

## Introducción

En este nuevo número de la Newsletter se hace una pequeña selección de artículos aparecidos en revistas científicas internacionales directamente relacionados con la farmacogenómica y su función en la medicina predictiva y personalizada.

Cada día son más numerosas las citas bibliográficas donde la farmacogenómica constituye una herramienta más que se facilita al médico clínico para ayudarle en la personalización de tratamientos: la existencia de guías y recomendaciones basadas en los diferentes genotipos para fármacos como y sólo a modo de ejemplo, la azatioprina, la capecitabina, el fluoracilo, el tegafur, la mercaptopurina, la tioguanina, la amitriptilina, la imipramina, la carbamazepina, la codeína, el tramadol, el clopidogrel, la simvastatina, los anticoagulantes, los inhibidores de la bomba de protones, la glipizida o los antipsicóticos entre otros, constituyen un apoyo a la práctica clínica de primer orden que ayuda a optimizar los tratamientos al mismo tiempo que a disminuir los riesgos de reacciones adversas y evitar costes personales y económicos. A ello se une la comodidad que representa para los pacientes que la mayor parte de estas determinaciones se efectúen mediante la sencilla toma de una muestra de saliva.

**Desde la Unidad de Genética, sección de Farmacogenómica del Hospital Ruber Internacional se ofrece este servicio a todos los profesionales y pacientes del centro así como a colaboradores y médicos externos.**

## Comentarios bibliográficos

**PharmGKB summary: Gemcitabine Pathway** Maria L. Alvarellos, Jatinder Lamba, Katrin Sangkuhl, Caroline F. Thorn, Liewei Wang, Daniel J. Klein, Russ B. Altman, and Teri E. Klein *Pharmacogenet Genomics*. 2014 November; 24(11): 564–574

En este artículo que repasa la farmacogenómica y farmacogenética de esta sustancia hace ver como las variables genéticas pueden afectar a la toxicidad y la eficacia de este fármaco. En esta revisión, se resumen los resultados de los estudios de farmacogenómica que investigan la variabilidad de paciente en respuesta a la gemcitabina. La heterogeneidad de los pacientes, incluyendo diferencias en el tipo de neoplasia, el estadio, el tipo de quimioterapia de combinación, y las diferencias en el origen étnico de los pacientes, hace que la comparación de los resultados entre estudios sea muy difícil. Además, muchos estudios incluidos aquí tienen menos de cien pacientes, por lo que si el tamaño del efecto de un SNP (Polimorfismo de Nucleótido Simple, es decir una variación en la cadena de ADN que afecta a una sola base) individual es pequeña, asociaciones verdaderas pueden pasarse por alto. Como un ejemplo, el alelo C en rs2072671 (A>C) en CDA cambia la secuencia de aminoácidos de la proteína. Debido a su papel fundamental en la desintoxicación podría aumentar el riesgo de un paciente de una reacción adversa a la gemcitabina

(por ejemplo, neutropenia). En los cinco estudios que investigaron las asociaciones entre el SNP rs2072671 con riesgo de neutropenia, en cuatro de ellos encontraron una asociación.



**Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing. KE Caudle<sup>1</sup>, AE Rettie<sup>2</sup>, M Whirl-Carrillo, LH Smith, S Mintzer, MTM Lee, TE Klein and JT Callaghan. Clinical pharmacology & Therapeutics | Vol 96 N° 5 | november 2014**

La fenitoina es ampliamente utilizada como fármaco antiepiléptico presentando un estrecho margen terapéutico y una variabilidad interindividual muy grande, la cual es debida en parte a variaciones en el gen que codifica el sistema del citocromo P450 CYP2C9. Además el alelo HLAB\*15:02 está asociado un incremento del riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y a necrosis epidérmica tóxica. En este trabajo se resumen las evidencias publicadas en la literatura científica y facilita la recomendación para la utilización de este fármaco basado en el análisis del CYP2C9 y/o el HLA-B



**Antiplatelet effect of clopidogrel can be reduced by Calcium-Channel**

**Blockers. Kwon-Duk Seo, Young Dae Kim, Young-Won Yoon, Jong-Youn Kim, and Kyung-Yul Lee<sup>1</sup>. Yonsei Med J 55(3):683-688, 2014**

El clopidogrel se metaboliza por el sistema hepático del citocromo P450 (CYP) en su metabolito activo. El CYP3A4 está involucrado tanto en el metabolismo del clopidogrel como de los bloqueadores de los canales de calcio tipo dihidropiridina (BCC). Algunos informes han sugerido una interacción inhibitoria entre los BCC y este antiagregante. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto de los BCC en la actividad antiplaquetaria del clopidogrel mediante una serie de mediciones de la unidad de reacción de P2Y<sub>12</sub> (PRU). En el trabajo se evaluaron los cambios en la actividad antiplaquetaria en pacientes que recibieron clopidogrel y los BCC durante al menos 2 meses antes de la inclusión en el estudio. La actividad antiagregante de clopidogrel se midió mediante P2Y<sub>12</sub> VerifyNow en cada paciente, mientras estaba medicado con BCC y a las 8 semanas después de su interrupción. Después de la interrupción de los BCC, se administró para el control tensional bloqueadores de los receptores de la angiotensina; treinta pacientes finalizaron el estudio. La PRU disminuyó significativamente después de la interrupción de los BCC (238,1 ± 74,1 vs 215,0 ± 69,3; p = 0,001). De los 11 pacientes con alta reactividad plaquetaria post-tratamiento con clopidogrel (PRU ≥ 275), PRU disminuyó en nueve pacientes, disminuyendo por debajo del valor de corte en siete de estos

nueve pacientes después de 8 semanas. Es de destacar que se consideró la no disminución de PRU con el genotipo CYP2C19. La conclusión de este pequeño trabajo es que los BCC inhiben la actividad antiagregante de clopidogrel.



**The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1* and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update.** LB Ramsey<sup>1</sup>, SG Johnson<sup>2,3</sup>, KE Caudle<sup>1</sup>, CE Haidar, D Voora, RA Wilke, WD Maxwell, HL McLeod, RM Krauss, DM Roden, Q Feng, RM Cooper-DeHoff, L Gong, TE Klein, M Wadelius and M Niemi. *Clinical pharmacology & Therapeutics* | Vol 96 N° | october 2014

La simvastatina se encuentra entre los fármacos más comúnmente usados para la reducción del colesterol. Un solo SNP el rs4149056T> C, en el gen *SLCO1B1* aumenta la exposición sistémica a la simvastatina y el riesgo de toxicidad muscular derivado de ello. En este artículo se resume la evidencia de la literatura en el apoyo a esta asociación y proporciona recomendaciones terapéuticas para la utilización de esta sustancia en función del genotipo del *SLCO1B1*. Este artículo es una actualización de la guía anterior que data de 2012. En el mismo se recomienda en función del genotipo del *SLCO1B1* el fenotipo asociado y el riesgo de miopatía, así como las recomendaciones en la utilización de este fármaco.



**Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders.** Eric Mallack, Jin Jun Luo. *J Clin Neurol* 2014;10(4):281-288

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido que contiene azufre que se genera durante el metabolismo de la metionina. Tiene un papel fisiológico en el metabolismo del ADN a través de la metilación, un proceso gobernado por la presencia de folatos y vitaminas B6 y B12. Los niveles de homocisteína fisiológicos están determinados principalmente por la ingesta alimentaria y el estado vitamínico. Los niveles plasmáticos elevados de Hcy (eHcy) pueden ser causados por la deficiencia de vitamina B12 o folato, o una combinación de los mismos. Ciertos factores genéticos también causan eHcy, tales como la sustitución C667T del gen *MTHFR* que codifica la metilentetrahidrofolato reductasa. eHcy se ha observado en varias condiciones médicas, como los trastornos cardiovasculares, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, el deterioro cognitivo mínimo, la demencia, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la epilepsia, y la eclampsia. Existe evidencia a partir de estudios de laboratorio y clínicos que Hcy, y especialmente eHcy, ejerce efectos tóxicos directos tanto en el vascular y nervioso. Este artículo ofrece una revisión de la literatura actual sobre los posibles roles de eHcy y diversos trastornos neurológicos.



**Inflammatory bowel disease and thromboembolism. Petros Zezos, Georgios Kouklakis, Fred Saibil. World J Gastroenterol 2014 October 14; 20(38): 13863-13878**

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tienen un aumento del riesgo de complicaciones vasculares de tipo tromboembólico tanto venosas como arteriales. Estas graves manifestaciones extraintestinales complican el curso de la EII y puede conducir a una morbilidad y mortalidad significativa. Los pacientes con EII son más propensos a presentar complicaciones de este tipo y a su vez la EII en sí es un factor de riesgo para la enfermedad tromboembólica. La etiología exacta de esta asociación especial entre la EII y el tromboembolismo es aún desconocida, pero se cree que múltiples factores adquiridos y heredados como son el gen del factor II o el MTHFR están interactuando y produciendo el aumento de la tendencia a la trombosis a nivel de la microvascularización intestinal y de igual forma en la circulación sistémica.

En esta revisión se discute cómo la enfermedad tromboembólica está relacionada con la EII. Concentrándose específicamente en: (1) la epidemiología y características clínicas de las complicaciones tromboembólicas en EII; (2) la fisiopatología de la trombosis en la EII; y (3) las estrategias para la prevención y el manejo de este tipo de complicaciones.



## Eventos profesionales

