

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMERICAS**

FACULTAD DE FARMACIA

LICENCIATURA EN FARMACIA

**IMPACTO DE LOS ESTUDIOS FARMACOGENÉTICOS
EN LA DIFERENCIACIÓN DEL GENOTIPO
METABÓLICO DEL PACIENTE, PARA OPTIMIZAR LA
DOSIFICACIÓN QUE PERMITA ALCANZAR
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS IDEALES**

JOSÉ GABRIEL CALDERÓN BADILLA

TUTORA

DRA. MELISSA MARTINEZ D.

SAN JOSÉ, AGOSTO, 2018.

Contenido

Agradecimientos.....	7
Dedicatoria	8
Pensamientos.....	9
Resumen	10
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	11
Planteamiento del problema	11
Objetivos	13
Objetivo General.....	13
Objetivos Específicos.....	13
Justificación.....	14
Antecedentes	17
Proyecciones.....	22
CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL.....	23
Fundamentos de farmacogenética	23
Factores determinantes de la respuesta a fármacos	24
Reacciones adversas a medicamentos	25
Polimorfismos Genéticos.....	27
Moléculas en las cuales se pueden buscar polimorfismos genéticos.	29
1- Transportadores	29
2- Proteínas plasmáticas.....	30
3- Dianas del fármaco	31
Enzimas relacionadas al metabolismo de los fármacos.....	32
Desintoxicación hepática de xenobióticos.....	32
Biotransformación.....	33

Fases de la biotransformación.....	34
Generalidades del citocromo P450 (CYP)	39
Mecanismo de acción del CYP.....	40
Concepto de afinidad/capacidad de las enzimas.....	41
Familias del CYP involucradas en el metabolismo de los fármacos de la fase 1	42
Familia CYP1.....	43
Familia CYP2.....	47
Familia CYP3.....	67
Variación genética metabólica o polimorfismo metabólico del citocromo P450	72
Determinación de la actividad metabólica de los citocromos P450	79
Aplicabilidad de los estudios farmacogenéticos en diversas patologías y tratamientos	80
Tratamiento del dolor	80
Tratamiento con warfarina.....	82
Trastornos psiquiátricos.....	85
Pruebas farmacogenéticas disponibles actualmente para psiquiatría.....	88
Farmacogenética en el tratamiento del asma	90
Farmacogenética en el tratamiento de la tuberculosis	92
Farmacogenética en el tratamiento del VIH/SIDA.....	94
Farmacogenética de la enfermedad cardiovascular	96
Antihipertensivos.	96
Estatinas.	97
Farmacogenética del tratamiento oncológico	99
Farmacogenética de las enzimas metabolizadoras de agentes quimioterápicos	99
Farmacogenética de la anestesia.....	103
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	106

Método	106
Fuentes de información	106
Categorías de análisis	112
Categoría 1. Farmacogenética.	112
Categoría 2. Variabilidad genética metabólica de la población.	112
Categoría 3. Personalización de los tratamientos.	113
Categoría 4. Polimorfismos de un solo nucleótido.	113
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	114
Ventajas de la utilización de los estudios farmacogenéticos	114
Variables genéticas en el metabolismo de la población costarricense (CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9)	128
Relación costo-beneficio de los estudios farmacogenéticos.....	132
Medicamentos para los que existen guías oficiales de tratamiento en farmacogenética	139
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	143
Conclusiones.....	143
Recomendaciones	144
Referencias	145
Apéndices	154

Figuras

Figura 1. Factores que condicionan la respuesta a fármacos.	25
Figura 2. Proteína transportadora.	30
Figura 3. Fármaco unido a proteína plasmática	31
Figura 4. Fármaco unido a la célula diana (receptor).....	32
Figura 5. Reacciones típicas de hidroxilación efectuadas por las enzimas del citocromo P450 en el metabolismo de fase I.....	35
Figura 6. Ejemplo de la acción de enzima Flavina monooxigenasa.	36

Figura 7. Reacciones típicas de conjugación de fase II para la inactivación de los medicamentos y la generación de metabolitos solubles que pueden ser eliminados.	37
Figura 8. Ejemplos de las reacciones de la fase II.	38
Figura 9. Figura 9. Mecanismo de acción del citocromo P450.....	41
Figura 10. Contribución de las enzimas individuales del citocromo P450 al metabolismo medicamentoso de fase I.	72
Figura 11. Metabolizador normal después de la administración de una dosis de fármaco.	74
Figura 12. Metabolizador normal luego de la administración de dosis repetidas del fármaco.	74
Figura 13. Metabolizador pobre o lento después de la administración de una dosis de fármaco.	75
Figura 14. El metabolizador lento acumula el fármaco hasta concentraciones tóxicas.	76
Figura 15. Metabolizador intermedio.....	77
Figura 16. Metabolizador ultrarrápido luego de la administración de dosis repetidas de fármaco.	78
Figura 17. Gráfico de la capacidad metabólica de los pacientes en el estudio. ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 18. Tasa de reducción en las RAM debido a los estudios farmacogenéticos.	134
Figura 19. Plano de la costo-efectividad de los estudios farmacogenéticos. ¡Error! Marcador no definido.	

Tablas

Tabla 1. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos.	26
Tabla 2. Enzimas más importantes de la fase 1.....	35
Tabla 3. Partes de la célula donde ocurren las reacciones de la fase II.	37
Tabla 4. Sustratos, inhibidores e inductores de la subfamilia CYP1A2.....	46
Tabla 5. Sustratos, inhibidores e inductores de la subfamilia CYP2B6.....	49
Tabla 6. Sustratos, inhibidores e inductores de la subfamilia CYP2C8.....	52
Tabla 7. SNPs en el CYP2C9 más frecuentes y de los que se reportan más cambios de actividad enzimática.....	53
Tabla 8. Sustratos, inhibidores e inductores de la subfamilia CYP2C9.....	55

Tabla 9. SNPs en el CYP2C19 más frecuentes y de los que se reportan más cambios de actividad enzimática.....	56
Tabla 10. Sustratos, inhibidores e inductores de la subfamilia CYP2C19.....	59
Tabla 11. SNPs en el CYP2D6 más frecuentes y de los que se reportan más cambios de actividad enzimática.....	61
Tabla 12. Sustratos e inhibidores de la subfamilia CYP2D6.	66
Tabla 13. Vida media de la warfarina según los genotipos del CYP2C9.....	83
Tabla 14. Enzimas CYP principales y sus sustratos en la práctica de anestésica.	105
Tabla 15. Fuentes de información.	107
Tabla 16. Resultados encuesta sobre conocimiento de los estudios farmacogenéticos.	114
Tabla 17. Porcentaje de pacientes que presentaron alguna o varias enfermedades durante el estudio.	119
Tabla 18. Características demográficas de los pacientes.....	121
Tabla 19. Número de pacientes por número de eventos en el estudio.	121
Tabla 20. Distribución de los fenotipos metabólicos evaluados del citocromo P-450.....	123
Tabla 21. Efectos y consideraciones sobre el fenotipo metabólico de los pacientes.	124
Tabla 22. Frecuencias alélicas y de fenotipos del genotipo CYP2D6 en poblaciones costarricenses.	128
Tabla 23. Frecuencias alélicas y de fenotipos del genotipo CYP2C19 en poblaciones costarricenses.	130
Tabla 24. Frecuencias alélicas y de fenotipos del genotipo CYP2C9 en poblaciones costarricenses.	131
Tabla 25. Resultados para el caso base.	133
Tabla 26. Incidencia del primer año de eventos clínicos por 100 pacientes.	135
Tabla 27. Lista de medicamentos y enzimas para los que existe información farmacogenética disponible en forma de guías de tratamiento.....	140
Tabla 28. Farmacogenética aplicada a los medicamentos más utilizados para el dolor.....	141

Agradecimientos

Primeramente quiero agradecer a Dios por permitirme llegar hasta este momento a pesar de lo difícil que ha sido este largo proceso, por haberme dado la sabiduría y la paciencia necesaria para lograr uno de mis sueños más grandes.

Seguido quiero agradecer a mi papá, mi mamá y mi hermana por haberme ayudado durante estos cinco años, por haber sido un pilar fundamental que sin lugar a duda sin su apoyo nada de esto estaría ocurriendo.

Quiero agradecer también al Dr. Juan Sabater Tobella, quien por más de un año y a una larga distancia se ha encargado de ser un guía y un maestro durante la elaboración de esta investigación, que también a través de su libro ha logrado despertar en mi persona una nueva sensación y gusto por la investigación en ciencias de la salud.

También quiero agradecer a la Dra. Carolina Céspedes Garro, quien a través de sus ideas y de sus publicaciones ha logrado ser también una ayuda sumamente importante en la realización de esta investigación y con quien creo poder seguir trabajando juntos y a la vez poder lograr todo lo que tenemos en mente.

A la Dra. Melissa Martínez Domínguez, por haber sido más que una tutora y amiga durante todo este proceso, que por mucho más de un año ha sido un soporte y una gran consejera, quien creyó en esta investigación desde el primer momento y ha sido partícipe importante con toda su experiencia para lograr desarrollarla.

A mi novia María José Boza por ser ese apoyo extra que necesitaba en mi vida, por ser mi mejor amiga, mi consejera, por estar siempre para mí cuando más la he necesitado y por luchar junto a mí cada día para lograr cumplir nuestros sueños. Te amo.

Además, quiero agradecer a cada uno de mis compañeros y compañeras con quienes disfrute a lo largo de estos años, quienes se han convertido en verdaderos amigos y me han brindado su apoyo incondicional.

Dedicatoria

Quiero dedicarle esta investigación primero que nada a mami y papi quienes desde el cielo han sido una guía y un soporte en los momentos más difíciles de mi vida y a pesar del tiempo los sigo extrañando y sé que un día nos volveremos a reunir y les pediré ese último abrazo que todavía me deben.

Segundo quiero dedicársela a mi papá y a mi mamá quienes han luchado a lo largo de toda mi vida para sacarnos adelante, por ser un ejemplo de esfuerzo y de lucha a seguir para mí y a quienes les debo todo lo que soy y sé que nunca en mi vida podré devolverles todo lo que me han dado y lo que han hecho por mí.

Esto más que un logro propio es por y para ustedes, por todas las desveladas que les hice pasar, por todas esas preocupaciones que les causé cuando estaba en los quirófanos, y por todas las veces que me enseñaron de nuevo a caminar. No podría haber llegado tan lejos sin su ayuda, sin sus consejos, sin sus regaños, sin su apoyo pero más que nada por la gran unión familiar que tenemos y que espero siga así durante toda la vida.

Aunque digan que no existen los padres perfectos, si existiesen estoy seguro de que serían iguales a ustedes. Los amo.

También se la dedico a mi hermana (mi hermanita), por estar siempre que la he necesitado, por soportarme cuando más estresado me sentía y quien siempre tenía una sonrisa devuelta cuando más difícil estaba todo, por enseñarme muchas más cosas de las que yo le he podido enseñar, espero y confío poder estar siempre que me necesites. Te amo.

Pensamientos

"El éxito de la vida no se mide por lo que has logrado, sino por los obstáculos que has tenido que enfrentar en el camino." Anónimo

"La vida no es fácil, para ninguno de nosotros. Pero... ¡Qué importa! Hay que perseverar y, sobre todo, tener confianza en uno mismo. Hay que sentirse dotado para realizar alguna cosa y que esa cosa hay que alcanzarla, cueste lo que cueste." Marie Curie

Resumen

En esta investigación se desea realizar un análisis del impacto que tendrían los estudios farmacogenéticos en la diferenciación del genotipo metabólico del paciente para optimizar la dosificación que permita alcanzar concentraciones plasmáticas ideales esto para evitar la aparición de reacciones adversas a los medicamentos en casos de dosis elevadas o bien evitar concentraciones subterapéuticas en los pacientes. Esta investigación presenta un informe cualitativo, debido a que se están comparando teóricamente distintos estudios donde fueron realizados estos estudios farmacogenéticos lo cual revela la interrogante de la eficacia de utilizarlos antes de iniciar con un régimen terapéutico.

Para el análisis de resultados se tomaron en cuenta desde encuestas realizadas a los médicos para medir el conocimiento que tenían acerca de estos estudios, así como también estudios donde se habrían utilizado y reflejaban las ventajas o los beneficios adquiridos con estas pruebas, además de una forma de clasificación de la población nacional de acuerdo con su genotipo metabólico, una pequeña evaluación del costo-beneficio de realizar estos estudios y una lista de medicamentos según la familia de citocromo que metaboliza estos fármacos.

Idealmente este estudio se tomará en cuenta para motivar a la Caja Costarricense del Seguro Social a realizar un análisis acerca de la posibilidad de que estos estudios sean incluidos antes de iniciar cualquier régimen terapéutico.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Durante muchos años la medicina ha otorgado como explicación a ciertas fallas terapéuticas o reacciones adversas, el término de “idiosincrasia”, el cual farmacológicamente hablando corresponde a una reacción genética y aparentemente anormal que algunos pacientes presentan frente a un fármaco y para la cual no existe una explicación determinada. Básicamente, corresponde a la manera en la que un individuo en específico responde a un tratamiento en especial y el cual no necesariamente es el resultado esperado. (Banda, Torres y Chávez, 2010).

Uno de los mayores problemas hoy en día en la farmacología clínica, es la variabilidad interindividual en la respuesta a los tratamientos. Se ha pasado del modelo antiguo de la homogeneidad, “todos somos iguales, un fármaco se ajusta a todo tipo de pacientes”, a un modelo actual que habla acerca de medicina personalizada. Las diferencias en las respuestas aumentan conforme aumenta el número de personas más que en una misma persona en distintos momentos de su vida. (Tello, 2006).

Es importante el hecho de que la mayoría de los tratamientos de hoy en día no son efectivos para todos los tipos de pacientes, sucede de igual manera en temas de toxicidad, todos los fármacos podrían presentar efectos secundarios, los cuales pueden o no presentarse en los pacientes e incluso si se presentasen no serían con el mismo grado de intensidad. Por lo que resulta importante comprender tanto las causas como los factores determinantes de esta variabilidad. (Tello, 2006).

La existencia de dicha variabilidad en la respuesta a los tratamientos depende de múltiples factores incluyendo genética y medio ambiente, por lo tanto, en la práctica clínica es de vital importancia considerar los efectos de los medicamentos biotransformados por enzimas polimórficas, de tal manera, que la relación entre los estudios de farmacovigilancia y farmacogenética permitirían relacionar algunos fármacos con riesgo de reacciones adversas y, por tanto, racionalizar la farmacoterapia. (Álvarez, Cervelo, Pérez y González, 2015).

Es importante en la actualidad, el estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), ya que están asociadas a un incremento en la morbimortalidad de los pacientes, además de que generan un gran costo económico en los servicios de salud. Algunos estudios en diferentes

países muestran que representan hasta un 7% de las hospitalizaciones, aumentando en personas mayores de 70 años. Se estima que el costo de las RAM es aproximadamente el mismo del costo del tratamiento. (Álvarez, et al, 2015).

Según datos publicados por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2015, en su página oficial, para el año 2006, en los Estados Unidos se produjeron 37 309 muertes aproximadamente, toda ellas debidas a problemas en la respuesta a medicamentos y más de 264 227 atenciones a pacientes por lo que llaman problemas serios con los mismos, ya sea hospitalización, riesgo de muerte, discapacidad y demás resultados graves.

Los datos realmente escalofriantes acuden al año 2014 donde ocurrieron 123 927 muertes por los mismos problemas en la respuesta a los medicamentos que consumían, y de igual manera se atendieron a más de 807 000 pacientes por problemas serios ocasionados por los medicamentos. La cuantificación de estos llega hasta el primer trimestre del año 2015, donde se llevaban más de 44 000 muertes y si lográsemos extrapolar estos datos para finales del 2015, hubiesen ocurrido cerca de 176 000 muertes producidas por fármacos. (FDA, 2015.)

Debido a esto es que surge la necesidad de buscar una respuesta a las fallas terapéuticas y a las reacciones adversas, por lo tanto, es necesario realizar un análisis de las ventajas que tendrá la aplicación de estudios farmacogenéticos para responder a estas fallas terapéuticas y a las reacciones adversas, mediante una revisión bibliográfica que evidencie dichas ventajas, de acuerdo con lo publicado en ciertos países donde se hayan realizado los estudios.

Por estas razones es que se presenta la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuál es el impacto de los estudios farmacogenéticos en la diferenciación del genotipo metabólico de los pacientes y la optimización de la dosificación que permita alcanzar concentraciones plasmáticas ideales?

Objetivos

Objetivo General

Analizar el impacto de los estudios farmacogenéticos en la diferenciación del genotipo metabólico de los pacientes y la optimización de la dosificación que permita alcanzar concentraciones plasmáticas ideales.

Objetivos Específicos.

Mencionar las ventajas de la utilización de los estudios farmacogenéticos en pacientes para la optimización de su tratamiento como individuo y no como enfermedad.

Diferenciar las variables genéticas en el metabolismo de la población costarricense.

Describir la relación del costo-beneficio en los tratamientos con la aplicación de los estudios farmacogenéticos como una herramienta en la terapia farmacológica.

Destacar los diversos medicamentos para los que existen guías oficiales de tratamiento en farmacogenética.

Justificación

La utilización de los estudios farmacogenéticos en la terapia farmacológica moderna servirá para brindar a la población una optimización en los tratamientos a nivel individual, es decir, brindar una terapia personalizada de acuerdo con las necesidades especiales de cada uno de los pacientes, lo que permitirá elegir fármacos que sean correctos y seguros y, además, en sus dosis ideales, lo cual nos llevaría a una disminución en la cantidad de reacciones adversas y fallas terapéuticas.

Henríquez en el 2014, define farmacogenética como el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el genotipo. Su objetivo es optimizar el tratamiento a nivel individual dirigido a una terapia personalizada, segura y eficiente permitiendo seleccionar el fármaco correcto, en dosis adecuadas, para el paciente indicado, optimizando el tratamiento de las enfermedades a nivel mundial.

Al momento de disminuir dicha cantidad de reacciones adversas y fallas terapéuticas, no solo serán los pacientes los que mayormente se beneficiarán con este tipo de estudios, ya que se lograría mejorar la calidad de vida, sino que también las instituciones encargadas de brindar los servicios de salud se van a ver beneficiadas si antes de cualquier otra atención logran realizar dichos estudios, ya que está comprobada la rentabilidad de los mismos en las distintas áreas donde se han realizado y todo esto lo confirman Plothner, Ribbentrop, Hartman y Frank, en el año 2016:

Esta revisión ha demostrado que, en la mayoría de los estudios incluidos, las terapias personalizadas guiadas por exámenes son más rentables que las terapias no guiadas por exámenes. Por lo tanto, una prueba previa antes de la administración del fármaco parece ser útil para las decisiones terapéuticas, la dosificación según los diferentes genotipos o la actividad del gen, y la reducción de las reacciones adversas al fármaco. En la mayoría de los estudios, se descubrió que una administración de fármacos guiada por los estudios es más rentable o conduce a un ahorro mayor en los costos.

De igual manera lo confirman Arrieta, Alvarado, Baudrit y Salazar, en el 2012 cuando en el Acta Médica Costarricense mencionan sobre una posible mejoría en la calidad de la atención farmacológica que se le brinda a la población nacional, maximizando la utilización de los recursos

no solo en cuanto a fármacos, sino también con un potencial ahorro de dinero. Así, el beneficio del proyecto será directo tanto para el individuo como para la sociedad en general y su sistema de salud.

Una de las causas de muerte más grandes a nivel mundial, es sin duda alguna la respuesta a la utilización de los medicamentos, ocupando en los últimos años la tercera y cuarta posición en los Estados Unidos, en nuestro país no se conoce este tipo de información debido a que en muchas ocasiones las causas de las muertes se engloban solamente en la enfermedad y no se piensa en que los mismos medicamentos pueden ser la causa real de la muerte, ya sea por efectos tóxicos de los fármacos o por efectos nulos de los mismos, y de los cuales solamente se podrían conocer si antes se realizaran los estudios farmacogenéticos, como lo indican Arrieta, et al, en el 2012 cuando en el Acta Médica Costarricense dicen que:

Si se tiene a disposición este conocimiento, podrían reducirse las muertes anuales por medicamentos y las hospitalizaciones como resultado de las reacciones adversas a los fármacos. Sin duda, el descubrimiento y la identificación de los genes que controlan la metabolización de drogas y sus respectivas variantes tienen importantes consecuencias en la práctica clínica durante la selección de una terapia farmacológica, evitando efectos colaterales indeseables, junto con prevenir la morbilidad y mortalidad asociadas al uso de fármacos convencionales.

De igual manera, el Center of Disease Control and Prevention (CDC-USA) reportó para el año 2011 cerca de 700 000 ingresos en urgencias, los cuales se debieron a interacciones de medicamentos, de todos estos 120 000 necesitaron de hospitalización, lo cual representó un gasto superior a los 3 500 millones de dólares, lo realmente sorprendente es que en cerca del 90% de los casos los pacientes se encontraban correctamente medicados. (Henríquez, 2014).

Durante muchos años siempre ha existido la incógnita acerca del porqué ciertos pacientes si responden a los tratamientos mientras otros no lo hacen, creando esto un vacío de conocimiento enorme llevando muchas veces a los profesionales en salud a dar explicaciones erróneas en la mayoría de los casos, cuando tal vez simplemente no se conocían pequeños detalles pero importantes para el caso clínico, detalles como qué tipo de

metabolizador es el paciente o que polimorfismos presenta en los diversos alelos del citocromo.

Los estudios farmacogenéticos vienen aclarar todas estas y demás interrogantes que puedan surgir en el transcurso de un tratamiento, ayudando a los profesionales a tomar las mejores decisiones al momento de elegir o desarrollar una terapia farmacológica, ya que la calidad de la información que se puede obtener a través de dichos estudios podría ser utilizada en múltiples factores generando una mejoría importante en la calidad de vida de los pacientes. Como Ortiz y Tabak en el año 2012 mencionan que:

Por años ha estigmatizado a los pacientes que toleran mal todos los medicamentos y, así mismo, muchas veces hemos calificado como “efecto placebo” la mejoría obtenida con dosis muy bajas de los fármacos administrados. Sin embargo, el poder determinar qué tipo de metabolizador es un paciente, incluso antes de indicarle algún medicamento, permitirá elegir un tratamiento farmacológico mucho más eficaz y eficiente para ese individuo, ahorrando tiempo, recursos y más importante aún, disminuyendo el riesgo inherente a cualquier farmacoterapia.

Aun así, aunque todo pareciera estar encaminado a que prontamente los estudios farmacogenéticos se conviertan en una herramienta de la medicina actual, existe mucho desconocimiento por parte de los profesionales en salud acerca de las muchas ventajas que presentan dichos estudios, es por esto que en los centros de salud en los cuales si se llevan a cabo instan a los demás a invertir en dicha tecnología y así poder brindar una terapia más personalizada, es decir, tratar al paciente como individuo y no como una enfermedad en general.

Antecedentes

La primera información escrita sobre la Farmacogenética se remonta al año 510 a.C. la cual fue una observación realizada por Pitágoras, cuando el mismo observó que debido a la ingesta de habas se producía en ciertas personas una reacción que podía ser fatal, con el tiempo se logró reconocer que se trataba de una anemia hemolítica la cual la padecían individuos con una deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). (Daudén, 2006).

Sin embargo, no es hasta los años 50's cuando se establece la Farmacogenética como campo de estudio, al momento en que diversos investigadores toman en consideración que ciertas reacciones secundarias a medicamentos pueden estar causadas por variaciones genéticas en la actividad enzimática de los individuos. Pero quien realmente propone el término "Farmacogenética" es Friedrich Vogel en 1959 y hasta 1962 es cuando se escribe la primera monografía sobre dicho tema. (Daudén, 2006).

En el transcurso de los años posteriores a nivel internacional se fueron añadiendo múltiples ejemplos de respuestas exageradas, desconocidas, o ausencia de efectividad de los fármacos como manifestación de patrones hereditarios individuales. Recientemente, se ha recibido mucha atención por parte de los polimorfismos genéticos del metabolismo de fármacos clínicamente útiles y que involucran a un número considerable de pacientes, lo que conlleva a diversas investigaciones alrededor del mundo. (Daudén, 2006).

Por esta razón, es que a nivel mundial han surgido múltiples estudios y ensayos clínicos, en los cuales se ha investigado tanto sobre la variabilidad en la capacidad metabólica de los pacientes, los polimorfismos del citocromo P450, además, la importancia de desarrollar los estudios farmacogenéticos en la población.

Internacionales

En el año 2000, Lares y Trujillo, publican sobre la importancia clínica de la farmacogenética y hacen referencia sobre la variabilidad enzimática que poseen las personas y que, debido a ello, es que algunos de los fármacos actúan como sustratos inhibidores o inductores de dichas enzimas. También recomiendan dos tipos de análisis por medio de los cuales se podría determinar esta variabilidad enzimática en los pacientes.

Para el año de 2006, Daudén, habla de una respuesta dispar de los pacientes a la misma medicación tanto en temas de efectividad como de toxicidad debido a factores genéticos y no genéticos. A la vez menciona sobre cual se considera que debería ser el principal objetivo de la farmacogenética en la práctica clínica, el cual debe contemplar la investigación de las variables genéticas para iniciar un tratamiento farmacológico efectivo.

De igual manera en el año 2006, pero en Valladolid, España, el área de Pediatría de la Universidad de Valladolid, por medio de Tellería y Blanco informa sobre la farmacogenética en el tratamiento específico del asma y hace referencia a un estudio realizado entre medicamentos, específicamente B2-adrenérgicos, glucocorticoides y un antileucotrieno y como los resultados arrojan que la variabilidad genética de la respuesta a los fármacos se encuentra entre un 60% y 80% de los pacientes.

También menciona dos grandes dificultades que presenta la realización de los estudios de polimorfismos genéticos, una de ellas la definición del fenotipo por estudiar, tanto del paciente como la respuesta a los medicamentos, todos estos aspectos son difíciles de clasificar por ser variables cuantitativas, no cualitativas. Por otra parte, no siempre serán polimorfismos concretos los que rigen la respuesta al fármaco, sino determinadas combinaciones de estos. (Tellería y Blanco, 2006).

En 2008, Iribarren, publica un artículo en donde menciona que en la terapia contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se presentan efectos tóxicos solamente en algunos paciente, y que en estudios realizados a estos pacientes se encuentra variabilidad tanto en las concentraciones plasmáticas como intracelulares luego de la administración de los fármacos antirretrovirales y que se atribuyeron a diferencias en la farmacocinética del proceso, pero actualmente emergen datos que indican la importancia de tomar en cuenta factores inmunogenéticos y farmacogenéticos para explicar dicha variabilidad.

También en 2008, Vidal en el Hospital Universitario Juan XXIII de Tarragona, España, habla de que existe un riesgo elevado de desarrollar una hipersensibilidad mayor a los antirretrovirales, especialmente hacia el abacavir, en las personas que presenten el alelo HLA-B*5701 en su genotipo que aquellas que no lo presentan, por lo que los estudios que vinculan la presencia del alelo con la hipersensibilidad, son una prueba potente de que la farmacogenética existe y se menciona como una aplicación en la práctica clínica para un futuro próximo.

De igual manera en 2008, Lubomirov, Telenti y Rotger logran clasificar los estudios farmacogenéticos en tres grandes grupos: ya sea los que pretenden comprobar una hipótesis, los que intentan generar una hipótesis y los estudios farmacogenéticos mixtos, cada uno de ellos representa un estudio en el cual los resultados obtenidos pueden o no ser ya conocidos. Donde la mayor utilidad de toda esta información es generar las herramientas necesarias para desarrollar los estudios que permitan la identificación de factores genéticos determinantes.

Para el año 2009, Sheffield y Phillipmore, publican los resultados de una serie de pruebas farmacogenéticas realizadas a la población australiana, donde buscaban conocer las diversas variables metabólicas que podría presentar dicha población al administrarles diversos fármacos y a la vez clasifican el fenotipo metabólico en cuatro grupos: metabolizadores lentos, intermedios, extensivos y ultrarrápidos, así como la posible respuesta del paciente al fármaco, concluyen en que estas pruebas pueden brindar información útil para ayudar en la prescripción de ciertos medicamentos y clases de medicamentos.

Luego en el año de 2010, Banda, Torres y Chávez comentan sobre la existencia de nuevas ciencias genómicas: farmacogenética y la farmacogenómica, como disciplinas que intentan predecir la manera en la que una persona responde a distintos tratamientos, lo que antes se englobaba como efecto idiosincrático del fármaco, aunque fuese factores propios o no propios de los medicamentos y que a la postre llevaría a un fallo terapéutico.

Y a su vez también introduce el concepto de SNP (polimorfismo de un solo nucleótido), de acuerdo con el análisis inicial del genoma humano se dice que existen cerca de 7 millones de SNPs en base a estos polimorfismos se obtienen variaciones en el fenotipo desde metabolizador lento hasta metabolizador ultrarrápido. Introduce a la vez un aspecto genético dentro de los factores individuales de la respuesta a fármacos.

Haga, Burke, Ginsburg, Mills y Agans, en el 2012, realizan una serie de encuestas a los médicos de atención primaria sobre el conocimiento y la experiencia con las pruebas farmacogenéticas, dicha encuesta fue realizada por la colaboración entre el instituto y la Unidad de Investigación de la Universidad de Carolina del Norte, donde la mayoría de los encuestados solamente había escuchado hablar de las pruebas y solo anticiparon que dichas pruebas se convertirán en una herramienta valiosa en el futuro de la medicina, sin embargo, concluyeron en la gran falta de conocimiento y experiencia adecuada.

Para el año de 2013, el Department of Pharmacotherapy & Translational Research & Center for Pharmacogenomics, University of Florida, Estados Unidos, en conjunto con el Hospital Shands, lanzan un programa de medicina genómica enfocado en que se implemente la farmacogenética clínica y al cual llaman Programa de Medicina Personalizada y se basa en herramientas de apoyo para proporcionar una orientación médica sobre el uso de la información genética, el programa fue lanzado con el Clopidogrel y planteaban en un futuro extenderlo con fármacos adicionales y a su vez en sistemas de salud por toda Florida. (Johnson, Elsey, Clare, Ness, Conlon y Nelson, 2013).

Luego en 2016, se publica en la Revista Colombiana de Biotecnología de la Universidad Nacional de Colombia, un estudio realizado a las mujeres con el fin de obtener la descripción de los polimorfismos genéticos en diversas enzimas asociadas a la respuesta de medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer de seno, lo que permitió identificar patrones para prescribir un tratamiento adecuado, de acuerdo, con la capacidad metabólica. Además, recomiendan caracterizar o clasificar a su población en dicha capacidad metabólica, para acercarse a una medicina personalizada. (Ariza, Briceño y Ancízar, 2016).

Siempre en el año 2016, Plothner, et al, realizan un estudio donde su principal objetivo fue evaluar la relación costo-efectividad de la terapia farmacogenética y la comparación de la administración de medicamentos con y sin estas pruebas previas. El estudio concluye que estas pruebas generan un ahorro en los costos de tratamiento lo que representa una oportunidad de mejorar los tratamientos farmacológicos.

También en 2016, Sauver et al, publican los resultados de una serie de encuestas realizadas a los médicos de atención primaria con el objetivo de conocer su perspectiva sobre la implementación y el uso de los estudios farmacogenéticos en la práctica clínica, así como el sentir de los médicos acerca de si eran provechosas las alertas electrónicas recibidas.

Dichas alertas fueron separadas en dos grupos: alerta precaución recomendada mediante la prescripción o alerta recomendada una prescripción alternativa y los datos se resumieron sobre si el médico cambió su prescripción en respuesta de la alerta recibida. El estudio concluye en que se necesitan esfuerzos adicionales para refinar las alertas para que sean tan útiles y fáciles de usar como sea posible para mejorar la satisfacción de los médicos. (Sauver, et al, 2016).

Luego en el año 2017, Borobia, et al, publican los resultados de la implementación clínica de las pruebas farmacogenéticas en el Hospital La Paz luego de tres años de realizar dichas pruebas, en donde los resultados respaldan la viabilidad de implementar dichas pruebas en la práctica clínica dentro del plan del sistema de salud español, al centrarse en dos ideas principales: la individualización de las recomendaciones clínicas y la genotipificación preventiva en poblaciones de riesgo.

Como resultado de la implementación de dichas pruebas lograron desarrollar en colaboración con los demás servicios clínicos que solicitaron las pruebas, protocolos que incluían los marcadores farmacogenéticos más importantes, para los medicamentos que se utilizan con cotidianidad en las enfermedades específicas, para lo cual, adoptaron un enfoque entre una medicina preventiva y una estrategia valorado caso por caso. (Borobia, et al, 2017).

Debido a esto es que a nivel nacional se ha buscado la manera de comprender estos estudios realizando diversas publicaciones sobre lo que realmente significa la farmacogenética y como podrían los polimorfismos del citocromo P450 afectar la manera en la que un paciente responde ante un tratamiento.

Nacionales

En el año de 2012, el Colegio de Médicos y Cirujanos publica una revisión bibliográfica sobre Farmacogenética y la búsqueda de una individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica en donde resaltan la importancia de que se utilice como una herramienta más para evitar las reacciones adversas sufridas por los medicamentos y aún más importante las fallas terapéuticas en los tratamientos, a la vez indica que en un país con tanta diversidad étnica como el nuestro, las variaciones genéticas son muchas y por lo tanto las respuestas a los tratamientos varían entre ellas. (Arrieta, et al, 2012).

Para el año 2014, la Escuela de Biología de la Universidad de Costa Rica, realiza un estudio poblacional donde el principal objetivo fue determinar la frecuencia de metabolizadores ultrarrápidos y metabolizadores pobres, así como las diferencias en las frecuencias del fenotipo predicho por CYP2D6, además, estos resultados fueron comparados con los publicados de poblaciones iberoamericanas. Finalmente, el estudio concluye en que las frecuencias varían

ampliamente en la población por lo que incentivan a futuras investigaciones orientar la búsqueda de nuevas variantes del CYP2D6. (Céspedes, Jiménez, Naranjo, Barrantes y Llerena, 2014).

También en el año 2015, la Dra. Carolina Céspedes realizó una tesis doctoral donde estudió los genes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 en la población costarricense, respecto de las centroamericanas y la relación con la ancestría genómica. Dichos estudios concluyen en la gran variabilidad interétnica en la frecuencia alélica y la de los fenotipos metabólicos entre las poblaciones centroamericanas y del Caribe con respecto a la población iberoamericana.

Debido a todas estas investigaciones es que surge la idea de desarrollar este trabajo de investigación, para lograr comprobar el impacto que tendrían estos estudios farmacogenéticos en nuestro sistema de salud y en cómo podría mejorarse tanto la calidad de vida de los pacientes como la calidad en el tratamiento que reciben.

Proyecciones

- Se pretende redactar en conjunto con otros profesionales en ciencias de la salud y demás profesiones que puedan aportar a la investigación, una propuesta a los hospitales tanto de la Caja Costarricense del Seguro Social como a hospitales privados, para que analicen la posibilidad de incluir estos estudios en sus esquemas de tratamiento.

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

Fundamentos de farmacogenética

Los conocimientos necesarios por parte de los médicos para realizar una prescripción de fármacos que cumpla con los efectos terapéuticos deseados se basan en diferentes disciplinas entre las que vale destacar la farmacología y de manera especial dos de sus subespecialidades como lo son la farmacocinética y la farmacodinamia.

Sabater en el 2010, define a la farmacocinética como la ciencia que estudia el paso de los fármacos a través del cuerpo. Desde el momento en que se administra, los componentes son sometidos a diferentes procesos en diversas partes del organismo, lo que bien se conoce como el proceso LADME que comprende los pasos de Liberación (en el caso de tabletas o comprimidos), Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

La farmacodinamia por su parte la define como el estudio de los efectos bioquímicos y metabólicos que el medicamento ejerce sobre el organismo, es decir, su eficacia. Estudia los efectos terapéuticos, efectos secundarios o colaterales y a la vez, sus efectos tóxicos y como estos pueden manifestarse de forma individualizada en cada uno de los pacientes, dependiendo tanto de las comorbilidades de los pacientes como también de la polimedicación y algunos polimorfismos genéticos. (Sabater, 2010).

Por su parte, el concepto de farmacogenética se conoce como la ciencia que estudia las acciones e interacciones entre los fármacos en cada individuo en función de sus genes, es decir, estudia las diferentes respuestas que cada persona tendrá a un mismo fármaco, en tanto, la farmacogenómica, estudia los efectos de los fármacos con respecto a la expresión genética en general. (Sabater, 2010).

Visto desde el contexto de medicina práctica, se han de introducir otros dos conceptos como lo son: eficacia y seguridad. La eficacia es el valor terapéutico positivo que se obtiene con la aplicación de una determinada dosis de un fármaco a un determinado paciente. Mientras, que la seguridad está determinada por la ausencia de efectos secundarios en la dosis de referencia administrada a los pacientes. (Sabater, 2010).

Es por esto que los conocimientos en farmacogenética son una herramienta muy importante para pasar de los porcentajes de eficacia y seguridad derivados del grupo de pacientes integrados en los múltiples ensayos clínicos a la eficacia y seguridad que se puede esperar o se desea en nuestros pacientes. Se podría decir que en la actualidad las dosis de los fármacos se ajustan en función del sexo, peso, edad, alergias conocidas y función hepática o renal.

Sin embargo, no se toma en cuenta el genotipo del paciente en las variantes genéticas que influyan en su metabolismo y pueden derivar en consecuencias tan variadas como una mayor o menor actividad a la esperada, reacciones adversas no previstas e interacciones entre los fármacos administrados. Por esto es que la farmacogenética abre las puertas a este nuevo concepto de prescripción, “medicamento adecuado, a la dosis correcta para este paciente”. (Sabater, 2010).

De igual manera Henríquez en el 2014, establece como farmacogenética “el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el genotipo.” Y establece como uno de sus principales objetivos el optimizar el tratamiento a nivel individual dirigido a una terapia personalizada, segura y eficiente, lo que permite seleccionar el fármaco correcto, en dosis adecuadas para el paciente adecuado, optimizando el tratamiento de las enfermedades a nivel individual.

La relación existente entre los polimorfos y las patologías han marcado a nivel molecular una nueva pauta farmacológica. Se considera que un gen es polimórfico cuando presenta variaciones en su secuencia con una frecuencia superior al 1% en la población. Entre los polimorfismos genéticos existen distintas modificaciones genéticas que pueden presentar distintas modificaciones genéticas. (Henríquez, 2014).

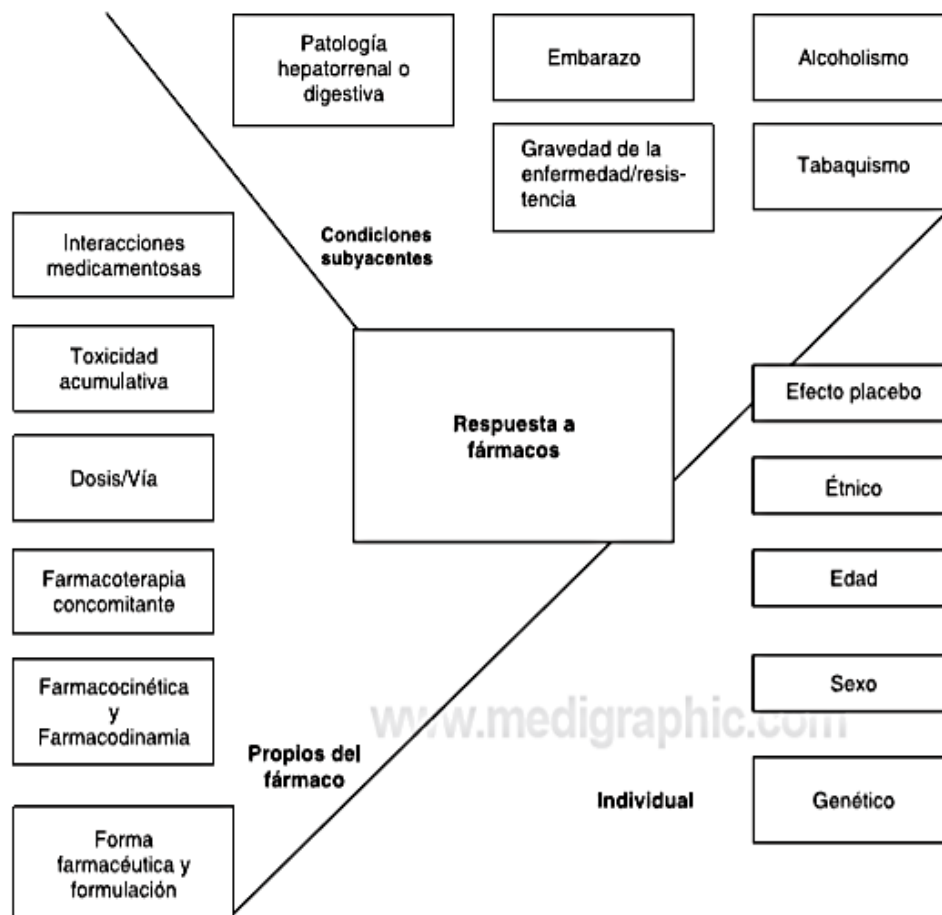
Dichas modificaciones genéticas en las enzimas que metabolizan fármacos podrían afectar de manera directa el proceso LADME y también modular las concentraciones plasmáticas, todas estas variaciones pueden alterar la eficacia de los fármacos, los efectos adversos o ambos y de esta manera causar una respuesta farmacológica o terapéutica impredecible. (Henríquez, 2014).

Factores determinantes de la respuesta a fármacos

Los factores que influyen en el desempeño de un fármaco en el organismo son variados y en gran cantidad. Los cuales se pueden dividir en aquéllos propios del fármaco, como la presentación de este y la dosis, los debidos a las patologías hepáticas o renales subyacentes, que requieren por si solas de un ajuste en la dosis y también en aquellos que son propios del individuo,

en estos últimos tenemos el aspecto genético como el principal. Hay que recalcar que la respuesta a fármacos es algo multifactorial. (Banda, Torres y Chávez, 2010, p.55)

Figura 1. Factores que condicionan la respuesta a fármacos



Tomada de: Banda, Torres y Chávez, 2010, p.56.

Reacciones adversas a medicamentos

Una reacción adversa a medicamentos (RAM) representa un serio problema tanto para los individuos que las presentan como también para el sistema de salud pública. Ya que aquellos que las presentan podrían requerir la hospitalización o incluso alargar la estancia hospitalaria, lo cual a su vez ocasiona un aumento significativo en los costos del tratamiento. (Fricke, Jung, Llerena y López, 2015)

Por más de 40 años la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha definido las RAM como “la respuesta a un fármaco, la cual es nociva, no intencionada y que ocurre a dosis estándares utilizadas en el ser humano como profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica”.

Las RAM causan más de 2 millones de hospitalizaciones y 100 000 muertes al año en Estados Unidos. La incidencia de las reacciones adversas a medicamentos graves en pacientes hospitalizados va desde el 6% y hasta el 10%, con un desenlace fatal en aproximadamente el 0,32% de los casos. (Menéndez, Castro, Suazo y Díaz, 2016).

Las reacciones adversas a medicamentos pueden ser debidas a múltiples determinantes, ambientales o genéticos. Para tratar de comprender la susceptibilidad interindividual a las consecuencias clínicas de los fármacos se están desarrollando dos campos de conocimiento de rápido crecimiento: La farmacogenética (investigación centrada en uno o unos pocos genes) y la farmacogenómica (investigación centrada en muchos genes al mismo tiempo). (Menéndez, et al, 2016).

Con el pasar de los años se ha detectado la necesidad de contar con nuevas definiciones para incluir en la clasificación a las RAM causadas ya sea por errores en la medicación, usos no autorizados como también el mal uso o abuso de los medicamentos naturales. Las RAM se clasifican en diferentes tipos que van desde la A hasta la F, siendo la A y B las más comunes. En la siguiente tabla se resumen las características de cada una de ellas.

Tabla 1. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos.

Tipo de RAM	Terminología	Características
A Dosis dependiente	Aumentada	Respuesta farmacológica excesiva, predecible, reversible, frecuente y de baja severidad.
B Dosis independiente	Bizarra	Relacionada con la vulnerabilidad individual, no predecible, poco frecuente, alta morbimortalidad.
C Dosis y tiempo dependiente	Crónica	Relacionada con la acumulación de dosis, poco frecuentes, crónicas, en ocasiones son reversibles.

D Tiempo- dependiente	Retrasada	Relacionadas al tiempo, usualmente a la dosis y a la exposición prenatal, poco frecuentes, irreversibles, teratogénicas.
E Suspensión y abstinencia	Finalización de uso	Relacionadas a la suspensión de los medicamentos, ya sea de manera inmediata o poco después de la suspensión.
F Falla terapéutica	Falla	Falla terapéutica no esperada, frecuente, relacionada con la dosis y la interacción de los fármacos.
Fuente: Fricke, Jung, Llerena y López, 2015		

Las reacciones adversas a medicamentos por lo general también tienen una base metabólica, la cual incluye ciertos polimorfismos genéticos en enzimas que resultan de gran importancia en la transformación de estos. Dicho esto, es fundamental entender los avances en la farmacogenética de patologías clínicas frecuentes, como también la caracterización fenotípica, genotípica o ambas, de las enzimas encargadas de metabolizar los fármacos utilizados en el manejo de las enfermedades, no sin antes contextualizar el tema de polimorfismo genético.

Polimorfismos Genéticos

La secuenciación del genoma humano ha puesto de manifiesto que los polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) suponen la mayor fuente de variación entre individuos, representando más del 90% de todo el polimorfismo de ADN. Un SNP es una variación en la secuencia de ADN en la que un solo nucleótido (A, T, C o G) en el genoma difiere entre los pares de cromosomas en un individuo. (Menéndez, et al, 2016).

Una variación genética puede ser considerada como “SNP” cuando aparece con una frecuencia igual o superior al 1% en la población. Este y otros polimorfismos genéticos, tales como las repeticiones variables en tándem (VNTRs) y las inserciones y deleciones pueden afectar el metabolismo de fármacos, la absorción, la distribución y la eliminación, influenciando en último

término la eficacia y los efectos adversos, y las diferencias interindividuales. (Menéndez, et al, 2016).

Por tanto, la identificación y caracterización de polimorfismos genéticos correspondientes a genes que codifican para enzimas metabolizadoras o proteínas transportadoras de fármacos, pueden proporcionar un conocimiento sustancial sobre los mecanismos subyacentes a las diferencias interindividuales en la respuestas a fármacos. Esto permite optimizar la estrategia terapéutica de cada paciente para maximizar la eficacia y minimizar las RAM mediante una prescripción personalizada al perfil genético de cada paciente. (Menéndez, et al, 2016).

Se ha podido observar a lo largo de diversas investigaciones que solamente una pequeña parte de los más de 14 millones de SNPs que se han identificado en el genoma humano, pueden influir directamente con cambios en los blancos terapéuticos, ya sea a nivel de enzimas metabolizadoras o transportadores de fármacos. Una pequeña variación o polimorfismo en la expresión genética podría llevar a una disminución en la actividad de la enzima codificada por un gen en particular. (Henríquez, 2014)

Dicha disminución de la actividad podría a su vez ocasionar una gran toxicidad en los fármacos de estrecho margen terapéutico o inclusive una disminución en la eficacia de los medicamentos administrados que requieran ser metabolizados primeramente para ser activos, prácticamente cada uno de los pasos en cuanto a la metabolización de un fármaco es susceptible de variación genética. (Henríquez, 2014)

A su vez Sabater en el 2010, habla sobre el concepto de SNP como una “variante genética en la secuencia del ADN” entre individuos de la misma especie, y la cual se encuentra con una frecuencia superior al 1% lo que concuerda con el concepto expuesto por Menéndez, ya que frecuencias inferiores al 1% se les considera como una mutación.

Un polimorfismo podría o no tener algún efecto por localizarse en una región no codificante del ADN, pero si este se encontrara en alguna región codificante o reguladora, entonces sería probable observar consecuencias en el fenotipo del paciente. Por ejemplo, el polimorfismo podría hacer que el alelo de un gen involucrado en el metabolismo no sea funcional. (Sabater, 2010)

Se conoce que la influencia de los factores genéticos, a los cuales se les atribuye entre el 60-80% de la variabilidad de la respuesta a los fármacos pueden modificar la actividad de las

enzimas metabolizadoras de medicamentos como, por ejemplo, la enzima del citocromo P4502C9 (CYP2C9), el cual metaboliza cerca de un 16% de los fármacos de uso habitual en la clínica diaria, como lo son, AINES, anticoagulantes, sulfonilureas, ARA II. (Álvarez, et al, 2015).

Existen reportes de la frecuencia de los polimorfismos del CYP2C9 en diferentes poblaciones, su relación con la eficacia o fracaso terapéutico de los medicamentos biotransformados por esta isoenzima, así como la influencia de este polimorfismo y otros factores en la aparición de reacciones adversas. (Álvarez, et al, 2015).

Desde el punto de vista clínico, en aquellas personas consideradas como metabolizadoras lentas, el polimorfismo puede determinar la acumulación del fármaco, acentuación y/o prolongación de sus efectos, y la aparición de reacciones adversas dependientes de la concentración. (Álvarez, et al, 2015).

Una vez expuesto esto es importante lograr distinguir aquellas moléculas en las cuales se puedan identificar de manera común o con una mayor facilidad los polimorfismos genéticos.

Moléculas en las cuales se pueden buscar polimorfismos genéticos.

Si se repasa el proceso que lleva un fármaco desde la administración hasta que es eliminado, se ponen de manifiesto varios grupos de moléculas que intervienen en todo este ciclo y, en consecuencia, aparecen los diversos genes en los que se podrían buscar mutaciones que afecten la acción directa de dicho medicamento. Como lo pueden ser los:

1- Transportadores

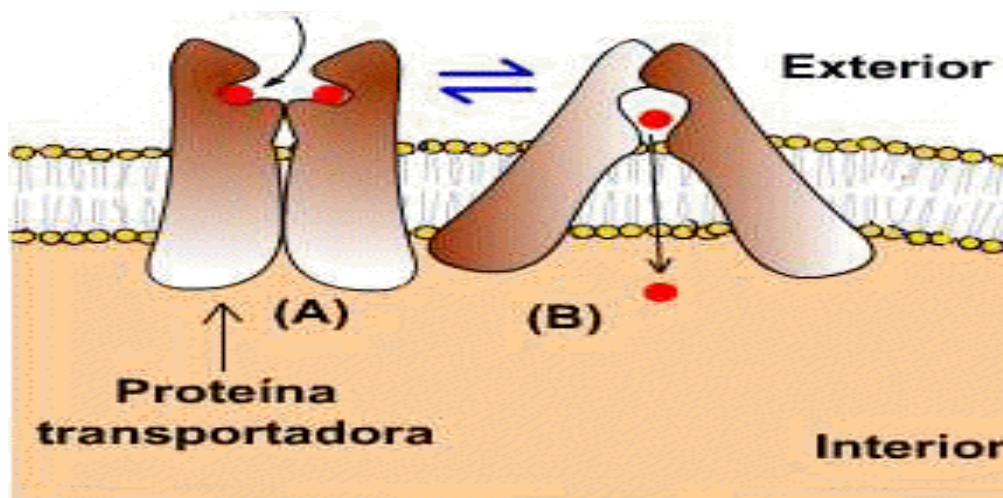
Los fármacos mediante el proceso que llevan a cabo en el organismo son obligados a atravesar las membranas celulares, el cual puede producirse de forma pasiva; sin embargo, lo más frecuente es que se encuentre condicionado por la unión a una proteína transportadora transmembrana. El mecanismo puede ser tanto de entrada a la célula como de salida y no siempre se va a dar por el mismo mecanismo de transporte. (Sabater, 2010, p.60)

A pesar de que existe una gran cantidad de proteínas transportadoras su identificación y más importante aún el conocimiento de los genes que las codifican son uno de los temas que todavía

se encuentra con menor desarrollo del que se desea comparado con las demás moléculas involucradas en el proceso LADME.

Este tipo de mecanismo de transporte a través de membranas es de vital importancia sobre todo para el proceso de eliminación de los productos de la transformación de los fármacos a través de las fases I y II y es por esto por lo que dicho paso se conceptúa como la fase III del proceso. (Sabater, 2010, p.60)

Figura 2. Proteína transportadora



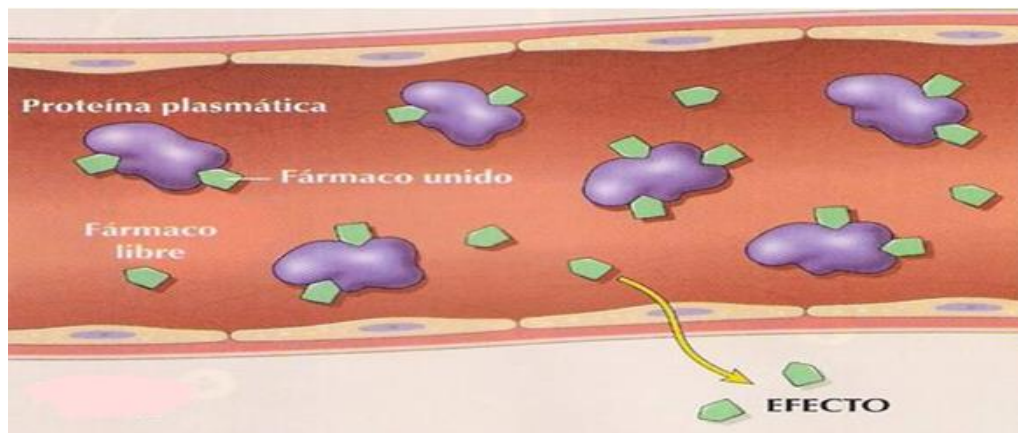
Tomada de: Raisman y González, 2008.

2- Proteínas plasmáticas

Una vez que los fármacos alcanzan los niveles en sangre se unen a las proteínas plasmáticas mediante una unión débil, la cual por lo general es reversible y se establece un equilibrio dinámico entre la fracción unida y la no unida. La fracción libre es capaz de atravesar las membranas celulares para ejercer su acción farmacológica en la molécula diana, luego de esto el fármaco se metaboliza y se elimina. (Sabater, 2010, p.60)

La proteína plasmática más utilizada para dicho transporte es la albúmina, sencillamente se debe a su elevada concentración en plasma y su bajo peso molecular con respecto a las demás fracciones cuantitativamente importantes en el proceso. También es importante en el transporte la α -1-glucoproteína ácida debido a que los casos reportados de polimorfismos de estas dos proteínas son debidamente excepcionales. (Sabater, 2010, p.60)

Figura 3. Fármaco unido a proteína plasmática

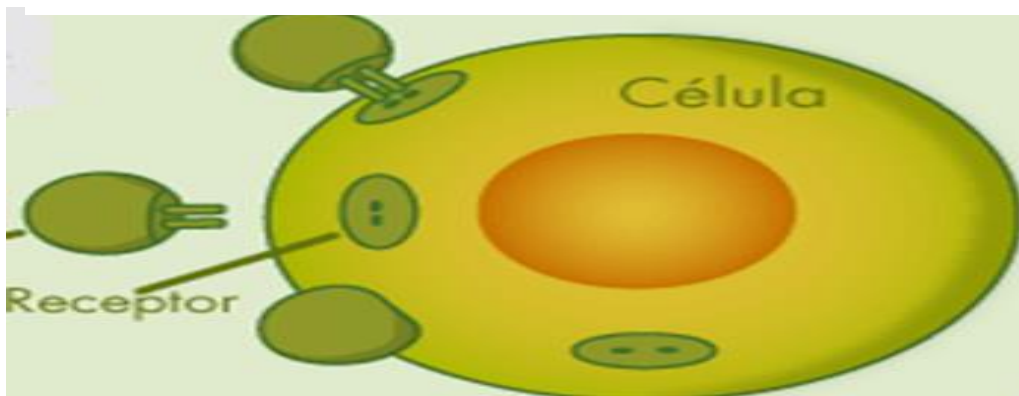


Tomada de: Raisman y González, 2008.

3- Dianas del fármaco

Muchos fármacos ejercen su acción mediante la interacción con una proteína diana, estas proteínas incluyen en su composición receptores de membrana, por ejemplo, el receptor de insulina, el receptor adrenal β_2 y los receptores de la serotonina y la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los polimorfismos genéticos de estos receptores de membrana podrían modificar su afinidad y como consecuencia afectar su acción farmacológica. (Sabater, 2010, p.61)

Figura 4. Fármaco unido a la célula diana (receptor).



Tomada de: Raisman y González, 2008.

En la práctica clínica existe un mayor interés en los receptores ya mencionados, su estudio radica en grupos muy definidos de fármacos relacionados con unas afecciones muy concretas, más adelante en este capítulo se expondrán ciertos polimorfismos relacionados con las dianas de fármacos en enfermedades tanto cardiovasculares como en el tratamiento oncológico.

Enzimas relacionadas al metabolismo de los fármacos

Estas son las moléculas más estudiadas y están vinculadas al estudio integral del proceso de desintoxicación hepática de los xenobióticos. Esta será la parte central de este capítulo, por ser el que más aplicación tiene en la práctica clínica, la cual se basará principalmente en las fases de dicho proceso de desintoxicación.

Desintoxicación hepática de xenobióticos

Sabater en el 2010 define en su libro como xenobiótico a las “sustancias extrañas a nuestro organismo, las cuales penetran en gran número por la piel, por vía digestiva o por inhalación y pueden ocasionar trastornos inmediatos o a largo plazo”. (p. 61)

Para protegerse de estas sustancias el organismo cuenta con diversos sistemas enzimáticos que llevan a cabo el proceso de biotransformación en compuestos no tóxicos y con una estructura química que es fácilmente eliminable, ya sea, por la orina, la bilis o las heces. Este conjunto de enzimas del proceso se conoce como *xenobiotic metabolizing enzymes* (XME). (Sabater, 2010, p.61)

Para efectos prácticos, los sistemas de desintoxicación biológica del organismo también se deberían considerar como xenobióticos a los medicamentos, los aditivos alimentarios y los

fitoquímicos, aunque conceptualmente no se les considere como tales ya que su ingestión es voluntaria, sin embargo, el organismo los trata biológicamente como si lo fueran.

El organismo también cuenta con mecanismos de eliminación de sustancias activas generadas en su metabolismo endógeno, denominados endobióticos, por ejemplo, las hormonas esteroides y peptídicas, aunque las enzimas involucradas en dichos procesos suelen ser específicas, en ocasiones pueden ser compartidas con los xenobióticos, lo que podría generar algún tipo de afectación, no por la acción directa de ellos sino por una posible interacción en las vías metabólicas normales del organismo. (Sabater, 2010, p.62)

La mayoría de las moléculas farmacológicamente activas son lipófilas, es decir, atraviesan fácilmente las membranas celulares y de igual manera son transportadas por las lipoproteínas, y continúan no ionizadas o parcialmente ionizadas a pH fisiológico. Si estas no son transformadas en moléculas polares para poderlas eliminar, pueden acumularse en el tejido graso y producir diversos efectos nocivos. (Sabater, 2010, p.62)

Biotransformación

Corresponde al proceso por el que un xenobiótico o endobiótico liposoluble se transforma enzimáticamente en metabolitos polares, solubles y fácilmente eliminables ya sea de forma directa o por conjugación con otros. Sabater (2010), en su libro habla sobre los términos bioinactivación y bioactivación y los explica como:

Cuando las reacciones de biotransformación conducen a un compuesto menos tóxico que el original. Sin embargo, lo más habitual es que las reacciones de biotransformación originen productos más tóxicos que el original, pues se mantiene prácticamente inalterada su estructura química, pero al introducir en ella un radical que la hace más polar, tiene mucha más capacidad de distribución en el organismo y de ejercer en más puntos su acción tóxica, este proceso se conoce como bioactivación. (p.62)

Por ejemplo, el paratión es un pesticida organofosforado, insecticida y acaricida muy neurotóxico y hepatotóxico, ya que es un fuerte inhibidor de la acetilcolinesterasa. En una primera etapa de biotransformación en la fase I, se oxida formando paraoxón compuesto en el que un azufre (S) del primero se ha sustituido

por un oxígeno (O) lo que le confiere una mayor neurotoxicidad, por lo que se ha bioactivado. (p.62)

Pero en una segunda etapa el paraoxón se hidroliza y forma dietilfosfato y paranitrofenol, que se hidrolizan rápidamente en etilfosfato y p-nitrofenol, moléculas muy poco tóxicas y que son eliminadas por la orina, por lo tanto, en esta segunda fase se ha producido una bioinactivación. (p.62)

Fases de la biotransformación.

La biotransformación en su sentido más general referida a medicamentos, aditivos alimentarios, fitoquímicos, endobióticos y xenobióticos, en efectos de concepto y de enseñanza para obtener mayor facilidad y comprensión en su explicación se organiza en varias fases.

Fase 0.

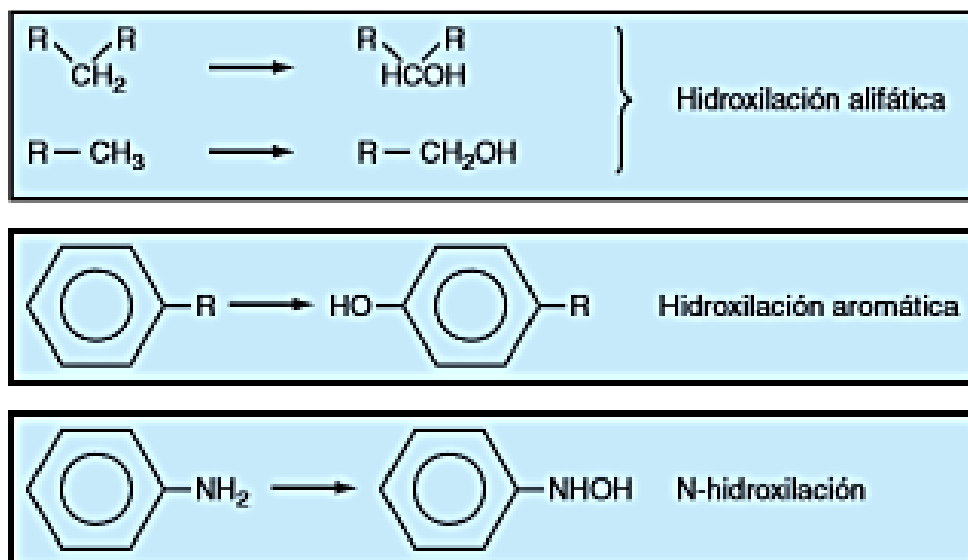
Comprende una absorción pasiva o activa de la molécula, también es un proceso asociado con la distribución del fármaco en el organismo hasta donde su estructura química lo permita. En algunas ocasiones no se toma en cuenta (de ahí su nombre de fase 0), debido a que no ha iniciado ningún proceso de desintoxicación, sin embargo, no se pueden ignorar los mecanismos por los que la molécula ingresa en el organismo. (Sabater, 2010, p.63)

Fase I.

Esta fase consiste en la modificación de la molécula del xenobiótico mediante la liberación de un grupo funcional, ya sea, por medio de la oxidación, reducción, isomerización o hidrólisis, esto con el único fin de transformarlo en una molécula más hidrófila. Tiene lugar de mayor manera, pero no exclusiva en el hígado y es catalizado por el sistema enzimático de monooxigenasas dependientes del citocromo P450 (CYP). (Sabater, 2010, p.63)

La acción principal del CYP es catalizar la biotransformación de una sustancia lipófila que se transforma, mediante reacciones de oxidación y reducción, en un producto más hidrófilo. Durante este paso es posible que se formen metabolitos intermedios que muchas veces son tóxicos y liberan radicales libres. Las reacciones enzimáticas de esta fase tienen lugar en los microsomas o citoplasma de la célula. (Sabater, 2010, p.63)

Figura 5. Reacciones típicas de hidroxilación efectuadas por las enzimas del citocromo P450 en el metabolismo de fase I.



Tomada de: Thompson y Thompson, 2008, p.494.

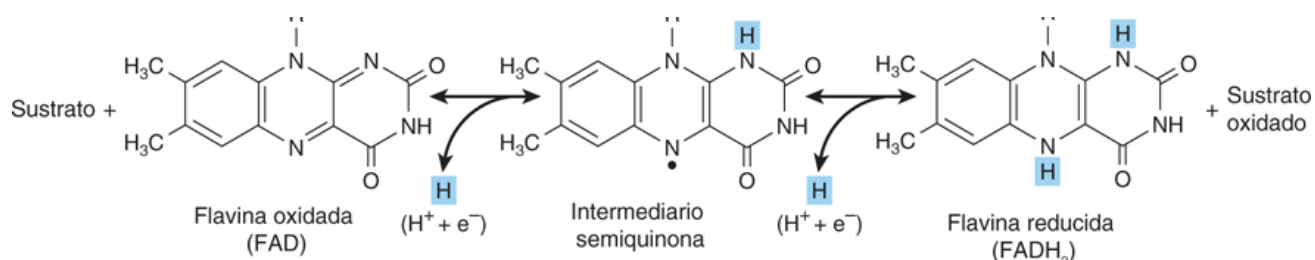
Una gran cantidad de los fármacos existentes en el mercado, que se metabolizan por vía hepática lo hacen gracias a la acción del citocromo P450, por esta razón es que será parte importante de este capítulo, sin embargo, la fase 1 también va a comprender otros sistemas enzimáticos, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 2. Enzimas más importantes de la fase 1

Citocromo P450	Esterasas y amidasas
Flavina monooxigenasas	2-epóxido hidrolasa
Prostaglandina sintasas cooxidación	Dihidroxipirimidina deshidrogenasa (DPD)
NADPH-quinona-oxidoreductasa (NQO1)	Glutación reductasa
Aldehído deshidrogenasas (ALDH)	Monoaminoxidasa, diaminoxidasa y poliaminoxidasa
Alcohol deshidrogenasa (ADH)	Molibdeno hidroxilasa

Fuente: Sabater, 2010.

Figura 6. Ejemplo de la acción de enzima Flavina monooxigenasa



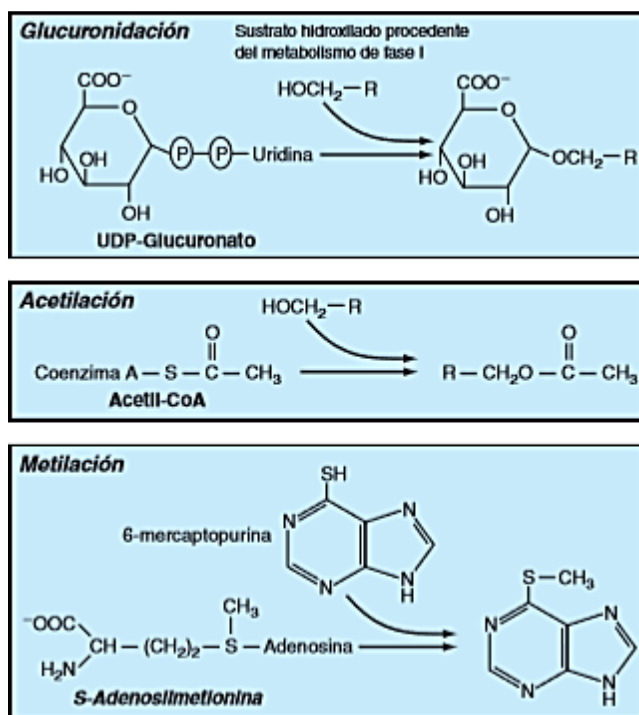
Tomada de: Raisman y González, 2008.

Fase II.

Según Sabater (2010), corresponde al proceso que, mediante diversas reacciones de conjugación utilizando algunos de los grupos funcionales de la molécula originados durante la fase I, se forman moléculas no tóxicas y que son sencillamente eliminables. Los procesos que intervienen en la conjugación son: sulfatación, glucuronidación, acetilación, metilación y conjugación con aminoácidos o con glutatión, los cuales serán detallados más adelante. (p.64)

Con esto se completa el objetivo principal de ambas fases, el cual consiste en aumentar la solubilidad en agua de los compuestos, para de esta manera simplificar la excreción del organismo, ya sea por medio de la orina, la bilis o las heces, es decir, el xenobiótico modificado por las enzimas de la fase I se conjuga con una molécula aportada en la fase II para facilitar la eliminación. (Sabater, 2010, p.64)

Figura 7. Reacciones típicas de conjugación de fase II para la inactivación de los medicamentos y la generación de metabolitos solubles que pueden ser eliminados



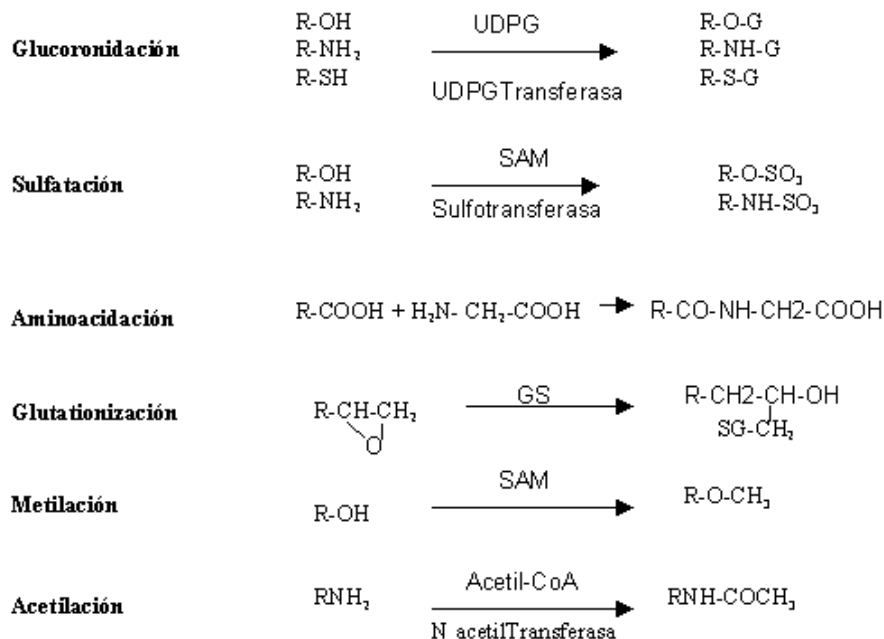
Tomada de: Thompson y Thompson, 2008, p.494.

En la siguiente tabla se evidencia la parte de la célula donde se llevan a cabo los procesos de la fase II.

Tabla 3. Partes de la célula donde ocurren las reacciones de la fase II

Reacciones de la fase II	Parte de la célula
Sulfatación	Citosol
Glucuronidación	Microsoma
Acetilación	Microsoma y citosol
Metilación	Microsoma y citosol También puede producirse en la sangre
Conjugación con glutatión	Microsoma y citosol
Conjugación con aminoácidos	Mitocondria y microsomas

Fuente: Sabater, 2010.

Figura 8. Ejemplos de las reacciones de la fase II

Tomada de: Raisman y González, 2008.

Fase III.

Esta es la parte final del proceso de biotransformación y va a consistir en la eliminación de los metabolitos del interior al exterior de la célula, con el fin de que se puedan excretar, los tejidos mayormente involucrados en este proceso son los del hígado, riñones, cerebro y placenta, es decir, es el mecanismo por medio del cual los metabolitos formados en las fases anteriores pasan al espacio extracelular para su eliminación. (Sabater, 2010, p.64)

A pesar de que para efectos didácticos y para una mejor comprensión del estudio de la desintoxicación hepática se haya dividido en diferentes fases, es importante recordar que en el organismo todo este proceso ocurre de una manera continua y con un acoplamiento secuencial perfecto de las reacciones bioquímicas. Hay que tener en cuenta el pensamiento que entre la eficacia de ambas fases ha de existir un equilibrio importante; de lo contrario, el conjunto de reacciones no actuaría de manera adecuada para los intereses del organismo.

Dicho esto, en efecto si existiesen polimorfismos genéticos en determinadas enzimas de la fase I que son muy activas y en la fase II no, dependiendo de las enzimas afectadas, habrá xenobióticos que una vez transformados en metabolitos más solubles en la fase I, no serán

eliminados en la fase II con la rapidez y eficiencia necesaria, por lo que esta acumulación podría generar efectos tóxicos para el organismo. (Sabater, 2010, p.64)

Y, por lo contrario, si la fase I es normal pero la fase II es muy rápida, los medicamentos de la fase I serán eliminados antes de que hayan podido ejercer la totalidad de su acción farmacológica y por lo tanto el paciente tendrá una menor eficacia terapéutica con el fármaco administrado, alargando o quebrantando así el proceso de recuperación. (Sabater, 2010, p.64)

Generalidades del citocromo P450 (CYP)

El citocromo P450 (CYP) está conformado por una superfamilia enzimática involucrada en el metabolismo oxidativo de compuestos endógenos, entre los que se destaca a los fármacos. Este complejo enzimático se encuentra presente en animales, plantas y en organismos tanto eucariotas como procariotas, fue descubierto en 1958 en los microsomas del hígado de las ratas como un pigmento celular reducido y unido a las membranas. (Sabater, 2010, p.65)

En el año 1964 se confirmó como una hemoproteína y fue llamada como P450, seguidamente un año más tarde se introdujo definitivamente el término de citocromo P450, del cual se han descrito cerca de 74 familias, de las cuales 14 están presentes en mamíferos. Estas 14 familias a su vez engloban 26 subfamilias de las que 20 se han logrado identificar en el genoma humano. (Sabater, 2010, p.65)

La estructura central del CYP es la de una hemoproteína, es decir, cumple una función similar a la hemoglobina, y a su vez también es una proteína de membrana estructural, la función principal en términos de metabolización de fármacos es la de una monooxigenasa, o sea, corresponde a una enzima que cataliza las reacciones en las que el sustrato incorpora solamente un átomo de O de la molécula de O₂ y reduce lo demás en H₂O. (Sabater, 2010, p.65)

Dicho sistema enzimático se encuentra en diversos tejidos del organismo como en riñones, pulmones, intestino, etc, pero mayoritariamente se encuentra activo en el hígado donde su principal función es participar en las reacciones de desintoxicación hepática para la eliminación de compuestos, aunque como es sabido también participa en reacciones de activación metabólica como ocurre en el caso de los profármacos. (Sabater, 2010, p.65)

Algunos fármacos en su estado de principio activo no poseen ninguna acción farmacológica, la cual se logra activar solamente mediante la transformación por alguna de las enzimas del CYP, es decir, las moléculas lipófilas poco tóxicas pueden transformarse en hidrófilas mucho más tóxicas, he aquí donde radica la importancia del acoplamiento de las fases I y II, para evitar dichos efectos tóxicos.

A pesar de que en farmacogenética solamente se refiere a la acción del CYP como una monooxigenasa en el hígado, existen otras funciones de catálisis muy variadas dentro de las cuales pueden destacarse las de epoxidación, desalquilación, oxidación, desulfuración, deshalogenación, nitrorreducción, y azorreducción, lo que nos muestra la gran heterogeneidad del citocromo. (Sabater, 2010, p.65)

Mecanismo de acción del CYP

Las enzimas del CYP utilizan oxígeno y NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) para agregar a la molécula del sustrato un radical hidroxilo (-OH), el cual vuelve más hidrosoluble la molécula y es capaz de conjugarse con otra molécula de las que conforman la fase II. En estado de reposo el CYP tiene la molécula de hierro en su estado de Fe^{3+} . (Sabater, 2010, p.66)

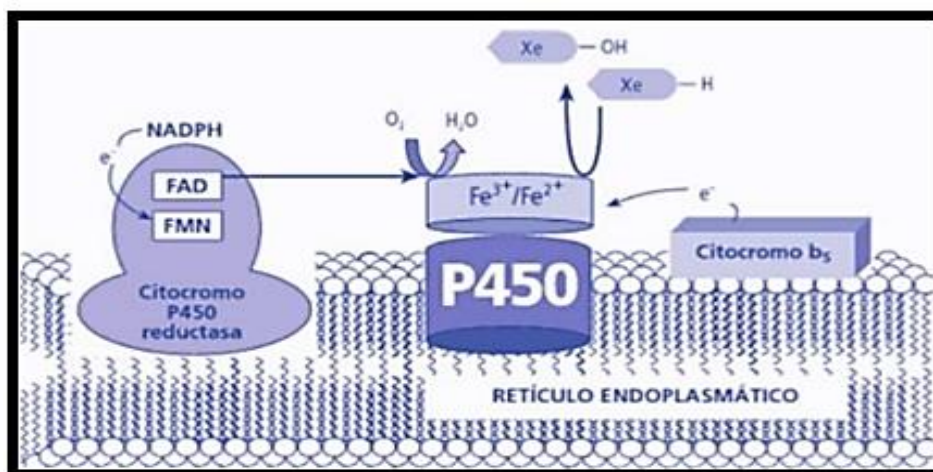
Sumado a esto, Sabater 2010 explica el mecanismo de acción del CYP de la siguiente manera:

Cuando se une a un sustrato se inicia un proceso de transporte electrónico con la captación de una molécula de oxígeno. Los electrones se suministran al CYP por el NADH mediante otra enzima acoplada, que es la CYP450-reductasa, la cual reduce la molécula de hierro a Fe^{2+} . Dicha molécula de oxígeno captada se rompe por la acción reductora del hierro del grupo hemo en estado reducido.

En esta situación un O de la molécula de O_2 se utiliza para oxidar el sustrato a una forma alcohol o epóxido y el otro O se une a dos átomos de H para formar H_2O , y el CYP vuelve al estado inicial de Fe^{3+} . Lo que ha sucedido es que a una molécula polar se la ha introducido un grupo hidroxilo reactivo (-OH) en alguna parte, lo que facilita su reactividad química para unirse a las moléculas de conjugación

integrantes de la fase II, dicha unión estará mediada por la afinidad/capacidad de las enzimas.

Figura 9. Mecanismo de acción del citocromo P450



Tomada de: Raisman y González, 2008.

Concepto de afinidad/capacidad de las enzimas.

Para lograr un mejor entendimiento entre las actividades enzimáticas del CYP se ha de distinguir dos conceptos como lo son afinidad y capacidad. Sabater (2010), se refiere a la afinidad como a las mayores especificidades y prioridad que tienen determinados sustratos (fármacos). En cuanto a capacidad es la cantidad de sustrato que pueden metabolizar las enzimas en un período de tiempo determinado.

Por ejemplo, las enzimas CYP1A2 y CYP3A4 poseen una elevada capacidad, ya que representan en cantidad una porción importante de la masa hepática que las contiene, sin embargo, no son muy específicas ante la mayoría de los sustratos sobre los que actúa. Caso contrario ocurre con la enzima CYP2D6, la cual solo constituye un 2% de la masa de los CYP y posee una gran especificidad para fármacos muy utilizados (beta bloqueadores, antidepresivos, etc.), pero tiene poca capacidad debido a su escasa presencia cuantitativa. (Sabater, 2010, p.66)

Una consecuencia de esto es la polimedición con fármacos que se metabolizan con este sistema, ya que esto puede dar lugar a inhibiciones o interacciones por competencia de sustrato y a la vez, crear problemas de efectos secundarios y baja acción farmacológica.

Además, como ya se expuso los SNP podrían condicionar una enzima de baja capacidad de metabolización lo que desencadenaría en muchos problemas para ajustar la medicación del

fármaco, y en muchos casos habría que buscar fármacos alternativos que tengan otras vías de metabolización. Un ejemplo podría ser el CYP1A2 y el CYP3A4, los cuales son la vía secundaria por la que se derivan parte de los fármacos bloqueados por la saturación del CYP2D6.

La gran parte de los CYP se expresan de manera permanente en los tejidos y su actividad permanece constante, esto es lo que se conoce como **enzima constitutiva**, sin embargo, la mayoría tiene una actividad muy baja que se induce rápidamente por la acción de los sustratos y mientras estos permanecen la acción es continua, pero si desaparecen, vuelven a su estado inicial, que es lo que se conoce como **enzima inducible**. (Sabater, 2010, p.67)

Dicho proceso de inducción es complejo y comporta el acoplamiento del fármaco con ciertos componentes del citoplasma de la célula, estos complejos formados son enviados al núcleo, donde inducen al gen que codifica la enzima y así se inicia la transcripción, el ARNm formado se transporta hasta los ribosomas donde es sintetizada la enzima. (Sabater, 2010, p.67)

Indistintamente de que el sustrato pueda ser metabolizado por la enzima constitutiva o que active el proceso de inducción, hay que recordar que existen sustancias presentes tanto en los alimentos como en los productos químicos, que pueden actuar como inductores o inhibidores de las enzimas. Por lo tanto, hay que tomar en cuenta en los estudios farmacogenéticos a los inductores e inhibidores de cada CYP y, además, conocer si el paciente está sometido a uno de ellos. (Sabater, 2010, p.67)

A su vez, hay fármacos que también pueden comportarse como inductores o inhibidores de determinadas enzimas, y, por consiguiente, la polimedicación puede presentar muchos problemas, ya que si un fármaco es inhibidor de una enzima por la que metaboliza otro fármaco que también toma al paciente puede activar, disminuir o inactivar su acción, dependiendo del caso en particular.

Familias del CYP involucradas en el metabolismo de los fármacos de la fase 1

En esta parte del capítulo se van a describir las familias del CYP con mayor importancia en la metabolización de fármacos. De las 14 familias y 20 subfamilias del CYP que se han identificado en el genoma humano, únicamente las familias 1, 2 y 3 están directamente involucradas en el metabolismo. En todas ellas se han detectado polimorfismos que podrían modificar su capacidad enzimática.

Familia CYP1.

Esta familia tiene tres genes que regulan la síntesis de enzimas asociadas al metabolismo de xenobióticos ambientales y en una menor cantidad a los fármacos, estos son: CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1. Los tres tienen en común que son sustratos y al mismo tiempo son activados por los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y por compuestos similares como los benzopirenos presentes en el humo del tabaco, este es un aspecto importante, ya que su actividad va a ser diferente si el paciente es fumador o no fumador. (Sabater, 2010, p.69)

Al transformar sustancias con una elevada actividad cancerígena, su activación en personas fumadoras puede aumentar el riesgo de cáncer, principalmente en personas sin una fase II ideal, hasta este momento no se ha mencionado el tema de polimorfismos en este caso, simplemente se habló de la activación por agentes externos; es por ello que personas con SNP de menor actividad de enzimas en la fase II, no fumen, esto con el único fin de prevenir el cáncer. (Sabater, 2010, p.69)

Subfamilia CYP1A1.

Sabater en el 2010 indica que esta subfamilia es la que tiene una mayor presencia extrahepática ya que han sido detectadas en riñones, pulmones, linfocitos, glándulas mamarias y placenta. También en el 2010, Arribas expone sobre que, esta enzima metaboliza una menor cantidad de fármacos que otras subfamilias del CYP-450.

Este citocromo adquiere una especial relevancia por su afinidad a ciertos fármacos psicoactivos, que generalmente presentan un estrecho margen terapéutico, ya sea porque muchos de estos fármacos se metabolizan por CYP1A2 o bien porque sean potentes inhibidores de la enzima. (Arribas, 2010, p.34)

También participa en la activación de numerosos compuestos carcinógenos que en la vejiga activan arilaminas presentes en los colorantes, mientras que en el pulmón son responsables de la activación de nitraminas, dioxinas e hidrocarburos. Estos compuestos representan un buen ejemplo de cómo una sustancia puede inducir la expresión de P450. (Banda, Torres y Chávez, 2010, p.57)

Estos compuestos además, unen a un receptor nuclear denominado AhR (receptor de aril-hidrocarburos), éste funciona como un factor de transcripción que favorece la síntesis de citocromos, que posteriormente activarán las sustancias tóxicas. Aproximadamente una décima

parte de la población muestra una elevada inducción de CYP1A1 y pueden tener un riesgo mayor de desarrollar determinados tipos de cáncer. (Banda, Torres, Chávez, 2010, p.57)

Subfamilia CYP1A2.

Esta subfamilia es exclusivamente hepática y constituye cerca de un 13% del total hepático, su actividad enzimática es la hidroxilación y la desmetilación. Tienen también como uno de los principales sustratos los HAP que, además, del humo del tabaco, se encuentran los derivados del petróleo y algunos disolventes orgánicos. (Sabater, 2010, p.70)

Como todos los de la familia 1A, también se induce por los benzopirenos, así como por los compuestos que se desprenden al asar carnes, a la vez es inducido por la rifampicina y el omeprazol, motivo adicional para recomendar a los pacientes tratados con estos fármacos el no fumar. Por lo tanto, se debe evitar la inducción de este sistema de manera especial en personas con problemas de fase II, pues se eleva el riesgo de padecer algún tipo de cáncer. (Sabater, 2010, p.71)

El CYP1A2 es junto con el otro miembro de la subfamilia, CYP1A1, la principal enzima activadora de carcinógenos. Así, el CYP1A2 participa en la activación metabólica de aminas heterocíclicas y aromáticas presentes en la dieta. Igualmente se ha demostrado que el CYP1A2 participa en la activación metabólica de estrona a sustancias que se cree pueden estar asociadas con cáncer provocado por los estrógenos. (Arribas, 2010, p.34)

En fumadores, la actividad hidroxilasa de hidrocarburos aromáticos que los activa a intermediarios tóxicos y las concentraciones de CYP1A1 y CYP1A2 están relacionadas con un alto riesgo de carcinogénesis. Por el contrario, existen diversos estudios que relacionan la inducción del 1A2 por factores dietéticos con una disminución de la incidencia del cáncer de mama. De la misma manera, un estudio mostró que la actividad de CYP1A2, y, por lo tanto, su capacidad activadora de carcinógenos era menor en pacientes de cáncer de colon comparados con controles sanos. (Arribas, 2010, p.35)

Es claro que la importancia clínica de la actividad carcinógena de CYP1A2 debe ser relativizada y puesta en un contexto particular para cada paciente. Existen grandes diferencias interindividuales en la actividad enzimática de CYP1A2 tanto in vivo como in vitro, estas diferencias adquieren importancia clínica en relación con la respuesta del individuo frente a

fármacos metabolizados por el CYP1A2 como la teofilina, imipramina o cafeína. (Arribas, 2010, p.35)

Es improbable que esta variabilidad interindividual mencionada tenga, al menos en su mayor parte, una base genética, ya que, aunque existen variantes alélicas del gen, el carácter polimórfico de CYP1A2 no está todavía claro. Hasta la fecha, más de 15 alelos y una serie de subvariantes del gen CYP1A2 han sido identificados y algunos de ellos han sido asociados con la eliminación del fármaco y la alteración de respuesta y la susceptibilidad a enfermedades. (Arribas, 2010, p.36)

No existen alelos inactivos y la variante más característica identificada hasta ahora (CYP1A2*1F) parece provocar un aumento en la capacidad de inducción de la enzima. Como se ha dicho antes, la actividad de CYP1A2 es especialmente importante en el caso de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. De hecho, el grado de actividad de esta enzima, junto con el tabaco, se ha asociado a la aparición de efectos tóxicos por la ingestión de cafeína. (Arribas, 2010, p.36)

Esta ingesta de cafeína se ha sugerido que debe ser controlada en terapias con otros sustratos de la enzima para evitar interacciones farmacológicas que pueden tener efectos secundarios graves, por ejemplo, en el tratamiento con clozapina. Otras terapias con antipsicóticos como la olanzapina ven afectada su eficacia debido a la reducción asociada al tabaco de sus niveles plasmáticos a través de la inducción del CYP1A2. (Arribas, 2010, p.36)

Recientemente se ha apuntado que la monitorización de los niveles plasmáticos de este fármaco junto a la realización de un test de cafeína para determinar la actividad enzimática 1A2 pueden ser herramientas muy útiles a la hora de evitar efectos adversos o fallos terapéuticos en pacientes esquizofrénicos tratados con olanzapina. (Arribas, 2010, p.36)

Asimismo, es conveniente que los profesionales de la salud tengan en cuenta la posibilidad de una interacción con consecuencias clínicas graves al instaurar un tratamiento antipsicótico con tioridazina y con antidepresivos como fluvoxamina, que sean inhibidores de CYP1A2. El hecho de que esta enzima esté presente en cerebro acentúa todavía más su importancia por el probable metabolismo in situ de psicofármacos y como consecuencia la regulación, endógena o no, que pueda experimentar CYP1A2 en este entorno. (Arribas, 2010, p.37)

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

Tabla 4. Sustratos, inhibidores e inductores de la subfamilia CYP1A2

Sustratos	Inhibidores	Inductores
Antidepresivos: Fluvoxamina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, mirtazapina.	Amiodarona, fluvoxamina, cimetidina, ciprofloxacino, fluoroquinolonas, interferón, metoxaleno.	Brócoli, carne a las brasas, insulina, metilcolantreno, betanaftoflavonas, omeprazol, humo del tabaco.
Antipsicóticos: clorpromazina, clozapina, haloperidol, olanzapina, perfenazina.		
Otros: acetaminofén, cafeína, ciclobenzaprina, estradiol, fenacetina, naproxeno, propanolol, teofilina, verapamilo, warfarina.		
Fuente: Sabater, 2010.		

Las concentraciones plasmáticas de la clozapina (neuroléptico de alta potencia antipsicótica) tomado en conjunto con fluvoxamina pueden aumentar hasta 10 veces, lo que eleva el riesgo de delirios, convulsiones, y síncope. Además, las concentraciones de haloperidol también tomado con la fluvoxamina pueden prolongar su vida media hasta 20 días, haciendo que se comporte como un medicamento *depot*. (Sabater, 2010, p.72)

En la tabla anterior, la fluvoxamina se coloca también como sustrato, ya que también se metaboliza en esta parte; esto que un inhibidor o inductor también actúe como sustrato es bastante frecuente, aunque para efecto de la práctica clínica, se ha de tener en cuenta como dominante la actividad inductora o inhibitoria.

Como ya se indicó el CYP1A2 se induce por el humo del tabaco, por ello, fumadores que tomen ya sea clozapina, imipramina o haloperidol, es posible que se les deba de ajustar la dosis cuando dejen de fumar, ya que alrededor de un mes después empiezan a subir los valores plasmáticos de dichos fármacos, por lo que habría que estar atentos a los posibles efectos secundarios. (Sabater, 2010, p.72)

El caso contrario sería el de personas no fumadoras que empiezan a fumar y como consecuencia, podrían reducirse los valores plasmáticos de los fármacos involucrados, en este caso también se debería de realizar un ajuste a la dosis que se le administra al paciente.

Un ejemplo demostrativo que funcionaría para explicar este fenómeno lo muestra Sabater en su libro, donde indica que:

En un hospital psiquiátrico en un determinado momento se prohibió fumar, la sorpresa fue que, al cabo de unas semanas, en cerca de 10 pacientes las concentraciones plasmáticas de clozapina aumentaron en un 57% e incluso un paciente presentó problemas por un aumento de 3 veces en los niveles. A la inversa, ha de tomarse en cuenta también que, si se da de alta a pacientes fumadores, lo más probable es que al salir del hospital vuelvan a fumar y como consecuencia, disminuyan los niveles plasmáticos del fármaco.

Subfamilia CYP1B1.

Tiene una elevada presencia extrahepática, ya que se expresa también en los riñones, próstata, glándulas mamarias y los ovarios, además de esto también cataliza el metabolismo de los HAP y las arilaminas. En ciertas bases de datos se describen cerca de 26 polimorfismos, aun así, no existen datos concluyentes sobre el efecto que tienen dichos polimorfismos en la actividad enzimática. (Sabater, 2010, p.73)

Familia CYP2

Se han identificado varias subfamilias. La 2B y 2C se conocen por ser fácilmente inducibles por fármacos como el fenobarbital, esta inducción fue la primera que abrió el camino al conocimiento de la inducción del metabolismo hepático. En la década de los 70's se trabajó en la determinación plasmática de fármacos antiepilépticos por cromatografía de gases, y se descubrió que se debía ajustar la dosis, ya que, al administrarlos simultáneamente con fenobarbital, había que

aumentar la dosis de los otros antiepilépticos, si se quería mantener la concentración plasmática de estos. (Sabater, 2010, p.73)

Subfamilia CYP2A6.

Si bien esta enzima, además de tener la capacidad de activar numerosos carcinógenos, contribuye al metabolismo de fármacos tales como metoxiflurano, halotano, ácido valproico y disulfuram, su relevancia clínica radica en que tiene a la nicotina como sustrato. En humanos, el 70- 80% de la nicotina es inactivada a cotinina, siendo el CYP2A6 el responsable de la mayor parte de esta conversión y de subsiguientes biotransformaciones de cotinina. (Arribas, 2010, p.37)

La CYP2A6 es una enzima polimórfica y como tal presenta una marcada variabilidad interindividual, siendo los individuos metabolizadores lentos mucho más frecuentes en poblaciones asiáticas que en europeas. Dicha variabilidad puede también explicarse por el uso concomitante de ciertos fármacos como antiepilépticos o debido a factores ambientales. (Arribas, 2010, p.37)

Se ha sugerido que el polimorfismo de CYP2A6 es un factor determinante en el tabaquismo, incluso se ha propuesto el uso de inhibidores de la enzima para tratar la dependencia del tabaco. Sin embargo, los resultados de un estudio en el que se observó una representación más baja de individuos portadores de alelos defectuosos del gen entre personas dependientes del tabaco que entre personas no dependientes, han sido puestos en duda por otros estudios posteriores que no han podido reproducir sus conclusiones. (Arribas, 2010, p.37)

Subfamilia CYP2B6.

Se encuentra presente en el hígado y representa uno de los CYP de menor cantidad ya que solo es un 1-2% del total. Tiene pocos sustratos, de los cuales son de fármacos de poco uso en la vida cotidiana. Se han identificado cerca de 29 polimorfismos, aunque de ellos solo en 2 existe información sobre una posible influencia en la metabolización de los fármacos. (Sabater, 2010, p.73)

El SNP llamado CYP2B6*6 actualmente ha adquirido mucha importancia en la práctica clínica para pacientes infectados por el VIH que son tratados con efavirenz y nevirapina, ya que este SNP se caracteriza por dos polimorfismos que originan un cambio en dos aminoácidos, y se presenta de manera variable según la etnia de los pacientes en un 15-60% de la población. (Sabater, 2010, p.73)

El efecto de este polimorfismo consiste en una disminución del 75% de la actividad enzimática, es decir, los pacientes tratados con dichos medicamentos, si fuesen homocigotos para CYP2B6*6, al metabolizarlos lentamente, son propensos a sufrir importantes síntomas de neurotoxicidad, debido a la cantidad de fármaco acumulado. (Sabater, 2010, p.74)

Caso contrario ocurre con la ciclofosfamida, utilizada como anticancerígeno e inmunosupresor, el cual es un profármaco y necesita biotransformarse al metabolito activo, por lo tanto, los portadores de dicho SNP transforman menos fármaco activo respecto a la forma natural (wild type, wt), lo que desencadena una menor acción farmacológica y efectos adversos debidos a la acumulación del fármaco no metabolizado. (Sabater, 2010, p.74)

De igual manera hay que tener en cuenta que por este mismo CYP se metaboliza la metadona, y en pacientes homocigotos para este SNP los valores de la concentración plasmática alcanzada doblan los de la forma wt, por lo que a estos pacientes se les debe reducir la dosis a la mitad para lograr alcanzar los efectos deseados. (Sabater, 2010, p.74)

Tabla 5. Sustratos, inhibidores e inductores de la subfamilia CYP2B6

Sustratos	Inhibidores	Inductores
Bupropión, ciclofosfamida, efavirenz, fosfamida, metadona, nevirapina, artemisina, propofol, ketamina.	Ticlopidina.	Carbamazepina, fenobarbital, metamazol, rifampicina.
Fuente: Sabater, 2010.		

Subfamilia CYP2C8.

Representa alrededor del 7% del conjunto, principalmente se encuentra en hígado, aunque también se ha encontrado cierta funcionalidad en riñones, cerebro, glándulas mamarias y ovarios. Tiene gran cantidad de similitudes estructurales y comparte también algunos sustratos con el CYP2C9, lo más sorprendente es que también tiene sustratos en común con el CYP3A4, del que difiere en gran medida estructuralmente. (Sabater, 2010, p.74)

De todos los alelos descritos solamente se han publicado influencias en la metabolización de los medicamentos en los alelos *2 y *3. El CYP2C8*3 tiene una frecuencia de un 13-23% en la raza blanca y está casi ausente en la raza negra. También se han declarado descensos de actividad

en los alelos *5, *7 y *8, aunque solamente se detectaron en los trabajos de laboratorio no en casos clínicos con los pacientes. (Sabater, 2010, p.74)

Este tipo de mutaciones en la práctica se manifiestan con una actividad disminuida, por ejemplo, en el caso del tratamiento con antidiabéticos orales del grupo de las tiazolidinedionas o las meglitinidas, podrían generar en el paciente una hipoglucemia al aumentar la concentración plasmática, pues la molécula es el fármaco directamente. Los médicos seguramente se habrán encontrado con alguno que con la dosis normal ha sufrido de hipoglucemias, donde probablemente la farmacogenética mostraría que es un metabolizador pobre de este CYP. (Sabater, 2010, p.75)

Por el contrario, en pacientes tratados con el paclitaxel en los metabolizadores pobres, disminuyen los efectos, ya que la molécula de este fármaco es un profármaco, por lo tanto, existe una menor conversión a la forma activa y en consecuencia de esto, el efecto farmacológico es menor, lo cual hay que tenerlo en cuenta en los pacientes con cáncer, que utilizan este fármaco. (Sabater, 2010, p.75)

Este es uno de los CYP a los que se debería prestar una mayor atención en sus inhibidores, ya que entre ellos hay fármacos de gran uso cotidiano como lo son el omeprazol y el gemfibrozilo. Este último es el que tiene mayor potencia inhibitoria de forma in vitro, pero de manera in vivo es al revés, ya que se glucuroniza a 1-O-b-glucurónido y es precisamente este metabolito el potente inhibidor del CYP2C8. (Sabater, 2010, p.75)

Lo anterior tiene especial relevancia, pues al inhibirlo se podría bloquear el metabolismo de los fármacos metabolizados por este CYP, ocasionando una disminución en la acción farmacológica y, por lo tanto, prolongaría el período de uso del fármaco, lo cual podría terminar en un abandono del tratamiento por parte del paciente.

Otro ejemplo, es en pacientes tratados con estatinas, donde los efectos inhibitorios del CYP2C8 en la metabolización de la lovastatina tienen como consecuencia que se produzcan concentraciones plasmáticas más altas de lo esperado, lo que podría llevar a casos de rabiomíolisis en pacientes comedicados, por lo tanto, hay que tener en cuenta esta interacción si se administra el gemfibrozilo conjunto a estatinas.

CYP2C8 está asimismo implicado en el metabolismo de cerivastatina. Este hipolipemiente fue retirado del mercado en agosto de 2001 después de registrarse varias muertes por miopatías

asociadas a altos niveles plasmáticos del fármaco. Muchas de estas muertes correspondían a pacientes con una terapia concomitante con el fibrato gemfibrozilo. (Arribas, 2010, p.38)

El mecanismo de esta interacción es probable que se explique por una inhibición por parte del gemfibrozilo al metabolismo de la cerivastatina que es mediado por CYP2C8. Este fibrato inhibe también el metabolismo a través del CYP2C8 de otros compuestos, tales como el antidiabético rosiglitazona, lo cual podría aumentar la eficacia de este fármaco, aunque también el riesgo de efectos adversos dosis-dependientes. (Arribas, 2010, p.38)

El gemfibrozilo también inhibe el CYP2C9, que actúa en el metabolismo de la warfarina, aunque en estos casos ya se demostró que los resultados prácticos sobre el efecto de los anticoagulantes a dosis normales del primero no ejercen un efecto que implique tener que modificar la dosis de la warfarina, a pesar de esto se recomienda vigilar siempre el tratamiento con el anticoagulante. (Sabater, 2010, p.76)

El CYP2C8 también media la transformación de ácido araquidónico en numerosos metabolitos llamados ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) implicados en gran cantidad de procesos de biotransformación que se llevan a cabo por esta enzima, principalmente en órganos como el cerebro. (Arribas, 2016, p.26)

Se ha identificado un polimorfismo en este gen (CYP2C8*3) que afecta significativamente a la producción de EETs, lo que podría afectar procesos en los que estos ácidos estén implicados, tales como el flujo sanguíneo en los vasos cerebrales. Esta mutación también reduce el aclaramiento de fármacos como el paclitaxel. (Arribas, 2016, p.26)

Aunque la trascendencia clínica del aumento de los niveles plasmáticos de este fármaco está todavía por dilucidar, su elevada toxicidad convierte a este hallazgo en un hecho interesante desde el punto de vista clínico. (Arribas, 2016, p.26)

Tabla 6. Sustratos, inhibidores e inductores de la subfamilia CYP2C8

Sustratos	Inhibidores	Inductores
Amiodarona, ácido araquidónico, ácido retinoico, benzofetamina, cerivastatina, cloroquina, diazepam, diclofenaco, ibuprofeno, metadona, morfina, tiazolidinedionas, meglitinidas, omeprazol, paclitaxel, simvastatina, tolbutamida.	Anastrozol, dietiltiocarbamato, trimetoprim, quercetina, gemfibrozilo, montelucast, omeprazol.	Rifampicina, primidona, gemfibrozilo, fenobarbital, pioglitazona.
Fuente: Sabater, 2010.		

La subfamilia CYP2C representa aproximadamente el 20% del total de citocromo P-450 en microsomas de hígado humano. Esta subfamilia está compuesta por cuatro miembros: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 y CYP2C19, siendo CYP2C9 la isoforma 2C más abundante en el hígado. (Arribas, 2010, p.38)

Subfamilia CYP2C9.

Se encuentra principalmente en el hígado y sus sustratos son mayoritariamente ácidos débiles como la warfarina, ácido valproico, difenilhidantoína, rosuvastatina, antidiabéticos orales y ciertos AINEs. Muchos de estos fármacos tienen márgenes terapéuticos muy estrechos por lo que es importante conocer tanto sus SNPs como sus consecuencias en el metabolismo. (Sabater, 2010, p.76)

En la siguiente tabla se resumen los alelos que presentan una variación marcada de su actividad enzimática y la cual tiene una incidencia con la raza blanca en una frecuencia superior al 0.3%.

Tabla 7. SNPs en el CYP2C9 más frecuentes y de los que se reportan más cambios de actividad enzimática

Alelo	Actividad enzimática
CYP2C9*1	Normal
CYP2C9*2	Reducida
CYP2C9*3	Reducida
CYP2C9*11	Reducida
CYP2C9*13	Reducida
Fuente: Sabater, 2010.	

Con este CYP también existe el riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con los hipoglucemiantes orales del grupo de las tiazolidinedionas, sobre los que actúa este CYP y los SNPs que se traduzcan como metabolizadores pobres que podrían dar lugar a aumentos de la concentración plasmática por encima de las habituales con respecto a las personas con el alelo wt. (Sabater, 2010, p.76)

Este CYP presenta especial importancia desde el punto de vista del metabolismo de los anticoagulantes orales como warfarina o acenocumarol, por ejemplo, el genotipo CYP2C9*3 presenta solamente un 5% de la actividad enzimática, lo que puede ocasionar una importante acumulación en sangre del fármaco, ocasionando gran cantidad de hemorragias. (Sabater, 2010, p.76)

El International Warfarin Pharmacogenetics Consortium realizó un estudio en el año 2009 con más de 4000 pacientes, los cuales fueron clasificados por sus variantes genéticas y viendo la respuesta del anticoagulante, clasificados también según la dosis de warfarina. (Klein, T.; et al. 2009, p. 754)

Ellos elaboraron un algoritmo en el que figura la dosis que se debería aplicar según el genotipo del CYP2C9 en conjunto con el genotipo del VORKC1, el cual también se encuentra involucrado en el metabolismo de la warfarina. (Klein, T.; et al. 2009, p. 754)

Debido a la gran importancia que significa el tema de los anticoagulantes por sus fatales consecuencias clínicas y por los millones de personas que en el mundo están siendo sometidas a estos tratamientos, se explicará con detalle más adelante en este capítulo.

Todas las variantes conocidas parecen susceptibles de ser inhibidas en la misma proporción, como también ocurre con el antiepiléptico fenitoína acerca del cual se ha descrito un caso de toxicidad seria, con síntomas de confusión mental y pérdida de memoria, asociada a este fármaco en un paciente con una variante alélica no funcional de CYP2C9. Esta asociación no se repite, sin embargo, en otros sustratos tipo de la enzima como el diclofenaco. (Arribas, 2010, p.39)

CYP2C9 metaboliza varias sustancias relacionadas con el cáncer de colon, habiendo sido ligado su genotipo al riesgo de desarrollar dicho cáncer, sin embargo, en otros cánceres como el de pulmón esta relación no ha podido ser establecida. Estos polimorfismos, si se confirman los indicios que apuntan a la presencia de esta enzima en cerebro, pueden ser importantes, sumados a una posible regulación endógena en el metabolismo local de sustratos neuroactivos de esta enzima tales como fenitoína, amitriptilina, fluoxetina y varios AINEs. (Arribas, 2010, p.39)

Dejando a un lado la inhibición competitiva entre los sustratos del CYP2C9, varios fármacos han mostrado capacidad de inhibir esta enzima, pudiendo provocar interacciones de cierta importancia clínica. A este respecto, existen estudios que demuestran la potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se administra en conjunto con la amiodarona, efecto adverso que continúa aún semanas después de la retirada del fármaco. (Arribas, 2010, p.39)

Asimismo, el antidepresivo fluvoxamina es capaz de reducir significativamente el aclaramiento de la tolbutamida, el cual es un antidiabético oral, que es sustrato de CYP2C9, y donde ocasionaría un incremento del riesgo potencial de sufrir una hipoglucemia. (Arribas, 2010, p.39)

Otros estudios llevados a cabo con medicamentos como la cimetidina, el cual es un inhibidor microsomal del CYP2C9 in vivo, han mostrado que ésta ejerce un efecto variable en la eliminación de los sustratos de esta isoenzima de una manera dosis-dependiente; es decir, a altas dosis puede disminuir el aclaramiento de tolbutamida hasta en un 40%, mientras que a dosis normales no altera su eliminación. (Arribas, 2010, p.40)

Los azoles antifúngicos también han demostrado cierta capacidad de inhibir la actividad CYP2C9 ya sea de forma in vivo y/o in vitro. El fluconazol inhibe la hidroxilación de tolbutamida, diclofenaco y warfarina. Además, varias pirazolonas también se encuentran entre los inhibidores

del CYP2C9, algunos antiinflamatorios como fenilbutazona y oxifenbutazona son conocidos como potentes inhibidores del metabolismo de tolbutamida in vivo. (Arribas, 2010, p.40)

Tabla 8. Sustratos, inhibidores e inductores de la subfamilia CYP2C9

Sustratos	Inhibidores	Inductores
Anticoagulantes orales: Acenocumarol, warfarina.	ISRS: Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.	Carbamazepina, ciclofosfamida, etanol, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, ritonavir, productos naturales que contengan la hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>).
Antihipertensivos: Irbesartán, losartán, valsartán.		
Antidepresivos: Fluoxetina, sertralina.		
Antidiabéticos orales: Sulfonilureas.	Otros: Amiodarona, cimetidina, clopidogrel, fenofibrato, fluconazol, gemfibrozilo, miconazol, sertralina, sulfametoxazole, voriconazol, zafirlukast (competitivo).	
AINEs: Celecoxib, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.		
Otros: Carvedilol, fenitoína, fluvastatina, tamoxifeno, voriconazol, zidovudina, zafirlukast.		
Fuente: Sabater, 2010.		

Con base en la tabla anterior, un hecho que podría generar confusión, pero a su vez es muy frecuente encontrarlo en la práctica clínica es que se puede observar como la fluoxetina y la sertralina funcionan tanto de sustrato como de inhibidor, lo cual se debe a que para estos sustratos la enzima encargada tiene una gran afinidad y podría actuar como un inhibidor competitivo cuando se administran de manera simultánea con fármacos que sean metabolizados por este mismo CYP.

Por ejemplo, un paciente que reciba tratamiento con el antidiabético glipizida, la fluoxetina (dependiendo de la dosis) puede actuar como un inhibidor competitivo del otro, por lo que de manera teórica podría generar hipoglucemias debidas a la acumulación del fármaco ocasionadas por una menor eliminación, ahora bien, para este ejemplo en particular debe considerarse que las

tiazolidinedionas se metabolizan también por el CYP2C8 y el CYP3A4 por lo que en la práctica se evitarán estos problemas al tener vías alternativas de metabolización.

Subfamilia CYP2C19.

Se encuentra en el retículo endoplásmico de la célula hepática principalmente, es el mismo que antes se describía como CYP2C18 y ahora se ha quedado como CYP2C19 englobando los conocimientos adquiridos de ambos. Junto con el CYP2C9 representa más del 20% de la actividad enzimática del CYP hepático. (Sabater, 2010, p.78)

Esta se encarga del metabolismo de fármacos como la difenilhidantoína, algunos antidepresivos y el antimalárico proguanil, pero su mayor importancia radica en la metabolización de la mayoría de los fármacos inhibidores de la bomba de protones. Se han descrito cerca de 31 alelos y varios de ellos provocan un descenso en la actividad enzimática. (Sabater, 2010, p.78)

Se ha reportado que para el alelo CYP2C19*2 son portadores entre un 3-5% de la población blanca, mientras que más de un 20% sería portador del alelo CYP2C9*3, de los cuales en ambos casos se presenta una baja actividad enzimática con respecto a la forma wt del CYP. En trabajos anteriores se reportó la aparición del alelo CYP2C19*17, les confiere a sus portadores un aumento de la actividad enzimática, en las investigaciones se apunta a una incidencia del 30% en la población europea. (Sabater, 2010, p.78)

De manera similar con la anterior subfamilia, en la siguiente tabla se resumen los alelos que presentan una variación marcada de su actividad enzimática y la cual tiene una incidencia superior al 0.3%.

Tabla 9. SNPs en el CYP2C19 más frecuentes y de los que se reportan más cambios de actividad enzimática

Alelos	Actividad enzimática
CYP2C19*1	Normal
CYP2C19*2	No funcional
CYP2C19*3	No funcional
CYP2C19*4	No funcional
CYP2C19*5	No funcional
CYP2C19*6	No funcional
CYP2C19*17	Metabolizador ultrarrápido

Fuente: Sabater, 2010.

Esta subfamilia merece una especial atención en su relación con el metabolismo del clopidogrel, antiagregante plaquetario sumamente utilizado en aquellos pacientes que no les surte efecto o no toleran el ácido acetilsalicílico. En diversos trabajos se ha publicado que cerca entre un 20-30% de los pacientes no alcanzan con dosis habituales el efecto deseado, dicho problema ha sido explicado gracias a la farmacogenética. (Sabater, 2010, p.79)

Este medicamento forma parte del grupo de profármacos por lo que una baja actividad enzimática por parte del CYP que lo metaboliza, transformaría en menor cantidad de fármaco, obteniendo una menor cantidad de la acción farmacológica deseada, caso contrario a lo que ocurre con en CYP2C9 y la warfarina. (Sabater, 2010, p.79)

Del 100% de la dosis de clopidogrel, el 85% corresponde a fármaco no activo y solamente el 15% se metaboliza por el CYP2C19, hay que tener en cuenta los dos alelos mencionados (*2 y *3) ya que como se expuso, estos le confieren una menor actividad enzimática y se ha evidenciado que los pacientes con estos alelos presentaron más accidentes vasculares que los de la forma natural. Su incidencia varía en gran medida dependiendo de la etnia del paciente. (Sabater, 2010, p.80)

De igual manera como se adelantó con los anticoagulantes, debido al gran uso de este fármaco y la importancia de algunos de sus SNPs y las graves consecuencias que podría generar, se detallará más adelante en este capítulo.

Además, muchas benzodiazepinas son metabolizadas por este CYP, en metabolizadores lentos se han encontrado valores de concentraciones plasmáticas 1.5-2 veces mayores que los obtenidos con las mismas dosis en pacientes que tienen la forma normal del genotipo, en este tipo de casos no habrá disminución del efecto farmacológico, pero sí una posible elevación en la cantidad de efectos secundarios por las altas concentraciones. (Sabater, 2010, p.80)

Un trabajo realizado por Seo, T, et al, en el año 2008, puede servir como referencia para explicar este caso, ya que de un grupo de 110 japoneses que tomaban clobazam el 37% era portador del genotipo wt, el 40% poseía uno de los dos alelos (*2, *3) y el 22.7% era metabolizador pobre con los dos alelos, la concentración plasmática en cada uno de los grupos bajo la misma dosis del

fármaco fue de 0.92µg/ mL, en el grupo wt, mientras que en el grupo de metabolizador pobre fue de 7.7µg/ mL, y es en este donde se encuentran la mayor cantidad de efectos secundarios.

De los distintos genes de la subfamilia CYP2C, el gen que expresa el citocromo CYP2C19 fue el primero en el que se identificaron alelos nulos asociados con el fenotipo de metabolizador lento. El cual ha sido objeto de una amplia investigación farmacogenética no solo por tener entre sus sustratos agentes tan importantes como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), sino porque existen grandes diferencias en las frecuencias de metabolizadores lentos entre los distintos grupos étnicos: 1%-3% de mestizos, 5% de blancos y negros y hasta 20% de orientales. (Arribas, 2016, p.27)

Un ejemplo de ello serían las personas pertenecientes al fenotipo de metabolizador normal o eficiente transforman el omeprazol a una velocidad tal que requieren dosis hasta cuatro veces mayores que los individuos con fenotipo de metabolizador lento, para alcanzar concentraciones séricas y efectos similares del fármaco. Por el contrario; los individuos con el fenotipo de metabolizador lento tienen menor efecto antiplaquetario con clopidogrel, en razón a que este es un profármaco que debe ser activado por dicha enzima. (Arribas, 2016, p.27)

Estudiado el polimorfismo del CYP2C19 se ha comprobado que además del que se denomina normal CYP2C19*1, se encuentran otros dos alelos mutados, como se mencionó anteriormente, el CYP2C19*2 y el CYP2C19*3, por lo que los individuos se distribuirán en seis grupos diferentes, atendiendo a su genotipo:

- Homocigoto CYP2C19*1//CYP2C19*1 - metabolizadores rápidos.
- Heterocigoto CYP2C19*1//CYP2C19*2 - metabolizadores rápidos.
- Heterocigoto CYP2C19*1//CYP2C19*3 - metabolizadores rápidos.
- Homocigoto CYP2C19*2//CYP2C19*2 - metabolizadores lentos.
- Homocigoto CYP2C19*3//CYP2C19*3 - metabolizadores lentos.
- Heterocigoto CYP2C19*2//CYP2C19*3 - metabolizadores lentos.

Si tomamos el caso de un fármaco inhibidor de la bomba de protones como es el omeprazol, que usado en combinación con determinados antibióticos en su uso para la erradicación del *Helicobacter pylori*, la pauta terapéutica recomendada es la de omeprazol, unido a amoxicilina y de claritromicina. Siguiendo este protocolo terapéutico, la bibliografía nos muestra que en aquellos

pacientes con fenotipo de metabolizadores lentos, se consigue en todos ellos la total erradicación del *H. pylori*. (Arribas, 2010, p.41)

Por el contrario, en los pacientes con fenotipo de metabolizadores rápidos, el fracaso terapéutico es alcanzado en un porcentaje relativamente alto. Si nos fijamos en el proceso de metabolización del omeprazol, se sabe que en él interviene preferentemente el citocromo P450 CYP2C19 y, en menor proporción, el CYP3A4, dando origen a la formación de dos metabolitos el 5'-hidroxiomeprazol y la omeprazolsulfona, los cuales en una segunda fase y con intervención de las citadas enzimas, se transforman en omeprazol hidroxisulfona. (Arribas, 2010, p.41)

Dado el papel clave que juega el omeprazol en la terapia de erradicación del *H. pylori*, Kita, T, et al, en el 2002 se plantearon el estudio farmacocinético del omeprazol en individuos sanos con los diferentes genotipos arriba mencionados. Administraron una dosis única de omeprazol de 20, 40, y 80 mg determinando a continuación las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y el área bajo la curva de los niveles plasmáticos del omeprazol y sus metabolitos. (p.923)

Basándose en los resultados obtenidos llegaron a la conclusión de que, para alcanzar la eficacia terapéutica de erradicación del *H. pylori* que se obtiene en los pacientes metabolizadores lentos con 20 mg de omeprazol dos veces al día, dicha dosis debe elevarse a 80 mg dos veces al día en el caso de los metabolizadores rápidos. Datos similares se han encontrado en otros inhibidores de la bomba de protones como el lansoprazol. (Kita, T, et al, 2002, p.926)

Tabla 10. Sustratos, inhibidores e inductores de la subfamilia CYP2C19

Sustratos	Inhibidores	Inductores
Antidepresivos: Amitriptilina, citalopram, clopramida, fluoxetina, imipramina, sertralina, trimipramina, venlafaxina.	ISRS: Fluoxetina, fluvoxamina, norfluoxetina, paroxetina.	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, prednisona, rifabutina, rifampicina, ritonavir.
Barbitúricos: Hexobarbital, mefobarbital.	Otros antidepresivos: Amitriptilina, imipramina.	

<p>IBPs: Esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol.</p>	<p>Otros: Cimetidina, esomeprazol, felbamato, fluconazol, indometacina, lansoprazol, omeprazol, ranitidina, ritonavir, ticlopidina, topiramato, valdecoxib.</p>	
<p>Otros: Alprazolam, ciclofosfamida, diazepam, fenitoína, indometacina, nelfinavir, propranolol, tolbutamida.</p>		
<p>Fuente: Sabater, 2010.</p>		

Subfamilia CYP2D6.

Se localiza principalmente en el retículo endoplasmático de los hepatocitos, también se han identificado en células neuronales por lo que podría metabolizar fármacos in situ. Además, se han localizado también en la próstata y en corazón. A pesar de solo representar el 2% de la masa de los CYP, es el encargado de metabolizar el 26% de los fármacos más utilizados. (Sabater, 2010, p.81)

Fácilmente puede intuirse que los polimorfismos de este CYP son los que podrían generar mayor número de complicaciones y muchas de ellas debidas a una inhibición competitiva por la gran cantidad de fármacos que metaboliza y la poca disponibilidad de la enzima. Entre un 5-10% de las personas de raza blanca tienen polimorfismos que los condicionan a ser metabolizados pobres, y solamente el 0.1% de los africanos y los asiáticos, poseen esta condición. (Sabater, 2010, p.81)

El alelo con la actividad nula más frecuente es el *4, el cual posee una frecuencia entre el 20-25% de la raza blanca, en los que se encuentran del 70-90% de todos los que son metabolizadores pobres. Por el contrario, su incidencia es casi nula en personas asiáticas y africanas. El alelo *3, que también posee una actividad enzimática casi nula se encuentra presente solamente en el 1% de las personas de raza blanca. (Sabater, 2010, p.81)

Hasta la fecha se han descubierto 74 variantes alélicas y una serie de subvariantes del gen CYP2D6 y el número de alelos sigue creciendo. Entre estos se encuentran alelos funcionales, alelos con la función reducida y otros con función nula (no funcional), lo que supone una amplia gama de variabilidad en la actividad enzimática. (Arribas, 2010, p.43)

Los alelos *10, *17, *36 y *41 dan lugar a la disminución de la actividad sustrato-dependiente. Se han descubierto alelos nulos del CYP2D6 que no codifican una proteína funcional y por tanto no se detecta actividad enzimática residual. Se ha demostrado que los alelos del *3 al *62 no tienen actividad enzimática. Estos son responsables del fenotipo PM, cuando se presentan como homocigotos o heterocigotos compuestos. Estos alelos son de gran importancia clínica, ya que a menudo causa alteración en el aclaramiento del fármaco y en la respuesta farmacológica. (Arribas, 2010, p.43)

Por otro lado, el gen CYP2D6 está sujeto a variaciones del número de copias que se asocian a menudo con el fenotipo de metabolizadores ultrarrápidos (UM). Descensos notables en las concentraciones del fármaco se han observado en UM con tramadol, venlafaxina, morfina, mirtazapina y metoprolol. (Arribas, 2010, p.43)

El impacto funcional de los alelos CYP2D6 puede ser sustrato-dependiente. Por ejemplo, CYP2D6*17 es generalmente considerado como un alelo con la función reducida y muestra una variabilidad notable en su actividad hacia sustratos tales como el dextrometorfano, la risperidona, la codeína y el haloperidol. (Arribas, 2010, p.43)

Existen otros alelos del CYP2D6 que presentan una actividad enzimática casi nula, pero su incidencia real en las personas es insignificante. Por todas estas consideraciones es que este CYP ha sido uno de los más estudiados a nivel mundial. En la siguiente tabla se resumen los SNPs más frecuentes que se deben considerar en la práctica clínica.

Tabla 11. SNPs en el CYP2D6 más frecuentes y de los que se reportan más cambios de actividad enzimática

Alelo	Actividad enzimática
CYP2D6*1	Normal
CYP2D6*3	No funcional
CYP2D6*4	No funcional
CYP2D6*5	No funcional
CYP2D6*6	No funcional
CYP2D6*10	Reducida
CYP2D6*17	Reducida
CYP2D6*41	Reducida

Fuente: Sabater, 2010.

El CYP2D6 se ubica en el cromosoma 22 formando una especie de racimo que alberga los dos pseudogenes mencionados, entre los cuales se produce un cruzado que involucra determinadas secuencias repetitivas y puede generar episodios de recombinación, las cuales a su vez pueden dar a lugar a variantes recombinantes en las que el gen funcional se podría duplicar dando espacio a metabolizadores ultrarrápidos debido a su sobreexpresión hepática. (Sabater, 2010, p.82)

Este efecto de duplicación se ha encontrado que puede afectar diversos alelos, entre ellos el *1, *2, *4, *6, *10, *17, *29, *35, *43 y *45, esta frecuencia de duplicación y por lo tanto de metabolizadores ultrarrápidos varía según la etnia, ya que en población europea se encuentra en 1-5%, puede ser que en poblaciones arábigas de África oriental y diversas poblaciones del pacífico, sea de un 10-50% de la población. (Sabater, 2010, p.82)

En relación con el origen de la multiplicación del gen se ha formulado la hipótesis de que la más alta prevalencia informada en africanos, seguida por españoles y después por mestizos americanos se podría explicar porque este alelo tuvo origen en África, fue transmitido a los españoles durante la migración musulmana a la Península Ibérica, y ellos lo transmitieron a los mestizos a partir del descubrimiento de América. (Arribas, 2010, p.43)

Como lo menciona Zanger et al. En su estudio publicado en el 2001, este CYP es uno de los que posee mayores posibilidades de duplicación y por lo tanto de generar metabolizadores ultrarrápidos y una mayor cantidad de consecuencias de tipo práctico al aplicar los conocimientos de la farmacogenética.

La expresión variable y la función del citocromo P4502D6 (CYP2D6) conduce a distintos fenotipos denominados ultrarrápido (UM), extenso (EM), intermedio (IM) y metabolizador deficiente o pobre (PM). Mientras que se sabe que el fenotipo PM es causado por dos alelos nulos que conducen a una ausencia de proteína funcional CYP2D6, la gran variabilidad entre individuos con los alelos funcionales permaneció en gran parte sin explicación. (Zanger et al, 2001, p 573)

En este estudio realizado por Zanger et al. se analizó sistemáticamente la expresión y función del CYP2D6 en relación con el genotipo y fenotipo in vivo en biopsias hepáticas de una gran cantidad de voluntarios. Además, las cuatro variantes funcionales se expresaron de forma recombinante para comparar los productos bioquímicos y las propiedades enzimáticas en relación con esta expresión hepática, lo que los llevó a dicha conclusión.

En la población española la frecuencia de los alelos del CYP2D6, es similar a lo publicado por Crescenti, A. en el año 2007, para la población europea ya que dentro de sus resultados más importantes muestran que el 0.9% de la población posee el alelo *3, el 16.4% para el alelo *4, el 2.7% para el alelo *5 y solamente el 0.7% para el alelo *6.

El tamoxifeno es un potente antiestrógeno utilizado en la terapia hormonal del cáncer de mama, para efectos prácticos se debe considerar como un profármaco que es metabolizado por el CYP2D6, el cual produce un metabolito primario llamado 4-hidroxitamoxifeno y un metabolito secundario llamado endoxifeno, estos son los que tienen alta afinidad para los receptores y producen el efecto antiestrogénico. (Sabater, 2010, p.83)

En las personas catalogadas como metabolizadores pobre y metabolizadores intermedios se va a producir una menor cantidad de los metabolitos activos y por consiguiente la terapia con tamoxifeno tiene menos acción que la esperada. Este tipo de pacientes tienen un tiempo de recurrencia menor, las recaídas son más difíciles de tratar y presentan un mayor índice de muerte en los pacientes. (Sabater, 2010, p.83)

Según lo publicado por Goetz, M. en el 2007, se advierte que se debe tomar en cuenta los fármacos que son inhibidores del CYP2D6, esto para que no sean prescritos en los pacientes que utilizan el tamoxifeno como lo son los antidepresivos, es dicho estudio se evaluaron las concentraciones plasmáticas del endoxifeno en pacientes con y sin tratamiento antidepresivo.

Los pacientes que presentaban el genotipo wt que tomaban antidepresivos inhibidores del CYP2D6 (venlafaxina, inhibidor débil y paroxetina, inhibidor fuerte) presentaron concentraciones bajas y mucho más bajas, respectivamente, del metabolito secundario que aquellos que no los tomaban. (Goetz, M, 2007, p.116)

Ahora bien, en la era posgenómica y teniendo en cuenta el elevado costo del tratamiento de un cáncer de mama y la importancia de sus resultados, la determinación del genotipo del CYP2D6 es un gasto insignificante que podría ayudar para decidir si se administra o no el tamoxifeno y en caso afirmativo puede ser una ayuda importante para variar la dosificación de cada paciente de acuerdo con su genotipo.

Otro ejemplo es la codeína, el cual también es un profármaco donde el 90% de la molécula se metaboliza por el CYP3A4, sin embargo, la acción farmacológica se debe a la transformación

del 10% restante en morfina, esto por acción del CYP2D6, es decir, en pacientes metabolizadores pobres la acción analgésica es mucho menor por la escasa transformación del fármaco en morfina. Por el contrario, los metabolizadores ultrarrápidos la formación de morfina puede ser muy importante y en ciertas ocasiones hasta tóxicas. (Sabater, 2010, p.83)

Un caso demostrativo de este efecto no deseado es el caso clínico descrito por Gasche et al para el año 2004, donde una mujer de 62 años ingresó a la sala de urgencias y tras las exploraciones se le diagnosticó una neumonía bilateral limitada a lóbulos inferiores. El tratamiento prescrito fue de codeína 25 mg tres veces al día junto con ceftriaxona, claritromicina y voriconazol. Parecía que mejoraba, pero al cuarto día perdió la conciencia y se tuvo que trasladar a UCI.

Entre los muchos análisis realizados, se hizo una determinación de codeína y morfina en plasma, la cual resultó en valores tóxicos de morfina. Los valores de codeína fueron de 114 μ g/L cuando los esperados eran de 13-75 μ g/L y para la morfina eran de 80 μ g/L y los esperados eran de 1-4 μ g/L, luego se trató a la paciente como una intoxicación por morfina y el caso se resolvió sin problema. (Gasche, et al, 2004, p.2)

La explicación es que la paciente era metabolizadora ultrarrápida para el CYP2D6 y la claritromicina y el voriconazol son inhibidores del CYP3A4, consecuencia de ambas fue que la vía del CYP3A4 que es el 90% en condiciones normales, se encontraba sumamente bloqueada por dicha inhibición, ya que la mayor parte de la dosis administrada se encontraba en la ruta de síntesis de la morfina.

Los fármacos beta bloqueadores, son ampliamente utilizados como antihipertensivos en tratamiento de segundo nivel. Prácticamente todos, excepto el atenolol se metabolizan a través del CYP2D6, algunos de ellos son fármacos directamente, pero otros son profármacos y, por lo tanto, hay que conocer cómo se metabolizan para saber dicha condición ya que las consecuencias de esto pueden ser muy diferentes. (Sabater, 2010, p.84)

Además de estos, los fármacos antipsicóticos son metabolizados también por el CYP2D6, por lo que pueden existir muchas interacciones entre ellos, primordialmente por inhibiciones competitivas debido a la poca disponibilidad de la enzima, un ejemplo es la fluoxetina que tiene gran afinidad de tal forma que aun siendo un sustrato también podría considerarse un inhibidor. (Sabater, 2010, p.84)

Se debe tener especial cuidado si se administra fluoxetina a un paciente que toma otros fármacos que sean metabolizados por esta vía y a la vez sería importante descartar que el paciente sea metabolizador pobre antes de iniciar un tratamiento.

Hay pruebas iniciales de un efecto de dosis-gen en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero los datos sobre el efecto del genotipo CYP2D6 / fenotipo en la respuesta a los ISRS y sus efectos adversos son escasos. Por lo tanto, las recomendaciones para ajustar la dosis de los ISRS prescritos basándose en el genotipo CYP2D6 / fenotipo puede ser prematuros. (Arribas, 2010, p.44)

Un número de estudios clínicos han indicado que existen relaciones significativas entre el genotipo y concentraciones en estado estacionario de la perfenazina, la risperidona y el haloperidol. Sin embargo, las conclusiones sobre las relaciones entre el genotipo y discinesia tardía en los tratamientos con antipsicóticos tradicionales son contradictorios, probablemente a causa del pequeño tamaño de las muestras, la inclusión de antipsicóticos con el metabolismo del CYP2D6 variable, y la polimedicación utilizada. (Arribas, 2010, p.44)

El fenotipo y genotipo CYP2D6 parecen ser útiles en la predicción de concentraciones en estado estacionario de algunos fármacos antipsicóticos clásicos, pero su utilidad en la predicción de los efectos clínicos todavía no es concluyente. (Arribas, 2010, p.44)

Hasta la fecha, el impacto clínico de la presencia de los alelos CYP2D6 no ha llegado a ser evaluado de forma sistemática para los fármacos de mayor importancia clínica que se metabolizan principalmente por el CYP2D6. Según una exhaustiva revisión, una correlación concordante genotipo-fenotipo proporcionaría una base para predecir el fenotipo con la realización de pruebas genéticas, lo que significaría un importante potencial para conseguir el ideal de una farmacoterapia personalizada. (Arribas, 2010, p.44)

En la siguiente tabla se muestran los fármacos sustratos e inhibidores más importantes para este CYP.

Tabla 12. Sustratos e inhibidores de la subfamilia CYP2D6

Sustratos	Sustratos	Inhibidores
<p>Antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina.</p>	<p>Cardiovasculares: Carvedilol, diltiazem, encainida, flecainida, metoprolol, nifedipino, propranolol, timolol.</p>	<p>Pueden actuar como inhibidores por una inhibición competitiva todos los sustratos dada la baja capacidad del CYP y la gran cantidad de fármacos que metaboliza.</p>
<p>Antipsicóticos: Clorpromazina, clozapina, haloperidol, perfenazina, risperidona, tioridazina.</p>	<p>Otros antidepresivos: Fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefadroxona, paroxetina, sertralina, venlafaxina.</p>	<p>Otros: Ácido valproico, amiodarona, cimetidina, difenhidramina, lansoprazol, ritonavir, loratadina, quinidina, terbinafina, yohimbina.</p>
<p>Analgésicos: Codeína, hidrocodona, lidocaína, metadona, oxicodona, tramadol.</p>	<p>Fármacos varios: Anfetamina, dextrometorfano, donepezilo, loratadina, metoclopramida, ondasetrón, tamoxifeno.</p>	
Fuente: Sabater, 2010.		

Subfamilia CYP2E1.

Es una enzima clave en las reacciones de toxicidad, ya que está implicada en la activación de numerosos procarcinógenos y protoxinas, metaboliza además numerosos xenobióticos como etanol, benceno, tolueno, nitrosaminas, así como ciertos fármacos como el paracetamol. El alelo mutado *2 es responsable de la mayor actividad enzimática. (Arribas, 2010, p.47)

Los niveles de CYP2E1 varían interindividualmente debido sobre todo a su inducibilidad por xenobióticos como el etanol y compuestos orgánicos volátiles. Los individuos que sean alcohólicos tienen, por lo tanto, mayor susceptibilidad a los intermediarios biológicos reactivos generados por CYP2E1 a partir de sus sustratos. (Arribas, 2010, p.47)

En consecuencia, las variaciones interindividuales en la expresión enzimática pueden determinar el grado de toxicidad provocado por estos compuestos. Existen varios polimorfismos genéticos identificados que también pueden contribuir a la antes mencionada variabilidad de la enzima, sin embargo, la relación genotipo-fenotipo no está demostrada aún. (Arribas, 2010, p.47)

Por eso, más que el genotipo, la actividad enzimática del CYP2E1 caracterizada por el aclaramiento de clorzoxazona, un relajante muscular, parece ser un método prometedor para caracterizar dicha actividad y, por tanto, para detectar individuos que sean particularmente sensibles a ciertos compuestos tóxicos. (Arribas, 2010, p.47)

Subfamilia CYP2J2.

El CYP2J2 es el único miembro de la subfamilia CYP2J, en el que la enzima se expresa de forma elevada a nivel extrahepático, en tejidos como el corazón y endotelio de arterias coronarias y en menor medida en otros como hígado, riñón, pulmón, etc. Esta enzima metaboliza varios xenobióticos como diclofenaco, bufurazol o ebastina, aunque su importancia radica en la biotransformación del ácido araquidónico, especialmente en el corazón. (Arribas, 2010, p.48)

El ácido araquidónico se transforma por esta vía en EETs (ácidos epoxieicosatrienoicos), que, como se ha revisado con anterioridad, intervienen en procesos importantes tales como la regulación de la proliferación celular, la inflamación, la homeostasis, la regulación de la secreción hormonal o el tono muscular liso en los bronquios y vasos sanguíneos. (Arribas, 2010, p.48)

La biosíntesis de estos EETs, y en consecuencia los procesos antes citados, pueden verse afectados por factores que afecten a la funcionalidad de este CYP, por ejemplo, la inducción por barbitúricos o por otros inductores, factores nutricionales, o la propia variabilidad genética, si bien la importancia clínica de estas variantes alélicas está todavía por determinar. (Arribas, 2010, p.48)

Familia CYP3

Esta familia está compuesta solamente por una subfamilia, la 3A, y esta por cuatro genes que son: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP3A43, representa un 30-40% de toda la masa hepática del CYP y el 70% de los CYP ubicados en el intestino delgado. Su actividad principal es la de monooxigenasa. (Sabater, 2010, p.86)

Existe gran homogeneidad entre todos ellos, lo que dificulta aún más su estudio, cuando se pretende profundizar en qué es lo que metaboliza cada uno ellos, de hecho, salvo algunas

excepciones, todos los sustratos comunes entre ellos, aun así, el más importante en cuanto al metabolismo de los fármacos es el CYP3A4. (Sabater, 2010, p.86)

A todas estas dificultades se les añade que en su expresión tienen importancia muchas regiones no codificantes tanto en el 3A4, 3A5 y 3A7, lo que en efectos prácticos se traduce en que las diferencias de la expresión del gen pueden alcanzar diferencias de hasta un 40% y como consecuencia final, la actividad in vivo de las enzimas puede tener diferencias de hasta 10 veces entre distintas personas. (Sabater, 2010, p.86)

Subfamilia CYP3A.

Esta subfamilia interviene en el metabolismo de aproximadamente 100 medicamentos de los 200 más utilizados a nivel mundial. Dicho metabolismo puede ser la vía preferente, pero en ocasiones es una vía alternativa a la principal que tiene lugar a través de otro CYP y no siempre los metabolitos formados por ambas vías son iguales. (Sabater, 2010, p.86)

De tal forma que los CYP de la subfamilia 3A4 en muchas ocasiones tienen una sola función y es la de auxiliar a la vía principal, en el caso de pacientes que sean metabolizadores pobres los ayuda a la metabolización de fármacos por la fase II, lo cual evita posibles efectos tóxicos. Al ser tan abundante es poco frecuente que se produzcan problemas por una inhibición competitiva entre fármacos metabolizados por él, como ya se explicó que sucedía con el CYP2D6. (Sabater, 2010, p.86)

Este es el único CYP que muestra diferencias entre sexos, ya que en las mujeres se expresa de 1.5-2 veces más que en los hombres. Los mecanismos propuestos para la explicación de este fenómeno de expresión entre sexos probablemente sean de naturaleza transcripcional o esté relacionados con los diferentes perfiles de la somatotropina en cada sexo. (Sabater, 2010, p.87)

La realidad es que se han encontrado muy pocas asociaciones entre diferentes genotipos del CYP3A4 y el metabolismo de los fármacos, además, actualmente se investiga más en la influencia que puedan tener otros genes sobre este ya sean como inductores o inhibidores, ya que metaboliza y activa sustancias procarcinógenas como la aflatoxina B1 y los HAP, lo que podría tener relación con un aumento en el riesgo de cáncer en personas expuestas a ciertos tratamientos. (Sabater, 2010, p.87)

Se ha relacionado el tratamiento con eritromicina junto con los inhibidores de este CYP a un riesgo elevado de muerte súbita, lo que ha sorprendido a la comunidad médico-científica ya, que la eritromicina posee muchos años en el mercado, por lo que presenta gran tolerabilidad por parte de los pacientes, además que se han demostrado muy pocos efectos secundarios causados por este fármaco. (Sabater, 2010, p.88)

Un trabajo realizado por Ray, W. et al. en el año 2004, donde revisaron las historias clínicas de todas las muertes en un período comprendido entre enero de 1988 y el 31 de diciembre de 1993. Encontraron cerca de 1476 personas con muerte súbita debidas a causas cardíacas. Revisando la medicación que seguían dichas personas de manera habitual en los meses próximos a su muerte, encontraron que los que tomaban eritromicina tenían el doble de riesgo de muerte súbita que los que no la tomaban. (p.1089)

Aún más llamativo fue el hallazgo de que los pacientes en tratamiento con eritromicina en combinación con otros medicamentos que fuesen inhibidores del CYP3A4 presentaron 5.35 veces más muertes súbitas que los pacientes que no la tomaban. Lo cual se atribuye a que la eritromicina prolonga la repolarización cardíaca y esto se ha asociado con la aparición de una taquicardia ventricular polimorfa en entorchado. (Ray, W. et al, 2004, p.1095)

Este ejemplo de la eritromicina corresponde a un medicamento que es directamente un fármaco activo, ahora un ejemplo de medicamento que es un profármaco que se transforma en activo por el CYP3A4 es la ciclofosfamida. Aunque no se han encontrado alelos con baja actividad enzimática es aconsejable no comediar a los pacientes sometidos a tratamientos con ciclofosfamida con fármacos que inhiban el CYP3A4, ya que en consecuencia podría haber menos acción terapéutica y mayor riesgo de toxicidad. (Sabater, 2010, p.88)

Las isoenzimas 3A4 y 3A5 contribuyen al metabolismo de la mayor cantidad y más variados grupos de medicamentos de uso en la actualidad, aunque la 3A5 se expresa mucho menos que la 3A4 y carece de sustratos específicos. Estas enzimas están localizadas en órganos de particular relevancia en la biodisponibilidad de los fármacos (Intestino, hígado y riñón) y poseen mecanismos de regulación complejos. (Arribas, 2010, p.48)

Por un lado, muchos fármacos actúan como ligandos de «receptores nucleares huérfanos», que a su vez regulan la expresión de los genes CYP3A4/5, dando como resultado una muy fácil

inhibición o inducción de estas enzimas. La facilidad con que la actividad enzimática puede ser modulada contrasta con el hecho de que no se han demostrado correlaciones genotipo-fenotipo farmacológico y no existe evidencia de una contribución significativa de los polimorfismos genéticos en la actividad de la enzima. (Arribas, 2010, p.48)

Otra interesante característica de esta enzima es que funciona en forma concertada con la glicoproteína P para reducir la concentración intracelular de xenobióticos. A diferencia de las enzimas que exhiben polimorfismo genético, con las cuales es relativamente sencillo hacer la caracterización de los individuos mediante pruebas de genotipificación altamente fiables, la evaluación de la actividad catalítica de la enzima CYP3A tiene complicaciones especiales. (Arribas, 2010, p.48)

Tal circunstancia ha ocasionado trágicas sorpresas como las de astemizol, terfenadina y cisaprida, metabolizados vía CYP3A4, pero cuyo metabolismo resultaba fácilmente bloqueado por un numeroso grupo de fármacos, acumulándose los compuestos originales a niveles cardiotoxicos que podrían resultar letales en varios casos. (Arribas, 2010, p.48)

Las isoenzimas de la subfamilia CYP3A son las enzimas que predominan en la fase I del metabolismo de fármacos en el hombre, además estas isoenzimas también metabolizan otro gran número de compuestos como hormonas esteroideas, toxinas y carcinógenos. Debido a la gran cantidad de fármacos metabolizados por esta enzima, la importancia clínica de este citocromo es obvia. (Arribas, 2010, p.48)

Por ejemplo, en la terapia farmacológica post-trasplante, muchos de los inmunosupresores utilizados, como el tacrolimus o la ciclosporina, son sustratos de CYP3A4 y a menudo de la glicoproteína P en el tracto gastrointestinal, de manera que el uso de otros fármacos en dicha terapia, como los esteroides, que alteren la actividad de CYP3A4 pueden afectar los niveles del inmunosupresor demandando un ajuste de la dosis para alcanzar el efecto terapéutico o evitar efectos adversos. (Arribas, 2010, p.49)

Igualmente, la participación de CYP3A4 en el metabolismo de la mayor parte de las estatinas hace que la inhibición de la enzima sea clave en el aumento de los niveles plasmáticos de estos hipocolesterolemiantes, provocando así un riesgo de miopatía que potencialmente puede llegar a ser fatal. (Arribas, 2010, p.49)

El CYP3A4 también es importante en el metabolismo de muchas sustancias psicoactivas, como cocaína, metadona, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antiepilépticos o los inhibidores de la recaptación de serotonina. Varios de estos IRSS, ampliamente usados, son inhibidores de la actividad enzimática tanto in vitro como in vivo y, de hecho, muchas de las interacciones observadas tras administrar estos antidepresivos son atribuibles a interacciones con las isoenzimas de la subfamilia CYP3A. (Arribas, 2010, p.49)

Tomando como ejemplo la metadona, Lozano, R. et al en el 2009 estudiaron la alta variabilidad de la dosificación de este medicamento en una población de 216 pacientes incluidos en un programa de mantenimiento de metadona, encontrando que las variables independientes asociadas a las dosis elevadas de metadona correspondían con la presencia de pacientes con genotipo CYP3A4/A5, posiblemente altamente metabolizadores.

La actividad CYP3A4 se encuentra también en células tumorales, donde puede ejercer un efecto protector para ellas al metabolizar fármacos anticancerígenos. Otros efectos adversos clínicamente significativos en los que interviene el CYP3A4 son, por ejemplo, la hipotensión derivada del aumento de niveles plasmáticos de antihipertensivos bloqueadores de canales de calcio metabolizados por esta enzima y la ataxia por incremento de la toxicidad de carbamazepina al administrarse junto con inhibidores de CYP3A. (Arribas, 2010, p.50)

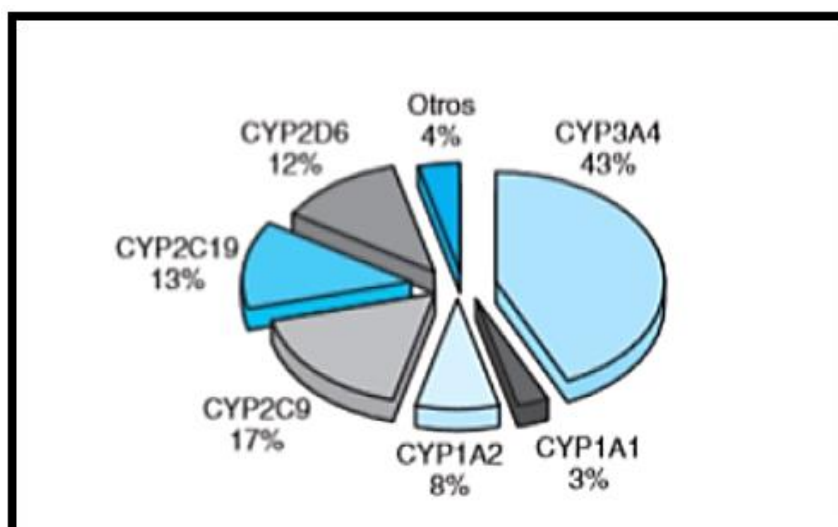
Sin embargo, el amplio espectro de fármacos metabolizados por el CYP3A4 también posibilita terapias que, mediante la alteración de la actividad enzimática, producen unas consecuencias clínicas beneficiosas, ya sea por ahorro de coste económico, por ejemplo, el aumento controlado de los niveles de ciclosporina mediante una inhibición de su metabolismo reduce la dosis necesaria del inmunosupresor. (Arribas, 2010, p.50)

También por un aumento de la eficacia, este es el caso de la terapia combinada de los inhibidores de la proteasa como el ritonavir y saquinavir, la eficiencia del tratamiento aumenta exponencialmente en comparación con la monoterapia, probablemente por la inhibición combinada de CYP3A y la glicoproteína P. (Arribas, 2010, p.50)

Asimismo, la expresión de CYP3A4/5 se ha sugerido que puede ser utilizada como biomarcador en osteosarcomas, el tumor óseo más común en pediatría: una alta expresión de estas enzimas estaría relacionada con un mayor riesgo de aparición de metástasis. (Arribas, 2010, p.50)

En resumen, este citocromo CYP3A comprende el grupo de enzimas metabolizadoras de fármacos más importante que existe. Descubrir las bases de la gran variabilidad interindividual observada, ya sea por causas genéticas, ambientales o causada por xenobióticos, puede ayudar a evitar numerosas interacciones que acarreen efectos adversos o fallos terapéuticos clínicamente importantes.

Figura 10. Contribución de las enzimas individuales del citocromo P450 al metabolismo medicamentoso de fase I



Tomada de: Thompson y Thompson, 2008, p.494.

Variación genética metabólica o polimorfismo metabólico del citocromo P450

La variación genética surge de la introducción de mutaciones o alteraciones en la secuencia de ADN en los alelos. Las mutaciones más comúnmente identificadas son polimorfismos de un solo nucleótido, también llamados SNP, como se explicó anteriormente. Un SNP particular puede o no dar como resultado cambios en la regulación, expresión o actividad de la proteína. (Black, E.; Hocum, B. y Black, K, 2014, p.115)

Cuando un SNP identificado afecta negativamente la función de la proteína, se denomina alelo de pérdida de función o función reducida. Alguien con uno (heterocigoto) o dos (homocigoto) alelos de pérdida de función tendrá menos expresión y/o actividad de la proteína en general comparado con alguien con dos alelos de función normal. Cuando se identifica un SNP que afecta positivamente la función de la proteína, se denomina alelo de ganancia de función. (Black, E.; Hocum, B. y Black, K, 2014, p.115)

La presencia de un alelo de ganancia de función, o la duplicación de un alelo de función normal, puede dar como resultado una expresión de proteína aumentada y/o una actividad potenciada. Estos genotipos pueden tener un impacto directo en numerosas funciones metabólicas, incluida la forma en que los individuos responden a ciertas drogas a nivel celular. (Black, E.; Hocum, B. y Black, K, 2014, p.115)

El efecto que las variaciones genéticas tienen sobre el metabolismo de los medicamentos se caracteriza por fenotipos bien establecidos. Un metabolizador deficiente, pobre o lento, como se suelen clasificar, es un individuo con dos alelos inactivos o con pérdida de función. En pacientes con este fenotipo, los medicamentos pueden no metabolizarse de manera eficiente. Los metabolizadores ultrarrápidos, por el contrario, tienen genes duplicados y, por lo tanto, aumentan el metabolismo de los fármacos. (Black, E.; Hocum, B. y Black, K, 2014, p.116)

Los polimorfismos en las secuencias de los genes que codifican para estas enzimas son un factor determinante de la capacidad metabólica del individuo, ya que dichas mutaciones en los genes del citocromo P450 pueden provocar una serie de efectos, como lo menciona Céspedes en su tesis doctoral en el 2015:

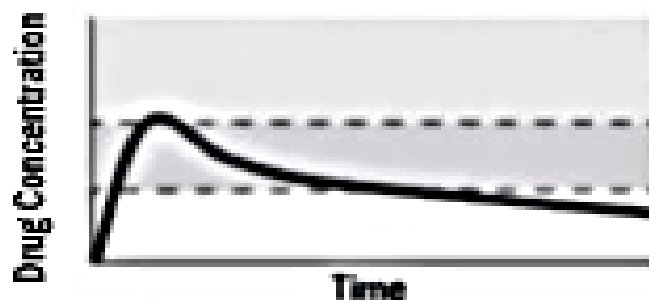
Disminución de la actividad de la enzima que provoca el aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco y, por ende, de sus efectos. Para los profármacos esta situación ocurre al revés, ya que se provoca una baja concentración plasmática del metabolito activo y, por lo tanto, ocurre fallo terapéutico. (p.24)

Aumento de la actividad enzimática que produce una disminución de las concentraciones plasmáticas e ineficacia del tratamiento. Para los profármacos se produce el efecto contrario, un aumento de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo y, por lo tanto, se presentan reacciones adversas dosis dependientes. (p.25)

Aumento de la actividad de la enzima que provoca una alta concentración plasmática del mismo y, por ende, se presenta una reacción adversa al medicamento. Las implicaciones terapéuticas dependerán del efecto farmacológico causante por el metabolito, puede traducirse en una disminución de la eficacia o el aumento de la reacción adversa al medicamento. (p.25)

Las siguientes figuras ilustran las consecuencias que estos efectos pueden tener sobre el metabolismo de los medicamentos y, por lo tanto, su efectividad y toxicidad. Los alelos de pérdida y ganancia de función también pueden dar como resultado una respuesta alterada a los medicamentos debido a una unión anormal en su sitio de acción o en su receptor.

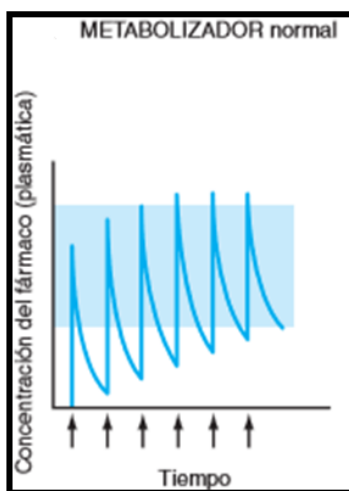
Figura 11. Metabolizador normal después de la administración de una dosis de fármaco



Tomada de: Black, E.; Hocus, B. y Black, K, 2014, p.116.

Con respecto a la figura anterior, se puede observar la curva normal de concentración plasmática luego de la administración de una sola dosis de fármaco, como es natural la dosis se encuentra dentro del rango óptimo de dosis, por lo cual no se presentarán reacciones secundarias del tipo A. De manera similar ocurre al administrar dosis repetidas del fármaco como se muestra en la siguiente figura.

Figura 12. Metabolizador normal luego de la administración de dosis repetidas del fármaco

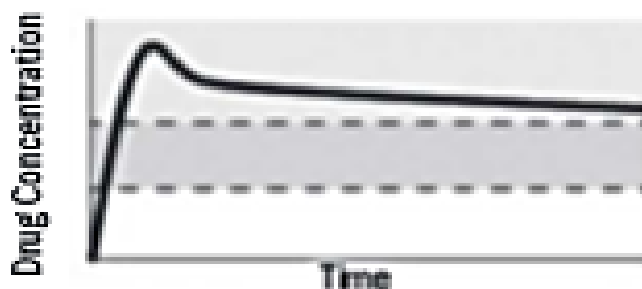


Tomada de: Thompson y Thompson, 2008, p.496.

Como se puede observar, el metabolizador normal logra alcanzar niveles de equilibrio plasmático dentro del rango terapéutico, esto es debido a la presencia de 2 alelos funcionales de capacidad enzimática, por lo que no existiría riesgo de que este paciente se encuentre subdosificado y tampoco presentaría efectos secundarios dosis dependiente como es el caso de los metabolizadores lentos.

Los metabolizadores normales representan la norma para la capacidad metabólica y, por lo tanto, poseen el complemento completo de la capacidad de metabolización del fármaco. Generalmente, a los metabolizadores normales pueden administrarse fármacos que son sustratos de la enzima siguiendo las prácticas de dosificación estándar. (Valdés, Payne y Linder, 2010, p.7)

Figura 13. Metabolizador pobre o lento después de la administración de una dosis de fármaco

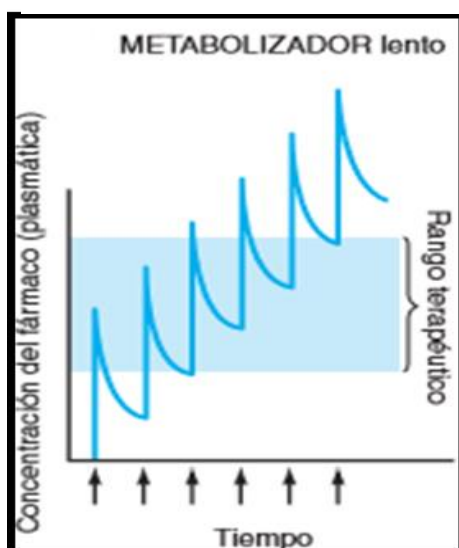


Tomada de: Black, E.; Hocum, B. y Black, K, 2014, p.116.

De acuerdo con la figura, se evidencia la curva de concentración plasmática tras la administración de una dosis de fármaco a un paciente clasificado como metabolizador pobre o metabolizador lento, cuyo mecanismo genético consiste en la presencia de dos alelos sin actividad enzimática.

Lo realmente preocupante para un paciente de este tipo sería la administración de dosis repetidas de un medicamento ya que podría acumular la cantidad de fármaco a tal punto de llegar a concentraciones tóxicas como se logra observar en la siguiente figura.

Figura 14. El metabolizador lento acumula el fármaco hasta concentraciones tóxicas

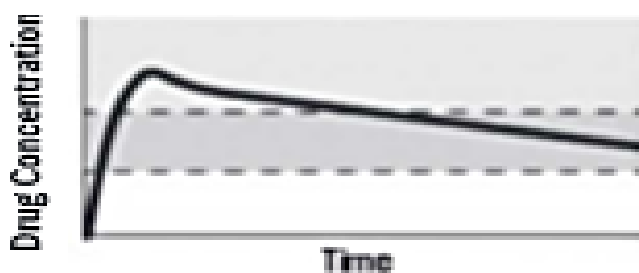


Tomada de: Thompson y Thompson, 2008, p.496.

Como se explicó en casos anteriores esta acumulación de fármaco es perjudicial para el paciente ya que provoca reacciones secundarias de tipo A, y dependiendo del medicamento o de la cantidad de dosis repetidas administradas podría causar efectos tan graves como la muerte por intoxicación.

Los metabolizadores lentos tienen un mayor riesgo de efectos secundarios inducidos por fármacos debido a la disminución de la eliminación del fármaco o la falta de efecto terapéutico como resultado de la incapacidad de generar la forma activa del fármaco. Los individuos tienen una deficiencia en el metabolismo de los medicamentos. (Valdés, Payne y Linder, 2010, p.7)

Caso similar ocurre en los pacientes que se clasifican como metabolizadores intermedios ya que ellos poseen una baja capacidad enzimática no tan baja como el metabolizador pobre, pero sí se encuentra por debajo de la capacidad metabólica de los metabolizadores normales. Su mecanismo genético se podría deber a varios motivos como la presencia de 2 alelos con disminución de la actividad, también por un alelo activo y un alelo inactivo, asimismo puede deberse a un alelo con disminución de la actividad y un alelo inactivo.

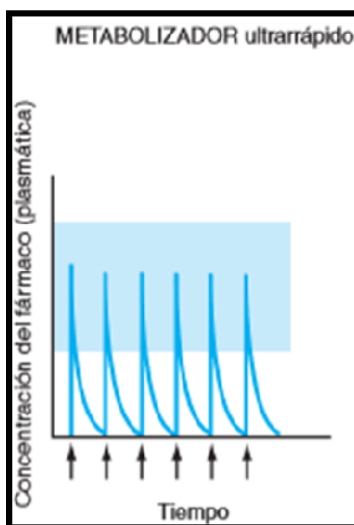
Figura 15. Metabolizador intermedio

Tomada de: Black, E.; Hocum, B. y Black, K, 2014, p.116.

Como es evidente este tipo de metabolizador también tendería a sobrepasar los niveles normales de fármaco, resultando en la posible acumulación de fármaco luego de dosis repetidas, y por lo tanto provocaría la aparición de efectos secundarios, aunque en menor cantidad, pero siempre de gran importancia clínica.

Los metabolizadores intermedios pueden requerir dosis de fármaco inferiores a la media para una respuesta terapéutica óptima. Además, en la terapia farmacológica múltiple el paciente debe ser monitoreado de cerca. (Valdés, Payne y Linder, 2010, p.7)

Figura 16. Metabolizador ultrarrápido luego de la administración de dosis repetidas de fármaco



Tomada de: Thompson y Thompson, 2008, p.496.

Caso muy diferente ocurre con los metabolizadores ultrarrápidos donde en estos pacientes la curva de concentración plasmática inicia su descenso rápidamente apenas cuando llega a su concentración máxima efectiva y en ocasiones ni siquiera permite alcanzar concentraciones efectivas, como sucede al administrar dosis repetidas del medicamento.

Como se puede percibir, este tipo de metabolizador ultrarrápido no puede mantener las concentraciones plasmáticas del medicamento en el rango terapéutico, es por esto que los pacientes que se clasifiquen dentro de este grupo se encontrarían subdosificados, por lo que el medicamento que se les administre no causaría el efecto deseado, alargando así la duración del tratamiento y provocando en muchos casos el abandono de la terapia por parte del paciente al no sentir algún efecto beneficioso.

Los metabolizadores ultrarrápidos tienen una mayor capacidad metabólica y pueden requerir una dosificación incrementada en la mayoría de los casos, debido a las tasas de metabolismo de fármacos más altas de lo normal. Al mismo tiempo, el tratamiento con medicamentos que inhiben el metabolismo también ha demostrado ser eficaz. (Valdés, Payne y Linder, 2010, p.7)

Determinación de la actividad metabólica de los citocromos P450

El procedimiento más común para calcular la actividad de los CYPs de manera in vivo en los pacientes y en los voluntarios sanos es mediante una prueba de determinación del fenotipo metabólico. El valor de las concentraciones del fármaco y el correspondiente metabolito puede realizarse en fluidos biológicos tales como plasma, orina, etc. La relación entre ambas concentraciones se denomina índice metabólico (IM), se realiza tras la administración de un fármaco test. (Céspedes, 2015, p.25)

$$IM = \frac{\text{Porcentaje de dosis excretado como fármaco}}{\text{Porcentaje de dosis excretado como metabolito}}$$

Los fenotipos metabólicos están definidos, dependiendo de la población, enzima de interés, y fármaco test utilizado, por la existencia de una antimoda o punto de corte en la distribución de los individuos generando una distribución bimodal en la que se diferencian solamente dos fenotipos: metabolizadores lentos y metabolizadores rápidos. (Céspedes, 2015, p.25)

La existencia de esta antimoda permitió conocer también, antes de la existencia de análisis moleculares, que el fenotipo metabólico de los citocromos es una característica monogénica. Sin embargo, al especular en un rasgo que sea controlado por un solo gen, se podría esperar que la población se dividiera en tres modas o picos que correspondería con los homocigotos dominantes, recesivos y heterocigotos. (Céspedes, 2015, p.25)

No obstante, esto no se cumple, por el contrario, los homocigotos dominantes o metabolizadores ultrarrápidos se solapan con los heterocigotos o metabolizadores normales, ya que la determinación del índice metabólico depende también de otros factores. Por lo tanto, en ocasiones los individuos con metabolismo rápido son divididos de manera estratégica en metabolizadores normales o ultrarrápidos mediante un punto arbitrario de corte fijado con anterioridad. (Céspedes, 2015, p.26)

Aplicabilidad de los estudios farmacogenéticos en diversas patologías y tratamientos

La farmacogenética, ciencia que permite identificar las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos, es un tema de gran interés, los resultados de los diferentes tipos de estudios farmacogenéticos en los diferentes campos de la medicina pueden servir para que en un futuro se pueda ofrecer una verdadera medicina personalizada, por esta razón es que se tratará de explicar el papel de la farmacogenética en diversas patologías y tratamientos.

Tratamiento del dolor

El dolor es un problema de salud global infravalorado durante décadas que, en nuestro país, afecta a un gran porcentaje de la población adulta de forma crónica, y pese a que cerca de la mitad reciben algún tratamiento analgésico, muchos de ellos no logran controlarlo. Es bien sabido que uno de los motivos de su padecimiento es que, al no concederle la suficiente importancia, no se seleccionan los fármacos analgésicos adecuados. (Peiró, 2013, p. 501)

Esto, sumado a temores infundados sobre el uso de los opioides, ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a considerar el “alivio del dolor persistente” como un derecho humano, estableciendo el consumo de opioides como un indicador de su tratamiento adecuado. (Peiró, 2013, p. 501)

Una vez diagnosticado, y puesto que el dolor no cuenta con biomarcadores de evolución o terapéuticos, la siguiente cuestión es controlar la amplia variabilidad de síntomas y las diferencias interindividuales en la respuesta analgésica. Este campo es el que aborda la farmacogenética, el modo en que los efectos sinérgicos o antagónicos de las variaciones en la secuencia de ADN (SNP) presentes de forma simultánea, podrían ser los responsables de que una proporción de la población tenga un efecto analgésico diferente (fenotipo). (Peiró, 2013, p. 501)

Los SNP se consideran una forma de mutación que ha sido lo suficientemente exitosa evolutivamente como para transmitirse a una gran parte de la población. Se pueden localizar en una secuencia codificante, modificando la cadena de aminoácidos que producen, o en regiones no codificantes, afectando al proceso de traducción. (Peiró, 2013, p. 501)

Así, una particular dotación genética del individuo modulada por factores fisiológicos, patológicos o ambientales, podría explicar, en parte o totalmente, las variaciones en la acción del

fármaco o la concentración alcanzada en su lugar de acción. De este modo, analizando los SNP se podrían definir los perfiles genéticos que servirían para guiar la selección del fármaco analgésico, su dosis o vía de administración, para lograr el tratamiento analgésico más efectivo y mayormente tolerado. (Peiró, 2013, p. 501)

Sin embargo, hoy en día la interpretación y traslación de los resultados de los test genéticos a la clínica siguen en discusión, lo que puede deberse a la existencia de diversos mecanismos de nocicepción como pueden ser la naturaleza multigénica del dolor, la escasa estandarización de los análisis genéticos que requieren métodos de búsqueda de grandes porciones del genoma y por supuesto el costo económico que representan. (Peiró, 2013, p. 501)

En 1986, la OMS publicó un protocolo conocido como “escalera analgésica”, la cual organiza la prescripción en 3 escalones, de acuerdo con la intensidad del dolor, esto ayuda a promover un uso progresivo de los fármacos en el dolor intenso. (Peiró, 2013, p. 503)

Se han descrito gran cantidad de genes candidatos relacionados con las diferentes vías de neurotransmisión del dolor, de los más relevantes con los que codifican al receptor opioide *mu* cuyas variantes pueden dar lugar a un receptor 3 veces más activo y a la vez su enzima puede disminuir su actividad de 3 a 4 veces. (Peiró, 2013, p. 503)

Estudios revisados muestran que existe una poca cantidad de pruebas para determinar la contribución de los factores genéticos a la respuesta del paciente en el tratamiento del dolor, sin existir hoy en día datos importantes para recomendar el uso de las pruebas farmacogenéticas en la medicina para tratar el dolor salvo en el caso de la prescripción de codeína a los niños.

Esto debido a que la FDA alertó de casos de depresión respiratoria grave y muerte en niños que eran metabolizadores ultrarrápidos de la codeína y también se reportaron reacciones adversas en la base de datos del sistema español de farmacovigilancia (FEDRA), en la cual se registran más de 90 casos de sospecha de intoxicación en niños entre los 2 y 12 años. (Peiró, 2013, p. 504)

Tratamiento con warfarina

El principio activo de la warfarina en el medicamento corresponde a una mezcla racémica de los enantiómeros (R)-warfarina y (S)-warfarina, la actividad anticoagulante de la isoforma (S) es de 3 a 4 veces más fuerte que la isoforma (R), sin embargo, dicha información se conoce desde los inicios del estudio de las moléculas. (Sabater, 2010, p.120)

Ambas isoformas no se metabolizan exactamente igual y en consecuencia tendrán más importancia clínica los polimorfismos que puedan afectar la isoforma (S) que es la más activa como anticoagulante. La isoforma (R) se metaboliza por modificaciones en diversos puntos de su molécula de manera muy dispersa, en las que intervienen varias enzimas, entre ellas, CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4. (Sabater, 2010, p.120)

Dicho metabolismo de la isoforma (R) discurre únicamente por la acción del CYP2C9 mediante la introducción de un grupo hidroxilo en sus átomos 6 y 7 por lo tanto estos son inactivos en lo que afecta a su acción anticoagulante. En consecuencia, los SNPs del CYP2C9 que le confieran menor actividad enzimática condicionan a una mayor persistencia en sangre y, por lo tanto, mayor tiempo de su acción, por lo que comparado con personas con el SNP wt, tendrán mayor riesgo de sufrir hemorragias, es por esto, que se recomienda disminuir la dosis que se administra. (Sabater, 2010, p.120)

Varios estudios han mostrado que el genotipo para el CYP2C9 está asociado con la dosis de warfarina y el riesgo de sangrados en terapias iniciales. Un estudio realizado por García, E. et al en el año 2001 mostró una frecuencia para alelos mutados del CYP2C9 en sujetos españoles de aproximadamente 10% de los individuos, lo cual resulta mayor que el reportado para otros individuos caucásicos. (p.48)

Es decir, en esta población se espera que 1 de cada 10 individuos tratados metabolice deficientemente los sustratos del CYP2C9. Tres alelos principales determinan la capacidad enzimática presente en un individuo: el alelo normal CYP2C9*1, el alelo CYP2C9*2 con una leve reducción de la actividad, y el alelo CYP2C9*3 con un 10-30% de la actividad normal. (Arrieta, et al, 2012, p.209).

Así, existe una asociación entre el polimorfismo de CYP2C9 y de la diana farmacológica de este compuesto, la subunidad 1 del complejo vitamina K epóxido reductasa, y las

complicaciones de sangrado potencialmente fatales en los pacientes tratados con warfarina, proponiéndose la incorporación de la genotipificación de estos marcadores en el algoritmo de dosificación. (Arrieta, et al, 2012, p.209).

Más aún, resulta interesante estudiar la frecuencia de los polimorfismos del CYP2C9 en la población costarricense dado el importante componente étnico español y caucásico en general en esta población. Además, la warfarina es un medicamento de uso frecuente en Costa Rica, para el cual se ha constatado una alta variabilidad en el efecto terapéutico, especialmente en pacientes adultos mayores.

Lo que más modifican los SNPs que condicionan que el portador sea metabolizador lento o intermedio, es la vida media del fármaco y como es obvio, en cualquier fórmula para ajuste de dosis de cualquier medicamento un dato farmacocinético obligado es su vida media de eliminación. En la siguiente tabla se resume la vida media de la warfarina según los SNPs más frecuentes del CYP2C9.

Tabla 13. Vida media de la warfarina según los genotipos del CYP2C9

SNPs	Vida media (h)	SNPs	Vida media (min)
CYP2C9*1*1	30	CYP2C9*2*2	61
CYP2C9*1*2	38	CYP2C9*2*3	76
CYP2C9*1*3	51	CYP2C9*3*3	203
Fuente: Sabater, 2010.			

Como puede observarse, los valores son muy diferentes entre los genotipos, desde una vida media de 30h en los genotipos wt, los cuales corresponden al 80% de la población y cuyos datos son la base para establecer las dosis recomendadas del fármaco, en los pacientes con un genotipo 3*3* con un tiempo de vida media de 203 min, las hemorragias con la dosis estándar ya no serían un riesgo, sino una muy alta probabilidad.

La determinación de la dosis terapéutica de warfarina en un paciente es una tarea complicada debido a factores genéticos y ambientales. La dieta y los medicamentos pueden modificar las concentraciones de vitamina K existentes, debido al consumo de alimentos o al aporte de la vitamina K sintetizada por la flora bacteriana colónica. Hay muchos medicamentos que interfieren con el metabolismo de fase I de warfarina y que también pueden modificar la dosis de

la misma necesaria para el mantenimiento de un rango terapéutico. (Thompson y Thompson. (2008, p.499)

El riesgo de hemorragia es más pronunciado durante los primeros meses tras el inicio del tratamiento, cuando se intenta ajustar la dosis mediante el método de prueba y error, en función de los tiempos de la coagulación del paciente. Además de las interacciones causadas por la dieta y por los medicamentos, la variabilidad en la respuesta individual frente a warfarina también presenta un fuerte componente genético en los polimorfismos del metabolismo de la propia warfarina y en el de su objetivo biológico. (Thompson y Thompson. (2008, p.499)

El metabolito más activo de warfarina sufre desintoxicación de fase I por efecto de CYP2C9. La frecuencia global de los alelos que causan deficiencia de CYP2C9 es del 20% en las personas de raza blanca, mientras en los afroamericanos y en las personas de origen asiático es de tan solo el 3,5% e inferior al 2%, respectivamente. En promedio, los heterocigotos para los alelos asociados a deficiencia requieren una dosis de warfarina un 20% inferior para el mantenimiento del mismo grado de anticoagulación. (Thompson y Thompson. (2008, p.499)

La aplicación del genotipo CYP2C9 del paciente para determinar la dosis puede reducir el tiempo necesario para alcanzar un régimen de dosificación estable tras el inicio del tratamiento. Sin embargo, las variantes CYP2C9 son la causa de mucho menos de la mitad de la variabilidad genética en la respuesta frente al tratamiento con warfarina. Parte de la variabilidad adicional se debe a variantes alélicas en el objetivo de warfarina, la enzima VKORC1. (Thompson y Thompson. (2008, p.499)

Los alelos comunes correspondientes a los polimorfismos de nucleótidos únicos sin capacidad de codificación en el gen VKORC1 se pueden utilizar para definir dos familias principales de haplotipos, A y B, que difieren marcadamente en la dosis de warfarina necesaria para alcanzar y mantener una anticoagulación terapéutica. (Thompson y Thompson. (2008, p.499)

La frecuencia de los diferentes haplotipos VKORC1 difiere de manera muy importante en los distintos grupos étnicos; el haplotipo de mayor sensibilidad, A, está presente en el 33% de las personas de raza blanca, en el 89% de las de origen asiático y en el 14% de las de origen afroamericano. El polimorfismo VKORC1 puede ser el responsable de la observación clínica de carácter anecdótico de que los pacientes de origen asiático muestran una sensibilidad mayor frente

a las dosis bajas de warfarina que los individuos de origen africano o europeo. (Thompson y Thompson. (2008, p.499)

La combinación de los genotipos CYP2C9 y VKORC1 explica casi la mitad de la diferencia interindividual en la dosis de warfarina necesaria para el mantenimiento de una anticoagulación terapéutica. Los homocigotos para los alelos CYP2C9 con actividad reducida y los alelos VKORC1 A requieren la quinta o la sexta parte de la dosis de warfarina que necesita un homocigoto para los alelos CYP2C9 normales y los alelos VKORC1 B con el objetivo de conseguir una respuesta terapéutica apropiada. La FDA considera altamente recomendable analizar ambos polimorfismos antes de administrar la warfarina a los pacientes. (Thompson y Thompson. (2008, p.499)

Este tema de la warfarina es sumamente amplio, es por esto, que solamente se mencionó cierta información referida a esta, ya que por su amplitud podría dedicarse una investigación completa hacia ella.

Trastornos psiquiátricos

Los trastornos mentales son un grupo heterogéneo de enfermedades que incluyen, entre otras, demencias, amnesias, trastornos de personalidad, bipolaridad, esquizofrenias, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, estrés o ansiedad. En muchas ocasiones se prefiere referir como síndrome, ya que muchas de estas suelen compartir la misma sintomatología. (Sabater, 2010, p.137)

La prevalencia de las enfermedades mentales es muy elevada, se ha estimado que de la población mundial aproximadamente el 15% padecerá durante su vida algún tipo de trastorno mental. Por ejemplo, solamente la esquizofrenia tiene una prevalencia estimada del 1% a lo largo de toda la vida. Estas son enfermedades que implican cierto grado de incapacidad. Según informes de la OMS se reporta que aproximadamente la tercera parte de los años vividos con discapacidad son debidos a trastornos psiquiátricos. (Sabater, 2010, p.137)

Los psicofármacos (antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos) son ampliamente utilizados el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. A pesar de ser fármacos muy efectivos, presentan una elevada variabilidad de respuesta en los pacientes, tal como lo indica Fava, M en el año 2000, un grupo sustancial de pacientes psiquiátricos (entre un 20 y 40%) no responden o responden solo parcialmente al tratamiento. (p.10)

Otro punto importante son las RAM, que pueden llegar a ser muy graves (disfunción eréctil, sedación, etc.), lo cual representa una causa de la gran cantidad de abandonos de tratamiento por parte de los pacientes, llegando al 70% de los casos de pacientes con esquizofrenia, lo cual no solo complica el resultado final del tratamiento, sino también su costo económico. (Fava, M, 2000, p.11)

La psiquiatría ha sido uno de los primeros campos propuestos para el uso clínico de la farmacogenética. La elección tanto del fármaco como de la dosis óptima para un determinado paciente se basa fundamentalmente en el método prueba-error. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que en farmacoterapia psiquiátrica es necesario un período de hasta varios meses para que se pueda evaluar la conveniencia del tratamiento. (León, J.; Armstrong, S. y Cozza, K, 2006, p.79)

Hay que respetar también la relación entre la respuesta y los posibles efectos adversos, tiempo que influye de forma muy importante en la elevada tasa de abandono descrita y en consecuencia podría llevar un peor pronóstico de la enfermedad a los pacientes. Se estima que el ajuste de dosis terapéuticas en función del perfil metabólico del paciente (determinado genéticamente) podría tener un efecto positivo tanto en la eficacia del fármaco (hasta el 15% de mejora) como en la seguridad de este (10-20% de disminución de los efectos adversos). (Arranz, M y Gutiérrez, B, 2011, p.117)

Además de las variantes genéticas del complejo P-450 asociadas con la respuesta al tratamiento, la investigación farmacogenética ha descrito otros genes que también parecen estar implicados en dicha respuesta. Se trata de genes localizados en las vías de neurotransmisión relacionadas con el mecanismo de acción de antipsicóticos y antidepresivos. Concretamente, variantes genéticas de receptores y transportadores de dopamina y serotonina han sido asociados con el nivel de eficacia y con las reacciones adversas al tratamiento. (Arranz, M y Gutiérrez, B, 2011, p.117)

Como consecuencia de estas investigaciones, en la actualidad existen ya algunos tests genéticos disponibles en el mercado para su uso comercial y clínico, diseñados para determinar el perfil metabólico del paciente, predecir el nivel de eficacia del fármaco o para estimar el riesgo de desarrollar efectos secundarios. Sin embargo, dejando de lado los tests que tienen que ver con los polimorfismos funcionales, la mayoría de estos tests tienen un valor predictivo muy limitado, sin llegar en ningún caso al 100% de predicción total. (Arranz, M y Gutiérrez, B, 2011, p.117)

Aun así, la información genética podría ser de utilidad para seleccionar el fármaco y las dosis con mayor probabilidad para que funcionen de mejor manera y con la menor cantidad de efectos secundarios en cada paciente. A pesar de esto, el uso de la información farmacogenética en el ámbito clínico es mínimo hoy en día. (Arranz, M y Gutiérrez, B, 2011, p.117)

Probablemente, por la falta de información y el acceso limitado a laboratorios clínicos o de referencia con la capacidad de desarrollar análisis farmacogenéticos son, en parte, una de las causas de esta aparente desconexión entre la investigación y la clínica. Aunque la tecnología actual proporciona potentes herramientas con que realizar la genotipificación simultánea de gran cantidad de marcadores en plazos que permiten su utilización clínica, las limitaciones del conocimiento dificultan la interpretación de los datos obtenidos, lo que reduce la utilidad práctica.

En el campo de la psiquiatría, tanto para el diagnóstico como para la evaluación de la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, se tienen en cuenta múltiples factores, fragmentos de información que adquieren valor mediante la acumulación. De esta manera el dato farmacogenético debería poder integrarse como uno más a tener cuenta y la farmacogenética debe entenderse como una herramienta y únicamente resulta útil si se la pone en contexto. Dos situaciones prácticas nos ejemplifica Sabater en el 2010:

Paciente al que se le ha diagnosticado una enfermedad mental y que será tratado con psicofármacos. La farmacogenética puede dar idea de que tratamiento utilizar o más bien, cual sería recomendable no utilizar, esto suponiendo una modificación del sistema prueba-error, pero nunca una sustitución. La existencia en psiquiatría de numerosas alternativas terapéuticas de similar eficacia facilita su implementación y minimiza el conflicto ético. (p.149)

Paciente ya tratado que presenta una situación extrema en cuanto a respuesta o efectos secundarios. Normalmente, estos sucesos se solucionan con un cambio, ya sea de dosis o de tratamiento, pero la farmacogenética puede servir para acortar los plazos, dar alguna idea más de la causa de ese comportamiento y guiar la actuación terapéutica. (p.149)

Hay que tener en cuenta una información importante al respecto de la utilización de la farmacogenética de los tratamientos psiquiátricos y es que un amplio porcentaje de los pacientes

no se les podrá decir nada. Esto es aplicable, por ejemplo, a la información obtenida del análisis de los CYP: un genotipo normal no implica una buena respuesta, ya que como se conoce, hay muchos factores implicados en la efectividad de los psicofármacos, muchos de los cuales no se contemplan todavía en ninguno de los estudios o tests realizados.

En resumen, la investigación farmacogenética ha proporcionado evidencia del potencial que puede suponer usar información genética para mejorar la respuesta al tratamiento en psiquiatría. Sin embargo, antes de que los tests farmacogenéticos sean usados ampliamente en el ámbito clínico, es preciso el desarrollo de ensayos prospectivos que prueben los beneficios clínicos y económicos reales de esos tests.

Una vez validados, un mayor uso de estos análisis podría ser alcanzado formando al clínico específicamente en el campo de la farmacogenética, dándole a conocer sus aplicabilidades potenciales y sus beneficios.

Pruebas farmacogenéticas disponibles actualmente para psiquiatría.

Prueba AmpliChip™ CYP450

Los genotipos de la prueba AmpliChip™ CYP450 (Roche Molecular Systems, Inc.) son variantes farmacocinéticas en los alelos CYP2D6 (33 alelos) y CYP2C19 (3 alelos) que están asociados a diferentes fenotipos metabolizadores. Como CYP2D6 es una enzima importante implicada en el metabolismo antipsicótico, la prueba AmpliChip™ CYP450 puede ser útil en el tratamiento clínico de la esquizofrenia. (Pouget, J.; Shams, T.; Tiwari, A. y Müller, D, 2014, p.562)

Los psiquiatras parecen tener actitudes positivas hacia la incorporación de la prueba en su toma de decisiones clínicas. Además, un estudio inicial realizado por León et al en 2006 sugirió que el fenotipo CYP2D6 proporcionado por la prueba era un predictor útil de reacciones adversas al tratamiento con risperidona. (Pouget, J.; Shams, T.; Tiwari, A. y Müller, D, 2014, p.562)

En 2005, la prueba AmpliChip™ CYP450 se convirtió en la primera prueba farmacogenética aprobada por la FDA. Sin embargo, se requiere una mayor investigación de su utilidad clínica para guiar la selección del tratamiento antipsicótico para validar la utilidad de esta prueba. (Pouget, J.; Shams, T.; Tiwari, A. y Müller, D, 2014, p.562)

Solución DMETTM Plus

La solución DMET (Enzimas Metabolizantes de Drogas y Transportadores, por sus siglas en inglés) TM Plus (Affymetrix, Inc) es una de las mayores plataformas de genotipado farmacogenético disponible en el mercado, que analiza un total de 1936 variantes farmacocinéticas en 231 genes. (Pouget, J.; Shams, T.; Tiwari, A. y Müller, D, 2014, p.562)

Incluye un 95% de los marcadores "Core ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción)", que fueron seleccionados para representar las variantes más sólidamente implicadas en el metabolismo de fármacos por un panel de expertos. La solución DMETTM Plus se desarrolló como una plataforma de identificación de variantes farmacogenéticas en lugar de una prueba clínica, y no se ha evaluado su eficacia para mejorar los resultados clínicos con fármacos psicotrópicos. (Pouget, J.; Shams, T.; Tiwari, A. y Müller, D, 2014, p.562)

GeneSight®

La prueba psicotrópica GeneSight® (Assurex Health®) proporciona cobertura de 50 alelos en los genes farmacocinéticos (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2) y farmacodinámicos (5HTT, HTR2A). Sobre la base de esta información genética, los individuos se clasifican en alto, intermedio o bajo riesgo de mala respuesta y efectos secundarios adversos a 26 medicamentos psicotrópicos. (Pouget, J.; Shams, T.; Tiwari, A. y Müller, D, 2014, p.562)

Aunque estas categorizaciones de prueba no se han evaluado en relación con los resultados del tratamiento antipsicótico, han demostrado cierta precisión en la predicción de la eficacia antidepressiva. (Pouget, J.; Shams, T.; Tiwari, A. y Müller, D, 2014, p.562)

Ensayo GeneceptTM

El ensayo GeneceptTM (Genomind, LLC) proporciona cobertura tanto de las variantes farmacocinéticas (CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4) como farmacodinámicas (5HTT, HTR2C, DRD2, COMT). Los resultados de la prueba del paciente se proporcionan al clínico que realiza el pedido, junto con las opciones terapéuticas sugeridas. No se ha evaluado el beneficio clínico de usar el ensayo GeneceptTM para guiar las decisiones de tratamiento. (Pouget, J.; Shams, T.; Tiwari, A. y Müller, D, 2014, p.562)

Farmacogenética en el tratamiento del asma

El asma es una enfermedad compleja en la que pueden verse involucradas diferentes rutas patogénicas, relacionadas, a su vez, con otros rasgos asociados al asma, como la hiperreactividad bronquial o la respuesta mediada por inmunoglobulina E (IgE) a determinados alérgenos. Así, la interleucina 4 (IL-4), mediadora de la respuesta IgE, actúa sobre su receptor IL-4R, una de cuyas subunidades es compartida por la IL-13, y esta se ha relacionado con la resistencia a corticoides. (Tellería, J. y Blanco, A, 2006, p.121)

El estudio de los polimorfismos de IL-4R como los de IL-13 puede por tanto ser de interés en los pacientes corticorresistentes. Es decir, el beneficio del uso de un fármaco podría estar ligado a la implicación en cada paciente de la ruta patogénica sobre la que actúa; por ejemplo, los antagonistas de los leucotrienos y la síntesis de estos mediadores, o la eficacia del tratamiento esteroideo y la síntesis de determinadas citocinas. (Tellería, J. y Blanco, A, 2006, p.121)

La ineficacia de un medicamento en determinados pacientes resistentes podría estar relacionada tanto con una actividad excesiva de la ruta patogénica sobre la que actúa como, por el contrario, que sean otros los mecanismos patogénicos implicados. Las principales dificultades que presenta la realización de estudios de asociación entre polimorfismos genéticos y la respuesta a fármacos son dos: la definición del fenotipo por estudiar, tanto el del paciente como de la respuesta. (Tellería, J. y Blanco, A, 2006, p.121)

Dado que el asma es una enfermedad compleja, es indudable que la población estudiada será siempre heterogénea. Si se restringe en exceso el fenotipo, la muestra será más homogénea, pero será más difícil reclutar casos; si, por el contrario, los criterios de inclusión son poco restrictivos, la muestra será más heterogénea y será necesario un número elevado de casos para obtener resultados significativos. (Tellería, J. y Blanco, A, 2006, p.121)

Por otra parte, a menudo no son polimorfismos concretos los que modulan la respuesta a una droga, sino determinadas combinaciones de estos (haplotipos). Su estudio obliga a subdividir la muestra en subgrupos y, por tanto, a aumentar el tamaño de la muestra. (Tellería, J. y Blanco, A, 2006, p.121)

Así, los pacientes homocigotos para arginina en la posición 16 del receptor para los β 2-adrenérgicos, se han relacionado con una mayor respuesta broncodilatadora mientras que el

haplotipo arginina 16 glutamina 27 parece asociarse con la probabilidad de desarrollar taquifilaxia a este grupo de fármacos. (Tellería, J. y Blanco, A, 2006, p.122)

En este mismo sentido, determinados polimorfismos en los receptores muscarínicos M2 y M3 modularían la respuesta a anticolinérgicos, o los de la fosfodiesterasa, estarían relacionados con la acción broncodilatadora de la teofilina, sin perturbar su efecto antiinflamatorio. Por su parte, el citocromo P-450 interviene en el metabolismo de varios de los fármacos más usados en el tratamiento del asma, como el salmeterol, la budesonida, la teofilina y el montelukast. (Tellería, J. y Blanco, A, 2006, p.122)

Sin embargo, la variabilidad a algunas drogas, aunque aparentemente de causa genética, dada la escasa variabilidad intraindividual, no se ha podido explicar satisfactoriamente por ninguno de estos mecanismos. En un estudio realizado por Scheler et al en el año 2002, un tercio de los pacientes mostraron una respuesta deficiente (medida como variación de volumen forzado en el primer segundo [FEV1] o respuesta al test de metacolina) a esteroides inhalados.

Lo más interesante de este trabajo es el hecho de que una mala respuesta para uno de los parámetros no implica otro tanto para el otro parámetro. Esta observación sugiere que el origen de la variabilidad en la respuesta a fármacos que no ha podido ser explicada aún, como la corticorresistencia, o la ausencia de respuesta al tratamiento con antagonistas de los leucotrienos, por lo que debe buscarse en la variabilidad de la propia enfermedad.

El abordaje farmacogenético del asma tiene como objeto la identificación de marcadores que sean capaces de ser utilizados para el mejor control de la enfermedad. Como la respuesta al tratamiento parece ser específica para cada parámetro, se deberá evaluar el éxito o no del tratamiento para cada uno de ellos. Entre los más valiosos para monitorizar la respuesta son la intensificación de la terapia y la disminución del porcentaje de FEV1. Ambos medidos a lo largo del tiempo, permiten un adecuado control del progreso de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. (Tellería, J. y Blanco, A, 2006, p.122)

Los objetivos de la farmacogenética en relación con la enfermedad asmática son: identificar pacientes de riesgo de enfermedad progresiva, definir el mejor tratamiento en cada caso e identificar predictores de respuesta inmediata y a largo plazo (taquifilaxia). Toda la información

deberá permitir un abordaje más preciso en la selección del tratamiento adecuado para cada paciente y cada tipo de asma. (Tellería, J. y Blanco, A, 2006, p.122)

Si este abordaje es útil en la práctica clínica o no dependerá por una parte de la relación coste-beneficio, y, por otra parte, de los beneficios que los nuevos conceptos y puntos de vista de la farmacogenética sean capaces de proporcionar para el mejor control de la enfermedad en los pacientes asmáticos. (Tellería, J. y Blanco, A, 2006, p.122)

Farmacogenética en el tratamiento de la tuberculosis

Se conoce que la farmacogenómica desempeña un papel importante en el estudio del metabolismo de las drogas antituberculosas y así en las aplicaciones clínicas en términos de la eficacia al tratamiento. Como se conoce, la tuberculosis (TB) es un problema de salud pública a nivel mundial. (Guio, H.; Levano, K.; Sánchez, C. y Tarazona, D, 2015, p. 795)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en el 2013 se reportaron nueve millones de casos de tuberculosis, y 1,5 millones de muertes. Más del 95% de muertes por TB ocurren en los países de bajo y mediados ingresos. Casi al 100% de los casos de TB sensible pueden ser curados si la terapia es administrada adecuadamente y a tiempo.

Adicionalmente a este problema, el incremento de casos de resistencia se está haciendo cada vez más evidente, en el 2013, la OMS reportó 480 000 casos de TB multirresistente (TB-MR) a nivel mundial. La resistencia en TB puede ocurrir debido a la administración inadecuada de los medicamentos. La dosis o concentración adecuada de un medicamento depende de su tasa de absorción, distribución, biotransformación y excreción dentro del organismo.

A la fecha, todavía están pendientes los estudios del perfil completo de los polimorfismos presentes en los genes que codifican las enzimas que procesan los medicamentos para el tratamiento de primera línea de TB en la población. Las drogas de primera línea para tratar TB son isoniazida (INH) y rifampicina (RIF) y la resistencia a ellas no solamente sería debido a una falta de adherencia al tratamiento, sino también a un factor genético.

Estudios han reportado que deleciones y mutaciones en el gen *katG*, el cual codifica una catalasa-peroxidasa que convierte la INH a su forma activa, fueron asociados con resistencia a INH. La resistencia a RIF es conferida por mutaciones puntuales, deleciones de nucleótidos o

inserciones en una región del gen *rpoB*, la cual codifica la β -subunidad de la ARN polimerasa. (Guio, H.; Levano, K.; Sánchez, C. y Tarazona, D, 2015, p. 795)

La sensibilidad y resistencia a los fármacos está relacionado al genoma del patógeno; sin embargo, como ya se mencionó, polimorfismos en los genes de los huéspedes involucrados en el procesamiento y disponibilidad de fármacos antituberculosos pueden llevar a la adquisición de resistencia, así como en los genes que codifican las enzimas que procesan INH, N-acetiltransferasa 2 (NAT2) y el citocromo P4502E1 (CYP2E1) en humanos. (Guio, H.; Levano, K.; Sánchez, C. y Tarazona, D, 2015, p. 795)

Como se ha venido mencionando, la importancia de determinar la variabilidad genética de la población con el fin de rediseñar el régimen de tratamiento antituberculoso y administrar la dosis adecuada. En Japón ya se han empezado diversos ensayos clínicos para evaluar el cambio de régimen de tratamiento basado en los polimorfismos del gen NAT2. (Guio, H.; Levano, K.; Sánchez, C. y Tarazona, D, 2015, p. 797)

Azuma et al. en el año 2013 se basaron en estudios previos de farmacocinética para determinar la dosis clínica apropiada para cada genotipo. De acuerdo con estos estudios, individuos con fenotipo lento deben recibir mitad de la dosis estándar, mientras que individuos con fenotipo rápidos deben recibir 1,5 veces la dosis estándar.

De acuerdo con la Norma para la vigilancia y el control de la tuberculosis para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis del Ministerio de Salud del 2015 y a nivel mundial, la dosis actual de los medicamentos antituberculosos de primera línea, isoniazida (INH) y rifampicina (RIF) para pacientes con diagnóstico de TB mayores de 15 años son: para la fase inicial, 5 mg/kg (máximo 300 mg) de INH y 10 mg/kg (máximo 600 mg) de RIF de forma diaria, y para segunda fase 10 mg/kg (máximo 900 mg) de INH y 10 mg/kg (máximo 600mg) de RIF tres veces por semana, además de utilizar Pirazinamida y Etambutol.

Debemos de considerar la reevaluación de estas dosis basándonos en los genotipos de nuestra población y/o de cada individuo. El ensayo clínico demuestra el beneficio en la reducción de los efectos adversos de pacientes en tratamiento estándar y pacientes en tratamiento modificado basado en los genotipos de metabolización. (Azuma, et al, 2013, p. 1099)

Las concentraciones en sangre de los fármacos antituberculosos varían significativamente entre poblaciones y/o individuos. La estrategia de “una sola dosis para todos” en el tratamiento contra TB debería reevaluarse. Como se ha venido enfatizando, si el tratamiento es inadecuado puede fracasar, provocar hepatotoxicidad y resistencia.

Los polimorfismos en las enzimas responsables del metabolismo de INH y RIF son uno de los factores más comunes que causa variabilidad interindividual. En un futuro cercano, la determinación del genotipo metabolizador debe de incluirse en el protocolo de evaluación para así dar un tratamiento personalizado adecuado que incremente la eficacia y disminuya los efectos secundarios. (Guio, H.; Levano, K.; Sánchez, C. y Tarazona, D, 2015, p. 797)

El análisis de los genotipos de NAT2, CYP2E1 y AADAC en personas con diagnóstico de tuberculosis será de gran importancia para determinar los polimorfismos presentes en nuestra población y así determinar nuestro fenotipo metabolizador. (Guio, H.; Levano, K.; Sánchez, C. y Tarazona, D, 2015, p. 797)

Farmacogenética en el tratamiento del VIH/SIDA

El SIDA es un proceso crónico que requiere en la actualidad tratamiento de por vida, con complejas combinaciones de medicamentos potentes y de estrecho margen de seguridad. Es de esperar entonces que la farmacogenómica juegue aquí un papel importante, aunque muchos descubrimientos están todavía en fase de investigación y es necesario vencer numerosos obstáculos antes de que tengan aplicabilidad clínica. (Arribas, 2010, p.69)

La variabilidad interindividual en los resultados del tratamiento antirretroviral es consecuencia de una multitud de factores del huésped y del virus, aunque el gran progreso en la farmacogenómica del VIH ha ocurrido en el estudio y aplicación de las bases genéticas de la susceptibilidad o resistencia del virus a los agentes antirretrovirales. (Arribas, 2010, p.69)

Hasta ahora sólo unos pocos polimorfismos genéticos del paciente están claramente asociados con respuestas indeseables a los antirretrovirales. Estos son algunos ejemplos:

Hipersensibilidad: El abacavir es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, de amplio uso en el tratamiento de la enfermedad. Entre 3% y 6% de los usuarios puede provocar una reacción de hipersensibilidad potencialmente letal, que contraindica el uso subsiguiente del medicamento. (Arribas, 2010, p.70)

Esta reacción se asocia con el alelo HLA-B*5701 del correspondiente gen del complejo, la genotipificación del HLA-B*5701 es recomendada por las autoridades sanitarias como prueba previa a la prescripción por primera vez o al reinicio del fármaco. Como tamizaje pretratamiento en caucásicos e hispanos es costo-efectivo; en poblaciones orientales y negras, donde la prevalencia del alelo HLA-B*5701 es menor, aún no se ha definido la relevancia clínica del estudio. (Arribas, 2010, p.70)

Alteraciones lipídicas: Se hallan comprometidos cinco genes que influyen en los niveles séricos de lípidos, con variantes de APOE y APOC3 como principales factores de riesgo de dislipidemia (sobre todo hipertrigliceridemia) asociada con antirretrovirales, en particular con el ritonavir. Se estima que si se implementara la estrategia de seleccionar el tratamiento antirretroviral de acuerdo con el genotipo podría reducirse en 30% el número de personas que desarrollan hipertrigliceridemia. (Arribas, 2010, p.70)

Alteraciones mitocondriales: Los trastornos metabólicos de la toxicidad mitocondrial provocada por agentes antirretrovirales, en particular los nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa se atribuyen a la inhibición de la transcripción de genes que codifican enzimas de la fosforilación oxidativa, debido a la acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial, aún no se ha descrito el genotipo de riesgo para esta toxicidad. (Arribas, 2010, p.70)

Hiperbilirrubinemia: Es un efecto adverso de indinavir (IDV) y atazanavir (ATV), asociado con alelos defectuosos del gen del transportador de la bilirrubina no conjugada al interior de la célula y del gen de la UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), la enzima encargada de conjugar la bilirrubina. Las frecuencias de estos alelos varían entre los grupos étnicos, razón por la cual la ictericia por IDV y ATV es más frecuente en negros y muy rara en orientales. (Arribas, 2010, p.71)

Neurotoxicidad: La efectividad y toxicidad del efavirenz depende críticamente de la actividad de la enzima CYP2B6, encargada de su degradación; a concentraciones séricas bajas (<1 mg/l) se asocia con resistencia y falla terapéutica, y a concentraciones altas (>4 mg/l) con riesgo incrementado de trastornos del SNC. (Arribas, 2010, p.71)

Farmacogenética de la enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular representa la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial. Actualmente, la evidencia que sustenta la implementación de determinadas intervenciones terapéuticas se origina a partir de datos provenientes de grupos poblacionales. Sin embargo, los pacientes presentan variaciones interindividuales relacionadas tanto con la eficacia como con la toxicidad ante un mismo tratamiento farmacológico. (Scibona, P, et al, 2013, p.25)

Estas variaciones pueden ser explicadas principalmente por diferencias en la adherencia, interacciones no reconocidas y diferencias genéticas. Las alteraciones en el genoma explican entre un 20 y un 95% de la variabilidad interindividual tanto en la disponibilidad como en la respuesta a fármacos. En el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares existen diversos ejemplos de dicha variabilidad genética interindividual y su impacto en la eficacia o toxicidad de diferentes fármacos. (Scibona, P, et al, 2013, p.25)

La variabilidad genética que determina la respuesta al clopidogrel radica fundamentalmente en el polimorfismo del citocromo CYP2C19. Los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 explican gran parte de la variabilidad en la respuesta a los anticoagulantes dicumarínicos. Con respecto al tratamiento hipolipemiante, el polimorfismo del gen SLCO1B1 se ha asociado a la aparición de miopatía en pacientes tratados con simvastatina. (Scibona, P, et al, 2013, p.25)

Muchos otros polimorfismos han sido postulados, pero sin un impacto clínico definido hasta la fecha. La utilización de la farmacogenómica en la práctica cotidiana ofrece la oportunidad de poder predecir toxicidad o eficacia terapéutica. En la última década, el conocimiento de la farmacogenómica relativa a los fármacos cardiovasculares se ha incrementado significativamente. (Scibona, P, et al, 2013, p.28)

A continuación, se describirán las principales aplicaciones de la farmacogenómica en enfermedades cardiovasculares:

Antihipertensivos.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) constituyen un grupo farmacológico de primera línea en el tratamiento actual de la hipertensión arterial. Un polimorfismo de inserción-delección se asocia significativamente con la concentración plasmática de la ECA,

aunque la utilidad de esta determinación no ha sido confirmada en ensayos clínicos. (Scibona, P, et al, 2013, p.28)

Por otra parte, la mutación M235T del gen AGT, que codifica el angiotensinógeno, se ha asociado con el riesgo de accidentes cerebrovasculares y de infarto agudo de miocardio en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y su relevancia deberá ser confirmada en estudios posteriores. (Scibona, P, et al, 2013, p.28)

Una combinación de 3 polimorfismos (2 en el gen del receptor tipo I de angiotensina II y uno en el gen BKI del receptor tipo I de bradicinina) permitió predecir adecuadamente la respuesta y el riesgo de toxicidad en el uso de perindopril. Para el caso de los betabloqueantes, el polimorfismo Ser49Gly del receptor β -1 se asoció con incremento del proceso de “downregulation” del receptor y permitió identificar a pacientes con miocardiopatía dilatada con mayor riesgo de mortalidad a 5 años de tratamiento con bajas dosis. (Scibona, P, et al, 2013, p.28)

El polimorfismo Arg389Gly del mismo receptor presente en homocigosis se asoció significativamente con una mejoría de la fracción de eyección, una reducción del riesgo de hospitalización y de mortalidad, en pacientes tratados con betabloqueantes. El impacto de la presencia de este polimorfismo sobre la reducción de la tensión arterial es controvertido. (Scibona, P, et al, 2013, p.29)

Los polimorfismos y mutaciones genéticas fuertemente asociados con los efectos de fármacos antihipertensivos aún no se han podido determinar. La mayoría de los resultados obtenidos de estudios farmacogenómicos o farmacogenéticos no han sido validados o no se han podido replicar en otros estudios. (Scibona, P, et al, 2013, p.29)

Estatinas.

Las estatinas son inhibidores de la enzima HMG CoA reductasa, paso limitante de la síntesis del colesterol. Son útiles para la disminución del colesterol LDL y la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. Diferentes polimorfismos en la HMG CoA reductasa y en el receptor de LDL han sido asociados con menores descensos en los niveles de LDL, pero sin impacto clínico al menos evidente. (Scibona, P, et al, 2013, p.29)

El escenario más promisorio con respecto a las estatinas es la predicción de aparición de miopatía basada en la presencia de un polimorfismo del gen que codifica al OATP1B1, el

polipéptido transportador de aniones orgánicos a través de la membrana hepatocitaria, responsable del ingreso de las estatinas en el hepatocito. (Scibona, P, et al, 2013, p.29)

Representa asimismo uno de los sitios de interacción entre las estatinas y los fibratos. El polimorfismo del gen *SLCO1B1* del transportador ha demostrado una asociación con la aparición de miopatía en subestudios de los ensayos SEARCH y HPS. En los pacientes aleatorizados con 80mg de simvastatina, la presencia de dicho polimorfismo se asoció a miopatía. (Scibona, P, et al, 2013, p.29)

Este escenario plantea la interesante opción de buscar dicho polimorfismo en los pacientes y ajustar posteriormente la dosis o el fármaco para disminuir la aparición de toxicidad. De todas formas, a pesar del aumento de riesgo, no hay que perder de vista la infrecuencia de miopatía (<1%) en los estudios clínicos en el momento de evaluar el impacto potencial en la práctica clínica. (Scibona, P, et al, 2013, p.29)

En adición, el haplotipo H7 de la HmG CoA reductasa se ha asociado a menor respuesta al tratamiento con pravastatina y simvastatina, hallazgo que no se ha repetido para otras estatinas de uso común. Finalmente, la variabilidad en el control del colesterol ha sido asociada débilmente con variantes en la ApoE, pero sin confirmaciones posteriores. (Scibona, P, et al, 2013, p.29)

La mayoría de los desarrollos farmacogenómicos en terapéutica cardiovascular se encuentran actualmente en una fase de validación y demostración de su utilidad clínica potencial. Las dificultades, comunes a los estudios genómicos para diversas áreas terapéuticas, incluyen problemas en el diseño original de los estudios, la inclusión de la farmacogenómica como objetivo secundario con el riesgo consiguiente de tamaños muestrales insuficientes, limitación en la repetición de resultados y la heterogeneidad fenotípica subyacente en la población. (Scibona, P, et al, 2013, p.29)

Los avances significativos en este camino irán de la mano de la utilización de técnicas de secuenciación de nueva generación con tiempos de respuesta más rápidos, mayor claridad y focalización en las definiciones fenotípicas y las colaboraciones multicéntricas. Se ha mostrado que la importancia relativa del análisis farmacogenético en la explicación de la variabilidad de respuesta a fármacos cardiovasculares no es suficiente como para justificar su incorporación en la práctica cotidiana. (Scibona, P, et al, 2013, p.29)

Sin embargo, es importante recordar que para la gran mayoría de los fármacos ninguna variación individual es decisiva en cuanto a la predicción de respuesta, y esto es lógico desde un punto de vista evolutivo. (Scibona, P, et al, 2013, p.29)

Farmacogenética del tratamiento oncológico

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los polimorfismos genéticos que afectan tanto a las enzimas involucradas en la activación y/o detoxificación de los agentes quimioterápicos como a determinadas dianas moleculares implicadas en el tratamiento del cáncer. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.184)

El objetivo de la farmacogenética es predecir la eficacia y la toxicidad de los fármacos en función del perfil genético de cada paciente, lo que permitirá seleccionar el medicamento más apropiado y las dosis óptimas para cada tipo de cáncer y cada paciente concreto. Hace aproximadamente 2 años la FDA aprobó un test genético para la identificación de los pacientes susceptibles de presentar una elevada toxicidad por irinotecán, en quienes deberá reducirse la dosis inicial del fármaco. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.184)

También se han comercializado chips genéticos para la genotipificación simultánea de 2 enzimas del citocromo P450. La farmacogenética permitirá identificar y definir poblaciones específicas de pacientes en quienes el beneficio terapéutico puede ser máximo, lo que supondrá un tratamiento más efectivo e individualizado. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.184)

Farmacogenética de las enzimas metabolizadoras de agentes quimioterápicos

La farmacogenética permite asociar los polimorfismos genéticos con la capacidad de respuesta de un paciente a un determinado medicamento. Los agentes quimioterápicos en general presentan un estrecho margen terapéutico, por lo que la variabilidad interindividual en su metabolismo determina tanto su eficacia como su seguridad. Se describen a continuación los polimorfismos genéticos de las principales enzimas implicadas en el metabolismo de agentes quimioterápicos y sus efectos sobre la respuesta. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.185)

UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)

La UGT está implicada en el metabolismo del irinotecán. Este se utiliza principalmente en el tratamiento del cáncer colorrectal, de pulmón y de otros tumores sólidos. Es un profármaco que

se activa por la carboxilesterasa a su metabolito activo, el SN-38, el cual ejerce su actividad antitumoral mediante la inhibición de la topoisomerasa I. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.185)

Un miembro de la familia UGT, el UGT1A1, cataliza la destoxicación de SN-38 en un compuesto más polar e inactivo, el SN-38 glucurónido. La toxicidad limitante de la dosis consiste en diarrea intensa y leucopenia. Los estudios al respecto han puesto de manifiesto que dicha toxicidad está relacionada con los valores elevados de SN-38. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.185)

La farmacogenética del tratamiento con irinotecán se ha centrado en el polimorfismo de la glucuronidación de SN-38 por UGT1A1, cuya expresión ha demostrado ser sumamente variable, con una variabilidad interindividual en la tasa de glucuronidación de SN-38 de más de 50 veces. Se ha demostrado que los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 presentan un aclaramiento de irinotecán mucho más lento que el resto de la población, por lo que tienden a presentar una toxicidad más grave tras el tratamiento con dicho fármaco. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.186)

En agosto de 2005 la FDA aprobó un test genético (Invader® UGT1A1 Molecular Assay, Third Wave Technologies Inc.) para la identificación de los pacientes homocigotos en UGT1A1*28, en quienes dicha agencia recomienda reducir la dosis inicial de irinotecán. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.186)

Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)

La TPMT cataliza la S-metilación de azatioprina, mercaptopurina y tioguanina. Todos estos agentes son profármacos que ejercen el efecto citotóxico a través de su metabolización en nucleótidos de tioguanina, los cuales se incorporan al ADN como análogos nucleotídicos. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.186)

La actividad TPMT en los eritrocitos presenta grandes variaciones interindividuales; aproximadamente el 90% de los individuos muestra una actividad enzimática alta, el 10% intermedia y el 0,3% baja o indetectable. En los pacientes con baja actividad TPMT, los nucleótidos de tioguanina se acumulan en los eritrocitos, lo que puede provocar mielodepresión. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.187)

Por el contrario, los pacientes con elevada actividad TPMT son incapaces de formar cantidades suficientes de metabolitos activos tras el tratamiento con mercaptopurina. La presencia de estos alelos es predictiva de fenotipo. Así, los pacientes heterocigotos presentan actividad TPMT intermedia, y los homocigotos, actividad deficiente. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.187)

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con deficiente actividad TPMT presentan un riesgo alto de desarrollar toxicidad hematopoyética grave incluso tras dosis estándar de mercaptopurina. Varios estudios han demostrado que los pacientes heterocigotos en el locus del gen TPMT tienen un riesgo intermedio de toxicidad limitante de la dosis. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.187)

Por otra parte, la deficiencia de la actividad TPMT también se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar tumores secundarios entre los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, tales como leucemia mieloide aguda inducida por inhibidores de la topoisomerasa y tumores cerebrales inducidos por radiación. La frecuencia de estas variantes alélicas presenta diferencias étnicas significativas. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.187)

Timidilato sintetasa (TS)

El 5-FU es un análogo de uracilo muy utilizado en el tratamiento de tumores colorrectales y de mama. Es un profármaco que para ejercer su actividad antitumoral requiere la activación a 5-fluoro-2-deoxiuridina monofosfato (5-FdUMP), el cual inhibe la replicación de las células tumorales a través de la inhibición de la timidilato sintetasa, enzima necesaria para la síntesis de pirimidinas. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.188)

La eficacia terapéutica del 5-FU guarda una relación inversa con la expresión de la TS en las células tumorales. Se ha observado que el polimorfismo de las secuencias repetidas en tándem en la región del promotor (TSER) está asociado con variaciones en la expresión de la TS. Las variantes TSER*3 (con secuencias repetidas 3 veces) muestran una expresión superior a las variantes TSER*2 (con secuencias repetidas 2 veces), lo que se asocia a intolerancia al tratamiento con 5-FU. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.188)

Varios estudios han confirmado la importancia del genotipo TSER en la respuesta individual al 5-FU. En este sentido, se ha observado que el número de secuencias TSER repetidas

se relaciona de manera inversa tanto con el tiempo de supervivencia media como con la tasa de respuesta. Así, en un estudio realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con 5-FU se observó una supervivencia media de 16 meses para el genotipo de homocigotos en TSER*2; de 14 meses para heterocigotos TSER*2/TSER*3, y de 12 meses para homocigotos en TSER*3. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.188)

Glutación S-transferasa (GST)

La glutatión S-transferasa desempeña un papel esencial en la detoxificación de numerosos compuestos reactivos endógenos y exógenos, entre los que se encuentran los agentes de platino, así como los agentes alquilantes y las antraciclinas. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.189)

Se han observado variaciones interindividuales de hasta 10 veces en la actividad de la GST tanto en tejidos normales como en tumorales. Existen 5 clases de GST: GSTA1, GSTP1, GSTM1, GSTT1 y GSTZ1. En un estudio realizado en niños con leucemia linfoblástica aguda, se ha observado que el genotipo homocigoto GSTT1 predice mayores tasas de respuesta a la quimioterapia de combinación que contiene glucocorticoides. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.189)

La subclase GSTP1 se sobreexpresa frecuentemente en tejidos tumorales, lo que podría ser responsable, al menos en parte, de la resistencia a los fármacos que se observa en muchos tumores. Se ha encontrado un SNP (Ile105Val) en el exón 5 de la GSTP1 que está asociado a una menor actividad enzimática y constituye, además, un valor pronóstico de supervivencia; en efecto, las pacientes con cáncer de mama homocigotas para valina presentaron una mayor supervivencia tras el tratamiento con ciclofosfamida que las heterocigotas y las homocigotas para isoleucina. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.189)

En un estudio realizado en pacientes tratados con cisplatino se observó que aquellos con el alelo GSTP3*B presentaron un mayor riesgo de ototoxicidad. En un estudio más reciente se ha observado que los polimorfismos GSTM1 y GSTT1, concretamente las deleciones, son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal. (Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A, 2008, p.189)

Las nuevas tecnologías genéticas disponibles en la actualidad van a permitir en un futuro muy próximo cambiar el modo en que los pacientes con cáncer reciben el tratamiento quimioterápico. Con esta perspectiva los oncólogos y los farmacéuticos clínicos deben impulsar la incorporación de la farmacogenética en sus campos de investigación.

Hasta el momento existen datos que confirman la existencia de potenciales factores predictivos que permiten seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente. Las nuevas tecnologías van a permitir identificar nuevos factores predictivos como consecuencia de una ampliación en el conocimiento del cáncer, de su mecanismo de acción y el metabolismo de los fármacos utilizados para su tratamiento.

Las futuras investigaciones en este campo deben englobarse en el contexto de amplios estudios randomizados y controlados en los que se minimicen los sesgos y se obtengan datos firmes. De esta manera se espera en el futuro realizar una terapia personalizada de acuerdo con las características moleculares de cada individuo.

Las principales empresas farmacéuticas han respondido con grandes inversiones económicas al énfasis creciente en el desarrollo de una terapia individualizada para conseguir una mayor eficacia y seguridad de sus fármacos. Consideran esenciales el desarrollo de nuevos test genéticos capaces de discernir en que pacientes una determinada droga va a ser más efectiva y segura. Todo esto nos conduce a nuevas aproximaciones en el desarrollo de nuevas drogas, a la aplicación de una terapia individualizada y al desarrollo de una medicina más preventiva.

Farmacogenética de la anestesia.

Surge un tipo diferente de problema cuando hay defectos genéticamente determinados en la actividad de la enzima, como en la porfiria, o defectos a nivel del receptor o intracelular como en la hiperpirexia maligna. Una descripción detallada de estas condiciones se puede encontrar en cualquier libro de texto de anestesia estándar o en diversos artículos de revisión anestésica. (Padmanabhan, S, 2014, p. 820)

La porfiria comprende un grupo de trastornos metabólicos resultantes de una deficiencia enzimática parcial en la vía de la hemobiosíntesis que se caracteriza por síntomas neuroviscerales agudos, lesiones cutáneas o ambas. Las porfirias agudas (porfiria intermitente aguda, porfiria variegada o coproporfiria hereditaria) pueden precipitarse con fármacos utilizados en anestesia y

presentar ataques agudos, que generalmente consisten en dolor abdominal intenso, náuseas, estreñimiento, confusión y convulsiones, los cuales pueden ser potencialmente mortales. (Padmanabhan, S, 2014, p. 821)

El control de la producción de hemo está estrictamente regulado a través de la inhibición por retroalimentación de la síntesis de ALA para que los niveles de hemo coincidan estrechamente con la demanda. Las implicaciones de esto para el anestesista es que la enfermedad puede permanecer latente hasta que ocurren períodos de estrés, causados por cirugía y enfermedad o por la administración de medicamentos, en particular barbitúricos. (Padmanabhan, S, 2014, p. 821)

La porfiria intermitente aguda (AIP) es causada por una deficiencia en la porfobilinógeno PBG desaminasa. Es una enfermedad autosómica dominante con los loci genéticos en el cromosoma 11. La AIP es de importancia primaria para el anestesista porque es la porfiria en la que es más probable que un ataque agudo resulte fatal. La porfiria variegada se debe a una deficiencia en porfobilinógeno oxidasa. El gen de esta enzima se encuentra en el cromosoma 1. (Padmanabhan, S, 2014, p. 821)

Los barbitúricos son el ejemplo clásico de drogas que son peligrosas en pacientes con porfiria. El propofol es la mejor opción en la actualidad para la inducción intravenosa, aunque existen algunas dudas sobre su uso como infusión. De uso prolongado, el halotano ha demostrado ser seguro, y el isoflurano es probablemente así, la información sobre sevoflurano y desflurano es insuficiente. (Padmanabhan, S, 2014, p. 821)

Los opiáceos, como la morfina y el fentanilo, son seguros, mientras que no hay datos suficientes sobre otros analgésicos para estar seguros de su posición. Todos los relajantes musculares son probablemente seguros, aunque, nuevamente, no hay suficientes datos sobre la mayoría como para estar completamente seguros; por otro lado, se sabe que la atropina y la neostigmina son seguras. (Padmanabhan, S, 2014, p. 821)

Los medicamentos que son inseguros o probablemente incluyen barbitúricos, etomidato, enflurano, alcuronio, mepivacaína, pentazocina, algunas benzodiazepinas, bloqueadores de los canales de calcio y aminofilina. (Padmanabhan, S, 2014, p. 821)

Tabla 14. Enzimas CYP principales y sus sustratos en la práctica de anestésica.

CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP3A5
Propofol	Propofol Parecoxib	Diazepam Barbitúricos Omeprazol Pantoprazol	Codeína	Sevoflurano Isoflurano Paracetamol	Diazepam Midazolam Fentanilo Vecuronio	Diazepam
Fuente: Padmanabhan, S. 2014.						
Elaborado por: Gabriel Calderón, 2018.						

A pesar de que la anestesia estaba a la vanguardia de los descubrimientos farmacogenéticos, la farmacogenética aplicada en anestesia todavía está empezando. Sin embargo, el rango de fármacos anestésicos junto con el hecho de que la mayoría de los sujetos sometidos a anestesia electiva no tienen comorbilidades y que aquellos que lo hacen generalmente están en alto riesgo y están expuestos a múltiples agentes farmacológicos, todos estos factores indican que es farmacogenómica y personalizada. Los medicamentos son el camino a seguir para adaptar las intervenciones a las necesidades individuales como una forma de minimizar los eventos adversos. (Padmanabhan, S, 2014, p. 830)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el presente capítulo se explicará la metodología a seguir para la elaboración del trabajo de investigación, la cual incluye desde el método a utilizar, los criterios de inclusión y exclusión de los artículos analizados, las fuentes de información que se tomaron en cuenta y, además, las categorías de análisis utilizadas.

Método

Se realizará una revisión bibliográfica la cual consiste en explorar, describir y comprender las experiencias de las personas con respecto a un fenómeno y describir los elementos que tienen en común sus experiencias vividas.

Se incluyen todos los artículos con un máximo 10 años de antigüedad, es decir, del 2008 al 2018, ya sean en inglés o en español, que incluya dentro de sus temas la utilización de la farmacogenética en tratamientos, polimorfismos del citocromo P450 y datos económicos de su implementación. Se excluyen ciertos artículos más antiguos del 2007 hacia atrás ya que dicha información se cataloga como antigua, y todos aquellos que se salgan de los criterios especificados anteriormente, salvo aquellos artículos con información que se considere de vital importancia para la investigación por realizar.

Fuentes de información

En esta investigación se analizarán tesis, revisiones bibliográficas y artículos científicos que se hayan publicado sobre temas similares al uso de la farmacogenética en los tratamientos, ya sea a nivel nacional e internacional. Se realizará, por medio de la biblioteca nacional BINASS, la biblioteca del Hospital México y la biblioteca de la Universidad de Costa Rica, donde se obtiene el acceso a diferentes bases de datos como PubMed, Scielo y ELSEVIER, todo esto para un total de 16 artículos utilizados.

Tabla 15. Fuentes de información.

Año	Autor	Tema	País	Resumen
2008	Gage, B.; Eby, C.; Johnson, J.; Deych, E.; Rieder, M.; Ridker, P.; et al.	Use of Pharmacogenetic and Clinical Factors to Predict the Therapeutic Dose of Warfarin.	Estados Unidos.	En este estudio, se desarrolló un algoritmo de dosificación de la warfarina combinando tanto los estados del genotipo CYP2C9 y VKORC1 como con los factores clínicos más relevantes. También se llevó a cabo la validación prospectiva del algoritmo en los pacientes que iniciaban la terapia con warfarina.
2012	Stanek, E.; Sanders, C.; Johansen, K.; Khalid, M.; Patel, A.; Verbrugge, R.; et al.	Adoption of Pharmacogenomic Testing by US Physicians: Results of a Nationwide Survey.	Estados Unidos.	Se realizó una encuesta a un grupo de médicos de los Estados Unidos donde se preguntó si ellos consideraban que las variaciones genéticas influían en la respuesta a los fármacos, así como si ellos habían ordenado las pruebas farmacogenéticas en sus pacientes.
2012	Haga, S.; Burke, W.; Ginsburg, G.; Mills, R. y Agans, R.	Primary Care Physicians' Knowledge of and Experience with Pharmacogenetic Testing.	Estados Unidos.	También habla sobre la realización de una encuesta para evaluar la capacitación, familiaridad y actitudes de los médicos hacia las pruebas farmacogenéticas con el fin de identificar las barreras a la captación que pueden abordarse en esta etapa temprana del uso de las pruebas.
2013	Peiró, A.	Utilización de la farmacogenética en la práctica clínica: tratamiento del dolor.	España.	En este artículo, se recopilaron los resultados de múltiples estudios clínicos realizados a pacientes que utilizaban diversos medicamentos para el dolor, a los cuales se les estudió tanto el gen como la variabilidad de este y el efecto

				clínico producido por dicha variación.
2014	Bielinski, S.; Olson, J.; Pathak, J.; Weinshilboum, R.; Wang, L.; Lyke, K.; Ryu, E.; et al.	Preemptive Genotyping for Personalized Medicine: Design of the Right Drug, Right Dose, Right Time – Using Genomic Data to Individualize Treatment Protocol.	Estados Unidos.	El objetivo de este estudio fue el de informar el diseño y la implementación del medicamento correcto, la dosis correcta y el momento adecuado: usando los datos genómicos para individualizar el protocolo de tratamiento que se desarrolló para probar el concepto de que los médicos pueden administrar una terapia guiada por el genoma en el punto de atención utilizando la farmacogenómica de manera preventiva.
2014	Céspedes, C.; Jiménez, G.; Naranjo, M. Barrantes, R. y Llerena, A.	Ethnic background and CYP2D6 genetic polymorphisms in Costa Ricans.	Costa Rica.	El estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia de metabolizadores ultrarrápidos (UM) y metabolizadores pobres (PM) en una población costarricense, así como determinar si existen diferencias en las frecuencias de fenotipo predicho por CYP2D6 entre tres grupos de con diferentes orígenes étnicos.
2015	Alagoz, O.; Durham, D. y Kasirajan, K.	Cost-effectiveness of one-time genetic testing to minimize lifetime adverse drug reactions.	Estados Unidos.	Se evaluó la relación costo-efectividad de las pruebas farmacogenómicas para prevenir las reacciones adversas a medicamentos a lo largo de la vida de un paciente. Además, se desarrolló un modelo de microsimulación para representar los eventos en la vida de cada paciente.

2015	Céspedes, C.	Farmacogenética del CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 en la población costarricense respecto de las centroamericanas y la relación con la ancestría genómica.	España.	Se estudiaron los genes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 en la población costarricense, con respecto a las centroamericanas y la relación con la ancestría genómica.
2016	Céspedes, C.; Rodríguez, F.; Jiménez, G.; Naranjo, M.; Tarazona, E.; Fariñas, H.; et al	Relevance of the ancestry for the variability of the Drug-Metabolizing Enzymes CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms in a multiethnic Costa Rican population	Costa Rica.	El objetivo de este estudio fue describir la diversidad de los polimorfismos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 en las poblaciones de Costa Rica en el contexto de sus ancestros.
2016	Sauver, J.; Bielinski, S.; Olson, J.; Bell, E.; Mc Greeb.; M. Jacobson, D.; et al.	Integrating pharmacogenomics into clinical practice: promise vs reality.	Estados Unidos.	Comenta sobre qué en febrero de 2015, 159 médicos de atención primaria de la Clínica Mayo recibieron encuestas por correo electrónico para comprender sus perspectivas sobre la implementación y el uso de las pruebas farmacogenómicas en su práctica clínica. Las encuestas evaluaron cómo se sentían los médicos sobre la farmacogenómica y si pensaban que las alertas electrónicas recibidas eran útiles.
2016	Plothner, M.; Ribbentrop, D.; Hartman, J. y Frank, M.	Cost-Effectiveness of Pharmacogenomic and Pharmacogenetic Test-Guided Personalized Therapies: A Systematic Review of the Approved Active Substances for	Alemania.	El uso de terapias dirigidas ha aumentado recientemente, las pruebas farmacogenéticas son una herramienta útil para guiar el tratamiento del paciente y probar una respuesta antes de administrar los medicamentos. Por este motivo el objetivo de este estudio fue

		Personalized Medicine in Germany		revisar la relación costo-efectividad (CE) del fármaco guiado por pruebas farmacogenéticas y comparar la aplicación de los medicamentos con y sin pruebas genéticas previas.
2016	Verhoef, T.; Redekop, W.; Langenskiold, S.; Kamali, F.; Wadelius, M. y Burnside, G.; et al	Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided dosing of warfarin in the United Kingdom and Sweden	Inglaterra y Suecia.	El objetivo fue evaluar la relación costo-efectividad de la administración de warfarina guiada por farmacogenética en pacientes con fibrilación auricular (FA) en el Reino Unido y Suecia. Los datos de EU-PACT, un ensayo controlado aleatorizado en pacientes con FA recientemente diagnosticados, se usaron para modelar los costos incrementales por año de vida ajustado por calidad (QALY) obtenidos por la administración de warfarina guiada farmacogenéticamente versus tratamiento estándar durante un horizonte vitalicio.
2016	Hocum, B.; White, J.; Heck, J.; Thirumaran, R.; Moyer, N.; Newman, R.; et al.	Cytochrome P-450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing	Estados Unidos	Se realizó un análisis retrospectivo de datos de más de 20,000 pacientes que fueron remitidos a pruebas farmacogenéticas e investigación de detección de fármacos con YouScript, una herramienta de apoyo a la decisión clínica basada en evidencias que identifica DDI, DGI y DDGI. Este estudio de centró en las interacciones medicamentosas que involucran las vías metabólicas CYP. Específicamente, la frecuencia de

				los fenotipos CYP metabólicos, los medicamentos interactivos más comunes, la gravedad de las interacciones por tipo de interacción y las diferencias en la gravedad de la interacción entre pacientes más jóvenes y mayores.
2017	Borobia, A.; Dapia, I.; Tong, H.; Arias, P.; Muñoz, M.; Tenorio, J.; et al.	Clinical Implementation of Pharmacogenetic Testing in a Hospital of the Spanish National Health System: Strategy and Experience Over 3 Years	España.	Se estableció en el año 2014 una unidad de farmacogenética con la intención de facilitar la integración de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica. Además, se informa sobre la experiencia en la integración de las pruebas farmacogenéticas en el hospital y se presentan los resultados de las solicitudes de consultas farmacogenéticas recibidas en los últimos 3 años.
2017	Elliott, L.; Henderson, J.; Neradilek, M.; Moyer, N.; Ashcraft, K. y Thirumaran, R.	Clinical impact of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool in polypharmacy home health patients: A prospective pilot randomized controlled trial.	Estados Unidos.	En este estudio se evaluó el impacto clínico de los perfiles farmacogenéticos que integran las advertencias de interacción binaria y acumulativa de medicamentos y genes en pacientes con polifarmacia en la salud domiciliaria.
2017	Verbelen, M.; Weale, M. y Lewis, C.	Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: ¿are we there yet?	Inglaterra.	La farmacogenética tiene el potencial de personalizar los tratamientos farmacéuticos. Se han descubierto muchas asociaciones relevantes de genes y medicamentos, pero el tratamiento guiado por farmacogenética debe ser rentable

				<p>y beneficioso desde el punto de vista clínico para incorporarse a la atención médica estándar. Por lo tanto, se revisaron las evaluaciones económicas para las asociaciones enumeradas en la Tabla de biomarcadores farmacogenómicos de la (FDA). Además, se determinó la proporción de evaluaciones que encontraron que el tratamiento guiado por farmacogenética es costo-efectivo o dominante sobre las estrategias alternativas, y se calculó el impacto en esta proporción de eliminación del costo de las pruebas genéticas.</p>
--	--	--	--	---

Categorías de análisis

A continuación, se van a detallar las categorías de análisis utilizadas en la investigación.

Categoría 1. Farmacogenética.

Es el estudio de la respuesta farmacológica del individuo, el cual depende de su fenotipo que corresponde a la expresión del genotipo, o también, el estudio del papel de la herencia en la variación individual de la respuesta farmacológica ya sea en la eficacia de la respuesta terapéutica como en efectos adversos. Aunque generalmente es un término utilizado para referirse al estudio de los genes relacionados al metabolismo de los fármacos, en la actualidad se extiende también a todos los factores involucrados ya sea en su farmacocinética y en su farmacodinámica. (Tello, 2006).

Categoría 2. Variabilidad genética metabólica de la población.

La variabilidad genética se refiere a la diversidad en las frecuencias de los genes y también puede referirse a las diferencias entre individuos o las diferencias entre poblaciones. Las

mutaciones son la causa fundamental de la variabilidad genética, pero mecanismos tales como la reproducción sexual y la deriva genética también contribuyen a ella. (Collins, F, 2016.)

Categoría 3. Personalización de los tratamientos.

Existen diversas definiciones para la personalización de los tratamientos; sin embargo, todas concuerdan en que se trata de la adecuación del tratamiento medicamentoso, a partir de las características individuales de cada paciente al existir una posibilidad de clasificar a los individuos en subpoblaciones, de acuerdo con los requerimientos propios de cada uno, es decir, brindar el tratamiento adecuado, al paciente adecuado y en la dosis adecuada, con respecto a las necesidades personales. (Medrano, A, 2012, p.130)

Categoría 4. Polimorfismos de un solo nucleótido.

Un polimorfismo implica una de dos o más variantes de una secuencia particular de ADN. El tipo más común de polimorfismo implica la variación en un solo par de bases. Los polimorfismos también pueden ser de mucho mayor tamaño implicando largos tramos de ADN. Los llamados polimorfismos de nucleótido sencillo, o SNP (por sus siglas en inglés), están siendo estudiados por los científicos para ver su correlación en el genoma humano con enfermedades, respuesta a los fármacos, y otros fenotipos. (Collins, F, 2016.)

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se discutirán los resultados obtenidos en relación con los objetivos planteados en el capítulo I, los subtítulos harán referencia a cada objetivo y debajo de estos un análisis detallado del mismo.

Ventajas de la utilización de los estudios farmacogenéticos

Se prevé que a medida que se amplíe el rango de medicamentos para los que las pruebas farmacogenéticas estén disponibles, los médicos de atención primaria se convertirán en los usuarios principales de estas pruebas.

Con el fin de evaluar su capacitación, familiaridad y actitudes hacia las pruebas farmacogenéticas e identificar las barreras a la captación que pueden ser abordadas en esta etapa tan temprana del uso de las pruebas, es que tanto Stanek, E, et al como Haga, S, et al en el año 2012, y también Sauver, J, et al en el 2016, realizaron una serie de encuestas a los médicos. Según Stanek, E, et al de las 10 303 encuestas completas realizadas, el 99% creyeron que el perfil genético del paciente influye directamente en la respuesta al tratamiento farmacológico.

Tabla 16. Resultados encuesta sobre conocimiento de los estudios farmacogenéticos

Estudio	Médicos encuestados	Conocimiento previo (formación académica)		Conocimiento adquirido (luego de su salida)		Comodidad con las pruebas	Planean hacerlas en los próximos 6 meses
		Si	No	Si	No		
Stanek, E, et al (2012)	10 303	14.7%	85.3%	23%	77%	10.3%	35%
Haga, S, et al (2012)	597	57.2%	42.8%	30.2%	69.8%	33%	36%
Sauver, J, et al (2016)	159	29%	71%	73%	27%	37%	45%

Promedio	11 059 total	33.6%	66.4%	42%	58%	26.7%	38.7%
----------	--------------	-------	-------	-----	-----	-------	-------

Como se puede observar, una gran cantidad de los médicos encuestados respondieron no tener un conocimiento previo sobre los estudios farmacogenéticos, es decir, durante su formación académica no recibieron ninguna información sobre este tipo de pruebas y no fue sino hasta su llegada a los hospitales donde inició el conocimiento, razón por la cual muchos de ellos aún no se sentían cómodos con la realización de las pruebas.

Sin embargo, se puede notar que con el paso del tiempo ha aumentado tanto el conocimiento, ya sea, previo o adquirido, ya que muchos indican aprenderlo en revistas científicas o inclusive participar de charlas con otros médicos que ya las han realizado, como también su comodidad con las pruebas; además, muchos planean solicitarlas en un período de 6 meses.

Del alto porcentaje de médicos (57%) que indicaron su conocimiento previo sobre los estudios farmacogenéticos, tiene razón debido a que la encuesta fue respondida en su mayoría por médicos internistas los cuales, atribuyen que dicho conocimiento fue obtenido durante su preparación o posgrado y no durante su experiencia como médico.

Según estas encuestas muchos de los médicos indican que la razón por la que no pretendían solicitar las pruebas en un período cercano era debido a que no tenían suficiente información sobre las pruebas y los marcadores genómicos. Otros médicos informaron que la razón principal para no usar estas pruebas fue que no prescribieron medicamentos para los cuales las pruebas estaban disponibles o recomendadas, además de una falta de cobertura del seguro para las pruebas a los pacientes.

La mayoría de los encuestados estuvo de acuerdo en que los estudios farmacogenéticos son o serán pronto una herramienta valiosa para predecir el riesgo de eventos adversos o la probabilidad de efectividad del tratamiento, el 64.5 % respondió estar fuertemente de acuerdo o algo de acuerdo con la realización de las pruebas, a pesar de que solo el 13% de los encuestados se sintió bien informado sobre el papel de los estudios en la toma de decisiones terapéuticas.

Esto da una idea de que, a pesar de la falta de conocimiento o preparación de los médicos sobre dichos estudios, estos representan una gran herramienta para la medicina moderna, ya que a partir de estos se inicia el camino para brindar una medicina personalizada a los pacientes,

convirtiéndose así en una gran ventaja tanto para el médico como para el paciente, ya que se estaría más cerca de alcanzar las concentraciones plasmáticas ideales para un paciente en específico.

De acuerdo con el estudio publicado por Borobia, A, et al en el año 2017, donde se desarrolló una estrategia para la implementación de una unidad de farmacogenética en el Hospital Universitario La Paz, dicho proceso de implementación de la farmacogenética en la práctica clínica el objetivo principal fue evolucionar a partir de la estrategia habitual de genotipado (caso por caso).

En el cual la decisión de realizar una prueba de farmacogenética es individualizada y siempre está vinculada a la prescripción, a una estrategia preventiva en la que la información genética se obtendría al inicio en poblaciones de riesgo (aquellos pacientes que son susceptibles de recibir un fármaco del que podría disponerse la información farmacogenética) y por lo tanto estar disponible en el momento de la prescripción. (Borobia, A, et al, 2017)

Con este fin, se desarrollaron protocolos en colaboración con los servicios clínicos solicitantes que incluyen marcadores farmacogenéticos relevantes para medicamentos utilizados para enfermedades específicas, y, por lo tanto, se adoptó un enfoque entre una estrategia caso por caso y una completa prevención. Finalmente, la estrategia se centra en la idea de la medicina personalizada, en la cual es esencial una interpretación individualizada de los resultados de la farmacogenética. (Borobia, A, et al, 2017)

Entre la implementación de la unidad de farmacogenética en el Hospital Universitario La Paz desde enero de 2014 y hasta diciembre de 2016 (3 años), se recibieron 2.539 solicitudes de pruebas farmacogenéticas de las cuales el 87% fue para el marcador HLAB * 57: 01 y el tratamiento con abacavir y el 13% restante fue para IL28B-PEG-interferón- α para la administración en el Virus de la Hepatitis C (VHC).

Aproximadamente el 6.5% de los pacientes evaluados para HLA-B * 57: 01 mostraron un perfil molecular relacionado con un alto riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir y, por lo tanto, se recomendó un tratamiento farmacológico alternativo. Representando esto otra de las ventajas de la realización de los estudios farmacogenéticos, los cuales ayudan a predecir la posible respuesta del paciente antes de iniciar el tratamiento.

Alrededor del 42.9% de los pacientes evaluados para el IL28B antes de la administración de los regímenes con PEG-interferón-alfa en los pacientes del genotipo 1 del VHC, mostraron una

respuesta al tratamiento relacionada con el perfil molecular. Lo cual genera confianza a los médicos para garantizar tanto la seguridad de los pacientes como también la del tratamiento.

Se encontró que el 32.1% de los pacientes mostraron un perfil molecular que podría estar relacionado con la farmacocinética y la farmacodinámica del fármaco solicitado específicamente. Esto corresponde a otra de las ventajas de los estudios farmacogenéticos, ya que ayudan a conocer si la respuesta del paciente al tratamiento va a estar sujeta propiamente a su metabolismo específico o sino también al fármaco administrado.

Además, de que en el 57.5% de los pacientes, a los cuales se les practicaron los estudios, se les realizó una recomendación clínica para el ajuste de la dosis, lo cual logró evitar que los pacientes sufrieran algún tipo de reacción adversa, asegurándose la seguridad del paciente y el beneficio clínico al recibir el fármaco en la dosis ideal.

A su vez, también la prueba preventiva de TPMT antes de la administración de tioguaninas es la solicitud más común cerca de un 60.7% de las solicitudes. Además, las variantes genéticas en el gen MTHFR también se estudian con alta frecuencia como predictores de toxicidad hepática inducida por metotrexato ya que provocan un 19,8% de toxicidad, lo cual representa otra ventaja para los médicos al conocer si su paciente posee alguno de estos genes, lo que ayudaría a prevenir esta toxicidad hepática y por lo tanto mejorar la calidad de vida de los pacientes que reciben este tratamiento.

Una creciente evidencia con respecto a las asociaciones farmacogenéticas con el voriconazol y la farmacocinética de los agentes inmunosupresores llevó a un aumento en el número de solicitudes de estudios farmacogenéticos, en el último año en el Hospital Universitario La Paz, principalmente para pacientes que necesitan trasplante (2.3% para el voriconazol y 6.7% para el fármaco inmunosupresor).

También se realizaron los estudios farmacogenéticos antes de la administración del acenocumarol (2,7%), fluoropirimidinas (2,8%) y otros fármacos, como los psicotrópicos; sin embargo, los ensayos se realizaron con una frecuencia menor al 6% de las solicitudes de los médicos.

La satisfacción del paciente también fue evaluada en dicho estudio, en aproximadamente el 12% de los pacientes que asistieron a la consulta entre los años 2015-2016. Además, se evaluó la

percepción que tenían los médicos sobre la farmacogenética, sus expectativas sobre la aplicación de la farmacogenética y la utilidad percibida de esta unidad de farmacogenética. Donde los resultados obtenidos fueron 100% positivos.

Lo anterior confirma que los médicos y los pacientes se sintieron cómodos y seguros tanto al solicitar la realización de los estudios como con el resultado de estos y la manera en la que les facilita la labor, ya que se administran las dosis necesarias a los pacientes, y se puede predecir cual será la respuesta del paciente antes de iniciar los tratamientos, logrando de esta manera una atención personalizada, la cual mejorará enormemente la calidad de vida de los pacientes.

El costo global de la actividad para el Servicio Nacional de Salud español (SNS) durante los 3 años fue de 202 140 €, incluidos todos los costos del SNS. Los costos difieren según el nivel de consulta; el costo de un proceso completo, incluida la determinación de farmacogenética y la consulta individual, es de 216 €.

Con fines de comparación, el costo de asistencia de un paciente para la administración de un fármaco intravenoso (es decir, administración de anti-TNF) es de 260 € y para la determinación del nivel de fármaco en plasma es de 106 €. Sin embargo, esta relación costo-beneficio será evaluada más adelante como parte de otro de los objetivos de esta investigación.

Según el estudio realizado por Bielinski, S, et al en el 2014, donde a 1 013 pacientes se les realizaron los estudios farmacogenéticos con el fin de utilizar los datos genómicos para individualizar el protocolo de tratamiento que se desarrolló, esto para probar el concepto de que los prescriptores pueden administrar una terapia guiada por genoma en el punto de atención clínico mediante el uso de datos de farmacogenómica preventiva y un soporte de decisión clínica integrados en la historia clínica del paciente.

Para esto se utilizó un modelo de predicción multivariable para identificar a los pacientes con un alto riesgo de iniciar un tratamiento con estatinas dentro de los 3 años. Ya que los pacientes reclutados para este estudio sufrían de 6 tipos de enfermedades como se ejemplifica en la siguiente tabla.

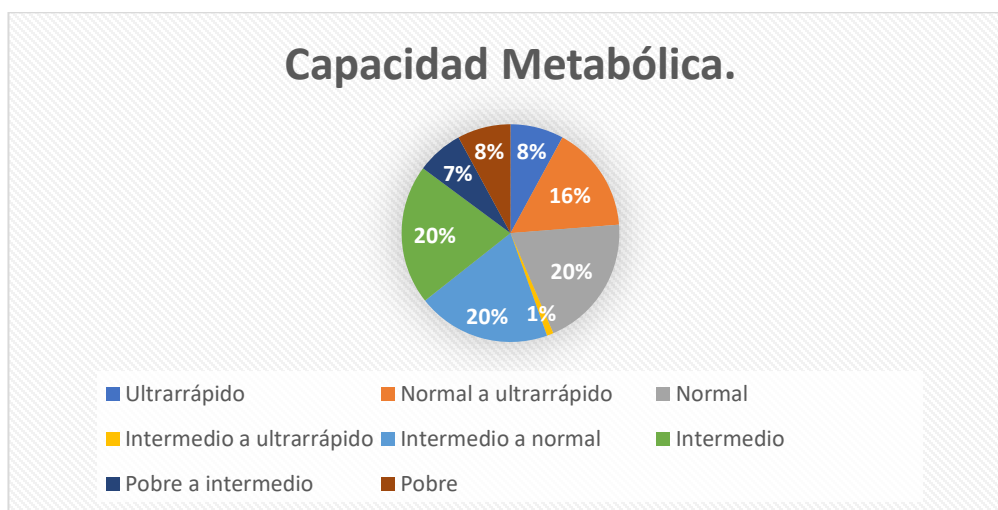
Tabla 17. Porcentaje de pacientes que presentaron alguna o varias enfermedades durante el estudio

Enfermedad	Porcentaje
Dislipidemia	48%
Diabetes	44%
Aterosclerosis periférica	9%
Enfermedad de los órganos productores de sangre	23%
Aterosclerosis coronaria	12%
Hipertensión	41%
Fuente: Bielinski, S, et al, 2014.	

Como se puede observar los pacientes presentaban una o varias enfermedades para las cuales el uso de estatinas es de primera elección para el tratamiento. El modelo se usó para dirigirse a una multitud de estudio con mayor probabilidad de beneficiarse de las pruebas farmacogenéticas preventivas entre los participantes.

A estos pacientes se les evaluó con respecto al CYP2D6 donde se midió la capacidad metabólica que podrían presentar frente al tratamiento con las estatinas para lo cual la siguiente figura muestra los resultados obtenidos.

Figura 17. Gráfico de la capacidad metabólica de los pacientes en el estudio



Como se puede ver en la figura, con la utilización de los estudios farmacogenéticos se logra clasificar a los pacientes de acuerdo con su capacidad metabólica, lo cual representa una ventaja

para los médicos que quieran iniciar el tratamiento con las estatinas en estos pacientes, ya que con esta información se pueden tomar decisiones con respecto a la dosis que se va a administrar.

Como por ejemplo en el caso de los metabolizadores pobres los cuales representaron un 8% del total, lo que corresponde a 77 personas de las sometidas a los estudios, en dichas personas de primera entrada sería ideal no administrar la dosis completa, sino que se debería reducir la dosis de acuerdo con sus necesidades específicas para lograr alcanzar las concentraciones plasmáticas ideales y de esta manera asegurar que el efecto farmacológico deseado sea más fácil de cumplir.

Se han identificado numerosas variantes farmacogenéticas con utilidad clínica demostrada, abriendo el camino para la aplicación de esta información genómica para ayudar a individualizar el uso de drogas para obtener resultados óptimos. Como resultado, la integración rutinaria de los datos genéticos en la toma de decisiones de la terapia con medicamentos tiene el potencial de reducir los costos de atención médica y mejorar los resultados, la seguridad, la satisfacción y la calidad de vida del paciente.

A pesar de que, la FDA ha proporcionado una amplia información sobre farmacogenómica, incluidas las "advertencias de recuadro negro" que vinculan las variantes genéticas con una variación clínicamente importante en la respuesta farmacológica, la implementación e integración de la farmacogenética en la atención clínica aún no se utiliza como se desearía, a pesar de las grandes ventajas que representa en la medicina moderna.

El paradigma clínico actual de ordenar las pruebas farmacogenéticas en el punto de atención primario durante el inicio de un régimen de tratamiento puede ser costoso y con frecuencia conduce a retrasos en la toma de decisiones terapéuticas, lo que contribuye a la falta de aceptación por parte de los prescriptores. Sin embargo, una ventaja clave de este enfoque es que se puede genotipificar con precisión las regiones de utilidad clínica conocida y miles de otras regiones que podrían volverse relevantes en el futuro.

De manera similar, Elliot, L, et al, en el 2017, realizaron un ensayo prospectivo controlado y aleatorizado para medir el impacto clínico de los perfiles farmacogenéticos con una herramienta de apoyo a la decisión clínica en pacientes de salud domiciliarios con polifarmacia lo que puede proporcionar información valiosa sobre el tratamiento con medicamentos recetados, reduciendo tanto la rehospitalización como las visitas a las salas de emergencias.

Los 110 pacientes de este ensayo se asignaron al azar a los estudios farmacogenéticos donde a 57 de ellos el farmacéutico encargado del estudio revisó las interacciones fármaco-fármaco, fármaco-gen y acumulativo de fármacos y / o genes utilizando el YouScript®, la cual corresponde a una página web que contiene información farmacogenética básica que ayuda a proporcionar recomendaciones de terapia farmacológica a los médicos.

El grupo de control lo comprendieron los 53 pacientes restantes los cuales recibieron el tratamiento habitual, incluido el tratamiento farmacológico de medicación que indican las guías terapéuticas; además, se utilizó un recurso de información farmacológica estándar. En la siguiente tabla se observan los datos demográficos de los pacientes incluidos en este ensayo clínico.

Tabla 18. Características demográficas de los pacientes

Datos		Examinados (n=57)		Grupo control (n=53)		Total (n=110)	
		n=	%	n=	%	n=	%
Género	Hombre	25	43.9	17	32.1	42	38.2
	Mujer	32	56.1	36	67.9	68	61.8
Raza	Blanca	57	100	52	98.1	109	99.1
	Negra	0	0	1	1.9	1	0.9
Edad	50-64 años	6	10.5	14	26.4	20	18.2
	65 o más años	51	89.5	39	73.6	90	81.8

Fuente: Elliot, L, et al, 2017.

A estos grupos de pacientes se les evaluó también por la cantidad de eventos que ocurrieron durante los 30 y 60 días posteriores a que se les dio el alta médica, dichos eventos son las rehospitalizaciones y visitas a la sala de emergencias, en la siguiente tabla se muestran los resultados.

Tabla 19. Número de pacientes por número de eventos en el estudio

Eventos	0 eventos	1 evento	2 eventos	3 eventos	4 eventos
Número de rehospitalizaciones (30 días)					
Grupo control	38	10	5	0	0
Examinados	46	9	1	1	0

Número de rehospitalizaciones (60 días)					
Grupo control	31	13	3	6	0
Examinados	41	14	1	1	0
Número de visitas a la sala de emergencia (30 días)					
Grupo control	36	13	4	0	0
Examinados	44	12	1	0	0
Número de visitas a la sala de emergencia (60 días)					
Grupo control	28	18	5	1	1
Examinados	39	14	4	0	0
Fuente: Elliot, L, et al, 2017.					

Como puede observarse, la constante de estos resultados siempre fue que en el grupo de los pacientes que recibieron la atención farmacogenética preventiva existió una menor cantidad tanto de rehospitalizaciones como de visitas a la sala de emergencia, lo que confirma la idea de que es mejor realizar un estudio farmacogenético preventivo antes de iniciar algún tratamiento con los pacientes.

De esta manera al reducir la cantidad de rehospitalizaciones y de visitas a las salas de emergencias, se logra mejorar también la calidad de vida de los pacientes, al evitarles todo lo que representa una situación de estas, y a la vez se mejora el sistema de atención, ya que son menos los pacientes que atender debido a estas causas.

Los pacientes de mayor edad pueden obtener un mayor beneficio de las pruebas farmacogenéticas junto con un YouScript® apropiado, ya que esta población es la que presenta un mayor riesgo de polifarmacia y por lo tanto, de presentar resultados o respuestas adversas a la medicación.

Las pruebas farmacogenéticas de los genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos tienen el potencial de optimizar la prescripción, dosificación y control de la medicación mediante la identificación del estado del fenotipo metabolizador del paciente. Es por esta razón que tanto en este estudio, como en el realizado por Hocum, B, et al en el 2016, se analiza también la variabilidad en la distribución de los fenotipos metabólicos del CYP450 como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 20. Distribución de los fenotipos metabólicos evaluados del citocromo P-450

Fenotipo (metabolizador)	Hocum, B, et al, 2016. (%)	Elliot, L, et al, 2017. (%)
CYP2D6		
Normal	52.8	57.1
Intermedio	37.7	37.5
Pobre	6.8	5.4
Ultrarrápido	2.7	0.0
CYP2C19		
Normal	42.1	35.1
Intermedio	25.8	31.6
Pobre	2.6	1.8
Ultrarrápido	29.5	31.5
CYP2C9		
Normal	67.5	70.2
Intermedio	29.1	26.3
Pobre	3.4	3.5
CYP3A4		
Normal	92.4	89.5
Intermedio	7.6	10.5

La población estudiada por Hocum, B, et al en el 2016 fue de 22 000 pacientes, y es aquí donde toma importancia realmente la clasificación de los pacientes según su fenotipo metabolizador ya que se observan que porcentajes significativos de la población poseen diferencias, lo que representaría un riesgo para los pacientes si se les administrase fármacos que sean metabolizados por estas familias de citocromos.

Como por ejemplo con la familia CYP2C19, en la cual un 29.5% es metabolizador ultrarrápido dicho porcentaje equivale a 6 500 personas aproximadamente, cantidad realmente alarmante si la trasladamos a nuestro país, ya que existe también un importante componente étnico proveniente de los Estados Unidos, lo cual podría indicar que mucha de población nacional podría presentar uno o varios de estos fenotipos para las diversas familias del citocromo P-450.

La gran ventaja de la realización de estos estudios farmacogenéticos es que ayudan a medir la cantidad de fármaco que se metaboliza en los pacientes de acuerdo con su fenotipo

metabolizador, lo cual resulta beneficioso ya que esto podría dar una idea de que acciones se deberían tomar de acuerdo con cada caso, ya sea que el paciente fuese metabolizador rápido o metabolizador lento.

Un ejemplo más claro de esto lo da Black, E, et al, en el año 2014, donde estudió diversos biomarcadores con respecto a un fármaco administrado, tal y como se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla 21. Efectos y consideraciones sobre el fenotipo metabólico de los pacientes

Biomarcador	Fenotipo (Metabolizador)	Fármaco	Efecto y consideración
CYP2D6	Pobre	Atomoxetina	El Área bajo la curva (AUC) aumentó hasta un 900% en comparación con los metabolizadores normales. El prospecto del producto especifica un régimen de dosificación más conservador para este fenotipo.
		Metoprolol	Las concentraciones plasmáticas aumentaron hasta un 390% y la frecuencia cardíaca y la presión arterial disminuyeron significativamente en comparación con otros fenotipos.
	Ultrarrápido	Nortriptilina	El AUC disminuyó en un 35% en pacientes con tres alelos activos y en un 80% en pacientes con 13 alelos activos en comparación con los metabolizadores normales. Se ha recomendado un aumento de la dosis de hasta un 150%.
CYP2C9	Pobre	Celecoxib	El AUC aumentó hasta un 600% en comparación con los metabolizadores normales. El prospecto del producto recomienda una dosis de mantenimiento disminuida del 50%
CYP2C19	Pobre	Clopidogrel	El AUC del metabolito activo disminuyó un 65% en comparación con metabolizadores normales. Un metaanálisis mostró un aumento del 55% en eventos cardiovasculares, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en individuos con este fenotipo en comparación con metabolizadores normales sometidos a intervención coronaria

			percutánea, usando un inhibidor de plaquetas alternativo
		Escitalopram	El AUC aumentó un 107% en comparación con los metabolizadores normales. El prospecto del producto recomienda una dosis diaria máxima de 20 mg en personas con este fenotipo
	Ultrarrápido	Omeprazol	El AUC disminuyó un 52% en comparación con los metabolizadores normales. Se ha recomendado administrar una dosis de hasta un 300%
UGT1A1	Pobre	Ezetimibe	El AUC aumentó un 177% en comparación con los metabolizadores normales.
UGT2B15	Pobre	Lorazepam	El AUC aumentó un 72% en comparación con los metabolizadores normales.

Este tipo de información es de gran importancia ya que muestra inmediatamente que acciones llevar a cabo en caso de que se presente algún paciente que cumpla con estos antecedentes, por el ejemplo, si se analiza el caso del Celecoxib un medicamento que es utilizado por lo menos 2 veces al día por un período de 3 a 5 días, al final del tratamiento las concentraciones plasmáticas obtenidas de este fármaco van a ser muy importantes y las cuales podrían generar reacciones adversas significativas.

De igual manera si se toma el caso del clopidogrel donde el metabolito activo disminuye su concentración plasmática, no se cumplirá el efecto terapéutico deseado y por lo tanto se pone en riesgo la vida del paciente al administrarle un fármaco que no le genera ningún beneficio, lo cual se traduce también en un posible abandono del tratamiento al sentirse que no hay mejoría con el fármaco.

Si de la misma forma el omeprazol es administrado en un paciente, el cual es metabolizador ultrarrápido para el gen encargado de su metabolismo el paciente no va a experimentar ningún beneficio clínico ya que sus concentraciones plasmáticas se mantendrían siempre por debajo de la concentración mínima efectiva, ocasionando posiblemente que se alargue por mayor tiempo la duración del tratamiento, mismo que podría reducirse si se administrasen las dosis ideales del fármaco.

Para el año 2008, Gage et al, idearon un algoritmo de dosificación de warfarina combinando el estado del genotipo CYP2C9 y VKORC1 con factores clínicos relevantes, utilizando la información farmacogenética, ya que el inicio de esta terapia por lo general se da usando una dosificación de prueba y error.

Dicho algoritmo fue probado en más de 1000 pacientes, e incluye información como el área basal superficial del paciente, su raza, el objetivo de la tasa internacional normalizada a la que se desea llegar con el tratamiento, si el paciente también utiliza la amiodarona y si la warfarina se la recomiendan debido a una Trombosis Venosa Profunda (TVP) o por una Embolia Pulmonar (EP).

$$e^{(0.613+(0.425 \times ABS) - (0.0075 \times edad) +(0.156 \times raza)+(0.216 \times TIN\ objetivo) - (0.257 \times amiodarona) + (0.108 \times fumador)+0.0784 \times \frac{TVP}{EP})} =$$

Este algoritmo clínico sin factores genéticos explica el 21.5% de la variabilidad. La dosis clínica óptima de warfarina (mg / día) fue: donde “e” es la función exponencial; ABS está en m²; la raza es 1 si es afroamericana (0 de lo contrario); el INR objetivo es el INR deseado (por ejemplo, 2,5); amiodarona es 1 si el paciente toma ese medicamento (y 0 de lo contrario); y TVP / EP es 1 si la indicación de warfarina es trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP). La precisión del modelo farmacogenético derivado dependía de la raza: fue del 57% en 838 participantes caucásicos y del 31% en 153 pacientes afroamericanos.

Por varias razones, la warfarina es el fármaco ideal para probar la hipótesis de que la farmacogenética puede reducir la toxicidad del fármaco, ya que este se receta comúnmente, tiene una relación terapéutica / tóxica muy estrecha y se ve afectada por polimorfismos genéticos comunes. Utilizando solo factores clínicos, se puede explicar el 17-21% de la variabilidad en la dosis terapéutica de warfarina, similar a otros algoritmos clínicos. Sin embargo, al incluir los genotipos CYP2C9 y VKORC1, se puede explicar cerca del 53-54% de esta variabilidad.

Una fortaleza importante de este estudio es que se logró validar prospectivamente el tratamiento con warfarina basado en la farmacogenética, lo que demuestra su viabilidad y seguridad. En el futuro, otras variantes genéticas podrían agregarse con el fin de fortalecer el poder predictivo de la terapia farmacogenética con warfarina.

Durante este estudio, el factor más importante para predecir la dosis de warfarina fue el VKORC1 3673G> A. Este polimorfismo altera un sitio de unión del factor de transcripción

VKORC1 y los haplotipos asociados con el alelo A dan como resultado una menor expresión de ARNm de VKORC1 en el hígado humano. Este cambio en la expresión génica probablemente reduce la concentración de epóxido reductasa de vitamina K en el estado estacionario, la tasa limitante de la enzima en el ciclo de la vitamina K.

El efecto clínico fue que los individuos con este alelo eran más susceptibles a la inhibición por la warfarina, lo que resultaba en una disminución del 28% en la dosis terapéutica de warfarina por alelo. Debido a esta disminución y la prevalencia del VKORC1 3673G> A, este SNP fue el predictor más importante de la dosis en el momento del inicio de la warfarina. Además, se confirmó que este SNP está presente con una frecuencia baja en pacientes afroamericanos y una frecuencia intermedia en pacientes caucásicos.

El genotipado de este único SNP VKORC1 informativo debería simplificar las pruebas genéticas clínicas y la implementación de la terapia farmacogenética, ya que cada alelo CYP2C9 *2 y CYP2C9 *3 predijo 19 y 33% de reducciones (respectivamente) en la dosis terapéutica de la warfarina. Estos alelos se correlacionan con un aclaramiento más lento del enantiómero de S-warfarina, con una semivida más prolongada del fármaco y un retraso hasta la dosificación estable.

Este estudio demostró la viabilidad del tratamiento con warfarina y la información farmacogenética, además, respalda la necesidad de un ensayo de control aleatorizado multicéntrico que cuantifique su efecto en los resultados de laboratorio y resultados clínicos.

Varias compañías farmacéuticas han desarrollado plataformas de genotipado para facilitar la dosificación farmacogenética, y al menos dos han recibido la aprobación por parte de la FDA, una de ellas es la página web de www.WarfarinDosing.org, la cual permite calcular la dosis inicial de warfarina para un paciente si se conoce el alelo que posee. De igual manera la FDA también ha cambiado el etiquetado de la warfarina para promover el uso de dosis iniciales más bajas en pacientes que tienen el alelo VKORC1 3673G> A, CYP2C9 *2 o CYP2C9 *3.

De esta manera, se logra resumir la gran cantidad de ventajas que poseen los estudios farmacogenéticos en la medicina moderna, ya se estaría implementando un tipo de medicina personalizada, ahora si se lograra aplicar estas pruebas a toda la población nacional representaría un costo importante para nuestro sistema de salud y podría pensarse en un gasto innecesario.

Sin embargo, si fuesen dirigidas a personas que utilizan medicamentos de margen terapéutico muy estrecho o que por lo avanzado de su enfermedad necesita de dosis más precisas, se estaría realzando su estado general y por lo tanto recibiría los fármacos en la cantidad que lo necesita y de acuerdo con la capacidad del organismo para que haga su efecto farmacológico, lo que llevaría a una mejora en su calidad de vida, que es lo que realmente se busca al administrarle un tratamiento a los pacientes.

Variables genéticas en el metabolismo de la población costarricense (CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9)

Las diferencias de las familias del citocromo P-450 ya han sido demostradas dentro de las poblaciones latinoamericanas por el Consorcio CEIBAFP de la Red Iberoamericana de Farmacogenética. Sin embargo, dentro de la población de Costa Rica, no se había realizado hasta el momento ninguna investigación sobre este tema, a pesar de que nuestra población tiene una descendencia de múltiples etnias que representa una condición interesante.

Por lo tanto, el estudio realizado por Céspedes, et al, en el 2014 tuvo como principal objetivo determinar la frecuencia de metabolizadores ultrarrápidos (UM) y metabolizadores pobres (PM) en una población costarricense, así como determinar si existen diferencias en las frecuencias del fenotipo predicho por CYP2D6 entre tres grupos costarricenses con diferentes orígenes étnicos. Dichos resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 22. Frecuencias alélicas y de fenotipos del genotipo CYP2D6 en poblaciones costarricenses

Alelo CYP2D6	Costa Rica (total)	Mestizo (n=)	Amerindio (n=)	Afrocaribeño (n=)
wt	370	134	199	37
*2	115	50	59	6
*3	5	4	0	1
*4	122	29	89	4
*5	32	9	19	4
*6	2	2	0	0
*10	7	3	1	3
*17	31	6	7	18
*29	17	4	2	11
*35	5	1	3	1

*41	26	17	8	1
Genes activos	Porcentaje de la población (%)			
0	6	1.4	10.2	2
0.5	5.2	7.2	3	8.2
1	27	23	31.5	16.3
1.5	11.4	12.9	6.1	32.7
2	43.9	45.3	45.7	32.7
>2	6.5	10.1	3.6	8.2
Fuente: Céspedes, C, et al, 2014.				

Como se explicó anteriormente en el marco referencial, los alelos que presentan una función nula del CYP2D6 son el *3, *4, *5 y *6, por lo tanto estas personas se pueden clasificar como metabolizadores pobres, debido a que las enzimas encargadas del metabolismo no tienen acción alguna, es interesante notar que de 122 personas estudiadas para el alelo *4, el 73% de ellas, es decir, 89 personas son de origen amerindio y solamente 4 afrocaribeñas, por lo que la diferencia respecto a este alelo es bastante significativa.

De manera similar, los alelos que presentan una función reducida de su actividad enzimática son el *10, *17 y *41, por lo que estos podrían ser metabolizadores intermedios, debido a que no cumplen en un 100% la actividad necesaria, como podemos observar lo que pasa con el alelo *17 donde su mayor número se encuentra en la población afrocaribeña y menor número en la población mestiza. De forma diferente sucede con el alelo *41 donde su mayor número lo tiene la población mestiza y menor cantidad la población afrocaribeña.

De acuerdo a lo explicado en el marco referencial para considerarse metabolizador pobre no debe tener ningún gen activo para la enzima, mientras que para ser metabolizador ultrarrápido debería tener más de 2 genes activos para la enzima. Por lo tanto, con los anteriores resultados se puede observar que la frecuencia total de la población costarricense de PM y UM fue del 6% y 6,5%, respectivamente.

Como se esperaba, el porcentaje de UM en la población mestiza (10.1%) fue más alto que en la población amerindia (3.6%). Sin embargo, la frecuencia de individuos clasificados como PM (genes activos cero) fue mayor en los amerindios (10.2%) que en la población mestiza (1.4%). La

alta frecuencia de metabolizadores pobres en el grupo amerindio puede explicarse principalmente por la presencia del alelo nulo CYP2D6 * 4 en esta población que como ya se discutió fue la que tuvo una mayor cantidad en comparación con los otros 2 grupos étnicos estudiados.

La población mestiza mostró una mayor diversidad con respecto a los genotipos en comparación con las otras poblaciones de Costa Rica estudiadas. En los tres grupos, los genotipos CYP2D6 encontrados con mayor frecuencia pertenecían a la clasificación de dos genes activos, es decir, cerca de poder clasificarse como metabolizadores ultrarrápidos.

De la misma manera en que se estudiaron estas poblaciones en el 2014, se volvieron a estudiar para el año 2015 solamente que se analizó el CYP2C19 en el cual Céspedes, C, encontró las siguientes frecuencias alélicas, las cuales se explican en la siguiente tabla.

Tabla 23. Frecuencias alélicas y de fenotipos del genotipo CYP2C19 en poblaciones costarricenses.

Alelo CYP2C19	Mestizo (%)	Amerindio (%)	Afrocaribeño (%)
Costa Rica (total)	141	96	46
wt	81.9	91.7	58.7
*2	7.1	5.7	19.6
*4	0.7	0	0
*17	10.3	2.6	21.7
Metabolizadores Ultrarrápidos			
Porcentaje (%)	17.7	5.2	32.6
Fuente: Céspedes, C, 2015.			

Si se analiza de la misma manera estos resultados debe recordarse que los alelos *2 y *4 corresponden a los alelos no funcionales de las enzimas encargadas del metabolismo de los fármacos y por lo tanto se puede observar que el alelo *2 tiene una mayor proporción en la población afrocaribeña por lo tanto estas personas tendrán una capacidad metabólica menor para los fármacos sustrato de este CYP.

Ahora bien, para el alelo *4 se puede destacar que solamente tuvo presencia en la población mestiza; sin embargo, la tuvo en muy baja cantidad por lo que podría casi deducirse que no presentaría ninguna consecuencia para las personas que lo posean. Un dato interesante es el alelo wt el cual se encuentra presente en la mayoría de las personas, pero de una manera superior en la

población amerindia, ya que se encuentra cerca del 100% de la población, caso contrario a la población afrocaribeña en la cual ni siquiera se alcanza el 60%.

Algo de mayor importancia se encuentra con el alelo *17 el cual por naturaleza posee una actividad enzimática alta, ya que se considera un alelo metabolizador ultrarrápido, el cual como se puede notar, esta presente en las tres poblaciones estudiadas, siendo mayor en la población mestiza y afrocaribeña, pero aún mayor en esta última población ya que abarcó casi un tercio de la población (15 de 46 individuos), por lo que habría que tener especial cuidado con estas poblaciones al momento de indicar un tratamiento.

Además, no se detectó la presencia de los alelos *3 y *5 en ninguna de las poblaciones estudiadas y para el alelo *4 solamente se encontró en 2 personas de la población mestiza, esto no indica que dichos alelos no existan en esta población, solamente no se encontraron en las personas que fueron estudiadas. Como sucedió también con las personas metabolizadoras pobres, las cuales no se encontraron en tal cantidad que su reporte fuese significativo.

Para finalizar en el año 2016, Céspedes, C, et al, estudiaron el CYP2C9 y las mismas poblaciones costarricenses para lo cual obtuvieron los siguientes resultados.

Tabla 24. Frecuencias alélicas y de fenotipos del genotipo CYP2C9 en poblaciones costarricenses

Alelo	Mestizo (%)	Amerindio (%)	Afrocaribeño (%)
Costa Rica (total)	137	194	45
wt	88.7	95.1	95.6
*2	7.7	2.8	1.1
*3	3.6	2.1	3.3
Metabolizadores Pobres			
Porcentaje (%)	0.7	0	0
Fuente: Céspedes, C, et al, 2016.			

En este caso los alelos *2 y *3 son alelos de función reducida para este CYP, a pesar de que se encuentran en una proporción muy pequeña comparado con los antes vistos, estos si podrían ejercer un efecto retrasado del metabolismo de los fármacos a los pacientes que los presenten, también es importante destacar que estos alelos se encuentran en mayor cantidad para la población mestiza por lo que habría que tenerlo en cuenta al momento de indicar un tratamiento.

La variante alélica *6 no se encontró en ninguna de estas poblaciones, pero de igual manera se repite que, aunque no estuviera presente en este estudio no es razón para pensarse que dicha variante no exista o no pueda ejercer un efecto sobre la enzima.

Igual de interesante resulta el observar que en este caso no se detectaron metabolizadores ultrarrápidos en ninguna de las poblaciones de estudio, lo que podría llevar a pensar tal vez de manera errónea que no existan; sin embargo, la cantidad de personas estudiadas fue muy poca por lo que dar una conclusión de tal magnitud no sería representativo para esta investigación.

De la misma forma se observa que el porcentaje de personas metabolizadoras pobres solo fue encontrado en la población mestiza, no obstante, se encuentra en una muy baja proporción al no llegar siquiera al 1% de la población en estudio por lo que de igual manera podría llevar al error si se piensa en que esta condición no se existe o existe en una manera no tan significativa.

Es importante conocer la clasificación de estas variables genéticas del metabolismo de la población para que con ellas se pueda dar un uso más científico y responsable, ya que al conocerlas se logra entrar a un mundo totalmente nuevo como lo es la medicina personalizada lo que ayudaría a los profesionales en salud a tratar a los pacientes como lo que son sujetos y no como se realiza actualmente donde se tratan por enfermedad siendo todos parte de un mismo grupo.

Por estas razones es que, si lograrse unir esta clasificación junto con las ventajas de los estudios farmacogenéticos ya expuestas en este capítulo, se lograría mejorar de manera considerable la forma en la que se práctica la medicina en Costa Rica actualmente.

Ahora se ha de analizar un tema que podría representar un obstáculo a los estudios farmacogenéticos, pero que si se realiza de manera ordenada y enfocada de la manera correcta se convertirá en otra gran ventaja.

Relación costo-beneficio de los estudios farmacogenéticos

El estudio realizado por Alagoz, O.; Durham, D. y Kasijaran, K en el 2015 estimó que hubo más de 4,5 millones de visitas anuales a los centros hospitalarios relacionadas con las RAM entre 2005 y 2007. Además, usando diversas estimaciones de parámetros, se predijo que habría un total de 1 036 078 visitas a las salas de emergencias para el año 2014. En términos de costos, se estimó que el costo promedio de cada visita relacionada con RAM aumenta con la edad cerca de \$ 2 600 para los mayores de 40 años y \$ 3 750 para los mayores de 84 años.

Para dicho análisis se realizó el estudio de un caso base el cual consistía en un paciente de 40 años para el cual el ICER (razón costo-efectiva incremental, por sus siglas en inglés) de pruebas genéticas versus ninguna prueba es de \$ 43 165 por año de vida (LY) y \$ 53 680 por año ajustado a calidad de vida (QALY).

Por cada 1000 pacientes de 40 años sometidos a las pruebas genéticas, se previeron 95 visitas ED/OC (sala de emergencias/paciente ambulatorio) relacionadas con RAM, 6 hospitalizaciones relacionadas con RAM y 3 muertes relacionadas se evitarían mediante las pruebas genéticas a lo largo de la vida.

Como se presenta en la siguiente tabla, el ICER aumenta por edad. Por ejemplo, para las personas de 65 años, el ICER se eleva a \$ 61 465 por QALY.

Tabla 25. Resultados para el caso base

Grupo de edad objetivo (años)	Costo total descontado esperado por persona (sin pruebas)	Costo total descontado esperado por persona (prueba)	Relación costo-efectividad de las pruebas genéticas para este grupo objetivo (por LY)	Relación costo-efectividad de las pruebas genéticas para este grupo objetivo (por QALY)
40	\$ 987	\$ 1 930	\$ 43 165	\$ 53 680
50	\$ 1 068	\$ 1 998	\$ 42 830	\$ 54 335
65	\$ 1 231	\$ 2 134	\$ 46 892	\$ 61 465
70	\$ 1 247	\$ 2 147	\$ 54 684	\$ 72 651
75	\$ 1 230	\$ 2 132	\$ 61 440	\$ 82 632

Fuente: Alagoz, O.; Durham, D. y Kasijaran, K. 2015.

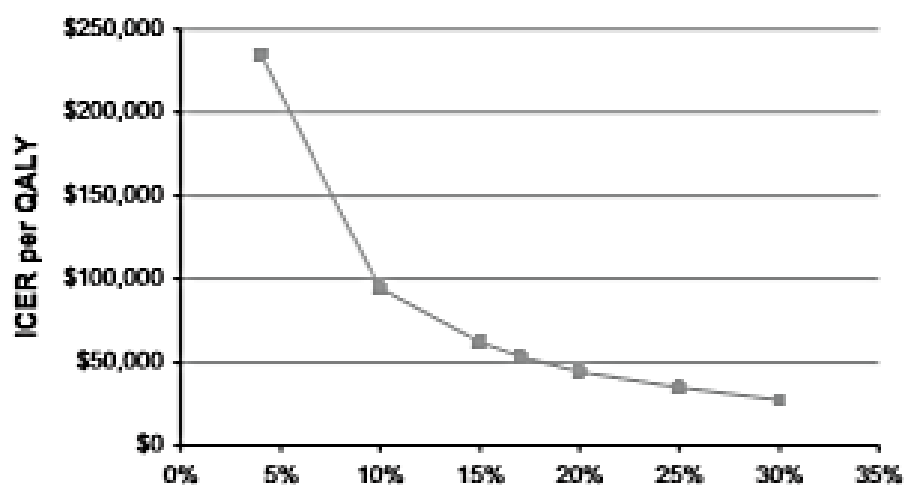
Como puede verse el ICER aumenta significativamente con la edad ya que hay diferencias desde \$ 243 en relación con las personas de 40 años y las de 75 a las cuales no se les realizan las pruebas, ahora bien según los autores para que sean rentables los estudios, estos deben tener un valor por debajo de los \$ 2 000 y representar un gasto total por QALY inferior a los \$ 100 000.

Según la tabla y en comparación con lo que dictan los autores en este caso los estudios sobrepasan ligeramente el valor ideal de las pruebas, sin embargo estos se encuentran más de

\$17000 por debajo, es decir, que las pruebas para estos casos resumidos en la tabla anterior serían sumamente rentables para ser realizadas en los pacientes.

De esta manera al lograr aumentar la calidad de vida de los pacientes por cada año de vida con la realización de las pruebas farmacogenéticas, se estaría disminuyendo en gran cantidad el número de reacciones adversas a los medicamentos lo cual contribuiría a una disminución del gasto hospitalario en cubrir este tipo de atenciones tal y como se muestra en la siguiente figura.

Figura 18. Tasa de reducción en las RAM debido a los estudios farmacogenéticos



Se puede observar una marcada disminución del gasto realizado por el centro médico en cubrir las atenciones hospitalarias debidas a las RAM con la implementación de los estudios farmacogenéticos, debido a que se aumentó la tasa de realización de las pruebas pasando del 5% al 30% de pacientes, lo que representó pasar de un gasto cercano a los \$ 250 000 a menos de \$ 50 000 en atenciones, lo cual indica una vez más la enorme rentabilidad que tiene los estudios sumado a los grandes beneficios que le aporta tanto al paciente como al centro médico.

Por ejemplo, se informó de que el tratamiento de pacientes psiquiátricos que se clasificaron como metabolizadores ultrarrápidos o pobres de CYP2D6 cuesta un promedio de \$ 4 000 a \$ 6 000 más por año que el tratamiento de pacientes que fueron metabolizadores normales, cuando estos pacientes recibieron medicamentos metabolizados por la enzima CYP2D6. Esto se tradujo en un estimado de \$ 112 000 a \$ 168 000 por año en gastos adicionales de atención médica en este hospital psiquiátrico directamente relacionado con este polimorfismo de gen único.

En el estudio realizado por Verhoef, T. et al en el año 2016 donde evalúa la relación costo-beneficio de los estudios farmacogenéticos en los pacientes que utilizan warfarina por primera vez se analiza la cantidad de eventos hemorrágicos (EH) o tromboembolismos (TE) que suceden en la población inglesa y la población sueca y cómo disminuye esta cantidad con la realización de las pruebas y como esto tiene impacto en el beneficio económico. Lo anterior se resume en la siguiente tabla.

Tabla 26. Incidencia del primer año de eventos clínicos por 100 pacientes

País	Estrategia	Incidencia del primer año por 100 pacientes		Resultados		
		EH	TE	Costos descontados (costos no descontados)	QALY con descuento (QALY sin descuento)	ICER sin descuento (Descuento ICER)
Inglaterra	Terapia estándar	2.108	3.424	£ 8 614 (£ 11 437)	7.9141 (10.5220)	£ 6 702 (£ 5 223)
	Farmacogenética	1.930	3.383	£8 640 (£ 11 464)	7.9180 (10.5272)	
	Riesgo / costo de por vida	-18%	-4%	£ 26 (£ 27)	0.0039	
Suecia	Terapia estándar	1.782	3.256	£ 8 495 (£ 10 488)	7.5321 (9.3908)	£ 24 319 (£ 19 446)
	Farmacogenética	1.766	3.212	£ 8 475 (£ 10 525)	7.5336 (9.3927)	
	Riesgo	-2%	-4%	£ 36 (£ 37)	0.0015 (0.0019)	

Fuente: Verhoef, T. et al, 2016.

La farmacogenética disminuyó el riesgo de eventos hemorrágicos en un 18% en Inglaterra y en un 2% en Suecia. El riesgo de eventos tromboembólicos disminuyó en un 4% en ambos países. En Inglaterra, el genotipado aumentó los costos de por vida en £ 26 y QALYs en 0.0039 (equivalente a 1.4 días de plena salud), lo que resulta en una razón costo-efectividad incremental (ICER) de £6702 por QALY ganado. En Suecia, los costos incrementales y los QALY fueron de £

36 y 0.0015 (0.5 días en estado de salud completo), respectivamente, con un ICER de £ 24 319 por QALY ganado.

El análisis muestra que la dosificación guiada por farmacogenética de warfarina puede ser rentable en el tratamiento de los pacientes tanto en Inglaterra como en Suecia. A pesar del costo elevado que representarían los estudios, los resultados son importantes al notar que el costo del tratamiento total para el paciente con un aproximado de gastos en cubrir los efectos secundarios ronda los £ 6 700.

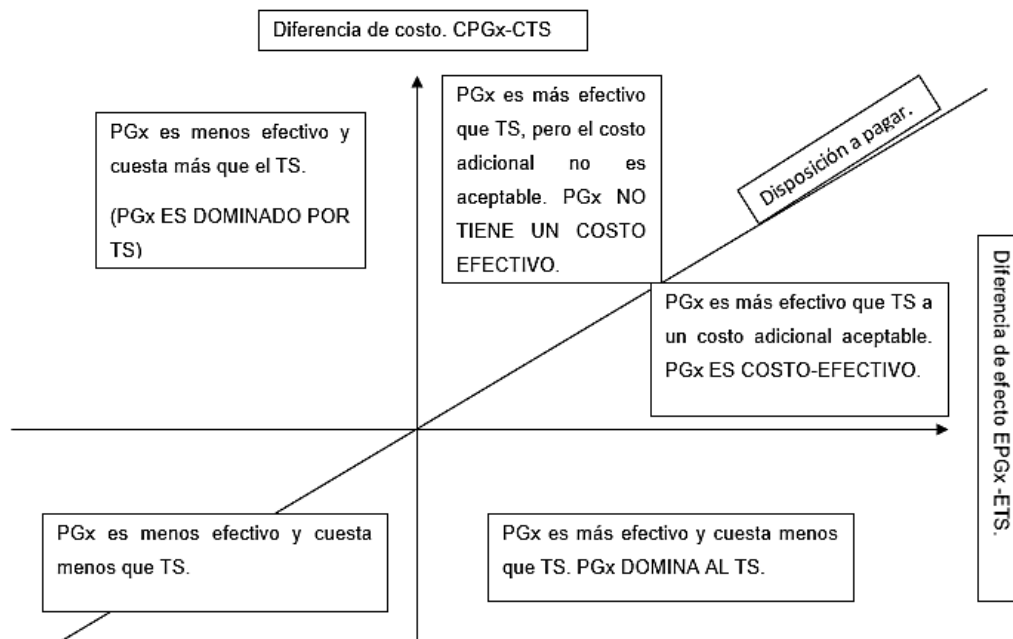
Pero, al realizar los estudios y calcularse la disminución del riesgo de los diversos eventos posibles y el costo de estos, el costo total del tratamiento disminuiría en casi £ 1 500 ya que el costo final es de £ 5 223, lo cual beneficiaría tanto al paciente como al centro médico, ya que esto le reduce los gastos y a la vez mejora el servicio y la calidad de vida del paciente.

La relación costo-efectividad incremental (ICER) resume la diferencia en costos y resultados de salud entre una estrategia guiada por farmacogenética (PGx) y el tratamiento estándar (TS) es por esta razón que es importante el saber cómo calcularla y por esto que Verbelen, M.; Weale, M. y Lewis, C, en el año 2017 en su estudio explican la manera más sencilla de calcularla y a la vez de como interpretarla con la siguiente fórmula:

$$ICER: \frac{Costo PGx - Costo TS}{Efecto PGx - Efecto TS} =$$

Si el tratamiento PGx reduce los costos y logra un mejor resultado que el TS, luego la estrategia PGx dominará el TS. Por el contrario, si la opción PGx cuesta más pero es menos efectiva que la TS, entonces el tratamiento PGx está dominado por el TS (Figura 19). De esta manera es que los autores realizan la siguiente figura con el fin de encontrar una mejor forma de interpretar los resultados de los ICERs que se calculan:

Figura 19. Plano de la costo-efectividad de los estudios farmacogenéticos.



Cuando un tratamiento tiene un costo mayor pero también es más efectivo que el otro, el ICER se compara con un umbral de disposición a pagar para determinar la relación costo-efectividad.

Generalmente, los ICER de hasta £ 20 000 - £ 30 000 por QALY (\$ 30 000 - \$ 50 000 por AVAC) se consideran rentables. Como los costos, los resultados de salud y los umbrales de disposición a pagar difieren según los países, o pueden diferir según los supuestos y las perspectivas adoptadas, los estudios económicos que evalúan la misma prueba PGx pueden llegar a conclusiones diferentes como se ha encontrado a lo largo de esta revisión.

El costo de las pruebas genéticas citadas por los estudios revisados en esta investigación osciló entre \$ 33 y \$ 710 con un valor promedio de \$ 175. El precio de las pruebas genéticas disminuyó ligeramente a lo largo del tiempo (no estadísticamente significativo) y esta tendencia fue más pronunciada desde el 2009. Los precios fueron, en promedio, más altos en los Estados Unidos y Canadá que en otras regiones del mundo.

Donde se nota una gran variabilidad en los precios de las pruebas para el mismo medicamento. Por ejemplo, el precio más bajo cotizado para warfarina fue de \$ 36 en un estudio del Reino Unido en el 2014, mientras que \$ 657 y \$ 600 se usaron en un estudio canadiense del

2009 y 2013, respectivamente. Los precios de las pruebas para el clopidogrel también variaron considerablemente: de \$ 45 en estudio australiano del 2013 a \$ 543 del estudio de en EE. UU. Del mismo año.

Dada la disminución de los costos de las pruebas genéticas y su creciente disponibilidad, se podría mirar hacia un futuro posible donde la información de genotipo podría estar disponible, a un costo insignificante, para todos los pacientes como parte de su historial médico.

Finalmente en la evaluación costo-efectiva realizada por Plothner, M.; Ribbentrop, D.; Hartman, J. y Frank, M. en el año 2016 donde evaluaron los costos de las terapias de ciertas patologías específicas como en VIH/SIDA, epilepsia, trastornos intestinales inflamatorios, artritis reumatoide, fibrosis pulmonar idiopática, trastornos autoinmunes, además de diferentes tipos de cáncer y su evolución.

Para lo cual los resultados que arroja dicha evaluación son concluyentes en cuanto al tema de efectividad donde a pesar de los costos que representa el tratamiento de cada uno de ellos, en todos los casos evaluados, la realización de las pruebas farmacogenéticas para brindar un tratamiento guiado por el genotipo de los pacientes siempre fue más efectivo que sin la realización de estas.

Debido a que la administración de una dosis de fármaco basada en el resultado de las pruebas farmacogenéticas es más efectiva y menos costosa que la administración de una dosis estándar del mismo fármaco sin realizar las pruebas previas.

Ahora bien es importante conocer asimismo qué se debe hacer cuando se obtiene la información de las pruebas farmacogenéticas, es por esta razón que tanto la FDA como la PHARMGKB en sus respectivas páginas web ofrecen guías de tratamiento enfocadas en la utilización de la farmacogenética e indican de qué forma proceder ante determinado alelo de las enzimas metabolizadoras.

Debido a esto es que se destacarán aquellos medicamentos que sean metabolizados por alguna de las enzimas de mayor importancia en la sociedad costarricense, esto con el fin de resaltar que la información está disponible para que sea utilizada en los centros médicos de nuestro país.

Medicamentos para los que existen guías oficiales de tratamiento en farmacogenética

Para la discusión de este cuarto y último objetivo específico es importante recalcar que solamente se hará mención de aquellos fármacos que son metabolizados por las enzimas que tienen mayor trabajo en el metabolismo de los fármacos en la sociedad costarricense, basados en el análisis del segundo objetivo y a la vez solamente se mencionará el medicamento y la enzima que actúa sobre él, ya que entrar en el tema de cada una de las guías de tratamiento que existen para estos, se saldría del objetivo real de la investigación.

Como se mencionó las páginas web de la FDA y de la PHARMGKB ofrecen la información sobre los alelos de las enzimas y la manera en la que se debe actuar ante tales eventos, de igual manera es evidente que la acción por realizar va a depender precisamente del estado general del paciente y de los medicamentos que utilice, por lo que será disposición del médico qué rumbo tomará el tratamiento; sin embargo, esta información es importante para tomar dicha decisión.

En la siguiente tabla se resumen los fármacos y las enzimas para las cuales existe información farmacogenética como guía de tratamiento, es importante destacar que esta información es recolectada por el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC), la Asociación Real Holandesa para el Avance de la Farmacia, la Red Canadiense de Farmacogenómica para la Seguridad de Medicamentos (CPNDS) y otras sociedades profesionales. Las cuales brindan sus recomendaciones de dosificación basadas en el genotipo de los pacientes.

Tabla 27. Lista de medicamentos y enzimas para los que existe información farmacogenética disponible en forma de guías de tratamiento

Medicamento	Enzima	Medicamento	Enzima
Acenocumarol	CYP2C9	Mirtazapina	CYP2D6
Amitriptilina	CYP2C19 - CYP2D6	Moclobemida	CYP2C19
Aripiprazol	CYP2D6	Nortriptilina	CYP2D6
Atomoxetina	CYP2D6	Olanzapina	CYP2D6
Carvedilol	CYP2D6	Omeprazol	CYP2C19
Citalopram	CYP2C19	Ondasetrón	CYP2D6
Clomipramina	CYP2C19 - CYP2D6	Oxicodona	CYP2D6
Clopidogrel	CYP2C19	Pantoprazol	CYP2C19
Clozapina	CYP2D6	Paroxetina	CYP2D6
Codeína	CYP2D6	Fenprocumón	CYP2C9
Desipramina	CYP2D6	Fenitoína	CYP2C9
Doxepina	CYP2C19 - CYP2D6	Propafenona	CYP2D6
Duloxetina	CYP2D6	Rabeprazol	CYP2C19
Escitalopram	CYP2C19	Risperidona	CYP2D6
Esomeprazol	CYP2C19	Sertralina	CYP2C19
Flecainida	CYP2D6	Tacrolimus	CYP3A5
Flupentixol	CYP2D6	Tamoxifeno	CYP2D6
Fluvoxamina	CYP2D6	Tolbutamida	CYP2C9
Glibenclamida	CYP2C9	Tramadol	CYP2D6
Glicazida	CYP2C9	Trimipramina	CYP2C19 - CYP2D6
Glimepirida	CYP2C9	Tropisetrón	CYP2D6
Haloperidol	CYP2D6	Venlafaxina	CYP2D6
Imipramina	CYP2C19 - CYP2D6	Voriconazol	CYP2C19
Lansoprazol	CYP2C19	Warfarina	CYP2C9
Metoprolol	CYP2D6	Zuclopenthixol	CYP2D6
Fuente: FDA y PHARMGKB, 2011 - 2018.			

Basados en esta información es que Peiró, A, en el 2013 realizó diferentes estudios con varios grupos de pacientes para demostrar los efectos de los fármacos de acuerdo con las enzimas anteriores y la capacidad metabólica de los grupos de personas, estos estudios fueron enfocados en aquellos medicamentos utilizados para controlar el dolor. Los resultados se resumen en la siguiente

tabla, de igual manera solo se expondrán aquellas enzimas y alelos que son importantes en Costa Rica.

Tabla 28. Farmacogenética aplicada a los medicamentos más utilizados para el dolor

Fármaco	Enzima y alelo	Pacientes y diseño	Efecto clínico
AINEs	CYP2C9*2 CYP2C9*3	335 voluntarios sanos y 134 voluntarios con hemorragias, a los cuales se les administró dosis estándar.	Disminución del aclaramiento en fármacos como ibuprofeno, tenoxicam y celecoxib, además de un mayor riesgo de sangrado, úlcera péptica y daño renal.
	CYP2C9*1	35 voluntarios sanos.	Disminución del aclaramiento del piroxicam e incremento de la inhibición de la COX1.
Tramadol, codeína	CYP2D6	300 pacientes tras cirugía abdominal y 250 pacientes con gonartrosis.	Menor analgesia en metabolizadores lentos y mayor toxicidad en metabolizadores ultrarrápidos.
Opioides	CYP3A4*1 CYP3A5*1 CYP3A5*3	203 mujeres programadas para cirugía abdominal.	Menor requerimiento de dosis y un posible factor predictivo de toxicidad por fentanilo.
Fuente: Peiró, A, 2013.			

Como se puede apreciar la utilización de la información que brinda la farmacogenética ayudado con las guías de tratamiento o las recomendaciones que brindan las diferentes asociaciones se hace más fácil brindar un tratamiento efectivo a los pacientes, ya que en ocasiones no se piensa en el daño que pueda ocasionársele a los pacientes debido a una dosis que podría ser normal o rutinaria pero que para ese paciente en específico podría ser tóxica o inclusive mortal dependiendo del medicamento que se utilice.

Es por ello que se debe utilizar toda la información disponible al momento de indicarle un medicamento o un régimen de tratamiento a un paciente, para lograr mejorar el tiempo de respuesta de este y así mejorar la calidad de vida de los pacientes ya que como se mostró en la tabla anterior, una dosis podría aumentarle el riesgo a un paciente de sufrir más sangrados o de ocasionarle una úlcera péptica por administrársele una dosis estándar de fármaco.

De igual manera el saber utilizar esta información ayudaría a poder predecir los efectos en los pacientes ya que si se conoce un aproximado de la concentración del medicamento en sangre sería más sencillo de suponer el efecto en el organismo como se ha explicado a lo largo de esta investigación con el tema de la codeína en pacientes metabolizadores pobre o ultrarrápidos, ya que de esta manera se sabría antes de administrarle la dosis que el paciente podría tener menos analgesia o podría sufrir de más efectos secundarios para lo cual habría que disminuir la dosis aplicada.

De forma similar sucedió con las mujeres que iban para cirugía y que iban a utilizar el fentanilo como medicamento anestésico, las cuales con ayuda de las pruebas farmacogenéticas se descubrió un posible factor que predice la toxicidad al utilizar este fármaco, lo cual sería imposible de descubrir sin las pruebas y probablemente muchas de estas mujeres, habrían presentado efectos secundarios graves o inclusive muchas de ellas habrían muerto durante la cirugía.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este capítulo comprende las conclusiones alcanzadas a lo largo del trabajo de investigación, así como aquellas recomendaciones que también han surgido durante este proceso, todas ellas enfocadas hacia el impacto que tendría la realización de los estudios farmacogenéticos como una herramienta más de la medicina moderna y la que le abre las puertas a la medicina personalizada que tanto se habla como la medicina del futuro.

Conclusiones

- Se demostró la relación entre los polimorfismos genéticos de las enzimas y el metabolismo de los pacientes, además de cómo estos inciden en la respuesta a los tratamientos.
- Se establecieron las ventajas de la utilización de los estudios farmacogenéticos para la optimización de los tratamientos como individuos específicos y no como una enfermedad grupal.
- Se diferenciaron las variables genéticas que posee la población nacional respecto a las enzimas metabólicas más importantes de acuerdo con el metabolismo de los fármacos.
- Se refirió a la manera en la que la clasificación de las variables genéticas del metabolismo de la población costarricense podría ayudar a mejorar los tratamientos al administrar las dosis necesarias para los pacientes.
- Se describió la relación costo-beneficio de los estudios farmacogenéticos y como estos son más rentables de realizar antes de iniciar una terapia farmacológica y no ajustar las dosis de los medicamentos a prueba y error.
- Se comprobó que existe un aumento en el costo de los tratamientos iniciales en los pacientes que se les realizan los estudios farmacogenéticos, sin embargo existe una reducción en el costo total, al disminuir la cantidad de reacciones adversas a los medicamentos.
- Se destacó la lista de medicamentos para los que existen actualmente guías oficiales de tratamiento y como estas ayudan a facilitar la atención médica en los centros de salud, al indicar las acciones que se deben seguir al administrar los medicamentos.
- Se concluyó que la utilización de los estudios farmacogenéticos en la diferenciación del genotipo metabólico de los pacientes tendrá un impacto positivo en la salud de la población, al disminuir tanto las reacciones adversas a los medicamentos como los costos y la duración de los tratamientos al permitir que se alcancen las concentraciones plasmáticas ideales.

Recomendaciones

A la Caja Costarricense del Seguro Social se le recomienda analizar la manera en la que pueda iniciar un programa de implementación de estudios farmacogenéticos en el país, ya que como se ha analizado, representa una herramienta importante para la salud pública de toda la población y que en países de mayor desarrollo se ha convertido en un instrumento para practicar una medicina más moderna y con mayor seguridad y eficacia.

A las universidades que imparten la carrera de farmacia deben fortalecer los programas académicos en temas más actualizados y modernos, esto con el fin de que surja un mayor interés por parte de los estudiantes en investigar temas desconocidos o con poca información disponible.

Al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica a que brinde una mayor capacitación en temas de gran importancia como este, apoyándose en profesionales que quizás no sean farmacéuticos como lo pueden ser biólogos los cuales conocen en gran medida estos temas y que podrían ser fundamentales para brindar una buena educación en esta área.

A la Universidad de Costa Rica considerar la apertura de maestrías en estos campos, ya que es mucha la información que hay por conocer y que se podría beneficiar todo el país con profesionales más capacitados en temas de gran importancia y de mucha relevancia para la salud de nuestro país.

También se les recomienda realizar mayores estudios poblacionales para poder clasificar de mejor manera la población nacional de acuerdo con sus capacidades metabólicas o por lo menos en la variabilidad genética que posee toda nuestra sociedad.

A todos los profesionales en salud capacitarse en temas de mayor interés, no dejar que se extinga la llama de aprender y de investigar qué es lo que genera los nuevos conocimientos, las nuevas herramientas y las mejores opciones para diseñar fármacos y tratamientos más seguros y eficaces.

Y finalmente a todos los estudiantes de farmacia que deseen seguir investigando sobre este tema se les recomienda ir más a fondo con las diversas patologías o los diferentes medicamentos, debido a que el campo de la farmacogenética es muy amplio y esta investigación se enfocaba en otros temas.

Referencias

- Alagoz, O.; Durham, D. y Kasirajan, K. (2015). Cost-effectiveness of one-time genetic testing to minimize lifetime adverse drug reactions. Departamento de Ingeniería Industrial y de Sistemas, Universidad de Wisconsin-Madison, Madison, Estados Unidos. *The Pharmacogenomics Journal* 2015. pp. 1-8. DOI: 10.1038/tpj.2015.39.
- Álvarez, M.; Cervelo, Y.; Pérez, B. y González, O. (2015). Detección de reacciones adversas a medicamentos metabolizados por el Citocromo P4502C9. *Revista Cubana de Farmacia. Cuba.* Vol. 49 (1). pp. 38-46. Recuperado el 29-08-2017 de: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v49n1/far05115.pdf>.
- Ariza, Y.; Briceño, I. y Ancízar, F. (2016). Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. *Revista Colombiana de Biotecnología. Colombia.* Vol. 18 (1). pp. 121-134. DOI: 10.15446/rev.colomb.biote.v18n1.57723.
- Arranz, M y Gutiérrez, B. (2011). Farmacogenética en psiquiatría: la necesidad de demostrar sus beneficios. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental, Barcelona, España.* Vol. 4 (3). pp. 117-118. DOI: 10.1016/j.rpsm.2011.05.001.
- Arribas, I. (2010). Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Zaragoza. España. Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. Recuperado el 13/05/2018 de: <http://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/documentos/documento21.pdf>.
- Arribas, I. (2016). FARMACOGENÉTICA Y SU ENTORNO. Fundación genes y gentes. Zaragoza. España. Recuperado el 21/05/2018 de: https://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/CiudadaniaDerechosSociales/Areas/11_Consumo/05_publicaciones_y_centro_de_documentacion/publicaciones_boletines_informativos/02_folletos/consumo_responsable/farmacogenetica_y_entorno.pdf.
- Arrieta, E.; Alvarado, P.; Baudrit, O. y Salazar, L. (2012). Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica. *Acta médica costarricense. Costa Rica.* Vol. 54 (4). pp. 207-216. Recuperado el 21-09-2017 de: <http://repositorio.binasss.sa.cr/xmlui/handle/20.500.11764/606>.

- Azuma, et al. (2013). NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: A randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *European journal of clinical pharmacology*. Alemania. Vol. 69 (5). pp. 1091-1101. DOI: 10.1007/s00228-012-1429-9
- Banda, S.; Torres, E. y Chávez, H. (2010). Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. México. Vol. 53(2). pp. 55-59. Recuperado el 23-08-2017 de: <http://www.journals.unam.mx/index.php/rfm/article/view/18578/17634>.
- Bielinski, S.; Olson, J.; Pathak, J.; Weinshilboum, R.; Wang, L.; Lyke, K.; Ryu, E.; et al. (2014). Preemptive Genotyping for Personalized Medicine: Design of the Right Drug, Right Dose, Right Time – Using Genomic Data to Individualize Treatment Protocol. *Mayo Clinic*, Rochester, Minnesota, Estados Unidos. Vol. 89 (1). pp. 25-33. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.10.021.
- Black, E.; Hocum, B. y Black, K. (2014). The Future: Pharmacogenetics in Primary Care. *The Practice CME Journal for Primary Care and family Physicians*. Estados Unidos. Vol. 20 (10). pp. 113-128. Recuperado el 12/11/2017 de: <https://pdfs.semanticscholar.org/694f/2e28b58e435557b4d248973caa234486d197.pdf>
- Borobia, A.; Dapia, I.; Tong, H.; Arias, P.; Muñoz, M.; Tenorio, J.; Hernández, R.; García, I.; Gordo, G.; Ramírez, E.; Frías, J.; Lapunzina, P. y Carcas, A. (2017). Clinical Implementation of Pharmacogenetic Testing in a Hospital of the Spanish National Health System: Strategy and Experience Over 3 Years. *Clinical And Translational Science*. España. Vol. 00. pp. 1-10. DOI:10.1111/cts.12526.
- Céspedes, C.; Naranjo, M.; Ramírez, R.; Serrano, V.; Fariñas, H.; Barrantes, R. y Llerena, A. (2015). Pharmacogenetics in Central American healthy volunteers: interethnic variability. *Official journal of the European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy*. España. Vol. 30 (1). pp. 19-31. DOI: 10.1515/dmdi-2014-0025.

- Céspedes, C. (2015). Farmacogenética del CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 en la población costarricense respecto de las centroamericanas y la relación con la ancestría genómica (tesis para obtener el grado doctoral). Universidad de Extremadura, Badajoz, España.
- Céspedes, C.; Jiménez, G.; Naranjo, M.; Barrantes, R. y Llerena, A. (2014). Ethnic background and CYP2D6 genetic polymorphisms in Costa Ricans. *Revista Biología Tropical*. Costa Rica. Vol. 62 (4). pp. 1659-1671. DOI: 10.15517/rbt.v62i4.12916.
- Collins, F. (2016). Variabilidad genética. “Institutos Nacionales de la Salud, Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano. Glosario Hablado de Términos Genéticos”. Recuperado el 05/06/2018 de: <https://www.genome.gov/glossarys/index.cfm?id=89>.
- Crescenti, A.; Mas, S.; Gassó, P.; Baiget, M.; Bernardo, M. y Lafuente, A. (2007). Simultaneous genotyping of cyp2d6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms in a spanish population through multiplex long polymerase chain reaction and minisequencing multiplex single base extension analysis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. Barcelona, España. Vol. 34 (10). pp. 992-997. DOI: doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04665.x
- Daudén, E. (2006). Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España. Vol. 97 (10). pp. 623-629. DOI: 10.1016/S0001-7310(06)73482-2.
- Elliott, L.; Henderson, J.; Neradilek, M.; Moyer, N.; Ashcraft, K. y Thirumaran, R. (2017). Clinical impact of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool in polypharmacy home health patients: A prospective pilot randomized controlled trial. *PLOS ONE*. Estados Unidos. Vol. 12 (2). pp. 1-16. DOI: 10.1371/journal.pone.0170905.
- Fava, M. (2000). Management of Nonresponse and Intolerance: Switching Strategies. *The Journal of clinical psychiatry*. Estados Unidos. Vol. 61 (2). pp. 10-12. Recuperado el 07/06/2018 de: <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/2000/v61s02/v61s0203.aspx>.
- Fricke, I; Jung, H.; Llerena, A. y López, M. (2015). Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos. Universidad Autónoma Metropolitana, México. *Neurología* Vol. 33 (3). pp. 165-176. DOI: 10.1016/j.nrl.2015.03.005.

- Gage, B.; Eby, C.; Johnson, J.; Deych, E.; Rieder, M. y Ridker, P. (2008). Use of Pharmacogenetic and Clinical Factors to Predict the Therapeutic Dose of Warfarin. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St. Louis, Missouri, Estados Unidos. *Clinical Pharmacology & Therapy*. Vol. 84 (3). pp. 326-331. DOI: :10.1038/clpt.2008.10.
- Gasche, Y.; Daali, Y.; Fathi, M.; Chiappe, A.; Cottini, S.; Dayer, P. et al. (2004). Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism. *THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. Suiza. Vol. 351 (27). pp. 2827-2831. DOI: 10.1056/NEJMoa041888.
- Guio, H.; Levano, K.; Sánchez, C. y Tarazona, D. (2015). Rol de la farmacogenómica en el régimen de tratamiento de tuberculosis. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. Perú. Vol. 32 (4). pp. 794-800. Recuperado el 08/06/2018 de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000400024&lng=es&tlng=es.
- Goetz, M.; Knox, S.; Suman, V.; Rae, J.; Safgren, S. y Ames, M. et al. (2007). The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast cancer research and treatment*. Estados Unidos. Vol. 101 (1). pp. 113-121. DOI: 10.1007/s10549-006-9428-0
- Haga, S.; Burke, W.; Ginsburg, G.; Mills, R. y Agans, R. (2012). Primary Care Physicians' Knowledge of and Experience with Pharmacogenetic Testing. *Clinical Genetics*. Estados Unidos. Vol. 82 (4). pp. 388–394. DOI:10.1111/j.1399-0004.2012.01908.x.
- Henríquez, J. (2014). Farmacogenética, hacia una medicina preventiva y personalizada. *Revista electrónica científica y académica de clínica alemana*. Vol. 4 (2). pp. 87-89. Recuperado el 23-08-2017 de: <http://contactocientifico.alemana.cl/ojs/index.php/cc/article/view/173>.
- Iribarren, J. (2008). Aplicabilidad de los estudios farmacogenéticos en la práctica clínica. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*. España. Vol. 26 (6). pp. 45-54. DOI: 10.1016/S0213-005X(08)76512-1.
- Johnson, J.; Elsey, A.; Clare, M.; Nessler, D.; Conlon, M. y Nelson, D. (2013). University of Florida and Shands Hospital Personalized Medicine Program: clinical implementation of

- pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. Estados Unidos. Vol. 14(7). pp. 723–726. DOI:10.2217/pgs.13.59.
- Kita, T.; Sakaeda, T.; Aoyama, N.; Sakai, T.; Kawahara, Y.; Kasuga, M. et al. (2002). Optimal Dose of Omeprazole for CYP2C19 Extensive Metabolizers in Anti-Helicobacter pylori Therapy: Pharmacokinetic Considerations. *Biological & pharmaceutical bulletin*. Japón. Vol. 25 (7). pp. 923-927. DOI: 10.1248/bpb.25.923.
- Klein, T.; Altman, R.; Eriksson, N.; Gage, B.; Kimmel, S.; Lee, M.; et al. (2009). Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *The New England Journal of Medicine*. Inglaterra. Vol 360 (8). pp. 753-764. DOI: 10.1056/NEJMoa0809329.
- Klein, M.; Masud, M. y Shin, J. (2017). Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Corea del Sur. Vol. 106 (9). pp. 2368-2379. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.04.051.
- Lares, I. y Trujillo, F. (2000). La farmacogenética y su importancia en la clínica. *Gaceta Médica México*. México. Vol. 137 (3). pp. 227-236. Recuperado el 29-08-2017 de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2001/gm013e.pdf>.
- León, J.; Armstrong, S. y Cozza, K. (2006). Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Academy of Psychosomatic Medicine*. Estados Unidos. Vol. 47 (1). pp. 75-85. DOI: 10.1176/appi.psy.47.1.75
- Lozano, R.; Riba, V.; Perálvarez, C.; Arribas, A. y Torrellas, D. (2009). Estudio del índice urinario testosterona/creatinina como biomarcador en los tratamientos con metadona y su aplicación al análisis poblacional farmacogenético. Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Recuperado el 28/05/18 de: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-13141275-S300>
- Lubomirov, R.; Telenti, A. y Rotger, M. (2008). Conceptos generales y métodos de estudio en farmacogenética. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*. España. Vol. 26 (6). pp. 4-9. DOI: 10.1016/S0213-005X(08)76506-6.

- Macías, M.; Moya, G.; LLerena, A.; Ramírez, R.; Terán, E.; Peñas, E.; et al. (2015). Population pharmacogenetics of Ibero-Latinoamerican populations (MESTIFAR 2014). *Pharmacogenomics España*. Vol. 16 (7). pp. 673-676. DOI: 10.2217/PGS.15.32.
- Medrano, A. (2012). Medicina personalizada: hacia un nuevo modelo en la práctica médica. *Archivo de Neurociencias*. México. Vol. 17 (2). pp. 129-131. Recuperado el 05/06/2018 de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2012/ane122h.pdf>.
- Menéndez, M.; Castro, P.; Suazo, I. y Díaz, R. (2016). Farmacogenética en la Enfermedad de Parkinson: Influencia de Polimorfismos Genéticos Sobre los Efectos de la Terapia Dopaminérgica. *IMedPub Journals*. España. Vol. 12 (3). pp. 1-8. DOI: 10.3823/1308.
- Morán, D.; Jiménez, S. y Domínguez, A. (2008). Farmacogenética en oncología. *Medicina Clínica*, Barcelona, España. Vol. 131 (5). pp. 184-195. Recuperado el 07/06/2018 de: <https://es.scribd.com/document/355206775/articulo-pdf>.
- O'Donnell, P.; Danahey, K.; Jacobs, M.; Wadhwa, N.; Yuen, S.; Bush, A.; et al. (2014). Adoption of a Clinical Pharmacogenomics Implementation Program During Outpatient Care—Initial Results of The University of Chicago ‘1200 Patients Project’. *Departamento de Medicina, Universidad de Chicago, Estados Unidos. American Journal of Medical Genetics*. Vol. 166 (1). pp. 68-75. DOI: 10.1002/ajmg.c.31385.
- Ortiz, L. y Tabak, R. (2012). Farmacogenómica en la práctica clínica. *Revista Médica Clínica Los Condes*. Chile. Vol. 23 (5). pp. 616-621. Recuperado el 23-08-2017 de: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2012/5%20sept/Rev-med_Sept-2012_dev.impr-20.pdf.
- Padmanabhan, S. (2014). *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*. Glasgow, Escocia. ELSEVIER MASSON.
- Peiró, A. (2013). Utilización de la farmacogenética en la práctica clínica: tratamiento del dolor. *Unidad de Farmacología Clínica, Unidad del Dolor, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España. Medicina Clínica*. Vol. 141 (11). pp. 501-506. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.10.001.

- Pouget, J.; Shams, T.; Tiwari, A. y Müller, D. (2014). Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. Francia. Vol. 16 (4). pp. 555-566. Recuperado el 07/06/2018 de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336924/pdf/DialoguesClinNeurosci-16-555.pdf>.
- Plothner, M.; Ribbentrop, D.; Hartman, J. y Frank, M. (2016). Cost-Effectiveness of Pharmacogenomic and Pharmacogenetic Test-Guided Personalized Therapies: A Systematic Review of the Approved Active Substances for Personalized Medicine in Germany. *Advances in Therapy*, Alemania. Vol. 33 (9). pp. 1461–1480. DOI: 10.1007/s12325-016-0376-8.
- Plumpton, C.; Roberts, D.; Pirmohamed, M. y Hughes, D. (2016). A Systematic Review of Economic Evaluations of Pharmacogenetic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions. *Pharmacoeconomics*. Vol. 34 (8). pp. 771-793. DOI: 10.1007/s40273-016-0397-9.
- Ray, W.; Murray, K.; Meredith, S.; Narasimhulu, S.; Hall, K. y Stein, M. (2004). Oral Erythromycin and the Risk of Sudden Death from Cardiac Causes. *The New England Journal of Medicine*. Estados Unidos. Vol. 351 (11). pp. 1089-1096. DOI: 10.1056/NEJMoa040582
- Sabater, J. y Sabater, G. (2010). *Medicina Personalizada Posgenómica*. Barcelona, España: ELSEVIER MASSON.
- Sauver, J.; Bielinski, S.; Olson, J.; Bell, E.; Mc Greeb,; M. Jacobson, D.; McCormick, J.; Caraballo, P.; Takahashi, P.; Roger, V. y Rohrer, C. (2016). Integrating pharmacogenomics into clinical practice: promise vs reality. *The American Journal of Medicine*. Estados Unidos. Vol. 129 (10). pp. 1093–1099. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.04.009.
- Scibona, P.; Angrimana, F.; Simonovich, V.; Heller, M. y Belloso, W. (2013). Farmacogenómica cardiovascular. *Archivos de cardiología de México*. Vol. 84 (1). pp. 25-31. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.11.003.
- Seo, T.; Nagata, R.; Ishitsu, T.; Murata, T.; Takaishi, C.; Hori, M. et al. (2008). Impact of CYP2C19 polymorphisms on the efficacy of clobazam therapy. *Pharmacogenomics*. Japón. Vol 9 (5). pp. 527-537. DOI: 10.2217/14622416.9.5.527.

- Sheffield, L. y Phillimore, H. (2009). Clinical Use of Pharmacogenomic Tests in 2009. *The Clinical Biochemist Reviews*, Vol. 30 (2). pp. 55–65. Recuperado el 09-11-2017 de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702214/>.
- Stanek, E.; Sanders, C.; Johansen, K.; Khalid, M.; Patel, A.; Verbrugge, R.; Agatep, B.; Aubert, R.; Epstein, R. y Frueh, F. (2012). Adoption of Pharmacogenomic Testing by US Physicians: Results of a Nationwide Survey. *División de Ciencia, Medicina y Salud Pública, Asociación Médica Americana, Chicago, Illinois, Estados Unidos. Clinical Pharmacology & Therapy*. Vol. 91 (3). pp. 450-458. DOI: 10.1038/clpt.2011.306.
- Tellería, J. y Blanco, A. (2006). Farmacogenética en el tratamiento del asma. Área de Pediatría de la Universidad de Valladolid. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. CSIC. España. Vol. 64 (3) pp. 121-123. DOI: 10.1157/13085506.
- Tello, E. (2006). Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario la Princesa, Madrid, España. Vol. 97 (10). pp. 623-629. DOI: 10.1016/S0001-7310(06)73482-2.
- Thompson y Thompson. (2008). *GENÉTICA EN MEDICINA 7.a Edición*. San Francisco, California, Estados Unidos. ELSEVIER MASSON.
- Valdés, R.; Payne, D. y Linder, M. (2010). Laboratory analysis and application of pharmacogenetics to clinical practice. Denver. Estados Unidos. The National Academy of Clinical Biochemistry.
- Verbelen, M.; Weale, M. y Lewis, C. (2017). Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *The Pharmacogenomics Journal*. Inglaterra. Vol. 17 (5). pp. 395-402. DOI: 10.1038/tpj.2017.21.
- Verhoef, T.; Redekop, W.; Langenskiold, S.; Kamali, F.; Wadelius, M. y Burnside, G.; et al. (2016). Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided dosing of warfarin in the United Kingdom and Sweden. *The Pharmacogenomics Journal*. Inglaterra. Vol. 16 (5). pp. 478-484. DOI: 10.1038/tpj.2016.41.

Vidal, F. (2008). Farmacogenética del tratamiento antirretroviral 2008: ¿hacia un tratamiento personalizado? *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*. España. Vol. 26 (6). pp. 1-3. DOI: 10.1016/S0213-005X(08)76505-4.

Zanger, U.; Fischer, J.; Raimundo, S.; Stuvén, T.; Evert, B.; Schwab, M. y Eichelbaum, M. (2001). Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6. *Pharmacogenetics*. Alemania. Vol. 11 (7). pp. 573-585. Recuperado el 25/05/2018 de: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=11668217>