

Jaume Piulats

Presidente de la Comisión Científica
de la Reial Acadèmia de Farmàcia
de Catalunya

“**La farmacogenética
persigue identificar
marcadores biológicos
que nos permitan
estratificar a la
población a fin de
mejorar la respuesta
farmacológica y
reducir las reacciones
adversas a los
medicamentos**”

*Este artículo es un resumen del trabajo publicado por la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya bajo la dirección de la Comisión Científica formada por los académicos: Dres. M. Baiget, S. Grau, F. Jané, F.J. Luque, J. Llenas, J. Piulats, T. Pumarola y J. Sabater Tobella, y la colaboración de los expertos Dres. M. Arnedo, A. Lafuente, y D. Pérez.

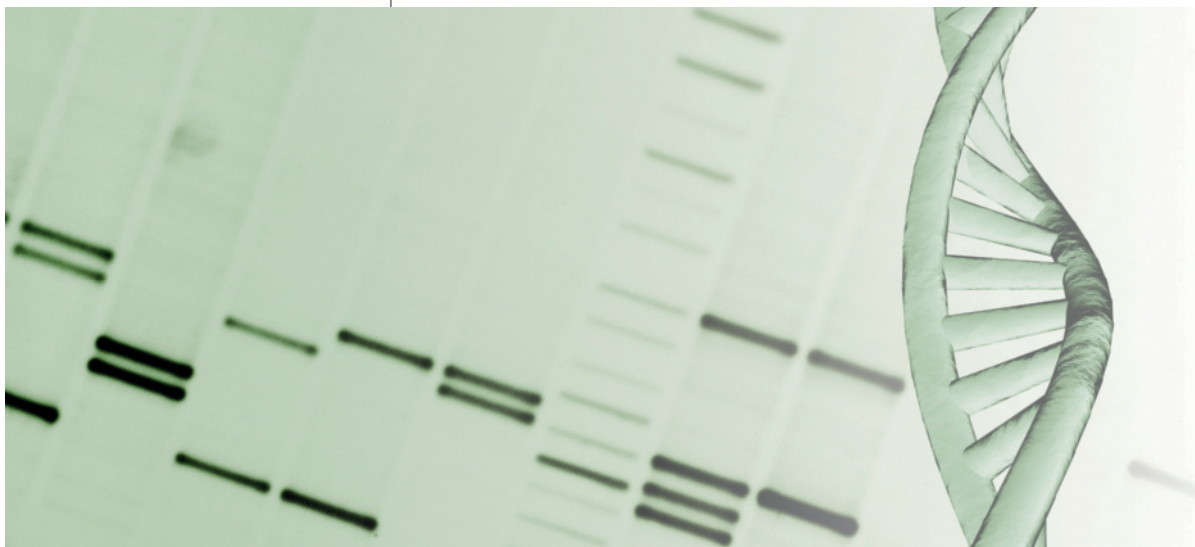
Farmacogenética *versus* terapia*

Conceptos básicos de farmacogenética

La respuesta a un determinado medicamento por parte de distintos pacientes con una misma patología puede ser variable, y afectar tanto a la respuesta terapéutica como a los eventuales efectos indeseables. Las causas pueden ser diversas, como la situación fisiológica (edad, sexo, grupo étnico, etc.) y patológica de cada paciente, pero en los últimos años se ha realizado un enorme esfuerzo en investigar la influencia de la configuración genética del individuo en la respuesta farmacológica, es lo que conocemos como farmacogenética, y que últimamente se ha denominado de forma más amplia como farmacogenómica. Esta disciplina se fundamentaría en la suposición de que es posible predecir la respuesta de diferentes individuos a los medicamentos si se conoce su configuración genética. Según la EMA (European Medicines Agency) podemos definir la farmacogenética como «El estudio de la influencia que tienen las variaciones en la secuencia del ADN en relación con la respuesta a los fármacos».

La secuenciación del genoma humano y las técnicas de biología molecular actualmente disponibles han facilitado nuestro conocimiento sobre las variaciones génicas que podemos detectar en nuestro genoma. Estas variaciones pueden ser de dos tipos: mutaciones y polimorfismos. Las mutaciones se refieren a los cambios que tienen un efecto patogénico y se presentan con una frecuencia del cambio en la población inferior al 1%, mientras que los polimorfismos no tienen efecto patogénico y la frecuencia del cambio en la población es igual o superior al 1%.

El principal marcador genético es el polimorfismo originado por el cambio de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Los polimorfismos genéticos pueden influir en el metabolismo de los fármacos y en el efecto farmacológico, al modificar la diana o receptor farmacológico del fármaco:



©Thinkstock

- **Metabolismo.** En los procesos metabólicos los fármacos son transformados y eventualmente eliminados del organismo por diferentes sistemas enzimáticos. En casi todos los genes que codifican estas enzimas se han observado polimorfismos genéticos que han permitido clasificar la población en función de su actividad metabólica:
 - Con actividad normal (*extensive metabolizer*, EM): 75-85% de la población.
 - Con actividad intermedia (*intermediate metabolizer*, IM): 10-20% de la población.
 - Con actividad lenta (*poor metabolizer*, PM): 5-10% de la población.
 - Con actividad ultrarrápida (*ultrarapid metabolizer*, UM): 1-10% de la población.

Así, aquellos pacientes que presenten una actividad lenta de metabolización frente a un determinado fármaco pueden presentar niveles sanguíneos del mismo excesivamente altos, que podrían inducir reacciones adversas, mientras que un paciente que presentase una rápida metabolización puede presentar una acción farmacológica débil y precisar una adecuación de la dosis. Ahora bien, si el medicamento fuese un profármaco el efecto sería el inverso, pues en los IM o PM se convertiría menos porcentaje a la forma activa.

- **Efecto farmacológico.** Se conocen un gran número de polimorfismos genéticos que afectan a los receptores y otras dianas farmacológicas. La trascendencia de estos polimorfismos respecto al tratamiento farmacológico habitual en clínica es todavía materia de debate. A pesar de ello, se ha establecido la existencia de numerosos receptores o biomarcadores en relación con la quimioterapia antineoplásica. Por ejemplo, la presencia de mutaciones en el gen que codifica para K-RAS se asocia a una falta de respuesta en enfermos con cáncer colorrectal avanzado tratados con los anticuerpos monoclonales cetuximab y panitumumab (anti-EGFR). En resumen, la farmacogenética persigue identificar marcadores biológicos que nos permitan estratificar a la población a fin de mejorar la respuesta farmacológica y reducir las reacciones adversas a los medicamentos.

Farmacogenética y terapia Oncología

El uso de marcadores farmacogenéticos tiene una especial relevancia en el campo de la oncología. El margen terapéutico de los tratamientos oncológicos es estrecho, y su toxicidad puede llegar a comprometer la vida de los enfermos. El tratamiento y la cura de los pacientes oncológicos mejoraría de forma sensible si fuese posible predecir qué enfermos tienen un riesgo elevado de sufrir una toxicidad secundaria a la quimioterapia, y al mismo tiempo identificar a aquellos con un perfil genético de respuesta a un determinado fármaco.

Los marcadores farmacogenéticos predictivos de la eficacia de los tratamientos oncológicos se han de identificar en el material biológico obtenido de los pacientes, mientras que los marcadores predictivos de la toxicidad asociada a los tratamientos oncológicos se han de identificar en el ADN extraído de las células nucleadas de sangre periférica o de células bucales de los pacientes.

En el informe «Las Recomendaciones de la Academia», que estudia las «Aplicaciones de la Farmacogenética en la prevención de efectos adversos y en la optimización y mejora de la eficacia terapéutica» (véase recuadro al final del artículo), se ha realizado una selección de aquellos marcadores genéticos para los que existe una evidencia significativa que permite su paso a la aplicación clínica. A título de ejemplo, citamos una de las conclusiones del informe: «Se recomienda que las pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno eviten el tratamiento conjunto con los inhibidores del marcador CYP2D6, como los antidepresivos paroxetina y fluoxetina». Las «recomendaciones» completas en esta área terapéutica se adjuntan en el Anexo I de este artículo.

Infecciones por VIH y VHC

- **VIH.** La terapéutica antirretroviral de gran actividad ha permitido disminuir la morbilidad a corto plazo en aquellos pacientes infectados por VIH. La naturaleza prolongada del tratamiento, el uso de regímenes basados en combinaciones de antirretrovirales, la elevada prevalencia de reacciones adversas, así como la toxicidad debida al tratamiento prolongado hacen que la farmacogenética tenga un particular interés en el manejo clínico de este tipo de pacientes. Diferentes estudios han evidenciado el hecho de que determinadas variaciones genéticas (presentes en genes que codifican para proteínas implicadas en el transporte y metabolismo de fármacos antirretrovirales) puedan influir en la eficacia de los fármacos usados, así como en la aparición de efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral y en la respuesta virológica o inmunitaria. La principal conclusión en la terapia del VIH es la significativa asociación entre la reacción de hipersensibilidad al fármaco abacavir (Ziagen®) y ser portador del gen del antígeno leucocitario humano (*HLA-B*5701*). Por ello, se recomienda el análisis del alelo *HLA-B*5701* en las siguientes situaciones:
 - Antes de iniciar el tratamiento con abacavir.
 - Antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes en los que se desconoce el tipaje *HLA-B*5701*.
 - Para los pacientes que son *HLA-B*5701* positivos no se recomienda el uso de abacavir.
- **VHC.** En el caso del tratamiento para el VHC se ha identificado un polimorfismo en el gen *IL28B* como un marcador genético de respuesta al tratamiento con interferón pegilado-alfa-2b/ribavirina. La Food and Drug Administration (FDA) recomienda el test farmacogenético al inicio del tratamiento o cuando se vuelva a prescribir el tratamiento con

interferón pegilado-alfa-2b. Esta recomendación se amplía también al nuevo inhibidor de proteasa telaprevir.

Terapia en psiquiatría

Uno de los marcadores más relevantes en la terapia psiquiátrica es el citocromo CYP2D6. Este citocromo es el principal metabolizador de muchos antipsicóticos, como risperidona, clorpromazina o haloperidol, así como de muchos antidepresivos como paroxetina, fluoxetina o nortriptilina. Se conocen más de 100 variantes del CYP2D6, ligadas al hecho de que un paciente sea un metabolizador lento, intermedio o ultrarrápido (como ya hemos señalado), y consecuentemente se requerirá una adaptación de las dosis del fármaco a aquellas características metabólicas. A efectos prácticos, por su incidencia suelen determinarse unos 15-30 polimorfismos.

A pesar de que se han desarrollado algunos test para conocer la expresión de determinados marcadores genéticos que permitan una mejor predicción de la eficacia o toxicidad de los psicofármacos (como el AmpliChip®, que identifica 29 variantes de CYP2D6 y CYP2C19, o el BRA-INchip®, que estudia el CYP1A2 y CYP2B6), los resultados clínicos sólo son concluyentes para los casos de las variantes PM, en tanto que para los IM y UM todavía no son concluyentes debido a la heterogeneidad de los estudios publicados.

Terapia anticoagulante y antiagregante plaquetaria

En España hay más de 600.000 personas en tratamiento con acenocumarol (Sintrom®), y cada año se incrementa el número de pacientes tratados con este fármaco. La prescripción de clopidogrel como antiagregante también es ampliamente utilizada en aquellas personas a las que se les ha implantado un *stent* o, más en general, como tratamiento preventivo para la trombosis en pacientes de riesgo. Por otro lado, el ácido acetilsalicílico en dosis bajas se recomienda incluso en personas de más de 65 años como tratamiento preventivo, aunque no padezcan ninguna patología. Estos medicamentos tienen una probada efectividad y hay una muy amplia experiencia clínica. Sin embargo, hay muchos pacientes que, en las dosis habituales con estos fármacos, presentan hemorragias (incluso en el caso del ácido acetilsalicílico en tratamiento crónico, el número de hemo-

rragias a menudo supera el beneficio esperado para la prevención de trombosis). Esta respuesta no esperada de efectos secundarios, a veces graves, se debe principalmente a dos causas: a los polimorfismos genéticos del paciente que condicionan la síntesis de enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos, y que les confiere mayor o menor actividad, con los previsibles cambios en las concentraciones plasmáticas en relación a las esperadas, y, por otro lado, a la interacción de medicamentos, ya que muchos pueden actuar como inhibidores o inductores de la síntesis de enzimas involucradas en el metabolismo de otros medicamentos, y, en caso de coincidir en el mismo paciente, pueden derivar en reacciones adversas a veces muy graves.

Como conclusión, recomendamos la utilización de la farmacogenética como herramienta de rutina en la clínica del tratamiento anticoagulante y antiagregante, por las graves conse-

cuencias de aplicar las dosis estándar a todos los pacientes sin conocer sus polimorfismos genéticos o las enzimas involucradas en su metabolismo. Además, deben consultarse bases de datos que informen de las interacciones entre todos los medicamentos que componen la medicación de cada paciente, con el fin de aplicar una terapéutica individualizada (véanse las recomendaciones específicas en el Anexo I).

Tratamiento con estatinas (aterosclerosis)

Las estatinas son uno de los grupos farmacológicos de uso más habitual. Según datos de la Memoria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos del año 2009, se vendieron en España más de 37 millones de unidades, y el coste fue de más de 830 millones de euros. Mantener el colesterol por debajo de 200 mg/dL es un dato que quizá se ha sacralizado, y parece que sea un objetivo primario de salud, aunque el dato por sí mismo sólo ha de ser uno más en la evaluación de cada paciente, siendo necesario conocer otros muchos datos de su salud y hábitos de vida y valorar los factores de beneficio/riesgo antes de decidir la prescripción de cualquier tratamiento. Bajar los niveles de colesterol es bueno y mejora el riesgo de episodios cardiovasculares. Además, las estatinas tienen otros efectos positivos para la salud que hacen recomendable su prescripción. Sin embargo, como todos los medicamentos, tienen también efectos adversos, y el más destacado es el de la inducción de mialgias y miopatías, que afectan a un 10-12% de la población que las utiliza según un informe reciente de un comité de expertos que realizó una exhaustiva revisión de bases de datos sobre el tema.

Ante la dificultad de conocer la etiopatogenia de las miopatías asociadas a las estatinas, se llevó a cabo un estudio de asociación del genoma completo (*Genome Wide Association Study*, GWAS) para estudiar 300.000 polimorfismos en un grupo de pacientes tratados con estatinas y que presentaban miopatía frente a un grupo control sin tratamiento. De los 300.000 polimorfismos sólo dos demostraron ser significativos, y ambos del gen *SLCO1B1*, que codifica la proteína que transporta las estatinas desde la sangre al interior del hepatocito. Pues bien, la conclusión más importante es que los pacientes que tengan el polimorfismo c.521T>C del gen *SLCO1B1* (rs4363657) no deben tomar estatinas (consúltese las recomendaciones específicas en el Anexo I).

Conclusiones

Nuestro conocimiento actual sobre la farmacogenética tiene, para muchos fármacos, un nivel de evidencia clínica perfectamente contrastada que justifica su aplicación en la medicina asistencial. Ello evitaría muchas reacciones adversas y conseguiría un importante ahorro sanitario. El año 2011, en Estados Unidos hubo 700.000 ingresos a urgencias por reacciones adversas a los medicamentos; de ellos, 120.000 requirieron hospitalización y el coste para el sistema de salud fue de 3.500 millones de dólares. Extrapolado a España por población, podrían considerarse unos 20.000 casos/año. La FDA

Estudio sobre las aplicaciones de la farmacogenética

Recientemente, la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (RAFC) ha publicado un informe que, bajo el título genérico de «Las Recomendaciones de la Academia», estudia las «Aplicaciones de la Farmacogenética en la prevención de efectos adversos y en la optimización y mejora de la eficacia terapéutica» de un amplio sector de nuestro arsenal farmacológico. Este tipo de estudios desea dar respuesta a uno de los objetivos básicos de la Academia, como es el asesoramiento a autoridades, profesionales y público en general sobre una temática prioritaria en el ámbito farmacéutico de la salud pública. La RAFC ha considerado que un tema importante para mejorar la eficiencia farmacológica de los fármacos actuales sería transmitir de forma clara y resumida una serie de conclusiones que aporta hoy la farmacogenética, disciplina que determina cómo el perfil genético de una persona influye en la respuesta a un determinado fármaco, información que nos permitiría establecer una terapia personalizada.

Esta área de investigación, la farmacogenética, se encuentra aún en una fase inicial, pero en poco tiempo ha producido una enorme cantidad de información. Por ello el estudio citado pretende ayudar al profesional sanitario indicándole las características genéticas que ya han demostrado, de forma fehaciente en la clínica, tener una influencia significativa en el tratamiento de diversas patologías.

Concretamente, el informe ha estudiado la relación entre la configuración genética y el efecto de los fármacos en cinco áreas terapéuticas: (1) cáncer, (2) infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis C (VHC), (3) psiquiatría, (4) coagulación y (5) aterosclerosis (estatinas).

Las conclusiones del estudio (en forma de «recomendaciones») pueden consultarse en el Anexo I de este artículo. El estudio completo contiene cinco memorias dedicadas a cada uno de los campos terapéuticos estudiados, y puede consultarse en la página web de la Academia (www.rafc.cat) o solicitarlo en: academia@rafc.cat.

americana exige (en más de 150 principios activos) incluir en el folleto y fichas técnicas del medicamento información farmacogenética, recomendando también las pruebas que deben realizarse. Ello supone que unos 500-600 medicamentos en el mercado ya disponen de esta información.

La farmacogenética es hoy en día un campo de estudio e investigación abierto a la ciencia que permitirá el diseño de terapias individualizadas. No obstante, el ingente número de publicaciones sobre el tema podría confundir al profesional sanitario cuando éste quiere identificar los conocimientos que han sido ya bien establecidos en esta disciplina. Por ello, la RAFC ha realizado una labor de síntesis para facilitar la labor del profesional mediante unas «recomendaciones» para cada área terapéutica estudiada. El estudio contiene, además, cinco memorias específicas que permiten profundizar en la relación entre farmacogenética y terapia. ●

ANEXO I

Las recomendaciones de la Academia

Aplicaciones de la farmacogenética en la prevención de efectos adversos y en la optimización y mejora de la eficacia terapéutica

Recomendaciones en el ámbito de la oncología Farmacogenética y terapia oncológica

- Las mutaciones en el gen que codifica para el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) predicen la respuesta positiva de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con dos agentes terapéuticos: gefitinib y erlotinib.
- Una traslocación o una inversión en el gen *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) predice una mejor respuesta en los pacientes con cáncer de pulmón tratados con crizotinib.
- La presencia de mutaciones en el gen que codifica para el gen *K-RAS* se asocia a una falta de respuesta en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados con cetuximab y panitumumab (anti-EGFR).
- Las mutaciones en el gen *BRAF* son marcadores útiles en dos patologías/tratamientos: a) en tumores colorrectales tratados con cetuximab y panitumumab, un gen *BRAF* mutado predice una falta de respuesta; b) en pacientes con melanoma metastásico que presenten la mutación *V600* en el gen *BRAF* en las células tumorales es eficaz el tratamiento con vemurafenib.
- La amplificación o sobreexpresión de la proteína HER2 en tumores de mama y gástricos hace que presenten una buena respuesta al tratamiento con trastuzumab (anti-HER2). Así mismo, el marcador HER2 predice la respuesta al tratamiento en segunda línea del cáncer de mama con lapatinib.
- La sobreexpresión de los receptores de estrógenos y progesterona en las células tumorales de carcinoma mamario comporta una buena respuesta al tratamiento con: tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) y fulvestrant.
- El tratamiento con imatinib presenta una buena respuesta en pacientes con leucemia mieloide crónica (traslocación cromosómica t[9;22] que genera el gen *bcr/abl*).
- Los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal responden al tratamiento con imatinib si el protooncogen *c-kit* (*CD117*) de las células tumorales presenta una mutación en el exón 11. En cambio, si la mutación se localiza en el exón 17 el fármaco no es eficaz.
- La expresión del antígeno CD20 en pacientes con linfoma no-Hodgkin (LNH) de linfocitos B es un marcador de buena respuesta al tratamiento con el anticuerpo monoclonal rituximab.
- Hasta que se disponga de datos definitivos, se recomienda que los pacientes con cáncer de mama tratados con tamoxifeno eviten el tratamiento conjunto con los inhibidores del *CYP2D6*, como los antidepresivos paroxetina y fluoxetina y cualquier otro fármaco que sea inhibidor potente del *CYP2D6*. También se desaconseja en aquellos pacientes que tengan un polimorfismo de «poor metabolizer» en el gen *CYP2D6*.
- Los pacientes con un glioblastoma multiforme que presenten una hipermetilación de la región promotora del gen *MGMT* (metilguanina-ADN-metiltransferasa) se benefician del tratamiento con temozolamida.
- Los pacientes con síndrome de Gilbert (alelo *28 del gen *UGT1A1*) tratados con irinotecán (inhibidor de la topoisomerasa I) tienen un riesgo muy alto de desarrollar la toxicidad característica de este fármaco: neutropenia y diarrea grave. Asimismo, los pacientes que reciben tratamiento con pazopanib y nilotinib pueden presentar niveles elevados de bilirrubina no conjugada.
- Se han descrito diversos alelos no funcionales del gen *TPMP* (tiopurin-metil transferasa) que causan una disminución en la actividad enzimática. La presencia de estos alelos en el genoma de pacientes tratados con agentes como azatioprina, mercaptopurina y tioguanina comporta un aumento significativo del riesgo de desarrollar toxicidad hematológica grave.
- En el tratamiento de pacientes oncológicos con agentes del grupo de las fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina) se ha descrito un aumento de la toxicidad cuando la enzima DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa) está inactivada debido a mutaciones en el gen que lo codifica.

Recomendaciones en el ámbito de las infecciones por el VIH y el VHC Farmacogenética y tratamiento para el virus de la inmunodeficiencia humana

- Se ha comprobado una fuerte asociación entre la reacción de hipersensibilidad al abacavir (Ziagen®) y ser portador del gen del antígeno leucocitario humano (*HLA-B*5701*) en los grupos de etnia caucásica e hispánica.
- De acuerdo con las disposiciones de la FDA, se recomienda el análisis del alelo *HLA-B*5701* en las siguientes situaciones:
 - Antes de iniciar tratamiento con abacavir.

(Continúa)

- Antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes en los que se desconoce el tipaje *HLA-B*5701*.
- En los pacientes que son *HLA-B*5701* positivos no se recomienda el uso de abacavir.
- Otros estudios de farmacogenética en el ámbito del VIH que buscan asociaciones con toxicidades relacionadas con el transporte y metabolismo de los antirretrovirales, o con la respuesta virológica e inmunitaria, todavía se encuentran en fases preliminares de investigación. Ejemplos de estos estudios en curso son:
- Hiperbilirrubinemia asociada a atazanavir (Reyataz®) y el gen *UGT1A1*28*.
- Efectos neurotóxicos con efavirenz (EFV) y el gen *CYP2B6*.
- Tubulopatías renales inducidas por tenofovir (TDF) y los genes *ABCC2* y *ABCC4*.
- Dislipidemias y riesgo cardiovascular asociado a ritonavir + kaletra.

Para información adicional de estos estudios puede consultarse el Documento B de este informe.

Farmacogenética y tratamiento para el Virus de la Hepatitis C

- Se ha identificado un polimorfismo en el gen *IL28B* como un marcador genético de respuesta al tratamiento con interferón pegilado-alfa-2b/ribavirina.
- La FDA recomienda el test farmacogenético al inicio del tratamiento o cuando se vuelva a prescribir el tratamiento con interferón pegilado-alfa-2b. Esta recomendación se amplía también a telaprevir, un nuevo inhibidor de la proteasa.

Recomendaciones en el ámbito de la psiquiatría

Farmacogenética y tratamiento con psicofármacos

- A pesar de que se han desarrollado algunos test para conocer la expresión de determinados marcadores genéticos que permitan una mejor predicción de la eficacia o toxicidad de los psicofármacos (como el Ampli-Chip®, que identifica 29 variantes de *CYP2D6* y *CYP2C19*, o el BRAINchip®, que estudia el *CYP1A2* y el *CYP2B6*), los resultados clínicos todavía no son concluyentes debido a la heterogeneidad de los estudios publicados.
- Como idea general, y considerando la farmacocinética del fármaco, se acepta que el estudio de los polimorfismos de los genes que codifican los citocromos involucrados en el metabolismo de los psicofármacos es importante para detectar aquellos que sean metabolizadores «poor», es decir, sin actividad. En estos casos, la AUC

(*Area Under Curve*) de la curva es mucho mayor, y será necesario vigilar potenciales reacciones adversas por posible sobredosis.

Para información adicional de estos estudios puede consultarse el Documento B de este informe.

Recomendaciones en el ámbito de la terapia anticoagulante y antiagregante plaquetaria

Farmacogenética y terapia anticoagulante

- La acción terapéutica de los anticoagulantes derivados de la cumarina (warfarina [Coumadin®] y acenocumarol [Sintrom®]) viene condicionada por dos mecanismos:
- La fase de detoxificación hepática, en la que interviene la enzima citocromo 2C9 (gen *CYP2C9*).
- El mecanismo de acción indirecto sobre el complejo vitamina-K/reductasa 1 controlado por el gen *VKORC1* (*Vitamin-K-epoxide-Reductase-Complex 1*).
- Según la actividad del citocromo CYP2C9, en los pacientes se puede distinguir:
- Un metabolismo normal o un metabolismo lento en los portadores de polimorfismos. Estos últimos pueden ser: metabolizadores intermedios (IM) o metabolizadores pobres (PM). Los metabolizadores PM presentan una persistencia de los fármacos en sangre y peligro de hemorragias. Consecuentemente, las dosis de los anticoagulantes cumarínicos deben adaptarse al perfil genético del paciente. De los polimorfismos descritos para el *CYP2C9* sólo se ha demostrado interacción farmacológica con los alelos *2 y *3.
- En el caso del gen *VKORC1* se han detectado polimorfismos no codificantes que se asocian a diferentes actividades. Los polimorfismos más significativos son:
- *VKORC1* (1173C>T).
- *VKORC1* (3730G>A).
- *VKORC1* (-1639G>A).
- El International Warfarin Pharmacogenetics Consortium ha elaborado un algoritmo para calcular la dosis que debe administrarse en función del genotipo del *CYP2C9* y del *VKORC1*.

Farmacogenética y terapia antiagregante plaquetaria

- Clopidogrel (Plavix®)

El clopidogrel inhibe el factor plaquetario *P2Y12*. Es un profármaco porque su acción se realiza mediante uno de sus metabolitos formados por la actividad del citocromo CYP2C19.

Los principales polimorfismos del gen *CYP2C19* que codifica la enzima CYP2C19 son *CYP2C19*2* y *CYP2C19*3* (el *CYP2C19*1* es el «wild type» [WT]), y su presencia puede desencadenar más accidentes vasculares que en los WT debido a que metabolizan el fármaco más lenta-

(Continúa)

mente, de modo que hay menos fármaco activo y se manifiesta una menor acción antiagregante.

- **Prasugrel (Effien®)**

El prasugrel es también un profármaco con un mecanismo de acción y metabolismo similar al clopidogrel, pero los polimorfismos del *CYP2C19* afectan menos a su metabolización. Se ha demostrado que los pacientes con polimorfismo *CYP2C19*2* y con problemas con el tratamiento con clopidogrel responden positivamente con dosis estándar de prasugrel.

– Recientemente, se han publicado las directrices para el tratamiento con clopidogrel o prasugrel en función del fenotipo del gen *CYP2C19*.

Para información adicional de estos estudios puede consultarse el Documento B de este informe.

Sugerencias en el ámbito de la aterosclerosis

Farmacogenética y terapia con estatinas

La reducción de los niveles de colesterol mediante el tratamiento con estatinas puede ir acompañada de efectos secundarios, principalmente mialgias y miopatías. El estudio GWAS (Genome Wide Association Study) analizó

300.000 polimorfismos en pacientes tratados con estatinas que habían presentado miopatías, comparándolos con los encontrados en un grupo control con estatinas y que no presentaron miopatías. Las conclusiones principales fueron las siguientes:

- Los pacientes que presentan el polimorfismo c.521T:C del gen *SLC01B1* (también codificado como *SLC01B1*5*) no deben recibir tratamiento con estatinas, ya que tienen un riesgo muy alto de sufrir mialgias o miopatías al cabo de unos meses de tratamiento.
- Los pacientes con polimorfismos del gen *CYP2C9* que condicionan un fenotipo PM (metabolizador pobre) de la enzima CYP2C9 (aunque no presenten mutaciones en el gen *SLC01B1*) eliminarán con menor eficiencia la fluvastatina, y pueden presentar miopatías. Se recomienda la prescripción de otros tipos de estatinas.
- La simvastatina, la atorvastatina y la lovastatina se eliminan mediante el citocromo CYP3A4. No se han encontrado polimorfismos del CYP3A4 que induzcan metabolizadores pobres (PM), pero se ha de tener en cuenta que muchos fármacos son inhibidores potentes del *CYP3A4*, y consecuentemente una comedicación con estas estatinas podría inducir miopatías debido a la interacción medicamentosa.



PHB

Sonrisas para
toda la vida

**Cuidado diario
de dientes y encías**

Síguenos en:



www.phb.es