

I.M.P. INSTITUTO DE MEDICINA PREDICTIVA ha nacido con la vocación de fomentar la medicina predictiva y personalizada en los diferentes ámbitos sanitarios consiguiendo unos mayores estándares de calidad del acto médico.

Dentro de estas herramientas se encuentra el análisis de las variaciones en el genoma que hace a cada persona tener un comportamiento diferente ante la administración de un mismo fármaco. En muchos casos este fármaco será eficaz, pero hay un porcentaje razonablemente alto donde el fármaco puede ser completamente ineficaz o por el contrario sobredosificar e inducir una mayor toxicidad y aparición de efectos adversos.

Es cierto que existe un largo camino para conseguir aumentar nuestro conocimiento en esta área, pero con lo que hoy día nos ofrece la ciencia y la tecnología podemos ayudar a las personas tanto enfermas como sanas a que los tratamientos que a ellos se les apliquen estén más personalizados y por lo tanto disminuyamos el riesgo de presentación de reacciones adversas medicamentosas o de pérdida de eficacia.

Esto es de especial importancia ante enfermedades graves como las cardiovasculares: infartos de miocardio, anginas de pecho..., los procesos oncológicos o situaciones que requieren de tratamientos prolongados como la depresión u otras enfermedades psiquiátricas. La capacidad de personalizar un tratamiento genera necesariamente una mayor eficacia, una menor frecuencia de efectos adversos y un ahorro de costes.

De la misma forma el análisis de factores de predisposición a sufrir determinadas enfermedades como los procesos tumorales y la repercusión sobre la herencia hacen posible hoy día personalizar la prevención.

Javier Sanz

Noticias del I.M.P.

Seminario sobre nuevas estrategias en el cáncer de mama

El próximo **24 de Octubre** se celebrará un seminario organizado por **I.M.P. INSTITUTO DE MEDICINA PREDICTIVA**, en colaboración con **AON y la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo**, que versará sobre las nuevas estrategias en el cáncer de mama y que contará con la participación de diversos especialistas de diversas instituciones como el Hospital Clínico de San Carlos, Hospital Universitario Quirón Madrid, MD Anderson o el propio **I.M.P.**

Las inscripciones, que están reservadas exclusivamente a profesionales sanitarios, pueden realizarse en la dirección de correo electrónico: inscripciones@IMpredictiva.es

Consejo asesor

I.M.P. INSTITUTO DE MEDICINA PREDICTIVA ha configurado un consejo asesor que integrando el conocimiento de cada una de las áreas de sus miembros ofrecen un abordaje multidisciplinar a los diversos requerimientos de médicos y pacientes. La Medicina del Trabajo, la Oncología genética, la Genética Médica y la Toxicología hacen posible conseguir una auténtica medicina personalizada.

Forman parte del mismo los Dres. Tomás Camacho, Luís Izquierdo, Pedro Pérez Segura y Javier Sanz.

Comentarios bibliográficos

**Clinical Pharmacogenetics
Implementation Consortium Guideline
for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel
Therapy: 2013 Update.**

Scott SA, et al.

**Clinical pharmacology & Therapeutics. Vol
94 nº3. September 2013.**

El citocromo P450 (CYP) 2C19 cataliza la bioactivación del profármaco antiplaquetario clopidogrel. La presencia de alelos no funcionantes en el CYP2C19 provoca la pérdida de su función e impide la formación de sus metabolitos activos, provocando en un disminución del efecto de la función de antiagregación plaquetaria. Esta pérdida de alelos funcionantes tiene como consecuencia un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares graves entre los pacientes que siguen tratamiento con este antiagregante con síndromes coronarios agudos (SCA) sometidos a una intervención coronaria percutánea PCI).

Esta guía enfatiza lo apropiado de el genotipado del CYP2C19 y actualiza la relación entre genotipo y fenotipo (metabolizadores ultrarrápidos, estándar, intermedio y pobres), especificando los alelos asociados a los diferentes fenotipos y estableciendo las recomendaciones terapéuticas así como el nivel de estas mismas recomendaciones.

**Functional Polymorphisms in the CYP2C19
Gene Contribute to Digestive System
Cancer Risk: Evidence from 11,042
Subjects.**

**Zhou B, Song Z, Qian M, Li L, Gong J, et al
PLoS ONE 8(7): e66865. 2013.
doi:10.1371/journal.pone.0066865**

En un meta análisis realizado en Shanghai por el Dr. Zhou et al, en el que se analizaron un total de 11.042 personas estimado el riesgo de los metabolizadores lentos del CYP2C19 comparado con los metabolizadores estándar, segmentando la muestra en función de tres grupos étnicos: caucásicos, asiáticos del este y otros grupos étnicos. Tras el proceso de filtrado se seleccionaron 18 estudios que incluían 4414 casos de cáncer digestivo y 6.628 controles. Hallaron un OR para un 95% de CI para los metabolizadores lentos de cáncer gástrico de 2,19 ($p < 10^{-4}$), de 2,93 en el esofágico ($p < 10^{-5}$) y carcinoma hepatocelular de 1,66 ($p = 0,006$), no se encontró asociación estadísticamente significativa con el cáncer colorrectal ni de vías biliares). Cuando el estudio fue estratificado por grupos étnicos sólo se encontró asociación con asiáticos del este (población china y japonesa) y no con población caucásica ni de otros grupos étnicos.

**Association of CYP3A4/5, ABCB1 and
ABCC2 polymorphisms and clinical
outcomes of Thai breast cancer patients
treated with tamoxifen**

**Sensorn I, Sirachainan E, Chamnanphon
M, Pasomsub E, Trachu N, Supavilai P,
Sukasem C, Pinthong D**

**Pharmgenomics Pers Med.2013 Aug
26;6:93-8.**

En este estudio se incluyeron 30 mujeres con cáncer de mama, todas ellas con receptores estrogénicos positivos excepto una de ellas que era RE negativo pero receptor de progesterona positivo que recibían terapia adyuvante con tamoxifeno y se analizaron 6 polimorfismos (SNPs): el CYP3A4*1B, CYP3A4*18, CYP3A5*3, ABCB1 3435C>T, ABCC2*1C y ABCC2 68231A>G,

analizándose posteriormente el impacto de las variantes sobre el intervalo libre de enfermedad, utilizando el método de Kaplan-Meier y el análisis de regresión de Cox.

La edad media al diagnóstico de las mujeres que tuvieron recidivas fue de 48,30 años con un período libre de enfermedad de 1,73 años. En el grupo de mujeres que no tuvieron recidivas tumorales la edad al diagnóstico fue de 48,45 años y el período libre de enfermedad de 6,61 años. En el primero grupo se incluyeron 10 mujeres que habían tenido recidiva local o a distancia dentro de los 3 años de tratamiento con tamoxifeno. En todos los casos habían recibido tratamiento previo al tamoxifeno con ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoracilo (CMF).

Los hallazgos de este estudio sugieren que el gen ABCB1 es potencialmente un marcador predictivo de los resultados con el tamoxifeno.

CYP2C19 Phenotype, Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Mortality in Patients with Coronary Stent Placement in a Chinese Population

Xiang Xie1, Yi-Tong Ma1, Yi-Ning Yang, Xiao-Mei Li, Xiang Ma1, Zhen-Yan Fu, Ying-Ying Zheng, Bang-Dang Chen, Fen Liu
PLoS ONE 8(3): e59344.
doi:10.1371/journal.pone. 0059344

Varios estudios han indicado que la pérdida de función en determinados polimorfismos en el CYP2C19 generan un aumento del riesgo de trombosis de los stent (ST) tras las intervenciones coronarias percutáneas (ICP). Sin embargo, esta asociación no se ha investigado a fondo en una población china. En este estudio, que tuvo como objetivo determinar el efecto de los alelos CYP2C19

*2 y CYP2C19 *3 en la aparición de eventos clínicos adversos en una población china.

Se diseñó un estudio de cohortes entre 1.068 pacientes consecutivos sometidos a colocación de stent intracoronarios tras la precarga con 600 mg de clopidogrel. Los genotipos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 fueron analizados mediante el uso de la cadena reacción de la polimerasa. Los eventos adversos registrados fueron ST, muerte, infarto de miocardio (IM) y hemorragias. El punto final primario del estudio fue la incidencia de ST acumulada dentro de 1 año después de la ICP.

La incidencia acumulada al primer año de ST fue de 0,88 % en los pacientes que eran metabolizadores rápidos (EMs) (genotipo CYP2C19*1/*1) , del 4,67 % en pacientes metabolizadores intermedios (IM) (CYP2C19 *1/*2 o *1/*3) , y del 10,0 % en los pacientes que eran metabolizadores pobres o lentos (PMS) (CYP2C19 *2 /*2 , *2/*3 , o *3/*3 genotipo) (P , 0,001). La supervivencia libre de eventos a un año fue de un 97,8 % en los pacientes EM, el 96,5 % de los pacientes tipo IM , y 92,0 % en los pacientes metabolizadores lentos (p = 0,014). El análisis multivariante confirmó la asociación independiente de la pérdida de función de CYP2C19 y la trombosis del stent (p = 0,009) así como la mortalidad total (p<0,05).

El estudio llega a la conclusión de que los metabolizadores lentos tienen un mayor riesgo de trombosis del stent, infarto de miocardio y muerte.

