



EDITORIAL

La farmacogenética y la farmacia de hospital

Pharmacogenetics and the hospital pharmacy

A. Aldaz

Unidad de Farmacocinética, Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 24 de mayo de 2011; aceptado el 6 de junio de 2011

Disponible en Internet el 8 de julio de 2011

En estos primeros años del siglo XXI se está produciendo un cambio conceptual en el abordaje del tratamiento farmacoterapéutico de las enfermedades. Este cambio no solo obedece a los avances científicos, sino también al desarrollo de los sistemas de comunicación (web 2.0) que de una forma rápida diseminan ideas en la población general, no siempre de una manera fiable y no siempre seleccionando el binomio tipo de información-tipo de población que la recibe. Esto está contribuyendo a una presión creciente sobre los profesionales sanitarios, por parte de la sociedad, para la aplicación práctica de una serie de desarrollos científicos no siempre avalados por un nivel de evidencia suficiente.

La bruma que afecta a la traslación de avances genéticos a la práctica asistencial dificulta aún más si cabe la labor de los profesionales de la salud.

Los farmacéuticos de hospital conocemos bien la dificultad de clarificar el beneficio real de un fármaco, digamos de síntesis convencional, los intereses que dificultan, y no en poca medida, esta clarificación y estamos preparados para elaborar los informes profesionales pertinentes que posicionan a un medicamento determinado en su lógica y real situación dentro de la terapéutica. ¿Pero qué ocurre con los denominados medicamentos biológicos? ¿Sabemos evaluarlos con el mismo rigor científico? Y no solo eso, ¿estamos preparados para cribar la información sobre la aplicación de un fármaco convencional si en la misma median condicionantes genéticos?

Si diferenciamos de una manera simplista los genes, como farmacocinéticos y farmacodinámicos, podemos ir dando

respuesta a estas cuestiones. Los genes farmacocinéticos serían aquellos destinados a codificar las proteínas involucradas en el proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación). Algunos de ellos son viejos conocidos nuestros, como las distintas isoformas del citocromo P450, y estamos acostumbrados a considerarlos cuando valoramos la existencia de interacciones en el proceso de validación de la farmacoterapia. Otros, como los que implican a transportadores, están siendo cada vez más conocidos y entendemos la manera de valorar adecuadamente su aportación al resultado de la terapia. Probablemente, somos los profesionales sanitarios mejor capacitados en la actualidad para discriminar acerca de la información que acompaña a los fármacos afectados por este tipo de genes farmacocinéticos. ¿Por qué? La respuesta es clara. Nuestra formación extensa e intensa en farmacocinética, superior a la de otros compañeros sanitarios, nos capacita para ello.

No es arriesgado afirmar que la mayoría de nosotros hemos sonreído al leer no pocos artículos «científicos» en los que se insta a emplear una determinada prueba genética como única posibilidad de «individualizar» el tratamiento de un paciente. Sabemos bien que la farmacocinética clínica es la herramienta idónea para la individualización posológica real y que las pruebas de un biomarcador genómico a este nivel, solo nos permiten discriminar de forma grosera sobre la capacidad metabólica media para cada uno de los polimorfismos posibles. Por ello, aun cuando no puede negarse la evidente utilidad de un determinado biomarcador genómico respecto a la protección de una excesiva toxicidad incluso de una respuesta letal tras la administración de un determinado fármaco, su utilidad no llega mucho más lejos. Y aun en estos casos, no puede afirmarse con total seguridad que la presencia de una determinada alteración genética

* Autor de correspondencia.

Correo electrónico: aaldaz@unav.es (A. Aldaz).

pueda traducirse con total seguridad en una incapacidad metabólica de una determinada cuantía para un individuo dado.

Además, cuando se lee literatura sobre el tema estamos acostumbrados a que se indique la dificultad de manejar un determinado fármaco (p. ej., el voriconazol o el prasugel) solo en términos de toxicidad. Pero, ¿qué significa «individualización posológica»? ¿no es cierto que también incluye el aumento de la dosis? Sin embargo, salvo algún fármaco sustrato de la isoforma CYP2D6, que puede presentar una variante de una actividad metabólica exacerbada, no se baraja la posibilidad de recomendar un incremento en la dosis sobre la base de un polimorfismo. A los que realizamos monitorización farmacocinética rutinaria de voriconazol, no deja de sorprendernos que se omita la necesidad, nada inusual, de tener que elevar la dosis para buscar una respuesta efectiva.

Por todo esto, y en cuanto a los polimorfismos que podríamos denominar «farmacocinéticos», deberíamos contemplar la farmacogenética como una aliada de la farmacocinética, nunca como una sustituta. Además los estudios farmacocinéticos, pueden emplearse para cuantificar el porcentaje de variabilidad en la exposición a un fármaco atribuible a la genética, considerándola como una covariable más.

En el contexto de este tipo de polimorfismos, resulta preocupante que no se estandarice la metodología en los estudios previos a la comercialización de un medicamento. La globalización ha tenido el efecto de pluralizar el tipo de paciente que accede a nuestros servicios. Es decir, no atendemos solo pacientes nacionales sino que son múltiples etnias las que demandan un tratamiento farmacoterapéutico racional. Pero junto a ello, las compañías farmacéuticas han ido sufriendo fusiones sucesivas, constituyéndose multinacionales poderosas que gestionan el desarrollo de un fármaco atendiendo a una política de desarrollo empresarial que puede obviar una determinada etnia en los estudios farmacogenéticos y, por tanto, puede ocasionar la aparición de lagunas terapéuticas.

La situación de los denominados polimorfismos farmacodinámicos es otra. Hasta la fecha se ha identificado una serie de biomarcadores farmacogenéticos (KRAS, HER2/NEU, etc.) que han permitido optimizar la respuesta a determinados fármacos. Esa es una realidad incuestionable. Sin embargo, es cierto que el conocimiento aún es limitado y, por citar el caso del KRAS, el análisis de su mutación solo permite un avance menor, aunque de gran trascendencia, y a su estudio deberían asociarse otros biomarcadores tales como el B-RAF (dentro de la cascada RAS-RAF-MEK-ERK) para conocer el mejor tratamiento de un paciente.

Los enormes y rápidos avances en metodología genética están permitiendo conocer, de una manera asombrosa,

aspectos tanto de respuesta a fármacos como de génesis y evolución de las enfermedades. Sin embargo, existe una importante limitación en el desarrollo de las herramientas necesarias para cribar la información relevante y para permitir su traslación a la rutina asistencial.

¿Qué se espera del farmacéutico de hospital respecto de estos nuevos conocimientos? Entiendo que nada distinto de lo que venimos haciendo. Es decir, defender de forma honrada y valiente la evidencia científica que permite optimizar de forma racional el tratamiento farmacoterapéutico de los pacientes. «Gestionar» la información científica profesionalmente. Así es como nos hemos ganado el respeto de distintos colectivos vinculados a la sanidad y así es como debemos seguir trabajando.

Para ello, necesitamos formación no solo en aspectos básicos farmacogenéticos, sino también en las pruebas estadísticas idóneas para distinguir los efectos genéticos absolutos y relativos, para valorar la corrección del diseño, etc.

Las agencias reguladoras como la European Medicines Agency y la Food and Drug Administration (FDA) deben mejorar la calidad de información que incluyen en sus páginas, así como revisar escrupulosamente el contenido de los prospectos informativos que se aprueban para la comercialización de los medicamentos. En este sentido, y sobre todo en referencia a la FDA, hay faltas graves que pueden inducir a errores en la selección de los fármacos.

El grupo de trabajo de farmacocinética y farmacogenética de la SEFH está trabajando en la selección de información relevante (como, por ejemplo, los artículos de John Attia en JAMA de 2009¹⁻³) que nos ayude a formar una base de referencia de utilidad práctica. Asimismo, en breve se ofertará un curso *on-line* de farmacogenética-farmacogenómica que el grupo ha desarrollado como respuesta a la solicitud de la junta de gobierno de la SEFH de ampliar la oferta formativa en estas materias.

Bibliografía

1. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association. A: Background concepts. JAMA. 2009;301:74-81.
2. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association. B: Are the results of the study valid? JAMA. 2009;301:191-7.
3. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association. C: What are the results and will they help me in caring? JAMA. 2009;301:304-8.