

Editorial técnico

FARMACOGENÉTICA. ¿DÓNDE ESTAMOS Y A DÓNDE VAMOS?

Uno de los objetivos de la medicina es conseguir fármacos más eficaces y seguros, a pesar de la posible variabilidad interindividual. Es en este contexto donde se fundamenta la farmacogenética, así como otras nuevas modalidades farmacoterapéuticas como la terapia génica, la fototerapia o la cronoterapia.

La diferente susceptibilidad a los efectos de un fármaco, cuando éste se ha administrado con pautas idénticas a pacientes de características similares, se ha correlacionado, entre otros factores, con la existencia de divergencias genéticas individuales en los genes codificadores de los enzimas metabolizadores, de los receptores de fármacos o de las proteínas transportadoras. No obstante, es difícil diferenciar qué porcentaje de esta variabilidad terapéutica es atribuible a factores genéticos o ambientales en un paciente concreto. Si la mutación o las variantes génicas existen en una proporción superior al 1% de la población, se habla de polimorfismo genético y explica por qué una pequeña proporción de la población puede ser de alto riesgo para la ineficiencia de un fármaco o para desarrollar yatrogenia.

La farmacogenética es la ciencia que estudia cómo estas diferencias genéticas pueden influir en la variabilidad en la respuesta de los pacientes a los tratamientos farmacológicos. La farmacogenética no es terapia génica, no son alimentos modificados genéticamente, no es ingeniería genética, y no se refiere a clonación humana o de órganos. A través de la farmacogenética, es posible obtener perfiles genéticos de los individuos que permitan predecir la respuesta ante la administración de un determinado fármaco. El significado médico y la repercusión económica del conocimiento del perfil predictivo de respuesta ante la administración de un fármaco, puede hacer cambiar los aspectos clínicos y farmacoeconómicos de la práctica médica.

Los procesos de investigación genética pueden seguir dos estrategias diferentes: la genética y la genómica. La investigación genética se desarrolla a partir del estudio de enfermedades poblacionales e identifica la existencia de posibles genes relacionados con ella. Por otra parte, la investigación genómica utiliza la informa-

ción almacenada en los bancos de ADN para identificar genes y familias de genes cuya relación con una determinada enfermedad no está confirmada. Por tanto, la principal diferencia entre genómica y genética es la selección del objetivo o blanco de estudio (gen). La genética se basa en genes definidos y variantes específicas que se ha observado están presentes en las enfermedades, mientras que la genómica se basa en el estudio de cada gen y su relación con una determinada enfermedad.

La farmacogenética ha emergido como resultado de la disponibilidad de tecnología molecular genómica, abarcando el estudio de los polimorfismos en relación a las variaciones individuales en la respuesta farmacológica terapéutica y en la aparición de efectos adversos. La predicción y la identificación de polimorfismos son de particular interés para el desarrollo de nuevos fármacos, pudiendo conducir tanto a un mejor conocimiento de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos, como a una reducción en la prevalencia de reacciones adversas y una mejora en el diseño de regímenes terapéuticos racionales.

Papel de la farmacogenética en la terapéutica

La monitorización farmacocinética clásica (MFC) se basa en una identificación fenotípica cuyo objetivo es determinar, por ejemplo, la actividad metabólica individual de un determinado fármaco en un paciente. La monitorización genotípica, a diferencia de la identificación fenotípica, que precisa la administración previa de un fármaco control, consiste en el análisis directo de las variaciones genéticas que pueden alterar la cinética del fármaco mediante el estudio individual del ADN.

No hay que olvidar que las características genotípicas de un paciente permanecen constantes a lo largo de toda la vida. En contraste, las concentraciones séricas reflejan únicamente las características farmacocinéticas en un determinado momento, y pueden verse influenciadas por factores medio-ambientales, condicionando el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico durante el trata-

miento. No obstante, el objetivo final de la monitorización farmacogenética, al igual que la MFC, es la individualización de la terapia farmacológica, es decir, establecer la dosis más efectiva y segura del mejor fármaco posible para un paciente determinado, desde el inicio del tratamiento.

La farmacogenética orientada a la monitorización clínica no está exenta de problemas. En la realidad clínica, muchos factores ambientales, fisiológicos y patológicos pueden adicionarse a la variabilidad genética que posee cada paciente. Estos factores, junto a los diferentes mecanismos genéticos condicionan la variabilidad en la relación dosis/concentración, de tal modo que la MFC seguirá teniendo relevancia clínica. De hecho, en este campo el papel de la farmacogenética podría tener un valor limitado. Además, en el caso de existir diferencias farmacodinámicas, el intervalo terapéutico objetivo podría ser diferente y la MFC tradicional permitiría verificar que este objetivo se ha alcanzado sobre una base individual.

La utilización conjunta de la MFC y la farmacogenética facilitará la identificación y el tratamiento adecuado en aquellos individuos con una elevada variabilidad interindividual en determinados medicamentos.

Variabilidad genética en la respuesta a fármacos

La variabilidad genética en la respuesta a un fármaco ocurre como resultado de alteraciones moleculares, como la delección de genes, polimorfismo en un nucleótido, o duplicación genética de los enzimas metabolizadores, de las proteínas transportadoras o en los receptores específicos para un determinado fármaco.

Si un polimorfismo genético tiene relevancia en la terapia farmacológica depende principalmente de las características del fármaco. La importancia cuantitativa de un enzima, vendrá determinada por su capacidad metabolizadora, condicionando la dosis a administrar. Por ejemplo, la dosis habitual de nortirptilina para

alcanzar concentraciones plasmáticas de 200-600 nmol/l es de 75-100 mg/día, pero los pacientes que son metabolizadores lentos con dosis de 10-20 mg/día ya alcanzan dicha concentración, mientras que los pacientes que son metabolizadores rápidos requieren dosis diarias de 300-500 mg/día para alcanzar la mismas concentraciones.

Una situación parecida ocurre cuando el efecto depende de la formación de metabolitos activos. Los pacientes metabolizadores lentos no alcanzarán ningún efecto mientras que los metabolizadores rápidos obtendrán un efecto exagerado cuando se administra la misma dosis. Así, el polimorfismo genético tendrá significación clínica en fármacos con un intervalo terapéutico reducido o en pacientes con una elevada variación interindividual o sospecha de sobredosificación.

Los polimorfismos genéticos mejor estudiados son los que hacen referencia a la superfamilia CYP. Entre las formas polimórficas más importantes se encuentran el CYP2D6, CYP2C19 y el CYP2C9.

*El CYP2D6 es el encargado de metabolizar un gran número de fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central y sistema cardiovascular. Se han descrito más de 50 mutaciones de este enzima, muchos de los cuales producen un fenotipo enzimático de metabolizadores lentos. Se han observado diferencias étnicas en la frecuencia de aparición de estos polimorfismos. Así el CYP2D6*4 está presente en el 21% de la población caucasiana y solamente en el 1% de la población asiática. Sin embargo, el CYP2d6*10, el cual posee una actividad catalítica inferior cuando se compara con el CYP2d6*1 está expresado en el 50-70% de la población asiática, pero solamente en el 2% de la población caucasiana. Este enzima se encuentra inhibido por determinados fármacos como la quinidina, la paroxetina y la fluoxetina.*

*Se han identificado 8 alelos diferentes del CYP2C19, de éstos los mejor caracterizados son el CYP2C19*2 y el CYP2C19*3, que originan una proteína catalíticamente inactiva. El CYP2C19*2 se expresa con mayor frecuencia en la población asiática (25%) que en la caucasiana (13%). Del mismo modo, el CYP2C19*3 apa-*

rece en el 8% de la población asiática y en menos del 1% de la población caucásica. Los pacientes que poseen este tipo de alelos son muy sensibles a determinados fármacos como los inhibidores de la bomba de protones o el diazepam, propranolol y amitriptilina. Los pacientes que poseen las variantes polimórficas CYP2C19*2 y CYP2C19*3 alcanzan concentraciones plasmáticas más elevadas de omeprazol y por tanto un efecto farmacológico más potente.

Otro enzima expresado polimórficamente en la subfamilia CYP es el CYP2C9. Se han identificado 6 variantes alélicas, pero sólo dos de ellas se expresan en humanos, el CYP2C9*2 (Arg 144Cys) y el CYP2C9*3 (Ile 359Leu), produciendo una reducción del metabolismo para fármacos como la warfarina, fenitoína, tolbutamida y diclofenaco.

El polimorfismo genético también está presente en los genes codificadores de proteínas receptoras y transportadoras de fármacos, como la glicoproteína P. La sobreexpresión de la glicoproteína P en las células tumorales es un mecanismo importante en la presencia de resistencia intrínseca para un grupo amplio y estructuralmente diferente de agente citotóxicos. La glicoproteína P también se expresa en tejidos sanos, donde juega un papel importante en los procesos de absorción gastrointestinal, en la eliminación hepática y renal de fármacos y permeabilidad de los fármacos por la barrera hemato-encefálica.

Fármacos candidatos a la monitorización farmacogenética

Las principales características que deben tener los fármacos para que la monitorización farmacogenética posea relevancia clínica son:

1. Los procesos metabólicos con enzimas polimórficos deben constituir la principal vía de eliminación del fármaco.
2. El fármaco presenta un reducido índice terapéutico.

3. El fármaco requiere la activación metabólica para ser farmacológicamente activo.

Actualmente, los principales estudios farmacogenéticos se centran en la evaluación de agentes citostáticos ya que el número de variantes enzimáticas polimórficas implicados en los procesos de inactivación, activación o transporte de agentes antineoplásicos es muy elevado. No obstante, solamente unos pocos casos han mostrado relevancia clínica en los resultados terapéuticos finales.

Así, se ha observado que la mercaptopruina (6-MP) necesita ser activada intracelularmente al nucleótido tioguanina (TGN). La metilación de la 6-MP por la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) reduce la capacidad de la 6-MP intracelular para convertirse en TGN. Los pacientes con una TPMT con actividad reducida son intolerantes a las dosis estándar de 6-MP. Cuando la toxicidad hematológica es excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y realizar una reducción de dosis, lo cual constituye un factor crítico para mantener la remisión en pacientes con LLA.

Se han identificado diez variantes diferentes de TPMT asociadas con una disminución en la actividad enzimática, tres de ellos son los responsables del 80-95% de los fenotipos deficientes. El TPMT*3A es el alelo más común, con una frecuencia del 3-6% en la población caucásica. La frecuencia de las otras dos variantes (TPMT*2 y TPMT*3C) es del 0,2-0,9% en la población caucásica. Sin embargo, en la población americana y africana el alelo más frecuente es el TPMT*3C. La presencia de TPMT*3A y TPMT*2 es el reflejo de la integración entre los genes de la población caucásica con la población afro-americana.

Los pacientes que posean estas formas alélicas no funcionales deberán ser tratados con estos mismos fármacos pero a dosis 10-15 veces inferiores a las estándar.

Del mismo modo, el 5-FU requiere transformarse intracelularmente a su metabolito activo para ejercer su acción. Cerca del 80-90% de la dosis administrada es catabolizada a nivel hepático, por la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPDH), convirtiéndolo en un metabolito inactivo el 5-fluoro-5,6dihidrouracilo (5FUH2).

Éste es el paso limitante del proceso catabólico del 5-FU. El DPDH es un enzima polimórfico, observándose toxicidad hematológica, neurológica y gastrointestinal en aquellos pacientes que poseen una actividad reducida de este enzima o ausencia del mismo. Aproximadamente, entre el 0,1-5% de la población carecen de este enzima o tienen una menor actividad.

La farmacogenética también se ha aplicado en fármacos de reciente incorporación como el irinotecan. Así, su hidrolisis por la acción de la carboxilasa 2 hepática origina un metabolito activo, el SN-38, que actúa como inhibidor de la topoisomerasa I. Por otra parte, el citocromo P450 puede actuar sobre el irinotecan dando lugar a la formación de metabolitos inactivos, que condicionan la concentración final del metabolito activo.

El SN-38 se inactiva mediante glucuronidación por la UDP glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) enzima polimórfico responsable también de la glucuronidación de la bilirrubina. Si este paso es excesivamente lento se produce, como efecto adverso, diarrea severa, presumiblemente secundaria al incremento en la excreción de SN-38 al interior del intestino.

Otros fármacos en los que se ha observado una posible modificación de su actividad terapéutica por la presencia de formas alélicas son el trastuzumab, la tacrina, la warfarina, la fenitoína, la codeína, los hipoglucemiantes orales o los antidepresivos tricíclicos. La tabla 1 muestra los polimorfismos más frecuentes y sus consecuencias.

Aspectos éticos en la investigación farmacogenética

Uno de los principales problemas de los comités éticos de ensayos clínico reside en la selección adecuada de los sujetos participantes en el estudio. Este problema es crucial en el desarrollo de ensayos genotípicos ya que es necesario justificar

Tabla I. Enzimas afectados por la presencia de formas alélicas polimórficas y repercusión clínica

<i>Enzima</i>	<i>Frecuencia del polimorfismo</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Efecto</i>
CYP2C9	14-28% (heterocigótico) 0,2-1% (heterocigótico)	Warfarina	Hemorragia
		Tolbutamida	Hipoglucemia
		Fenitoína	Toxicidad fenitoína
		Glipizida	Hipoglucemia
		Losartan	Disminución efecto
CYP2D6	5-10% (metabolizadores lentos)	Antiarrítmicos	Efectos tóxicos proarrítmicos
		Antidepresivos	Toxicidad en metabolizadores lentos
	1-10% (metabolizadores ultrarrápidos)	Antipsicóticos	Ineficacia en metabolizadores ultrarrápidos
		Opioides	Disquinesia
CYP2C19	3-6% (caucasiano) 8-23% (asiáticos)	Antagonistas β adrenérgicos	Ineficacia de la codeína como analgésico
		Omeprazol	Efectos adversos narcóticos, dependencia
		Diazepam	Incremento del bloqueo
Dihidropirimidina dehidrogenasa	0-1%	Fluorouracilo	Neurotoxicidad Mielotoxicidad
N-acetiltransferasa	40-70% (caucasianos) 10-20% (asiáticos)	Sulfonamida	Hipersensibilidad
		Procainamida	Lupus eritematoso
		Hidralazina	
		Isoniazida	
Pseudocolinesterasa plasmática	1-5%	Succinilcolina	Apnea prolongada
Tiopurina metiltransferasa	0-3%	Mercaptopurina	Mielotoxicidad
		Tioguanina	
		Azatioprina	
UDP-glucuronosil transferasa	10-15%	Irinotecan	Diarrea Mielosupresión

la selección de un grupo de población con unas características genéticas concretas. Sin embargo, con los conocimientos actuales, la estratificación en base del genotipo de los pacientes podría conducir a una representación injusta (sin equidad, no permitida) en los ensayos y posiblemente a la pérdida de los beneficios que implica la participación en un ensayo clínico. Además la estratificación genotípica podría causar una reducción en el número de sujetos enrolados, afectando la validación externa del estudio y su aplicabilidad a la clínica diaria.

Entre los beneficios atribuibles a los ensayos clínicos farmacogenéticos destaca la mejor comprensión de la respuesta de los fármacos en la población. La justificación ética de los ensayos farmacogenómicos basados en estudios poblacionales es su adaptabilidad a diversos programas de salud pública.

Sin embargo, aunque la información genética es, por naturaleza, inherente a la persona, es al mismo tiempo familiar y también comunal. Además, existen serios riesgos potenciales para la discriminación y pérdida de privacidad.

El reclutamiento y la entrada de familias dentro de estudios farmacogenómicos representa nuevos cambios en la relación entre el sistema sanitario y los pacientes. Tradicionalmente, la base de esta relación ha sido la privacidad, la confidencialidad y la beneficiencia. El cambio de orientación de los investigadores hacia la familia o la comunidad que suponen los estudios genéticos amenazan esta relación.

La comprensión de la base genética que implica el uso de la farmacogenética puede afectar tanto a individuos como a grupos poblacionales concretos, pudiendo llevar al rechazo de los mismos, por ello será necesario desarrollar mecanismos para la protección contra la discriminación y estigmatización, así como el respeto a un nuevo principio ético: “el principio del respeto a las comunidades”.

Un estudio, para ser éticamente justificable, debe producir beneficios y prevenir o minimizar los posibles riesgos. La farmacogenómica plantea nuevas preguntas para el análisis ético de los riesgos y beneficios. Los posibles beneficios a largo plazo incluyen la probabilidad de adaptar fármacos para determinados subgrupos

poblacionales, mejorando la eficacia terapéutica, minimizando los efectos adversos, reduciendo el coste global del tratamiento de la enfermedad.

Además del riesgo potencial de la pérdida de la privacidad y de la confidencialidad, discutida anteriormente, podemos incluir nuevos riesgos como la subrogación de seguros y el uso y almacenaje de muestras de ADN, así como el acceso a la información generada. En este punto es cuando surgen los principales problemas éticos. El almacenaje de ADN para futuros análisis es una práctica común en los ensayos farmacogenéticos. Este almacenaje presenta nuevas cuestiones en cuanto a la autonomía, privacidad y consentimiento informado. Se está argumentando que la información genética es más vulnerable a la violación de la privacidad porque contiene un futuro diario probabilístico individual. Por tanto, las posibles ramificaciones sociales, para los individuos, familias y comunidades enteras son enormes.

El genotipo y el almacenaje del ADN también crean un riesgo potencial para la discriminación en el trabajo y la obtención de seguros. La posibilidad de que las empresas y las aseguradoras tuviesen acceso a la información genética de un individuo a través de los datos médicos de un miembro de la familia podría afectar a futuros trabajos o seguros de su descendencia.

Además de los riesgos de discriminación, pérdida de privacidad o confidencialidad, también existe un riesgo psicosocial generado por la pleiotropía o poligenética, donde una muestra para un simple gen podría revelar información sobre más de una condición.

Futuro de la farmacogenética

El desarrollo de la farmacogenética presenta, actualmente serias limitaciones como la necesidad de encontrar marcadores genéticos que proporcionen una mayor y mejor información de la relación del genotipo con el fenotipo. Además, es neces-

rio mejorar el valor predictivo de los tests farmacogenéticos, conseguir métodos analíticos coste-efectivos y disponer de sistemas sofisticados de bioinformática para procesar los datos rápidamente.

A su vez, la realización de los tests farmacogenéticos deberían ser únicamente contemplados en enfermedades crónicas o terapias que deban administrarse durante mucho tiempo antes de evaluar su eficacia o asociadas a un coste elevado. También, tendría interés en procesos neoplásicos, osteoporosis, enfermedades degenerativas o aquéllas en las que un tratamiento inadecuado pueda tener unas consecuencias irreversibles o producir efectos adversos graves pero poco frecuentes.

En esta nueva terapia farmacológica, el papel del farmacéutico debe definirse adecuadamente y representa, sin duda, nuevos retos e interrogantes. Sin embargo, su intervención como educador/informador puede ser muy valiosa en aspectos tales como ayudar al paciente a comprender los resultados de su perfil genético, explicar a los pacientes los criterios de selección de fármacos basándose en su perfil genético, informar sobre el motivo de aparición de determinadas reacciones adversas, así como contestar todas aquellas preguntas que nos realicen desde un punto de vista ético.

F. Ferriols Lisart, R. Ferriols Lisart¹

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

¹Hospital General de Castellón

Bibliografía

1. Meyer A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *The Lancet* 2000; 356 (11): 1667-71.
2. Roses A. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000, 405: 857-65.
3. Wolf C, Smith G, Smith R. Pharmacogenetics. *BMJ* 2000; 320: 987-90.
4. Innocenti F, Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics: a tool for individualising antineoplastic therapy. *Clin Pharmacokinetic* 2000; 39 (5): 315-25.
5. Ensom M, Chang T, Patel P. Pharmacogenetics: the therapeutic drug monitoring of the future? *Clin Pharmacokinetic* 2001; 40 (11): 783-802.
6. Onyango P. Genomics and cancer. *Current Opinion in Oncology* 2002; 14: 79-85.
7. Thomas A. Pharmacogenetics: the ethical context. *The Pharmacogenomics Journal* 2001; 1: 239-42.
8. Kalow W. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and pharmacobiology. *Clinical Pharmacology 6 Therapeutics* 2001; 70 (1): 1-4.
9. Phillips K, Veenstra D, Oren E, Lee J, Sadee W. Potential role of pharmacogenetics in reducing adverse drug reactions. A Systemic review. *JAMA* 2001; 286 (18): 2270-9.
10. Mathew. Postgenomic technologies: hunting the genes for common disorders. *BMJ* 2001; 322 (28):1031-4.
11. Emery J, Hayflick S. The challenge of integrating genetic medicine into primary care. *BMJ* 2001; 322: 1027-30.
12. Boddy A, Ratain M. Pharmacogenetics in cancer etiology and chemotherapy. *Clinical cancer Research* 1997; 3: 1025-30.
13. Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics and cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer* 1998, 34 (10): 1493-9.

