfermedad (Zaruma *et al.*, 2015, p. 1).

Muchas de las funciones de las proteínas es poder determinar la resistencia a algunos medicamentos. Estas se conocen como proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MDR1 y MRP5) y permiten ver las moléculas farmacológicamente activas a partir de células tumorales (Zaruma *et al.*, 2015, p. 1).

La sobreexpresión de los transportadores ABC en las células del tumor es un mecanismo primario de la resistencia a la quimioterapia. Desde la caracterización del MRP5, se identifica la resistencia de las drogas antineoplásicas y de las drogas anti-HIV (Zaruma *et al.*, 2015, p. 2).

El mecanismo de acción del metrotexato compromete al sistema gastrointestinal y la médula ósea, incrementando el riesgo a toxicidad. El alelo 24 del gen ABCC2 está asociado con la toxicidad del metrotexato, sugiriendo que la individualización de este fármaco puede tener menos toxicidad en los pacientes. A su vez, la enzima xantina oxidasa metaboliza las purinas y las transforma en ácido úrico.

A partir del estudio de los genotipos, se establece que el polimorfismo puede reducir la función de la enzima en alrededor de un 64,7 % en los caucásicos. La actividad de la xantina oxidasa puede ser reducida por algunos genotipos o por la inhibición del alpurinol o el metrotexato, dando como resultado una disminución en el metabolismo y la eliminación de purinas naturales y sintéticas como los tratamientos oncológicos, lo que puede ser un factor en el desarrollo de las reacciones adversas (Zaruma *et al.*, 2015, p. 2).

Se vincula el polimorfismo del ABCB1 con el cambio en la respuesta a la eficacia y la toxicidad del metrotexato en pacientes pediátricos con LLA (Zaruma *et al.*, 2015, p. 2).

Farmacogenómica y farmacogenética a nivel socioeconómico

Siempre existen tensiones con respecto a las expectativas de mejora en los avances tecnológicos para la salud y el coste que estos requieran. La innovación tecnológica es fundamental para mejorar la salud de la población, teniendo en cuenta que con frecuencia es riesgoso y ocurren fracasos. Si se aumentan los sistemas de salud pública y se universalizan, se

posibilitaría que cualquier ciudadano -sin importar su estado social y económico- pueda optar por tratamientos de calidad (Ramírez y Varela, 2009, p. 9).

En la aplicación de la evaluación económica en la medicina personalizada, hay riesgos y limitaciones más que todo en la oncofarmacogenética, ya que conforme aparecen nuevas opciones de tratamiento efectivo, se eleva el coste. Por consiguiente, se deben identificar los aspectos específicos de la oncofarmacogenética que deben considerarse en los estudios de evaluación económica (Ramírez y Varela, 2009, p. 9).

Se estima que la eficacia de los medicamentos para enfermedades crónicas y de mayor morbilidad se encuentra entre el 20 % al 80 %, en donde se ubica el cáncer, el alzhéimer, la depresión, el asma, la diabetes, entre otros. A su vez, las reacciones adversas medicamentosas afectan a cerca del 20 % de los pacientes hospitalizados.

Según un estudio en Estados Unidos, en el año 1998 se registra el fallecimiento de 100 000 personas a causa de reacciones adversas a medicamentos, las cuales suponen un gasto extra para los sistemas sanitarios, pues los pacientes que están hospitalizados y experimentan una reacción adversa deben estar más tiempo en el hospital, generando gastos económicos, de personal y saturando camillas (Del Llano *et al.*, 2009, pp. 11 y 12).

Además, por el aparente incremento de los gastos en inversión y desarrollo biomédico y farmacéutico, en el transcurso de los últimos años la investigación farmacéutica se reduce notablemente. Las compañías deben invertir en estudios fisiológicos, farmacológicos, químicos orientados a dianas, genómicos, proteómicos, metabólicos y biología estructural; estas investigaciones generan grandes gastos que implican riesgos financieros (Del Llano *et al.*, 2009, pp. 12 y 13).

Sin embargo, la aplicación de la genética a las investigaciones sanitarias representa nuevas oportunidades al diagnóstico y al tratamiento de muchas enfermedades, contribuyendo a la mejora de tratamientos tanto en medicamentos antiguos como nuevos, y cambiando el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos, con lo cual se abre paso a la medicina personalizada, debido a que se basa en la información genética del paciente (Del Llano *et al.*, 2009, p. 13).

El genoma humano es igual entre las personas en un 99,9 %, el 0,1% faltante está conformado por los polimorfismos que producen variantes en el genoma, siendo los responsables de que un individuo padezca una enfermedad determinada y su respuesta a un tratamiento. Al conocer la genética de una persona, se ayuda al desarrollo y evolución de enfermedades como el cáncer o alzhéimer, y a la fabricación de nuevos medicamentos para las dianas específicas (Del Llano *et al.*, 2009, p. 13).

La tecnología genómica se aplica en la farmacogenómica y farmacogenética, y ayuda a descubrir y desarrollar medicamentos más eficaces y seguros según la genética del paciente, basándose en la variabilidad de interindividual que se presenta con algunos medicamentos en cuanto a eficacia y toxicidad. Con el desarrollo de estas áreas, se puede definir aún más molecularmente una enfermedad y desarrollar una terapia óptima, reduciendo a su vez la toxicidad que por lo general se manifiesta (Del Llano *et al.*, 2009, p. 14).

Sin embargo, existe la incógnita de si estos desarrollos tecnológicos pueden ahorrar costos sanitarios o si más bien los aumentan. Otra de las preguntas que surgen en torno a estos estudios genéticos es si se pueden incorporar en la salud pública universal, dándoles cobertura a todas las clases sociales o si solo las personas que estén bien económicamente pueden costearse los gastos en alguna clínica privada.

Según la OMS, los altos costos que implica la genómica hacen difícil su realización en países en vías de desarrollo, aunque la misma entidad insiste en que los países desarrollados y los que están en desarrollo creen alianzas públicas y privadas y establezcan redes regionales y locales para impulsar los estudios genómicos (Del Llano *et al.*, 2009, p. 14).

De acuerdo con los aspectos específicos de la farmacogenética, en cuanto a los estudios coste-efectividad, el valor de ratio coste-efectividad incremental está condicionado por las características de la enfermedad, de los medicamentos o de la prueba de laboratorio (Del Llano *et al.*, 2009, p. 23).

A nivel de laboratorio, los factores que determinan el costo-efectividad son la prevalencia de la mutación genética y de la enfermedad; la severidad del coste de la enfermedad o el resultado de la prueba diseñada para diagnosticar; la fuerza de asociación entre la mutación genética y los resultados clínicos; la finalidad de la prueba (diagnóstico predictivo, diagnóstico inmediato o decisión de prescripción); y el costo, tiempo y exactitud de la prueba (Del Llano *et al.*, 2009, p. 23).

Es preciso plantear mecanismos de financiación o estimar el precio considerando los estudios sobre efectividad y costos de la tecnología en investigaciones futuras relacionadas con la medicina personalizada y la oncofarmacogenómica, teniendo acuerdos compartidos para distribuir el riesgo financiero y condicionar la utilización futura de los resultados obtenidos tras su incorporación al sistema de salud (Del Llano *et al.*, 2009, p. 27).

La aplicación de la farmacogenómica a la investigación y desarrollo hace que se bajen los costos, al reducir el tiempo requerido para los ensayos clínicos, ya que se pasa de 10 a 12 años a

3 a 5 años y la FDA o el ente regulador aprueba más rápido los medicamentos (Ramírez y Varela, 2009, p. 48).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se expone la metodología para recolectar la información necesaria con el fin de realizar el trabajo de investigación bibliográfica.

Enfoque y diseño

El enfoque de esta investigación es cualitativo, ya que busca llegar al conocimiento desde el entendimiento de interacciones y la empatía. En cuanto a la confiabilidad, se distingue en externa e interna. La externa se usa a nivel cualitativo e indica lo que opinan los otros investigadores usando los mismos métodos que se emplean en esta tesis (Barrantes, 2013, p. 68). Por su parte, la interna busca descubrir o generar teorías, posee una concepción fenomenológica (Barrantes, 2013, p. 71). Esta tesis es una revisión bibliográfica con diseño fenomenológico.

Fuentes de información

Para llevar a cabo esta investigación, se utilizan fuentes de artículos abarcando temas desde el punto de vista oncológico, oncofarmacogenómico, oncofarmacogenética, medicina personalizada, metabolismo y, por último, legal y social. También se emplean tesis e investigaciones oncológicas y bases de datos (BINASSS, EBSCO, PUBMED, ScienceDirect, SpringerLink, Scielo, MEDLINE, MEDSCAPE, Google Scholar) para buscar en revistas científicas, libros y publicaciones propuestas por instituciones dedicadas a la investigación y avances de la farmacogenómica y farmacogenética a nivel oncológico, encontrándose 10 efectúa en la Universidad Internacional de las Américas.

Proceso para la recolección de datos

El procedimiento para la recolección de datos se enfoca en aplicar los criterios de inclusión y exclusión para luego analizarlos, lo cual se hace por medio de artículos científicos e investigaciones que cumplan con los criterios planteados anteriormente. Todo esto es ejecutado por la investigadora.

La recolección de datos se lleva a cabo mediante diferentes fases con el propósito de explicar mejor el orden secuencial del proceso realizado.

Fase I. Información general

En esta fase se busca información general acerca de la farmacogenómica, farmacogenética, oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética. La información es recolectada de distintas bases de datos, revistas electrónicas en diferentes idiomas y de varios países y libros especializados en oncología, genómica, genética, fisiopatología, farmacogenómica, farmacogenética y leyes.

Fase II. Estudios clínicos

En esta fase se recolecta información general acerca de la farmacogenómica, farmacogenética y oncología. La información es recolectada de distintas bases de datos, revistas electrónicas en diferentes idiomas y de varios países y libros especializados en la investigación de oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética.

Cáncer de pulmón.

El trabajo de investigación abarca este tipo de cáncer y las opciones de tratamiento que pueden utilizarse; además de los avances que existen para tratar el cáncer de pulmón, empleando

la farmacogenómica y farmacogenética. Lo anterior es separado en partes para tener una idea más clara de los puntos por tratar.

Cáncer de mama.

El trabajo de investigación incluye este tipo de cáncer y las opciones de tratamiento que pueden usarse; asimismo, los avances existentes para tratar el cáncer de mama, utilizando la farmacogenómica y farmacogenética. Lo anterior es separado en partes para tener una idea más clara de los puntos por tratar.

Leucemia linfocítica aguda.

El trabajo de investigación abarca este tipo de cáncer y las opciones de tratamiento que se pueden utilizar; también los avances existentes para tratar la leucemia linfocítica aguda, empleando la farmacogenómica y farmacogenética. Lo anterior es separado partes para tener una idea más clara de los puntos por tratar.

Ventajas y desventajas de la oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética.

Posteriormente, se seleccionan las investigaciones y artículos que muestran las ventajas y las desventajas de utilizar la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética a nivel clínico, según los argumentos económicos y legales para el sistema de salud.

Fase III. Agrupamiento de artículos

Seguido de la selección de artículos, se agrupan de acuerdo con las características de cada uno, con el fin de tener la información de manera más ordenada para poderla analizar y llegar de forma más concisa a las conclusiones de esta investigación.

Fase IV. Análisis de los resultados

Finalmente, después de la recolección de todos los artículos y de la agrupación de los mismos según su utilidad, se procede a estudiarlos para efectuar un análisis adecuado y responder la pregunta planteada en el trabajo de investigación.

Criterios de inclusión y exclusión

Se analizan artículos internacionales acerca de oncología, oncofarmacogenómica, oncofarmacogenética, medicina personalizada, farmacogenética, metabolismo y, por último, a nivel económico. Asimismo, se estudian tesis e investigaciones oncológicas desde el 2012 hasta el 2017, no obstante, si se encuentra información valiosa de años anteriores, se considera en la revisión bibliográfica.

El criterio de inclusión consiste en ser artículos y tesis que se basen en cáncer a nivel pulmonar, mama y leucemia linfocítica aguda. A nivel nacional solo hay información sobre oncología.

Categorías de análisis

Categoría	Descripción
Interacciones medicamentosas	Cambio en el modo en que actúa un medicamento cuando se toma con ciertos otros medicamentos, hierbas o alimentos, o cuando se toman durante ciertos trastornos médicos. La interacción de medicamentos puede hacer que el medicamento sea más o menos eficaz o que cause efectos inesperados en el cuerpo (Instituto Nacional del Cáncer, s.f., párr. 1).
Genómica de los tumores	La actividad de ciertos genes va a afectar el comportamiento del cáncer a nivel de crecimiento y su forma de propagarse. (Breastcancer.org, 2016, párr. 1).
Oncofarmacogenómica	Identifica los genes que modifican el metabolismo de los fármacos a nivel oncológico y la sensibilidad que posee un fármaco en cuanto a reacciones tóxicas se refiere, logrando que se den mejoras en el efecto terapéutico, ya que se disminuyen el efecto tóxico (Longo <i>et al.</i> , 2012, p. 525).
Oncofarmacogenética	Intenta demostrar que el estudio de la variación del ADN puede ayudar a predecir la respuesta farmacológica de pacientes oncológicos con los mismos criterios genéticos (Velásquez, 2008, p. 1098).

Procedimiento y recolección

Primeramente, se recolecta información que se encuentra en bases de datos, esta se agrupa en avances farmacogenómicos y farmacogenéticos; oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética; tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de mama y leucemia linfoblástica aguda; farmacoetnicidad; factores que afectan genéticamente el metabolismo de fármacos y, por último, nivel legal e implicaciones económicas. Luego se analiza la información obtenida, para así crear las tablas y los gráficos, obteniendo por último los resultados.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se habla acerca del análisis de los resultados según los artículos ubicados en el proceso de investigación anteriormente presentado. Se discuten los hallazgos encontrados en cuanto a los objetivos planteados al inicio y se agrupan en el orden de los objetivos. En cada uno se incluye el análisis de acuerdo con las ventajas y las desventajas de la oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética y las perspectivas que tiene la oncofarmacogenética a nivel nacional.

Ventajas de la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética

La farmacogenómica estudia la relación existente entre las variaciones genéticas presentes en cada persona y cómo estas influyen en la respuesta farmacológica en el organismo. Sin embargo, hay múltiples factores que pueden interferir en la adherencia terapéutica, tales como: la edad, el sexo y la dieta, los cuales crean variaciones en el ADN de la persona.

Para implementar esta área de la farmacia, se utilizan diseños de estudio, como por ejemplo la traducción del cribado de HLA-B*5701 que reduce la mortalidad en el síndrome de hipersensibilidad que ocurre en el 5 % de los caucásicos con el virus de la inmunodeficiencia tratados con el medicamento llamado abacavir. Por lo tanto, la incorporación de la farmacogenómica en fases tempranas facilita el desarrollo de fármacos y la detección de las variantes genómicas, además de que esas variantes identificadas pueden ser utilizadas por los médicos al momento de recetar algún medicamento en la clínica diaria (Abul, Owusu, Sanderson, Gottesman y Scott, 2014, p. 228).

A nivel industrial, el agotamiento de los *blockbuster* conduce a plantear la transición hacia un modelo basado en la segmentación de pacientes y enfermedades, siendo esta opción

tecnológica la nueva opción de la farmacogenómica. Con esta se tiene una mayor eficacia en el proceso de descubrimiento, investigación y desarrollo de nuevos fármacos y, a su vez, se introducen terapias farmacológicas con una efectividad mayor y bajos efectos adversos; así, esta terapia se dirige a las poblaciones con pacientes que a nivel farmacogenómico son discriminados (Ramírez y Varela, 2009, p. 41).

Por lo anterior puede afirmarse que la implementación de la farmacogenómica y la farmacogenética ayuda a prolongar más la vida de las personas, pues al conocer la variante en el genoma que posee el paciente, se le asegura un medicamento apto para su salud.

A nivel económico, Grabowski y Vernon (2000) mencionan que para la existencia de una viabilidad económica se deben de aportar ingresos financieros de alrededor de 500 millones de dólares anuales, con el fin de recuperar los costos producidos por la investigación y el desarrollo del fármaco. No obstante, para incorporar los estudios farmacogenómicos, se deben revisar los criterios de viabilidad económica.

Sin embargo, a nivel económico la implementación de los test de diagnóstico para los fármacos es una gran ventaja, ya que a nivel oncológico, por ejemplo, se puede tener una mayor eficacia clínica y efectividad terapéutica, además las industrias que realizan este tipo de terapias son altamente beneficiadas al acortar los tiempos de los ensayos clínicos, porque aumentan los ingresos adicionales originados por la comercialización del biomarcador y una mayor sensibilidad de reguladores (Ramírez y Varela, 2009, p. 48).

A nivel bioético se define como el estudio sistemático e interdisciplinario de las dimensiones morales, decisiones de las ciencias de la vida y cuidados sanitarios con el empleo de

diferentes metodologías éticas, donde se puede observar lo que es positivo para el hombre, la humanidad y las futuras generaciones (Postigo, s.f., pp. 3-4).

Las consideraciones bioéticas que se deben abarcar para realizar las pruebas genéticas se fundamentan en técnicas y tecnologías de aplicación segura, resguardando la integridad del paciente y considerando que la medicina personalizada posibilita precisar y cuantificar el riesgo a una enfermedad y terapia, pero siempre existe algún riesgo. También se debe tener respeto al principio de la autonomía, a la confidencialidad y vida privada del paciente. Además, recordar que hay un bien común; aunque los costos pueden dificultar al acceso generalizado a las nuevas tecnologías de salud, se debe garantizar un acceso equitativo, de lo contrario se generan problemas éticos (Vargas, Madrigal, Esquivel, Esquivel y Morales, 2011, pp. 22-27).

La farmacogenómica debe incluir eficacia, efectividad y eficiencia para implementarse en la práctica clínica y referirse al costo-efectividad, debido a que se basa en la medicina fundamentada en evidencia, por lo que la utilidad debe ser demostrada para implementar los estudios genómicos en los servicios de salud.

Como indica el Dr. Ríos en el 2017, las evidencias que se consolidan en los estudios genéticos sugieren que la farmacogenómica está pronta a ser implementada en la clínica. Todo esto si se determina que la estrategia de la farmacogenómica tiene estudios costo-beneficio aceptables para el paciente, además se debe tener muy en claro a quién le corresponde el pago de estos estudios farmacogenómicos, si al paciente, a las instituciones o a las industrias farmacéuticas interesadas en los resultados que se puedan obtener.

Una manera para bajar los costos es conocer el coctel adecuado de medicamentos con el objetivo de controlar las enfermedades a largo plazo. Por ejemplo, esto sucede con el tratamiento

para el VIH, en donde se utilizan muchos fármacos antirretrovirales como el inhibidor de la proteasa. Con estos pacientes es muy importante diagnosticar a nivel molecular para lograr un tratamiento efectivo (Personalized Medicine Regulation, s.f., p. 5).

Hoy para descubrir un nuevo fármaco los laboratorios se centran en la posibilidad de llegar a una diana biológica. Cuando la encuentran, deben determinar su función y asegurar que la droga pueda ejercer algún efecto terapéutico en ella (Ramírez y Varela, 2009, p. 46).

Las compañías farmacéuticas están cada vez más interesadas en poder emplear las técnicas y datos que brinda la farmacogenómica para mejorar el descubrimiento de fármacos nuevos. Por un lado, se pueden identificar los compuestos químicos que no muestran variabilidad significativa cuando se dirigen a un objetivo genómico específico y así reducir la probabilidad de que sean retirados luego en las fases preclínicas y clínicas porque no cumplen con las razones de eficacia y seguridad. También, se pueden crear nuevos fármacos para poblaciones específicas que tengan un perfil genómico similar en la respuesta del fármaco, de esta forma se puede aumentar la probabilidad de que el fármaco sea aprobado en un mercado más restrictivo (Ramírez y Varela, 2009, p. 43).

Asimismo la farmacogenómica puede originar un diseño de ensayos clínicos más eficaces y rescatar los compuestos químicos que se encuentran en la última etapa de desarrollo a partir del empleo de biomarcadores en estudios preclínicos para servir como exclusión de subpoblaciones con perfil genético específico y aumentar la probabilidad de éxito a nivel de seguridad, y en las fases posteriores son útiles porque se discrimina según sea la función del genotipo para aumentar la probabilidad de la eficacia en la vía prospectiva -por medio del análisis exclusivo en subpoblaciones donde el genotipo identifica individuos con respuesta positiva- y por la vía retrospectiva -en donde se observa que el fármaco solo posee un beneficio marginal en una

población de pacientes-; en otras palabras, aquellos subgrupos genómicos en donde la eficacia es superior (Ramírez y Varela, 2009, p. 43).

Si se habla a nivel de rescate, la farmacogenómica ayuda a recuperar los compuestos que en las fases II y III tienen efectos adversos en un número reducido de pacientes, y la aprobación del fármaco se limita a subpoblaciones específicas y se debe ofrecer en combinación con un test de diagnóstico. También se utiliza en aquellos fármacos que llegan a fase III, pero fracasan porque no se logra observar la eficacia terapéutica en una población (Ramírez y Varela, 2009, p. 43).

Las compañías desarrollan nuevos fármacos que tienen combinación del test de diagnóstico, como lo es la prescripción del anticuerpo monoclonal herceptin para el cáncer de seno y erbitux para el cáncer colorrectal, en donde ambas terapias son efectivas por la asociación del resultado según sus *kits* de diagnóstico (Ramírez y Varela, 2009, p. 43).

Dentro de las patologías a las cuales es importante realizar los test de diagnóstico para las terapias comercializadas y en vías de desarrollo, se encuentran diversas áreas como lo son el metabolismo de los fármacos, que es dirigida a enzimas que actúan en el metabolismo de los fármacos, lo cual es fundamental para identificar los tipos de metabolismo; al respecto, cabe destacar que si un paciente es categorizado como metabolizador lento, esto no significa que sea un metabolizador lento para todos los fármacos. También los test de diagnóstico del cáncer, donde se identifica el perfil genético del tumor para segmentar el cáncer en subtipos, según la respuesta de los fármacos quimioterapéuticos; un ejemplo es el del UGT 1A1 *Molecula Assay*, donde se identifican los pacientes que presentan alto riesgo de sufrir efectos adversos por la terapia con irinotecan para el cáncer colorrectal (Ramírez y Varela, 2009, p. 45).

El estudio farmacogenómico ayuda asimismo a identificar las variaciones que hay en el CYP450 y CYP2D6 que son los responsables del metabolismo del más del 25 % de los medicamentos comúnmente usados; al respecto, se tienen reportadas cerca de 100 variantes. Gracias a los estudios en el CYP2D6 se pueden categorizar las diferencias que poseen las personas al momento de metabolizar un fármaco, donde estas variantes están asociadas con el efecto de la droga, reacciones adversas medicamentosas o la toxicidad que se pueda presentar (Abul *et al.*, 2014, p. 229).

Para implementar esta área de la farmacia, se emplean diseños de estudio, como por ejemplo la traducción del cribado de HLA-B*5701 que reduce la mortalidad en el síndrome de hipersensibilidad que ocurre en el 5 % de los caucásicos con el virus de la inmunodeficiencia tratados con el medicamento llamado abacavir. Por lo tanto, la incorporación de la farmacogenómica en fases tempranas facilita el desarrollo de fármacos y la detección de las variantes genómicas, además de que esas variantes pueden ser utilizadas por los médicos al momento de recetar algún medicamento en la clínica diaria (Abul *et al.*, 2014, p. 228).

Cuando un paciente recibe sus resultados de la prueba genética, se deben informar de la mejor manera y educarlo para el plan médico que se pretende seguir. Si se le indica al paciente que se le va a prescribir un medicamento útil y que no le va a provocar reacciones adversas, este va a tomar el fármaco, con lo que es posible una mejor adherencia terapéutica.

Hidalgo y Jiménez (2009) comentan que el área de la medicina más beneficiado del desarrollo de la farmacogenómica y farmacogenética es la oncología, ya que por medio de los biomarcadores se puede desarrollar un mejor diagnóstico y tratamiento.

Si bien los pacientes oncológicos sufren de síntomas como vómitos, náuseas y depresión por la enfermedad que poseen y el tratamiento al cual se exponen para tratar la enfermedad, estas situaciones afectan tanto al paciente como a las personas que lo rodean.

Por consiguiente, se puede utilizar la farmacogenética en los pacientes oncológicos para que los médicos puedan saber de las interacciones de los genes con los medicamentos y así personalizar y mejorar la calidad de vida del paciente (Andersen, Jojnson y Patel, 2016).

Las líneas celulares del cáncer son muy importantes para desarrollar fármacos, debido a que por medio de estudios farmacológicos, genómicos, una transcriptómica y de la caracterización epigenética se observa la amplia gama de investigaciones vinculadas con los genotipos y fenotipos celulares que se utilizan en diferentes análisis para maximizar el potencial clínico de los medicamentos farmacológicos (Iorio, Knijnenburg, Vis, Saez, McDermott, Garnett, 2016, p. 750).

Los productos oncológicos forman parte del etiquetado farmacogenómico solicitado por la FDA, pues los médicos deben recomendar el estudio genético de los biomarcadores. Caso contrario sucede con los medicamentos no oncológicos, con los cuales no se recomienda el uso de pruebas genéticas (Vivot, Boutron, Ravaud y Porcher, 2015, p. 737).

Gracias a la identificación de muchos marcadores moleculares que tienen sensibilidad a los medicamentos, se puede tener una guía para la estratificación del paciente y explicar la heterogeneidad de las respuestas clínicas, donde las interacciones entre los genes individuales son fundamentales, por lo que a nivel oncológico los estudios clínicos deben diseñarse para permitir las alteraciones genómicas (Iorio *et al.*, 2016, p. 752).

Los médicos establecen que existen diferencias interindividuales en rasgos clínicos y respuestas a la terapia utilizando la misma dosis, el mismo fármaco y por la misma cantidad de tiempo en pacientes de diferente raza. En cuanto a esto se aprecia que la etiología está íntimamente ligada a la farmacogenómica y farmacogenética, por lo que se crea un tipo de medicina llamada: medicina personalizada, basada en la genética individual de cada paciente en relación con sus antecedentes familiares, la cual se puede utilizar para la prevención de una enfermedad, como por ejemplo el cáncer de mama, por medio de la identificación de BRCA1 y BRCA 2 que están asociados en muchas ocasiones con antecedentes familiares; también se puede emplear para diagnóstico y tratamiento (Abul *et al.*, 2014, pp. 228 y 229).

Hay otros productos que ayudan a la medicina personalizada, como los son el *software* u algoritmos diseñados que ayudan a los profesionales en salud a determinar el proceso de la atención para cada paciente en específico (Personalized Medicine Regulation, s.f., p. 4).

El 73 % de los compuestos oncológicos que se encuentran en vías de desarrollo tienen el gran potencial de ser medicamentos personalizados. Por esto las compañías biofarmacéuticas duplican su inversión en investigación y desarrollo en el área de la medicina personalizada (*Biopharmaceutical Companies Personalized Medicine Research Yield Innovative Treatments for Patients*, s.f., p.1).

Por lo tanto, en la medicina personalizada se utilizan las herramientas como la farmacogenética, en donde se ve al paciente como un ser único, donde se utiliza la información genética para ayudar en el tratamiento de la enfermedad.

La medicina personalizada es predictiva al basarse en la información del paciente, a su vez es preventiva porque se utiliza la información que tenga el paciente, es personalizada porque

se dirige a un único paciente y es participativa porque al darle la información al paciente, este puede participar junto con el médico y el farmacéutico en la toma de las decisiones de su salud y, como consecuencia, el paciente se adapta mejor al tratamiento, produciendo una mejor adherencia terapéutica.

Este tipo de medicina es una promesa única con la capacidad de impactar positivamente el costo creciente de la atención médica y la tasa decreciente del desarrollo de nuevos productos médicos, ya que entre los objetivos se encuentra poder reducir el costo de la atención médica o proporcionar beneficios de valor agregado para los pacientes. Sin embargo, en los últimos años la medicina personalizada ha aumentado el costo en los medicamentos oncológicos, esto se desarrolla más adelante en el apartado de las desventajas de la oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética (Personalized Medicine Regulation, s.f., p. 3).

A su vez, se pueden controlar los costos del cuidado de la salud por medio del desarrollo de un medicamento eficiente y correcto para el paciente, también se puede utilizar un medicamento genérico que son más baratos e igualmente eficaces. Asimismo, se pueden reducir los costos en salud si se llevan a cabo pruebas moleculares en muestras no invasivas como lo es la sangre periférica, o si se toman células por medio de la aspiración con aguja fina porque se pueden eliminar las cirugías (Personalized Medicine Regulation, s.f., p. 5).

Hoy existe la vacuna anticancerígena Oncophage, que es un ejemplo de medicina individualizada. Para producirla se extraen las células cancerígenas del paciente y luego de la realización de la vacuna, se administra al paciente después de su recuperación de la cirugía. El objetivo de esta vacuna es estimular las respuestas inmunológicas que atacan a las células cancerígenas que permanecen en el cuerpo (Ramírez y Varela, 2009, p. 46).

En los últimos años los avances científicos crecen de manera importante al poderse identificar enfermedades que se encuentran en etapas más tempranas y con una mayor precisión para poder tener respuestas clínicas mucho más efectivas en comparación al siglo pasado. Estos avances se pueden observar a nivel oncológico ya que se le brinda al médico la capacidad de poder individualizar los tratamientos, provocando que se maximicen los efectos farmacológicos y a la vez se minimizan los efectos adversos (Ramírez y Varela, 2009, p. 41).

También, por medio de los resultados de los datos genómicos, se ayuda a informar cómo se lleva a cabo la atención del cáncer y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas en esta área, en donde se pueden identificar los pacientes con cáncer con mayor eficiencia.

Además entre las ventajas de los estudios oncofarmacogenómicos y oncofarmacogenéticos existe la susceptibilidad étnica al cáncer y los polimorfismos metabólicos, asociados con el aumento del cáncer de pulmón, mama, próstata, estómago y colon en diferentes poblaciones a nivel mundial (Quiñones *et al.*, 2006, p. 504).

Es necesario señalar que por medio de los estudios farmacogenómicos y farmacogenéticos a nivel oncológico se puede brindar información acerca de la toxicidad en pacientes, como por ejemplo sucedió con una paciente con cáncer de ovario a quien se le administró como fármaco la gemcitabine y ella tenía deficiencia del gen citidina deaminasa, encargada del aclaramiento de la gemcitabina, lo que produjo la toxicidad letal con el fármaco. Otros estudios en donde se involucran pacientes que están siendo tratados con la gemcitabine tanto sola como en combinación demuestran que el estado de la CDA afecta el resultado clínico en los pacientes que utilizan este fármaco (Ciccolini, Serdjebi, Peters y Giovannetti, 2016, p. 4).

La toxicidad por compuestos tóxicos ocurre en aquellas personas que poseen genotipos nulos de la familia del glutatión S-transferasas (GTs) como lo son el grupo alfa (α), mu (μ), pi (π), sigma (σ) y omega (ω), que tienen como principal función desintoxicar compuestos contaminantes, carcinógenos y mutágenos por conjugación con el GSH. A su vez, tienen un papel importante en la protección de los tejidos contra especies reactivas de oxígeno e hidroperóxidos lipídicos en el estrés oxidativo. Por esto al tener nulos los genotipos GST μ son incapaces de desintoxicar los metabolitos carcinógenos, provocando un aumento en algunos tipos de cáncer (Quiñones *et al.*, 2006, pp. 504, 506).

Cáncer de pulmón

Gracias a los estudios oncofarmacogenéticos se identifican aquellas enzimas cuya mutación provoca una susceptibilidad mayor al padecimiento de cáncer de pulmón. Como por ejemplo la CYP1A1 codifica una enzima de fase I de metabolismo que está involucrada en la activación de precarcinógenos provenientes del humo del tabaco o de la combustión incompleta como el benzopireno (BaP), compuesto metabolizado a un diol-epóxido mutagénico y carcinógeno que por medio de una serie de reacciones llega a obtener un metabolito reactivo del BaP, el cual es capaz de unirse por medio de enlaces covalentes al ADN e iniciar el proceso tumoral. Este metabolito reactivo puede ser desintoxicado por acción del glutatión (GSH) en la fase II por la enzima *glutathione transferase M1* (GSTM1). Si se tiene una ausencia de la actividad de la GSTM1, se asocia a un mayor riesgo a padecer de cáncer de pulmón (Quiñones *et al.*, 2006, p. 502).

Además gracias a los estudios oncofarmacogenéticos y a los estudios étnicos, se conoce que, por ejemplo, la mezcla entre aborígenes y españoles tiene una mayor frecuencia en el alelo

M1 del gen CYP1A1 y si a esto se le suma el hábito del tabaco, se aumenta la incidencia a padecer esta enfermedad. Existe gran variabilidad en la frecuencia de las variantes alélicas que dependen del perfil genético de las poblaciones (Quiñones *et al.*, 2006, pp. 503, 506).

Se propone la enzima CYP2E1 como un marcador de cáncer por su actividad sobre algunos xenobióticos carcinógenos como el benceno, estireno y anilina; asimismo posee gran capacidad de metabolizar compuestos como el 1,3-butadieno, que es utilizado en la fabricación del caucho y nitrosamidas alquiladas derivadas de la combustión del tabaco, donde estos compuestos al ser metabolizados por esta enzima, tienen capacidad de transformar compuestos carcinógenos que se unen al ADN y así empezar un proceso tumoral (Quiñones *et al.*, 2006, p.504).

Con respecto a este tipo de cáncer, hay estudios que apoyan la medicina personalizada y que esta sea dirigida para poder combatir la aparición de la metástasis, al ser la causante de gran cantidad de muertes a nivel mundial. Un ejemplo de ello es el estudio que se realiza con la integrina $\beta 3$, la cual participa en la formación de invadopodios de las células tumorales de pulmón (Peláez *et al.*, 2017, p. 1).

La integrina $\beta 3$ participa de manera activa en los eventos de la degradación de la matriz y la migración celular, por lo que su expresión produce un aumento de la metástasis en los cánceres de páncreas, mama, osteosarcoma y melanoma (Peláez *et al.*, 2017, p. 13).

Dado a lo anterior, se realizan estudios en donde se bloquea la integrina $\beta 3$ y esto produce la inducción significativa del retraso en la adhesión inicial y la disminución en la capacidad de migración celular (Peláez *et al.*, 2017, p. 13).

Gracias a los estudios genéticos, el médico puede comparar genomas de varios pacientes, establecer la predisposición genética a enfermedades e identificar mutaciones y variantes que ayuden a explicar las diferencias en la respuesta individual a las enfermedades y tratamientos (Quiñones *et al.*, 2006, p. 506). Por medio de estos estudios se observa cómo ciertas variaciones genéticas más malos hábitos como el fumado incrementan el padecimiento de la enfermedad y una posible metástasis.

Cáncer de mama

Es el cáncer maligno más común en mujeres de todo el mundo, pero muchos de los tipos de cáncer son positivos al receptor de estrógenos, por lo que el paradigma del tratamiento para este tipo de pacientes es mejor. Sin embargo, no en todas las mujeres los tumores experimentan cambios beneficiosos como respuesta a la terapia basada en hormonas endocrinas (Higgins y Stearns, 2011, p. 282).

El medicamento afín al receptor de estrógenos es el tamoxifeno, el cual es aprobado por la FDA en 1977 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico y subsecuentemente es aprobado para que use de manera precoz. Este fármaco es el más comúnmente utilizado a nivel mundial para el cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo. En los últimos años algunos estudios se dirigen a evaluar la influencia farmacogenética en el metabolismo, eficacia y seguridad de este medicamento (Higgins y Stearns, 2011, p. 282).

El tamoxifeno es metabolizado por la familia del CYP450, que incluye: CYP2B6, CYP29, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5. El CYP2D6 tiene un papel dominante en la biotransformación del tamoxifeno al producir el 4-hidroxi tamoxifeno y el endoxifeno, los cuales

son los metabolitos más activos del tamoxifeno y están asociados con el potencial equivalente antiestrógeno (Higgins y Stearns, 2011, p. 282).

No obstante, hay más de 100 variantes alélicas reportadas del CYP2D6, las cuales alteran la actividad enzimática. Si un paciente homocigoto tiene una alteración en los dos alelos del CYP2D6, la persona es categorizada como metabolizador rápido, caso contrario sucede en aquellas personas que tienen uno o dos variantes alélicas que codifican enzimas con actividad reducida o nula, quienes son categorizadas como metabolizadores intermedios y lentos respectivamente. Cabe destacar que los estudios étnicos demuestran la relevancia que tienen en la variación alélica de un individuo en el CYP2D6 (Higgins y Stearns, 2011, pp. 282-283).

El análisis genómico del cáncer de mama permite el desarrollo más específico de tratamientos y predicción de riesgo, al clasificarse mejor los tumores según sus características moleculares (Hidalgo y Jiménez, 2009, p. 197).

Para el cáncer de mama se tienen dos tipos de test, el primero es el Oncotype Dx, aplicado en terapias ya existentes, como el tamoxifeno, en donde se segmenta a los pacientes con esta patología según la probabilidad de que haya una recaída. El otro test es el de HER2, donde se identifica a un subgrupo genético de pacientes con cáncer de mama en el cual sus tumores son susceptibles de obtener un alto grado de efectividad al fármaco heceptin. Ambos test hallan la terapia más efectiva para el paciente según sea su perfil genómico (Ramírez y Varela, 2009, p. 45). Según la clasificación genómica de los tumores mamarios, así es la terapia que se designa a la paciente, donde se puede observar si la terapia que está utilizando es efectiva o no.

En cuanto a la medicina personalizada, se encuentra que si hay una sobreexposición del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2, terapias específicas como el

herceptin (trastuzumab) y tykerb (lapatinib) pueden ayudar a estos pacientes. Por lo tanto, la detección de la sobreexposición del HER2 es esencial para el uso efectivo de la terapia dirigida a este tipo de cáncer, en donde el médico puede utilizar un diagnóstico complementario para adaptar el tratamiento a las necesidades de un paciente en específico (Personalized Medicine Regulation, s.f., p. 4).

La implementación de la medicina personalizada va de la mano según las guías americanas de oncología. Es importante la toma de muestra del tumor para hacer la secuenciación del genoma, con el fin de observar si tiene algún gen expresivo y si está funcionando el receptor para utilizarlo como diana terapéutica. Al momento de brindarle el medicamento al paciente, sino se realiza la genotificación, implica un aumento de la pérdida de recursos económicos, porque así se puede observar si le es efectivo o no al paciente.

Si una paciente tiene cáncer de mama, se debe considerar que la mayoría de los cánceres de mama son estrógeno dependientes, en otras palabras, el metabolismo de los estrógenos endógenos es afectado, por lo cual los estrógenos exógenos están contraindicados en estos tipos de pacientes.

El herceptin es aprobado para el tratamiento metastásico de cáncer de mama. Genetech es la compañía que produce este fármaco, la cual utiliza las ventajas que provee la farmacogenómica, por lo que reduce sus costos y el tiempo de toma el producto en los marcadores de la paciente. Especialmente usando el test diagnóstico de aquellos pacientes que tienen positivo el receptor HER2, donde Genetech lleva a cabo un estudio que antes duraba alrededor de 10 años, y ahora tan solo 1,6 años, además los costos clínicos disminuyen aproximadamente \$ 35 millones (Devekra, Vernon y McLeod, 2010, p. 427).

Leucemia linfoblástica aguda

Los niños y los adultos mayores son quienes más presentan toxicidad de medicamentos cuando se utilizan las dosis de los adultos, por lo que los estudios oncofarmacogenéticos para los niños y adultos mayores son fundamentales.

Hace muchas décadas, la leucemia aguda en niños era prácticamente incurable, sin embargo, la cura para la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloide aguda son hoy alrededor del 80 % y 45 % respectivamente. A pesar del progreso, este cáncer continúa siendo una de las principales muertes en niños entre 1 y 15 años de edad en los Estado Unidos (Cheok, Lugthart y Evans, 2006, pp. 317-318).

El aumento de la tasa a nivel de cura es atribuida en gran parte porque se mejoran los pronósticos futuros, como lo son la identificación del paciente con alto riesgo a que el tratamiento falle, además de la intensificación y la combinación de las quimioterapias, en especial en aquellos pacientes que tengan alto riesgo a que su pronóstico sea deficiente; e incluso el debido cuidado con tratamientos para el sistema nervioso central y un mejor soporte para el cuidado con el uso de antibióticos y antifúngicos (Cheok *et al.*, 2006, p. 318).

Una de las razones para que el tratamiento de este tipo de cáncer falle es debido a las mutaciones en las células somáticas que provocan que las células de la leucemia sean resistentes a la terapia. Las diferencias interindividuales en el metabolismo y disposición del medicamento son causadas por los polimorfismos genéticos que afectan la expresión o función del gen tanto de las células normales como las células cancerígenas (Cheok *et al.*, 2006, p. 318).

En los últimos años los estudios farmacogenéticos se orientan a identificar la variedad potencial de los marcadores, demostrando por medio de distintas investigaciones cómo influyen

los factores genéticos en las respuestas al tratamiento y cómo gracias a estos estudios se logra ajustar la dosis del fármaco en los pacientes con esta enfermedad (Dulucq, Leverdière, Sinnett y Krajinovic, 2014, p. 714).

Las enzimas del citocromo P450 están localizadas en el hígado y en el tracto gastrointestinal y catalizan el metabolismo de muchos agentes antileucémicos, como por ejemplo, vincristina, glucocorticoides, antraciclínas, etopósidos y tenipósidos; además de activar, inactivar y eliminar los metabolitos de las drogas anticancerígenas. La familia CYP3A4 está asociada con la baja eficacia de la quimioterapia en la LLA (Cheok *et al.*, 2006, p. 322).

En el año 1988 el doctor Lares estudia los perfiles farmacocinéticos de los pacientes y con base en ello se comprueba la capacidad de eliminación de los medicamentos oncológicos utilizados para este tipo de cáncer como lo es el metrotexate, ya que aquellos niños que presentan una eliminación rápida del fármaco tienen más incidencia de recaer en la enfermedad. Asimismo, se encuentran ciertos polimorfismos que aumentan el riesgo de susceptibilidad a la enfermedad, polimorfismos con efecto protector a la LLA y polimorfismos que modifican la sobrevida por la LLA.

Por medio de los resultados obtenidos mediante el estudio de farmacocinéticos se observa que es necesario implementar los estudios farmacogenéticos en conjunto para ver las variaciones que van a influir en la respuesta del tratamiento y cómo las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas participan en la adherencia terapéutica.

En un artículo publicado en el 2016 por Zaruma *et al.* se menciona cómo el proceso farmacocinético ADME es importante para conocer la eficacia y seguridad del fármaco en el organismo, por medio de estudios en plasma, donde se miden las concentraciones de fármaco en

sangre a lo largo del tiempo. Con el fin de que esto sea posible, el proceso ADME para los folatos debe contar con las enzimas, que son las encargadas de transportar el fármaco, por ejemplo la RFC1 y ABC. Por su papel en el metabolismo de nucleótidos, los polimorfismos asociados a las vías de folato pueden tener influencia en la susceptibilidad del cáncer y a la respuesta del fármaco metrotexato, que es un quimioterapéutico utilizado en este tipo de cáncer (p. 4).

Por lo tanto, una mutación en estos transportadores puede provocar desde concentraciones elevadas a lo esperado del fármaco en sangre en comparación con un paciente que no tenga la mutación o, en un caso opuesto, que en el paciente más bien se encuentren concentraciones bajas en sangre del fármaco. Cabe destacar que para poder evaluar estos tres escenarios farmacocinéticos, se deben realizar los análisis sanguíneos en los mismos tiempos.

Como menciona Lares en el 2017, la tasa de supervivencia de los niños con esta enfermedad mejora crecientemente en la población de México, en donde además se recalca la relevancia del personal hospitalario y cómo ciertos factores pueden afectar en el pronóstico del niño.

También Lares indica que por medio de los estudios farmacocinéticos se observan los efectos de la variabilidad intra e interindividual de los pacientes, en quienes el peso corporal, la nutrición -que influye en los resultados farmacocinéticos- y su eliminación renal son factores fundamentales.

Actualmente, la FDA aprueba el fármaco Kymriah, cuyo principio activo es el tisagenlecleucel y está indicado para los pacientes pediátricos y adultos jóvenes, hasta los 25 años de edad con una LLA que sea precursora de células B refractaria o en segunda recidiva o posteriores, lo cual ocurre en un 15 a un 20 % de los pacientes (FDA, s.f., párr. 2, 4, 6).

Este fármaco es una inmunoterapia basada en células T autólogas genéticamente modificadas, en la que cada dosis es un tratamiento personalizado y creado utilizando las propias células T del paciente de manera individual. Estas células son recogidas y enviadas a un centro de producción, donde son modificadas genéticamente para incluir un nuevo gen que contiene una proteína específica que es el receptor antígeno quimérico, el cual ordena a los linfocitos T que ataquen y eliminen las células de la leucemia, que tienen en su superficie al antígeno específico (CD19). Una vez que son modificadas, las células se transfunden de vuelta al paciente para que pueda eliminar las células cancerosas (FDA, s.f., párr. 5).

Desventajas de la oncofarmacogenómica y la oncofarmacogenética

Algunos estudios no encuentran asociaciones significativas entre las variantes alélicas de los genes y la enfermedad, por lo que se deben realizar estudios con muestras de pacientes más grandes y caracterizar mejor la etnia, al determinarse que este es un factor importante a nivel de susceptibilidad de la patología; todo con el propósito de establecer una efectiva utilidad de los potenciales biomarcadores responsables de la susceptibilidad del cáncer (Quiñones *et al.*, 2006, p.502). Sin embargo, llevar a cabo estas investigaciones es más complejo porque en algunas ocasiones al paciente -por falta de información- le da temor colaborar.

Entre las desventajas se pueden anotar los criterios de accesibilidad, financiamiento costo y cobertura para aquellos pacientes que presenten o estén en riesgo de algún tipo de cáncer (Gálvez, Astigueta, Abad, Gálvez y Condor, 2016, p.1).

No obstante, a pesar de todas las ventajas que presenta el estudio de los genes a nivel oncológico, las expectativas generadas de la descodificación del genoma no son tan rápidas

como se creía, por lo que tanto las áreas de la industria farmacéutica como los pacientes deben recalibrar las expectativas que se pretende con estos avances (Ramírez y Varela, 2009, p. 41).

La farmacogenómica no alcanza todavía la madurez a nivel de la evidencia empírica sobre su impacto en la salud pública y los médicos como los agentes reguladores no se preocupan todavía por expandir sus conocimientos y ver el gran potencial que tiene la farmacogenómica en muchas áreas de las ciencias médicas, principalmente a nivel oncológico, además de que se requieren inversiones económicas para introducir la farmacogenómica en los sistemas sanitarios y transformar los enfoques médicos-curativos a uno basado en prevención y diagnóstico; asimismo, a nivel ético y equitativo se generan ciertas limitaciones. Sin embargo, los pacientes que están informados sobre esta área muestran grandes expectativas, pero siempre teniendo un poco de temor sobre el uso de la información genómica y el impacto que esta ocasione en la discriminación de las coberturas sanitarias y del reembolso (Ramírez y Varela, 2009, p. 41).

El desarrollar un test diagnóstico implica tiempo, ya que se realiza en aquellos medicamentos cuyos efectos adversos provoquen grandes costos anuales y donde la aplicación del test a la población riesgo sea menor al coste anual (Ramírez y Varela, 2009, p. 48).

Los desafíos para los estudios de oncofarmacogenómica son muy grandes, pues con frecuencia los pacientes son tratados con combinaciones farmacológicas y muy pocos con un solo fármaco, o bien, la dosificación del fármaco puede variar según sea el régimen o la indicación del fármaco por analizar. Además, pueden surgir variables como el tamaño incorrecto de la muestra, falla en el genotipo y el fenotipo o la ausencia de ellos, que al momento de analizar los datos den como resultado un error.

Aunque hay evidencia de la importancia de los estudios oncofarmacogenómicos, las recomendaciones actuales de la FDA para las etiquetas de los fármacos en cuanto a esta enfermedad son solo para las variantes somáticas y si producen toxicidad, por lo que la FDA recomienda realizar una prueba farmacogenética para evaluar al paciente en el momento que sea necesario comenzar la terapia con el fármaco a disposición (Wheeler, Maltland, Dolan, Coz y Ratain, 2013, p. 4).

Con respecto al etiquetado que la FDA proporciona para el uso de medicamentos oncológicos, todavía no se tiene una validez clínica (Vivot *et al.*, 2015, p. 737). No obstante, varias organizaciones están llevando a cabo investigaciones para determinar la utilidad crucial de los biomarcadores genéticos; aunque es difícil obtener una alta evidencia para respaldar la utilidad de la farmacogenómica, al haber desafíos como lograr un poder adecuado para los eventos adversos de baja frecuencia y preocupaciones éticas ya que se exponen personas portadoras con riesgo en los genotipos (Abul *et al.*, 2014, p. 228).

Por ejemplo, en cuanto al fármaco Kymriah, aprobado este año para la LLA, se presentan efectos secundarios graves, por lo que la FDA advierte acerca de la posibilidad de sufrir una tormenta de citocinas, las cuales se deben a la respuesta sistémica con la activación y proliferación de las células T con RAQ que causan fiebre alta y síntomas parecidos a la gripe y efectos neurológicos, donde ambos son considerados como mortales. Lo anterior ocurre porque el antígeno CD19 está presente también en las células B que producen anticuerpos y el Kymirah destruye estas células, por lo que aumenta la susceptibilidad de padecer infecciones (FDA, s.f., párr. 9).

Debido a estos riesgos, la FDA (s.f.) está aprobando una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos, que incluye normas para lograr un uso seguro, por lo tanto, la entidad les

exige a los centros hospitalarios que disponen de este fármaco el recibir una certificación especial para poder prescribirlo, dispensarlo y administrarlo (párr. 11).

Esta misma entidad aprueba por más tiempo el fármaco actemra, cuyo principio activo es el tocilizumab, el cual está indicado para tratar tormentas de citocinas graves o potencialmente mortales inducidas por las células T con receptor antígeno quimérico para pacientes a partir de los 2 años de edad. En los ensayos clínicos realizados, de los pacientes tratados con este fármaco, el 69 % experimentan una desaparición total de la tormenta de citocinas a las dos semanas de haber tomado la dosis del medicamento (FDA, s.f., párr. 10).

Así, los centros de salud que están debidamente certificados deben asegurarse de que los pacientes tengan disponible el fármaco actemra para empezar el tratamiento con kymriah (FDA, párr. 11).

No obstante, la FDA le da la aprobación del fármaco kymriah a la compañía farmacéutica Novartis y del actemra a Genetech; siempre y cuando Novartis evalúe a largo plazo la seguridad del fármaco en los pacientes a quienes se les administra (FDA, párr. 12, 13).

Aunque se expande la medicina personalizada contra el cáncer, aún existe escasez de modelos de muchos genotipos y tejidos cancerosos, porque las exploraciones farmacogenómicas en líneas celulares del cáncer tienen todavía un enfoque imparcial para los marcadores con sensibilidad a los fármacos (Iorio *et al.*, 2016, p. 752).

Es preocupante que los costos médicos sean un problema a nivel social y esto se debe a su vez a que la expectativa de vida a nivel mundial aumentó significativamente; se dice que la edad promedio de la población es mayor a los 85 años (Personalized Medicine Regulation, s.f., p. 3).

Perspectivas de la oncofarmacogenética y oncofarmacogenómica en Costa Rica

A nivel nacional se investiga acerca de los genes relacionados con el metabolismo de fármacos y los diferentes polimorfismos existentes en la población costarricense.

Para el año 2002, se estudia la actividad del citocromo CYP 1A2 en la población estudiantil sana de la Universidad de Costa Rica, dicha enzima está localizada en el hígado y metaboliza ciertos fármacos como lo son la teofilina, imipamina, tamoxifeno, acetaminofén, warfarina y propranolol, además de que aumenta su actividad por fármacos como la rifampicina, primidone, carbamazepine, fenobarbital y el humo del cigarro. Su acción puede ser disminuida por los medicamentos como la fluvoxamina, ciprofloxacina y anticonceptivos orales (González, 2002, párr. 6).

Dicho estudio se realiza con 93 voluntarios sanos, estudiantes de enfermería, medicina y personal docente y asistentes de farmacia de la Universidad de Costa Rica, entre el año 1998 al 2000. No se toman en cuenta a quienes consumieran fármacos que produjeran la disminución o el aumento de la enzima. Se utiliza como droga por analizar la cafeína, al ser una bebida muy popular entre los costarricenses. Cabe destacar que a los voluntarios se les pide que dos días antes del comienzo del estudio, no pueden ingerir ninguna bebida o fármaco que tuviera entre sus componentes la cafeína, porque podría afectar el resultado del estudio (González, 2002, párr. 7, 8).

El estudio tiene un fin tanto farmacogenómico y farmacocinético, al estar íntimamente relacionadas, porque la ineficiencia o la sobreexpresión de una enzima van a influir directamente en la cinética que va a tener el fármaco en el organismo.

Se demuestra que el promedio de la actividad de la enzima en estudio es similar a los resultados obtenidos en Europa y en Canadá, determinando que la etnicidad está relacionada, debido a que a nivel nacional hay bastante influencia de personas blancas y descendientes europeos (González, 2002, párr. 22).

Además el estudio revela que no existe ninguna diferencia en la capacidad de metabolizar entre los géneros ni las edades, aunque no se consideran personas de edad muy avanzada; sin embargo, estudios internacionales con adultos mayores tampoco encuentran alguna diferencia significativa de la edad en relación con la actividad metabólica de la enzima en cuestión (González, 2002, párr. 23).

Como lo menciona el Departamento de Farmacología de la Universidad de Costa Rica, aún faltan más estudios sobre las diferencias interindividuales de distintas enzimas metabolizadoras que existen en la población costarricense tanto sana como enferma (Arrieta, Alvarado, Baudrit y Salazar, 2012, p. 213).

Para apreciar la importancia de estos estudios a nivel nacional, se expone un caso hipotético, donde una paciente de raza blanca y fumadora presenta cáncer de mama y a su tumor ya se le realizaron estudios oncofarmacogenómicos y oncofarmacogenéticos, demostrándose que tiene afinidad al fármaco tamoxifen, por lo que el médico tratante decide empezar la terapia, sin antes efectuarle a la paciente un estudio farmacogenético y poder medirle la actividad enzimática del citocromo encargado de la metabolización de dicho fármaco.

Esta enzima tiene como nombre CYP 1A2 y, como se señaló, este citocromo tiene gran influencia en la metabolización del fármaco, pero como la paciente es fumadora, la inhibición de la actividad enzimática es fundamental. También, la paciente por sí sola presenta una

disminución en la actividad enzimática, pero el médico no conocía estos datos, porque no se le informó lo suficiente sobre la relevancia de la farmacogenómica.

El médico decide empezar el tratamiento, pero conforme pasa el tiempo dicho fármaco no presenta ninguna acción farmacológica en la patología de la paciente, debido a que es categorizada como metabolizador pobre porque carece de la actividad metabolizadora de la enzima CYP 1A2, representando gastos médicos, económicos y el deterioro tanto físico como psicológico de la paciente al ver que el medicamento no le está haciendo el efecto deseado.

Si el médico hubiera solicitado el estudio farmacogenómico para la paciente, se hubiera detectado que esta es metabolizadora pobre para este fármaco, por lo que él le proporcionaría otro fármaco que cumpliera con las características de la paciente, lo que se conoce como medicina personalizada. Aunque estos estudios son de un coste elevado, económicamente se puede analizar el riesgo beneficio y el gasto que le genera a la entidad de salud correspondiente el estar comprando medicamentos para aquella paciente que no tiene ningún efecto.

Otro estudio que se elabora en Costa Rica es desarrollado por el Departamento de la Facultad de Farmacia y por el Departamento de Microbiología de los Alimentos de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica, donde se escogen 389 muestras de sangre suplantadas con EDTA anónimas obtenidas en el 2014 de la población a partir de los 18 años de la zona central de país (Chaverri, Ortiz, Díaz, Alvarado, García, Garro y Arias, 2016, p. 11).

En este estudio se observa la variabilidad de los alelos que pueden expresar mutaciones que afectan el metabolismo de las drogas por la CYP2D6, siendo los *3, *4, *5 y *6 los más comunes. Al igual que el resto de las poblaciones americanas, la mutación del CYP2D6*4 es el más frecuente y está ligado a una pobre actividad metabólica, sin embargo, se deben realizar más

investigaciones con información del perfil metabólico de las personas que sean evaluadas (Chaverri *et al.*, 2016, p. 13).

En Costa Rica se cuenta con el Centro Nacional de Innovaciones Biotecnológicas (CIENIBiot), el cual desde el año 2009 tiene un programa sobre la utilización de la farmacogenómica en la población costarricense (Arrieta *et al.*, 2012, p. 213), donde es relevante el estudio de las diferentes variantes genéticas promovidas por la etnicidad.

Estos alcances son debido a la implementación de distintas instituciones como la Caja Costarricense del Seguro Social, la Universidad de Costa Rica, el Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, el Centro de Investigaciones en Hematología y Trastornos Afines, el Programa Nacional de Tamizaje y el Centro Nacional de Innovaciones Biotecnológicas. Al respecto, por medio de la realización de la prueba de tamizaje en los niños recién nacidos, se pueden diseñar variables que son observadas con frecuencia en la población costarricense y tienen influencia en el metabolismo de algún fármaco y en aquellos medicamentos que son más utilizados en Costa Rica (Arrieta *et al.*, 2012, p.213).

Los estudios genómicos traerían grandes beneficios tanto a la población como a los diversos centros médicos, ya sean privados o públicos, pues el dinero sería utilizado en la realización de estudios genómicos y no en la compra de medicamentos que van a ser brindados a una población donde se ha demostrado que tiene variantes genómicas y va a ser un gasto innecesario, más en Costa Rica que es un país muy rico en la gran diversidad de etnias.

Conforme avanza el tiempo, existe un mayor interés del mapeo de la identificación de los genes que influyen en los rasgos complejos de una enfermedad en las poblaciones que

pertenece a la ascendencia de poblaciones genéticamente diferenciadas (Wang *et al.*, 2008, p. 1).

Con la realización de estudios del mapeo genético de diferentes poblaciones, en América Latina se empiezan a efectuar estos estudios, debido a que es una zona con mucha influencia de migración de poblaciones europeas, africanas y asiáticas.

Se llevan a cabo distintos estudios en Latinoamérica, donde se recoge información genética de poblaciones nativas americanas como los son los cabécares en Costa Rica, los mayas en México, indios americanos y africanos (Wang *et al.*, 2008, pp. 2, 6).

No obstante, los estudios en relación con el genoma en las mezclas étnicas de América Latina no detectan diferenciación de la ascendencia indígena en los mestizos, por lo que se deben efectuar estudios genéticos más específicos y delimitados a una población concreta para analizar los rasgos fenotípicos, incluidos enfermedades que difieran entre los nativos americanos y las otras etnias (Wang *et al.*, 2008, pp. 2, 6).

A nivel bioético, en todas las áreas de la industria farmacéutica, la ética siempre debe estar involucrada en el desarrollo de las distintas áreas de nuevas terapias como lo son la biología molecular, la farmacogenómica, la farmacogenética y las nuevas técnicas terapéuticas, debido a que la ética es una concepción de la conducta humana tanto de individuos como de toda la población, por lo que una falta a la ética puede presentar consecuencias penales (León y Vargas, 2006, pp. 53, 54).

Según el Código Penal, en el artículo 142- “Manipulación genética”, se menciona que la alteración de la estructura vital o el genotipo por manipulación de genes humanos con finalidades distintas a las terapéuticas, es penada con prisión de dos a seis años, además de una

inhabilitación especial de cinco a diez años para ejercer profesión, oficio, industria, comercio o derecho relacionado con la actividad delictiva (León y Vargas, 2006, pp. 207, 208).

De acuerdo con el artículo 147.- “Experimentación indebida”, se establece:

Quien someta a una persona a experimentación para la aplicación de medicamentos, fármacos, sustancias o técnicas sin ser debidamente informada de la condición experimental de estos, y de los riesgos que corre, sin que medie consentimiento expreso de la víctima y de las autoridades correspondientes, será sancionado con pena de prisión de tres a ocho años (León y Vargas, 2006, pp. 208).

Los artículos 148 y 149 indican que quien realice experimentos biológicos que atenten contra la integridad física y psicológica es sancionado con prisión de quince a veinticinco años; y aquellos que sometan a una persona a tratamiento médico que implique riesgo físico o de la vida y sin informar debidamente de los riesgos son sancionados con prisión de tres a ocho años (León y Vargas, 2006, p. 209).

Sin embargo, la Ley General de Salud posee artículos que son aplicables, pero no cuentan con sanciones para quien falte a estas, los cuales son el artículo 25, donde se expresa que ninguna persona puede ser objeto de experimentación para la aplicación de medicamentos o técnicas sin ser debidamente informada de la condición experimental de estos y de los riesgos que corre. El artículo 64 menciona que aquellos profesionales que intervengan en investigaciones experimentales científicas con seres humanos deben inscribirse al Ministerio declarando la naturaleza y los fines de la investigación; además, el artículo 65 agrega que solo aquel profesional en salud capacitado puede realizar experimentos en seres humanos. Y la

investigación experimental, según el artículo 66, debe estar sujeta a las normas del Código de Moral Médica (León y Vargas, 2006, p. 211).

De acuerdo con el artículo 68, ningún profesional puede someter a una persona a experimentación clínica con fines científicos sin que haya antecedentes acumulados con experiencia en animales y sin que haya consentimiento (León y Vargas, 2006, p 212). Dado lo anterior, es necesario conocer las reglamentaciones que rigen en Costa Rica, para evitar posibles problemas y sanciones en el futuro.

Sin embargo, cuando se realizan en los países en desarrollo someten las nuevas investigaciones de fármacos basados en el genoma en aquellos países de segundo o tercer mundo, por lo que en la mayoría de estos países se deben establecer y analizar las regulaciones sobre los sistemas sociales, económicos y de regulación investigativa (León, Vargas, 2006, pp. 53, 54).

Además, se deben llevar a cabo estudios farmacoeconómicos para analizar el uso y la distribución de los medicamentos que posee la población (León y Vargas, 2006, p. 93), y analizar el impacto económico que traería la implementación de las nuevas terapias basadas en el genoma.

Costa Rica tiene un gran potencial para más estudios farmacogenómicos y farmacogenéticos debido a la gran capacidad que poseen los profesionales de salud.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este capítulo comprende las conclusiones alcanzadas a lo largo del trabajo de investigación, en relación con las ventajas de la oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética en los tres diferentes tipos de cáncer. Complementariamente se hace referencia a las conclusiones logradas según las desventajas de la oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética.

Cabe resaltar que clínicamente cuando se realiza la escogencia del mejor fármaco para el paciente, los doctores y farmacéuticos se basan en los datos patológicos, la edad, el sexo y el grado de la enfermedad; estos son muy útiles, pero en muchas ocasiones no ayudan en la elección del fármaco correcto, en especial en el caso de los medicamentos oncológicos como la quimioterapia.

Por consiguiente, se deben brindar nuevas alternativas farmacéuticas en donde se valoren además los estudios de toxicidad y de pronóstico; por lo que la farmacogenética en esta área es de suma importancia, al asegurarse al paciente que el medicamento es el adecuado para su patología.

El efectuar pruebas genómicas debe estar ligado a los estudios étnicos, ya que así se puede obtener un panorama más amplio a nivel investigativo para determinar si las diferencias étnicas tienen o no influencia en las variaciones y mutaciones alélicas.

Los usos de las pruebas complementarias para el diagnóstico son fundamentales en la medicina personalizada, ya que se puede proporcionar cierta información para que el médico pueda tomar la decisión de cuál tratamiento terapéutico es mejor para el paciente, según sus características genómicas y la expresión de las proteínas de la enfermedad.

Sin embargo, a nivel oncológico, las terapias contra el cáncer todavía continúan siendo un gran desafío, pues en muchas ocasiones los datos genómicos del paciente son limitados y las metodologías son muy costosas, de todos modos se puede recolectar información acerca de la respuesta oncofarmacológica y apresurar los estudios y el desarrollo de nuevos fármacos para el cáncer.

El médico y el farmacéutico deben conocer la farmacogenómica y la importancia que tiene para la sociedad; con el fin de tomar buenas decisiones cuando tengan a mano los estudios farmacogenómicos que se le realizan al paciente oncológico al momento de la indicación de un tipo de terapia, garantizándosele una correcta terapia.

La farmacogenómica representa grandes intereses comerciales, debido a que los estudios con este enfoque son de gran relevancia en los procesos de investigación y desarrollo de fármacos -tanto nuevos como los que pasaron ciertas fases-, al aumentar los niveles de seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos que brindan.

Es importante implementar los estudios farmacogenéticos y farmacogenómicos en las comunidades, brindándoles a las personas la confianza de que los resultados obtenidos son con fines científicos y médicos para mejorar su calidad de vida. Si se le garantiza la seguridad a la comunidad, es más sencillo que se involucre a efectuar los estudios genómicos. No obstante, se debe contar con el consentimiento libre e informado, las pruebas deben ser voluntarias por parte del paciente y las personas encargadas de realizarlas deben ser discretas ya que a nivel bioético es prohibido divulgar los datos personales del paciente y los datos obtenidos a terceros, al poder convertirse en un factor para generar discriminaciones laborales y sociales.

Los profesionales de salud deben darle énfasis a conocer los antecedentes clínicos de los pacientes, debido a que esta información puede ayudar a prevenir el desarrollo de la enfermedad, siempre recordando que se deben tratar pacientes y no enfermedades.

A su vez, los médicos y farmacéuticos deben saber cómo brindarle al paciente la información de los estudios genómicos y divulgarle la relevancia de llevar a cabo los estudios genéticos, siempre enfatizando en el costo-beneficio de la terapia. En algunas ocasiones, como por ejemplo para el cáncer de mama, la compañía farmacéutica Roche ayuda a las pacientes económicamente en los estudios para determinar si son candidatas para la utilización del medicamento herceptin.

A nivel clínico, se debe implementar no solo la información genética del paciente, sino también la información farmacopeica del medicamento, como los estudios de creatinina y albúmina del paciente, para observar la biodisponibilidad del fármaco en su organismo, pues los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos influyen al momento de elegir el medicamento por utilizar.

Precisamente, en Costa Rica no se cuenta con la posibilidad de efectuar los estudios clínicos en los pacientes, en comparación al resto de países de Europa, América y Latinoamérica que sí tienen estudios acerca de sus poblaciones y la incidencia genómica en la respuesta a ciertos fármacos, asimismo el análisis de cómo esto afecta la eficacia terapéutica.

También, por medio de los estudios se puede establecer si hay una mayor prevalencia en la población nativa costarricense versus los diferentes tipos de mestizaje existentes en el país, es decir, cuáles tienen una mayor afinidad a padecer una determinada enfermedad.

Además, se deben investigar los medicamentos, ya sean de venta libre o no, más utilizados y vendidos en el país, tanto a nivel público como privado (farmacias y hospitales), para identificar cuáles son efectivos en la población costarricense, la incidencia de la falla terapéutica y los factores que influyen en la existencia de las fallas.

A nivel económico es fundamental medir cuántas pérdidas se tienen en el sistema de salud costarricense, para demostrarles por este medio a los encargados de salud nacional la relevancia de la implementación de la farmacogenómica en el sistema de salud costarricense, ya que el aumento de los medicamentos mal empleados, incrementa los costos en salud.

Para concluir, en cuanto a la interrogante sobre las actualizaciones clínicas de la oncofarmacogenómica y oncofarmacogenética, se establece que a nivel mundial en la actualidad existe hoy en el área clínica la implementación de los estudios farmacogenéticos y farmacogenómicos en la oncología, para así brindarle al paciente una mejor calidad de vida.

Sin embargo, a nivel nacional el farmacéutico debe ser más partícipe en la realización de estudios vinculados con este ámbito, debido a que el interés lo muestran principalmente los microbiólogos y médicos genetistas.

Como recomendación, se puede trabajar en conjunto con las otras áreas en salud para llevar a cabo investigaciones abarcando diversas perspectivas.

REFERENCIAS

- Abul, N., Owusu, A., Sanderson, S., Gottesman, O. y Scott, S. (2014). Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 13 (7). DOI: 10.2147/PGPM.S48887
- Agúndez, J., Blanca, M., Cornejo, J. y García, M. (2015). Pharmacogenomics of cyclooxygenases. *Pharmacogenomics*, 16 (5). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916522>.
- Andersen, R., Johnson, D. y Patel, J. (2016). Personalizing supportive care in oncology patients using pharmacogenetic-driven treatment pathways. *Pharmacogenomics*, 17 (4): 417-34. DOI: 10.2217/pgs.15.178
- Barrantes Echavarría, R. (2013). Investigación: un camino al conocimiento. San José: Costa Rica.
- Belloso, W. y Redal, M. (2010). La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. *Medicina (Buenos Aires)*, 70 (3). Recuperado de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802010000300013.
- Boticario Boticario, C. y Cascales Angosto, M. (2008). *Innovaciones en cáncer*. EUNED.
- Brandan, N., Aguirre, M., Todaro, J., Stoyanoff, J., Heitrich, M. y García, D. (2014). *Genética del cáncer protooncogenes y genes supresores de tumores*. Universidad Nacional del Nordeste. Recuperado de: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera->

Medicina/BIOQUIMICA/Oncogenes%20y%20Genes%20Supresores%20de%20Tumores
%202014.pdf

Brandan, N., Juaristi, J., Aguirre, V. y Romero, M. (2002). *Oncogenes y genes supresores de tumores*. Universidad Nacional del Nordeste. Recuperado de:
<file:///C:/Users/Universal/Downloads/411770561.oncogenes%20apunte%20med.pdf>.

Breastcancer.org. (2016). *Pruebas genómicas tumorales*. Recuperado de
http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/pruebas_genomicas

Cabaleiro, T., Prieto, R., Ochoa, D. y Abat, F. (2013). Aplicación de la farmacogenómica y otras nuevas tecnologías al desarrollo de medicamentos. *Revista Cubana de Farmacia*, 35 (3).
DOI: 10.1016/j.medcli.2013.02.010

Campuzano, G. (2010). Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Medicina & Laboratorio*, 16 (9-10). Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl109-10b.pdf>

Cordero, E., Baudrit, O., Chaverri, J. M. y Salazar, L. (2012). Farmacogenética, polimorfismo y algunas implicaciones clínicas. *Revista Pharmaceutical Care*, 1 (1). Recuperado de:
<https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pharmaceutical/article/view/6551/6246>

Del Llano, J., Rovira, J. y Albarracín, G. (2009). *La medicina individualizada en oncología: evaluación del impacto sanitario y económico para garantizar el acceso y la sostenibilidad financiera del sistema de salud*. España: Instituto Roche.

Drew, L. (2016). The right drug for you. *Nature*, 537. DOI: 10.1038/537S60a

- Dunnenberger, H., Crews, K., Hoffman, J., Caudle, K., Broeckel, U., Howard, S. *et al.* (2015). *Preemptive Clinical Pharmacogenetics Implementation: Current programs in five United States medical centers*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4607278/>
- Ehmann, F., Caneva, L. y Papaluca, M. (2014). European Medicines Agency initiatives and perspectives on pharmacogenomics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 77: 612–617.
- Gálvez, J., Astigueta, J., Abad, M., Gálvez, T. y Condor, Y. (2016). Guías de práctica clínica en oncología. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15 (2). Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.011>
- Garraway L, (2013). Genomics-Driven Oncology: Framework for an Emerging Paradigm. *Journal of Clinical Oncology*, 31 (15). DOI: 10.1200/JCO.2012.46.8934
- Gayther, S., Manhion, J., Russell, P., Seal, S., Barfoot, R., Ponder, B. *et al.* (1997). Variation of risk of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet*, 15 (1). DOI: 10.1038/ng0197-103
- Genetic Alliance. (2009). *Cómo entender la genética*. Recuperado de: <http://www.resourcerepository.org/documents/1247/understandinggenetics>.
- Gentile, G., Chiossi, L., Lionetto, L., Martelletti, P. y Borro, M. (2014). Pharmacogenetic insights into migraine treatment in children. *Pharmacogenomics*, 15 (11). DOI: 10.2217/pgs.14.104.
- Gershon, E., Alliey-Rodríguez, N. y Grennan, K. (2014). Ethical and public policy challenges for pharmacogenomics. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16 (4). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336925/>

- Global Biotech Consulting Group. (s.f.). *Fenotipos metabolizadores de fármacos*. Recuperado de: <http://www.gbcbiotech.com/farmacogenomica/fenotipos.html>
- Grossman, S. y Mattson Porth, C. (2013). *Porth fisiopatología alteraciones de salud: conceptos básicos*, (9° ed.). España. Wolters Kluwer.
- Gutiérrez, R. (2004). Farmacogenética: medicina personalizada. *Revista Cubana de Farmacia*, 38 (3). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152004000300012
- Guyton, H. (1998). *Tratado de fisiología médica*, volumen 1. México: McGraw Hill.
- Hertz, D., Roy, S., Jack, J., Motsinger, A., Drobish, A., Scott, L. *et al.* (2014). *Genetic Heterogeneity Beyond CYP2C8*3 Does Not Explain Differential Sensitivity to Paclitaxel-Induced Neuropathy*. DOI:10.1007/s10549-014-2910-1.
- Hidalgo, A. y Jiménez, G. (2009). Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada. *Salud Pública de México*, 53 (supl. 2). Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800010
- Hyman, D., Taylor, B. y Baselga, J. (2017). *Implementing Genome-Driven Oncology*. Nueva York, Estados Unidos.
- Instituto Nacional del Cáncer. (s.f.). *Diccionario de cáncer*. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=454754>
- Instituto Nacional del Cáncer. (s.f.). *Vigilancia, epidemiología y programas de resultados finales*. Recuperado de: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

- Isaza, C., Sepúlveda-Arias, J. y Henao, J. (2009). La farmacogenómica en medicina. *Colombia Médica*, 40 (3). Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28312403012>
- Ko, T., Wong, C., Wu, J. y Chen Y. (2015). Pharmacogenomics of personalized pain medicine. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 54 (1). DOI: 10.1016/j.aat.2016.02.001. Epub 2016 Mar 11.
- Lee, J., Aminkeng, F., Bjavsar, A., Shaw, K., Carleton, B., Hayden, M. *et al.* (2014). The emerging era of pharmacogenomics current successes, future potential, and challenges. *Clinical Genetics*, 86 (1): 21-8. DOI: 10.1111/cge.12392.
- Longo, D., Kasper, D., Jameson, L., Fauci, A., Hauser, S. y Loscalzo, J. (2012). *Harrison: Principios de medicina interna*, (18° ed.). México: McGraw Hill.
- Martínez, E., Marcos, M., Domínguez, M., Arias, F., Villafranca, E. y Dueñas, M. (2000). Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico. *ANALES Sia San Navarra* 2000, 14. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/286634841_Circulating_tumour_markers_of_prognostic_value
- Medrano, A. (2012). Medicina personalizada: (hacia un nuevo modelo en la práctica médica). *Arch Neuroclen.* 12, (2): 129-13. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2012/ane122h.pdf>
- Méndez, P., Villarejo, P., Padilla, D., Méndez, J. y Rodríguez, J. (2013). Marcadores tumorales en el cáncer colorrectal. *Cir Cir*, 81 (2). Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2013/cc132p.pdf>

Organización Mundial de Salud. (2017). *Cáncer, nota descriptiva*. Recuperado de:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

Organización Mundial de Salud. (2017). *La OMS lanza una iniciativa mundial para reducir a la mitad los errores relacionados con la medicación en cinco años*. Recuperado de:
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/medication-related-errors/es/>

Organización Mundial de Salud. (2017). *Cáncer*. Recuperado de:
<http://www.who.int/topics/cancer/es/>

Owusu-Obeng, A., Weitzel, K., Hatton, R., Stalet, B., Ashton, J., Cooper-Dehoff, R. *et al.* (2014). Emerging Roles for Pharmacists in Clinical Implementation of Pharmacogenomics. *Pharmacotherapy*, 34. DOI: 10.1002/phar.1481.

Patel, J. (2015). Cancer pharmacogenomics: implications on ethnic diversity and drug response. *Pharmacogenet Genomics*, 25 (5): 223-30. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000134

Patel, J., Mandock, K. y McLeod, H. (2013). Clinically relevant cancer biomarkers and pharmacogenetic assays. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. DOI: 10.1177/1078155212473862

Patel, N., Urgan, I., Zueger, P., Cavallari, L. y Pickard, A. (2014). Stakeholder View son Pharmacogenomic Testing. *Pharmacotherapy* 34, (2). Recuperado de:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24167008>

Pérez M, (2010). Medicina genómica, hacia una medicina personalizada. Génesis- MANLAB. *Bioanálisis*, (10). Recuperado de:
http://www.revistabioanálisis.com/arxius/notas/nota3_31.pdf

Personalized Medicine Regulation. (s.f.). *Pathways for Oversight of Diagnostics*. Washington, Estados Unidos: Personalized Medicine Coalition. Recuperado de: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_pathways_for_oversight_diagnostics.pdf

Personalized Medicine Regulation. (s.f.). *The future of coverage and payment for personalized medicine diagnostics*. Washington, Estados Unidos: Personalized Medicine Coalition. Recuperado de: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_the_future_coverage_payment_personalized_medicine_diagnostics.pdf

Quesada, M. (2007). El ciclo celular, sus alteraciones en el cáncer y cómo es regulado en células troncales embrionarias. *ContactoS* 65, 5-12.

Mattson Porth, C. (2010). *Fisiopatología salud-enfermedad: un enfoque conceptual*, (7° ed.). Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana.

Ramírez, A. y Varela, C. (2009). *Farmacogenómica y la transición a un nuevo modelo farmacéutico: implicaciones económicas y de regulación*. Madrid, España: Instituto Roche.

Relling, M. y Evans, W. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 526: 343–350. DOI:10.1038/nature15817.

Robert, J., Le Morvan, V., Giovannetti, E. y Peters, G. (2014). On the use of pharmacogenetics in cancer treatment and clinical trials. *European Journal of Cancer*, 50 (15): 2532-43. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103456>

- Roblejo, H. (2011). Papel del citocromo CYP2D6 en la era de la farmacogenética. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*, 5 (1). Recuperado de: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=52244>
- Rufini, S., Ciccacci, C., Politi, C., Giardina, E., Novelli, G. y Borgiani, P. (2015). Stevens-Johnson síndrome and toxic epidermal necrolysis: an ipdate on pharmacogenetics studies in drug-induced severe skin reaction. *Pharmacogenomics*, 16 (17): 1989-2002. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555663>
- Scott, S., Sangkuhl, K., Stein, C., Hulot, J., Mega, J., Roden, D. *et al.* (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for *CYP2C19* Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 94 (3).
- Sociedad Americana del Cáncer. (2017). *Estado de HER2 del cáncer de seno*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-de-her2-del-cancer-de-seno.html>
- Sossa-Macias, M., Moya, G., Llerana, A., Ramírez, R., Terán, E., Peñas-Lledó, E. *et al.* (2014). *Population pharmacogenetics of Ibero-Latinoamerican populations (MESTIFAR 2014)*. Ciudad de Panamá, Panamá. DOI: 10.2217/pgs.15.32.
- Stenzel, A., Sagan, D., Guz, M. y Stepulak, A. (2014). Single nucleotide polymorphisms in lung cancer patients and cisplatin treatment. *Postepy Hig Med Dosw*, 68: 1361-1373. Recuperado de: <http://www.phmd.pl/api/files/view/29753.pdf>
- Stern, D. (2008). ERBB3/HER3 y ERBB2/HER2 Duet in Mammary Development and Breast Cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, (13): 215. DOI 10.1007/s10911-008-9083-7.

- Vargas, S. (2016). Etiología y epidemiología del cáncer en Costa Rica. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, LXXIII (618): 33-36. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/618/art06.pdf>
- Velásquez, L. (2008). *Farmacología básica y clínica*, (18° ed.). España: Editorial Médica Panamericana.
- Vivot, A., Boutron, I., Ravaud, P. y Porcher, R. (2015). Guidance for pharmacogenomic biomarker testing in labels of FDA-approved drugs. *Genetics in Medicine*, 17 (9). Recuperado de: <https://www.nature.com/gim/journal/v17/n9/pdf/gim2014181a.pdf>
- Weitzel, K. W., Elsey, A. R., Langae, T. Y., Burkley, B., Nessler, D. R., Obeng, A.O. *et al.* (2014). Clinical pharmacogenetics implementation: approaches, successes, and challenges. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166C (1), 56-67.
- Zamora, Lares, Reyes, Loera, Almanza y Arias. (2015). Impacto de polimorfismos genéticos de la vía metabólica del metrotexato sobre la sobrevida de niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda. Centro Estatal de Cancerología de Durango-México. *Vitae*.
- Zaruma, F., Lares, I., Reyes, A., Loera, V., Almanza, H. y Arias, M. (2015). Impacto de polimorfismos genéticos de la vía metabólica del metrotexato sobre la sobrevida de niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda. *Vitae*, 22 (3): 177-18. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/html/1698/169845538002/>
- Zaruma, F., Lares, I., Reyes, A., Loera, V., Chairez, I., Sosa, M. *et al.* (2015). Association of ABCB1, ABCC5 and xanthine oxidase genetic polymorphisms with methotrexate adverse reactions in Mexican pediatric patients with ALL. *Drug Metab Pers Ther.* 30 (3): 195-201. DOI: 10.1515/dmpt-2015-0011.

- Zhang, G., Zhang, Y., Ling, Y. y Jia, J. (2015). Web Resources for Pharmacogenomics. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 13 (1). Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1672022915000030>
- Zhou, Y., Ingelman-Sundberg, M. y Lauschje, V. (2017). Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: a Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther.*, 102 (4): 688-700. DOI: 10.1002/cpt.690
- Zhu, X. y Verma, S. (2015). Targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer: a review of the literature. *Curr Oncol.*, 22 (Suppl. 1): S19-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.3747/co.22.2363>