

## Introducción

La publicación cada vez más numerosa en la literatura médica internacional de artículos relacionados con las investigaciones y sus consiguientes resultados que grupos de médicos, químicos, biólogos, farmacéuticos... están llevando a cabo para conseguir una adecuada personalización de los tratamientos que acabe con el *principio actual* basado en el hecho de *a igual diagnóstico igual tratamiento* va poco a poco calando en el mundo clínico. La necesidad de individualizar las distintas terapias es cada día más evidente, en definitiva la frase expuesta por Claude Bernard (1813-1878) y claramente defendida por ilustres médicos como Gregorio Marañón (1887-1960) *no hay enfermedades sino enfermos* cada día se acerca más a ser una auténtica realidad y por lo tanto el abordaje terapéutico debe ajustarse a este máximo, a ello contribuye cada día el mejor conocimiento de la fisiología y fisiopatología de los pacientes y está contribuyendo de forma radical, firme e imparable el crecimiento exponencial que el saber médico está teniendo gracias al constante flujo de conocimiento que desde la genética se está trasvasando a la práctica clínica y por lo tanto a los pacientes.

Javier Sanz

## Comentarios Bibliográficos

Implementation Consortium (CPIC) guidelines for cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype and codeine therapy:

2014 Update Kristine R. Crews, Andrea Gaedigk, Henry M. Dunnenberger, J. Steve Leeder, Teri E. Klein, Kelly E. Caudle, Cyrine E. Haidar, Danny D. Shen, John T. Callaghan, Senthilkumar Sadhasivam, Cynthia A. Prows, Evan D. Kharasch, Todd C. Skaar, *Clinical Pharmacogenetics, Clinical Pharmacology & Therapeutics* accepted article preview online 23 January 2014; doi:10.1038/clpt.2013.254.

Ha salido publicada en su versión "on line" el manuscrito aceptado para su publicación sobre las guías de actuación del CPIC en relación con la codeína en función de los distintos alelos del gen CYP2D6, la enzima codificada por este interviene en el paso de la codeína a morfina, siendo los polimorfismos (SNPs) los principales actores en la variabilidad en la respuesta de esta sustancia utilizada como analgésico. Además de la información actualizada respecto a la guía de 2012, aborda la advertencia reciente de la FDA respecto a la utilización de la codeína en niños tras una amigdalectomía con o sin adenoidectomía. Los distintos SNPs del CYP2D6 tienen una alta variación interétnica, de igual forma se menciona la modificación del fenotipo previsto del CYP2D6 debido al uso concomitante de otros medicamentos.

Association of single nucleotide polymorphisms in MTHFR and ABCG2 with the different efficacy of first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. Jing Zhao, Wenhua Li, Dan Zhu, Qihe Yu, Zhe Zhang, Menghong Sun, Sanjun Cai, Wen Zhang. *Med Oncol* (2014) 31:802.

Cualquiera de los regímenes de tratamiento conteniendo oxaliplatino o irinotecán parecen ser eficaces en pacientes con cáncer colorrectal

metastásico como primera línea de tratamiento quimioterápico. El objetivo de este estudio fue investigar el papel de los polimorfismos de nucleótido simple en los genes de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y el ABCG2 dentro de una estrategia de individualización del tratamiento, los pacientes recibieron pautas FOLFOX (5-FU, leucovorin y oxaliplatino), XELOX (capecitabina y oxaliplatino) y FOLFIRI (5-FU, leucovorin e irinotecan), se analizaron los genotipos de MTHFR 677/CC, C/T y T/T MTHFR 1298, A/A, A/C o C/C y ABCG2 34G/G, G/A y A/A y ABCG2 421C/A, C/A y A/A.

Este estudio no encontró una función predictiva de estos SNPs de forma aislada sobre la eficacia o la supervivencia de los pacientes tratados con pauta FOLFOX/XELOX o FOLFIRI, sin embargo la combinación de estos SNPs parece mostrar que cuando coinciden de 2 a 4 MTHFR 677C/C, MTHFR 1298 A/C o C/C, ABCG2 34 G/G y ABCG2 421 C/C o A/A parecen obtener mayores beneficios de la pauta FOLFOX/XELOX, en la otra parte los pacientes donde no concurren ninguno de los genotipos anterior o sólo 1 parecen obtener mayor beneficio con la pauta FOLFIRI.

**Pharmacogenomic characterization of gemcitabine response – a framework for data integration to enable personalized medicine. Michael Harrisa, Krithika Bhuvaneshwara, Thanemozhi Natarajana, Laura Sheahana, Difei Wang, Mahlet G. Tadessed, Ira Shoulsonc, Ross Filicef, Kenneth Steadmanb, Michael J. Pishvaianb, Subha Madhavana and John Deeken**  
**Pharmacogenetics and Genomics 2014, 24:81–93.**

La respuesta al medicamento oncológico gemcitabina puede ser variable en parte debido a diferencias genéticas en los mecanismos enzimáticos y de transporte responsables de su metabolismo y disposición. El objetivo del estudio era identificar variantes genéticas asociadas significativamente con la respuesta a este fármaco que pueda ayudar a personalizar los tratamientos en la clínica.

En el estudio analizaron de forma independiente el genotipo usando líneas celulares NCI-60 y GWAS (genome-wide association studies) de 351 pacientes con cáncer de páncreas tratados en un ensayo clínico de fase III, realizando también el estudio GWAS de 135 pacientes que recibieron gemcitabina + placebo.

En los resultados apreciaron que en las variantes genéticas en los genes transportadores ABCC1 y ABCC4 y en los genes codificantes de enzimas CYP4F8, CYP4F12, CHST3 y PPARD existían una asociación significativa en ambos grupos, tanto el NCI-60 como en el GWAS.

**Clinical Pharmacokinetics of Clopidogrel and Its Metabolites in Patients with Cardiovascular Diseases. Marta Karazniewicz-Łada, Dorota Danielak, Paweł Burchardt, Łukasz Kruszyna, Anna Komosa, Maciej Lesiak, Franciszek Główka.**

**Clin Pharmacokinet (2014) 53:155–164**

Entre un 5 y un 40% de los pacientes tratados con clopidogrel pueden no tener una adecuada respuesta antiplaquetaria. Hasta donde se conoce, refieren los autores, este es el primer estudio de la farmacocinética del clopidogrel y sus metabolitos principales, tanto el activo H4 como los inactivos H3 y CLPM, en pacientes con enfermedad cardiovascular. Los resultados de este estudio confirman que la farmacocinética en voluntarios sanos no

es suficiente para predecir de forma precisa el efecto terapéutico del clopidogrel en condiciones clínicas. La  $C_{max}$  del isómero activo H4 y la agregación plaquetaria medida con el analizador Multiplate pueden servir como indicadores de esa respuesta. Sin embargo las diferencias farmacocinéticas sugieren que otros estudios genéticos y no genéticos deben realizarse. En este mismo artículo refiere que puede identificarse la variables genéticas mediante la determinación de alelos no funcionantes (\*2) del gen CYP2C19.

**Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability** Danuta Owczarek, Dorota Cibor, Mikołaj K Głowacki, Tomasz Rodacki, Tomasz Mach.  
**World J Gastroenterol 2014 January 7; 20(1): 53-63**

La hipercoagulabilidad observada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) puede generar eventos tromboembólicos tanto en los sistemas venoso como arterial y son un importante factor de morbilidad y mortalidad. El riesgo de tromboembolismo en pacientes con EII se ha demostrado que es tres veces más alto que en población general. Los factores más comúnmente referidos incluyen anomalías genéticas y autoinmunes, el desequilibrio entre factores pro y anticoagulantes y recientemente se está estudiando el papel del daño endotelial. Diversos estudios informan de que los niveles de fibrinógeno, factores V, VII, VIII, XIa, factor tisular, protombina 1+2 se encuentran alterados. Dentro de los factores genéticos implicados en el tromboembolismo en estos pacientes se incluyen el factor V de Leiden (G1691A), gen de la protombina (G20210A), gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR

c677T), mutación en el gen PAI 1 y la mutación val134leu en el gen del factor XIII.

**Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban** Wolfgang Mueck, Jan Stampfuss, Dagmar Kubitz, Michael Becka  
**Clin Pharmacokinet (2014) 53:1–16**

Este artículo de revisión aborda la farmacocinética y farmacodinámica del Rivaroxaban, un inhibidor directo del factor Xa. Esta molécula se absorbe rápidamente con un máximo en la concentración plasmática ( $C_{max}$ ) que se alcanza de 2 a 4 h tras una administración única. En ratas se ha visto que se distribuye de forma heterogénea en los tejidos y órganos mostrando una leve afinidad tisular y no atravesando de forma sustancial la barrera hematoencefálica, igualmente el ratio de penetración de la barrera placentaria fue de 0,2 (AUC fetal/sangre materna) y se excreta en la leche materna en el 2% de la dosis administrada. En humanos se une a proteínas entre un 92 y 95%, especialmente con la albúmina sérica. Su eliminación sigue una doble vía en primer lugar renal eliminándose sin cambios (interviene la P-gp/BCRP) y una segunda vía donde sufre una degradación. En la primera vía se elimina en un 30% por secreción activa renal y por filtración glomerular en un 6%. La segunda vía de actuación, que supone los dos tercios aproximadamente de la dosis total, son metabolizadas por enzimas del CYP450, en concreto el CYP3A4/5 y el CYP2J2 y por mecanismos no sujetos a la vías del citocromo P450, está último supone un 14% siendo posteriormente eliminados por vías renal y hepática. Otras variables como son la raza, edad, daño hepático o renal o peso corporal son analizados en el trabajo publicado. De igual forma la

coadministración con inhibidores fuertes del CYP3A4 y P-gp/BCRP como por ejemplo el ketoconazol o el ritonavir incrementa de forma significativa sus niveles.

El estudio concluye que tiene un efecto de acción rápido y que con los regímenes de dosis fijas diseñadas para determinadas indicaciones específicas simplifica y mejora el manejo de los problemas tromboembólicos sin necesidad de monitorizar la coagulación.



## Índice de artículos con referencias publicadas en anteriores Newsletters

- ✓ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. Scott SA, et al. *Clinical pharmacology & Therapeutics*. Vol 94 n°3. September 2013.
- ✓ 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-
- ✓ Association of CYP3A4/5, ABCB1 and ABCC2 polymorphisms and clinical outcomes of Thai breast cancer patients treated with tamoxifen Sornn I, Sirachainan E, Chamnanphon M, Pasomsub E, Trachu N, Supavilai P, Sukasem C, Pinthong D *Pharmacogenomics Pers Med*.2013 Aug 26;6:93-8.
- ✓ 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.
- ✓ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. KE Caudle, CF Thorn, TE Klein, JJ Swen, HL McLeod, RB Diasio and M Schwab. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* vol 94 n6, Dec 2013.
- ✓ Pharmacogenomics as a risk mitigation strategy for chemotherapeutic cardiotoxicity. Jensen B.C. and McLeod H.L. *Pharmacogenomics* 2013, 14 82): 205-213.
- ✓ Polymorphisms of GSTP1, ERCC2 and TS-3'UTR are associated with the clinical outcome of mFOLFOX6 in colorectal cancer patients. Kumamoto K, Ishibashi K, Okada N, Tajima Y, Kuwabara K, Kumagal , Baba H, Haga N and Ishida H. *Oncology letters* 2013, 6:648-654.
- ✓ Genotype- and Phenotype-Directed Personalization of Antiplatelet Treatment in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Stenting.
- ✓ Sung Gyun Ahn, Junghan Yoon, Juwon Kim, , Young Uh, Kyung Min Kim, Ji Hyun Lee, Jun-Won Lee, Young Jin Youn, Min-Soo Ahn, Jang-Young Kim, Byung-Su Yoo, Seung-Hwan Lee, Seung-Jea Tahk, and Kyung-Hoon Choe. *Korean Circulation Journal* 2013, 43.8.541.
- ✓ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Carbamazepine Dosing. SG Leckband, JR Kelsoe, HM Dunnenberger, AL George Jr, E Tran, R Berger, DJ Müller, M Whirl-Carrillo, KE Caudle and M Pirmohamed. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol 94 n 3, Sept 2013.

[Información para profesionales sanitarios](#)

Si desea ampliar información sobre el contenido de este Newsletter o bien no seguir recibiendo la misma puede dirigirse a [info@IMPpredictiva.es](mailto:info@IMPpredictiva.es)