

## ■ INFORMES Y OPINIONES

# “Farmacogenómica y el Profesional Farmacéutico” Qué es y por qué es importante para la profesión.

*Pharmacogenomics and the Professional Pharmacist.  
What it is and Why it is important for the Pharmacist*

**Autor**

A.Corno

Farmacéutico Genetista Clínico - Análisis Genéticos ANCOR aacorno@hotmail.com 966 200 254

**Palabras clave:** Farmacogenómica, Farmacogenética, Farmacéutico, Farmacogenes, Eficacia, Seguridad, Biomarcadores**Key Words:** Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Pharmacist, Pharmacogenes, Efficacy, Safety, Biomarkers

## A. Qué es y que aporta.

El “*Primum non nocere*” de Hipócrates de Cos ( Siglo V a.c.) sigue tras más de 2000 años de historia rigiendo la actividad profesional .Y el “**método ensayo error**” es uno de los pilares que sustentan la práctica médica y farmacéutica diaria. Una nueva ciencia básica y aplicada: la **Farmacogenómica** está proporcionando métodos y herramientas que permiten que otros métodos y máximas, más acordes con el conocimiento existente se incorporen a nuestro quehacer.

**Por Farmacogenómica/Farmacogenética dos términos que se utilizan indistintamente se entiende el análisis clínico y estudio de variaciones genéticas en la persona que determinan la respuesta terapéutica.** La farmacogenómica es importante porque hoy sabemos que frente a otras variables como: las interacciones, peso, sexo, etc. son los factores genéticos los que más contribuyen a la variabilidad en la respuesta (20-95%). Con frecuencia estos factores genéticos son críticos en la aparición de efectos adversos y responsables de la falta de respuesta en otros casos.

Debemos tener presente en nuestro ejercicio profesional que la mayoría de los principios activos disponibles en el arsenal terapéutico se han desarrollado con unos conocimientos muy limitados a nivel molecular .Y es en este, donde las interacciones entre moléculas-proteínas inician la perseguida respuesta terapéutica . Veamos alguna de las posibles consecuencias que esta falta de conocimientos tiene sobre **la eficacia y la seguridad de todo fármaco.**

**Eficacia.** Sabemos que la eficacia terapéutica según **Brian B Spear et al 2001 es del 60% para todos los grupos farmacológicos**, variando desde el 20% en los antineoplásicos (los menos eficaces) hasta el 80% en los analgésicos (los más eficaces). Un ejemplo que puede ilustrar lo expuesto es el caso de la terapéutica antihipertensiva, cuya eficacia es del 30%. Disponemos de PA pertenecientes a diferentes grupos farmacológicos (diuréticos, beta bloqueantes, IECAs, etc. ), **pero nos preguntamos antes de la prescripción y dispensación ¿cuáles son las cau-**

Fecha recepción:01/09/14 Fecha aceptación: 15/09/14

Correspondencia: A. Corno

Correo electrónico: aacorno@hotmail.com

**sas y mecanismos que llevan a la hipertensión en nuestro paciente?.** En un estudio de Ali Torkamani en 2008 se evaluaron en siete patologías (artritis reumatoide, diabetes 1 y 2, trastorno bipolar, hipertensión, etc.) cuáles eran las rutas metabólicas donde se producían ineficiencias genéticas como causa de la enfermedad. En el caso de la hipertensión **aparecieron valores significativos en 17 rutas metabólicas**, citaré algunas:

**Procesos Neurofisiológicos:** Regulación por glutamato de la señalización receptor D1A de dopamina

**Regulación del metabolismo lipídico:** Por niacina e isoprenalina

**Transducción de señales:** Señalización por c AMP

**Adhesión celular:** Contactos entre células endoteliales por mecanismos de no-uni6n

**Respuesta inmune:** Conector neuroendocrino de macrófagos MIF

**Respuesta inmune:** Procesamiento del dolor mediado por PGE2, etc.

La reflexión es obvia , conocemos el rasgo clínico: **la hipertensión**, *pero no las causas y los mecanismos de su aparición en el paciente ¿cómo entonces podemos tratarla eficazmente?*. Hoy el profesional recurre al referido ensayo error, que con frecuencia conduce al fracaso terapéutico, falta de adherencia y de confianza en el recurso.

**Seguridad.** Un aspecto importante sobre la utilidad práctica de la Farmacogenética es su aplicación en la predicci6n-prevenci6n de efectos adversos. En nuestro pa6s, **F Antoñanzas 2013 cifra en 240.000 los ingresos anuales** derivados de pacientes ambulatorios los que acudirían a un hospital por la no seguridad del fármaco, con un coste de 912 millones de euros (estimaci6n referida a 2011). Cifras humanas y económicas que deben llevar a la reflexi6n y a la acci6n individual y colectiva ya que podemos y debemos incidir significativamente en su reducci6n. **Los biomarcadores farmacogenéticos** son herramientas que adecuadamente utilizadas por el farmacéutico permiten establecer nuevos procedimientos para su disminuci6n. Siendo no menos importante un nuevo mensaje a transmitir a la poblaci6n y es el hecho de haber descubierto muchas de las causas de la aparici6n de estos efectos indeseables, mayoritariamente debidos a que algunas personas portan **variantes genéticas asociadas a una baja capacidad de metabolizaci6n de los principios activos** (metabolizadores lentos o pobres). Ver revisi6n de Sim e Ingelman Sundberg

## **B. Cuáles han sido las bases científicas y tecnológicas de esta evoluci6n en el conocimiento.**

Invencciones Tecnológicas como la PCR (Reacci6n en cadena de la Polimerasa de KB Mullis, Premio Nobel 1993), un proyecto científico sin precedentes en las ciencias biomédicas como **El Proyecto Genoma Humano** (1990-2003). Programas de investigaci6n específicos sobre Farmacogenómica desde el a6o 2000 por parte del NIH (National Institute Health-USA) o Proyectos conjuntos: *Industria Farmacéutica Japonesa-Ministerio Ciencia y Salud Nip6n*, permiten conocer hoy el mundo del principio activo, su metabolizaci6n y acci6n específica en cada ser humano individualmente de una forma que no tiene precedente en la historia de las ciencias.

Las reacciones que estudiábamos en el ámbito académico de: **Fase I** (reacciones de activaci6n metabólica ) y **Fase II** (reacciones de conjugaci6n) se han visto ampliadas con las de **Fases III** (reacciones de transporte) y las que llamo de Fase IV (reacciones de regulaci6n de las fases anteriores, mediadas por receptores nucleares, proteínas que son factores de transcripci6n) que coordinan y regulan la expresi6n de estos genes de fase I,II y III en respuesta a la administraci6n del principio activo, pero también de otros xenobi6ticos como son los nutrientes y los contaminantes ambientales.

Los actores que median estos procesos están por primera vez caracterizados, muchos de ellos con gran detalle. Un resumen a nivel del conocimiento farmacogenómico disponible queda resumido en la tabla 1

CONOCIMIENTO del FARMACOGENOMA	
Farmacogenes Metabolización (Ejemplos de familias génicas) Fase I ( Citocromo P450 59 g,ADH 8 g,ALDH 19 g) Fase II (GSTs 21 g,UGTs 32 g, SULT 13 g) Fase III ( SLC 391 g, ABC 63 g) Fase IV ( NR 48 g)	(Nº Genes) □ 800
Farmacogenes con variaciones con implicación posológica	20 (6)
Farmacogenes con variaciones asociadas a efectos adversos	74 (4)
Genes dianas Farmacológicas	1800 (5)
Dianas con PA disponibles aprobados por la FDA Se disponen Principio Activos que actúan sobre el 22% de dianas	400

*Tabla I.- Resumen del conocimiento Farmacogenómico básico y aplicado*

Farmacogenes de metabolización algunos ejemplos: ADH=Alcohol deshidrogenasas, ALDH=Aldehido deshidrogenasas. GSTs=Glutation transferasas, UGTs=UDP glucuronosil transferasas, SULT= Sulfotranferasas citosólicas. SLC= Transportadores de Solutos.ABC= ATP binding cassette.NR=Receptores Nucleares.

Descubierta la importancia de la variabilidad genética durante el desarrollo del **Proyecto Genoma Humano**, otros grandes proyectos internacionales se han dedicado a caracterizarlas y hacerlas disponibles públicamente, la base de datos: **dbSNP 127** (base de datos de variaciones SNP soportada por el National Center for Biotechnology Information [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) contiene 11 millones de variaciones-polimorfismos. Y de estas variaciones las que son importantes para el farmacéutico están contenidas en la **Base de datos del Conocimiento Farmacogenómico** [www.PharmGkb.org](http://www.PharmGkb.org) Figura I

**PharmGKB**  
The Pharmacogenomics Knowledgebase

**Pharmacogenomics. Knowledge. Implementation.**  
PharmGKB is a comprehensive resource that curates knowledge about the impact of genetic variation on drug response for clinicians and researchers.

Search PharmGKB:  Search

Warfarin CYP4F2  
Genetic variants in CYP4F2 may affect warfarin dosing in patients  
Find out more

Vitamin K

Paroxetine Pathway  
HLA-B VIP Summary  
Iofosfamide Pathways Published  
New CYP4F2 VIP Summary  
PharmGKB Knowledge Pyramid

Clinically-Relevant PGx  

- Well-known PGx associations
- Clinically relevant PGx summaries

PGx-Based Drug Dosing Guidelines  

- SLCO1B1/simvastatin article and supplement

PGx Research  

- VIP: Very Important PGx gene summaries

*Figura I.- Página de inicio de la base de datos Pharmacogenomics Knowledge base Desarrollada por la Universidad de Stanfor con el soporte del NIH. Base de necesario conocimiento y uso por el farmacéutico.*

## C. El Farmacéutico y la Farmacogenómica en España. ¿Dónde estamos?

La **genética** no ha estado presente en los planes de estudios universitarios hasta fechas recientes. Su presencia en la formación profesional del Farmacéutico ha sido y es testimonial. Si partiendo de esta base, analizamos brevemente, el panorama nacional del conocimiento y aplicación de la Farmacogenómica, las aportaciones más notables han sido: el Curso de Formación on line de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, algunos cursos de temas concretos en investigación, los Cursos Teórico Prácticos (4 ediciones) que dirigidos a Farmacéuticos de Hospital hemos impartido patrocinados por Novartis con la CoDirección del Dr. P. García Salom Jefe Servicio FH Hospital Vega Baja y algunos cursos patrocinados por Almacenes de Distribución como Hefame, Cecofar, Gicofa, etc.

Es de reseñar la actividad de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica constituida en 2005, con 6 Congresos y 2 Jornadas realizadas hasta el presente con miembros de los ámbitos Clínico Hospitalario y de Investigación, repartidos por toda España, con el Instituto Roche como inestimable colaborador y patrocinador. En fecha reciente el Instituto de Formación Continua de la Universidad de Barcelona ha programado un Posgrado en Farmacogenética, Farmacogenómica y Medicina Personalizada de 30 créditos con una primera edición en Noviembre del 2014, hay previsto otro de la Universidad Miguel Hernández de Alicante de 60 créditos con un enfoque más aplicado y clínico.

A nivel hospitalario son contados los servicios de Farmacogenética Clínica, si bien se realizan análisis de biomarcadores en un cierto número de Centros, en especial en Oncología pero no en los niveles deseables o equiparables a los de otros países más desarrollados.

Las Agencias Reguladoras Internacionales del Fármaco (FDA y EMA) no son ajenas a estos avances. La FDA ha promovido la revisión y modificación de las fichas y prospectos de más de 130 fármacos pertenecientes a todos los grupos farmacológicos y publicado una lista de biomarcadores. (Figura II)

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
These highlights do not include all the information needed to use **PLAVIX** safely and effectively. See full prescribing information for **PLAVIX**.

**PLAVIX (clopidogrel bisulfate) tablets**  
Initial U.S. Approval: 1997

**WARNING: DIMINISHED EFFECTIVENESS IN POOR METABOLIZERS**

*See full prescribing information for complete boxed warning.*

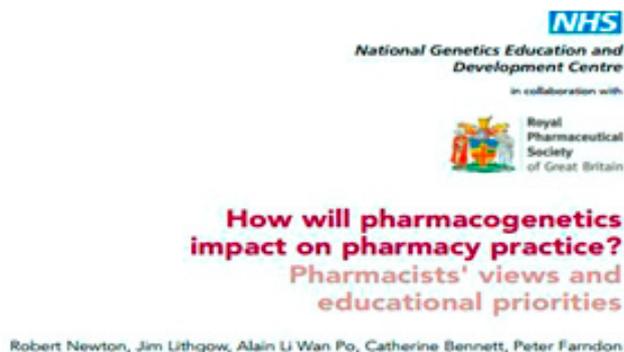
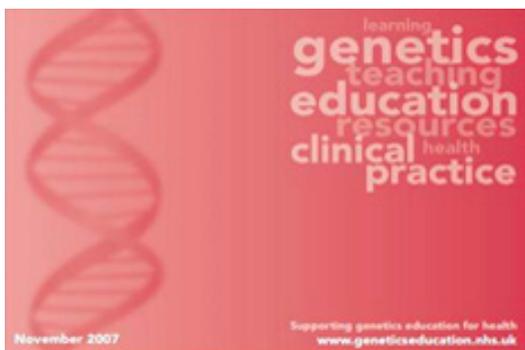
- Effectiveness of Plavix depends on activation to an active metabolite by the cytochrome P450 (CYP) system, principally CYP2C19. (5.1)
- Poor metabolizers treated with Plavix at recommended doses exhibit higher cardiovascular event rates following acute coronary syndrome (ACS) or percutaneous coronary intervention (PCI) than patients with normal CYP2C19 function. (12.5)
- Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype and can be used as an aid in determining therapeutic strategy. (12.5)
- Consider alternative treatment or treatment strategies in patients identified as CYP2C19 poor metabolizers. (2.3, 5.1)

**Figura II: Llamada de alerta en el plavix-USA .”Efectividad disminuida en los metabolizadores pobres”**

La efectividad del Plavix depende de la activación a su metabolito activo por el sistema del Citocromo P450 (CYP), principalmente por CYP2C19. Los metabolizadores lentos tratados con Plavix a las dosis recomendadas muestran unas mayores tasas de eventos cardiovasculares tras un síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea que los pacientes con una función normal de CYP2C19.

No conozco iniciativas por parte de la Administración Central o de las Autonómicas, ni de Colegios Profesionales que permitan esperar un cambio en la situación actual de retraso científico y tecnológico con consecuencias inmediatas en la salud de la población. Si bien la Fundación OPTI (Observatorio de Prospectiva Tecnológica e Industrial) bajo el patrocinio del Ministerio de Industria, Turismo y Comercio publicó en el 2009 un estudio de Prospectiva, titulado: **“Farmacogenómica y Medicina Personalizada en la Sanidad Española**. Las iniciativas en este campo por parte de la UE aunque existentes podemos considerarlas testimoniales.

Prácticamente, creo necesario y oportuno formular y responder individual y colectivamente en nuestro País, a algunas preguntas como: **¿Cabe un servicio de Farmacogenética en Atención Farmacéutica, cuáles pueden ser las áreas de aplicación y cuales sus repercusiones?** Estas y otras preguntas ya han sido formuladas y respondidas por farmacéuticos en Europa. La **“Royal Pharmaceutical Society“** y **NHS Inglés organizaron en Londres en Julio del 2007**, una reunión con el objetivo de descubrir cuál era la percepción de los Farmacéuticos sobre la Farmacogenética y determinar qué papel percibían que podían desempeñar en el ofrecimiento de un Servicio de Farmacogenética al público (Figura III). A la reunión asistieron 20 miembros que representaban a diferentes actores sociales del mundo del Fármaco; Farmacéuticos Comunitarios, Hospitalarios, del Mundo Docente y de la Industria. Hubo un consenso general en el sentido que todos creían que la farmacogenética era una herramienta que permitía mejorar la seguridad y eficacia de los fármacos. Concretando sus aplicaciones en tres áreas:



*Figura III.-Documento sobre Farmacogenética elaborado en 2007 por la “Royal Pharmaceutical Society “ y el NHS Inglés*

**A.-Farmacogenética en el punto de la prescripción**

**B.-Farmacogenética en el punto de dispensación y venta.**

**C.-Introducción e integración de nuevos servicios de Farmacogenética Ej :Nutrigenómica-Prevención Oncológica, etc.**

Creo firmemente que la Farmacogenómica es un campo fundamental de presente y de futuro en el ejercicio de la profesión en el Siglo XXI. **En el que todos, pero en especial las nuevas generaciones podemos/pueden y debemos/deben hacer y decir muchas cosas a y por la Sociedad.** Resulta sorprendente e incoherente que esta nueva rama de las Ciencias Farmacéuticas no sea hoy una salida de ejercicio profesional conocida y valorada. En especial en estos momentos de altas tasas de paro y dada la magnitud creciente humana y económica de los problemas en salud

## Bibliografía

1. Brian B. Spear, Margo Heath-Chiozzi and Jeffrey Huff. Clinical application of Pharmacogenetics. TRENDS in Molecular Medicine Vol.7 No.5 May 2001
2. Ali Torkamani, Eric J. Topol, and Nicholas J. Schork. Pathway Analysis of Seven Common Diseases Assessed by Genome-Wide Association. Genomics. 2008 November; 92(5): 265–272.
3. F Antoñanzas Villar. Aproximación a los costes de la no seguridad en el sistema nacional de salud. Rev Esp Salud Pública. 2013; 87: 283-292
4. V Law, C Knox, Y Djoumbou etl al. DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. Nucleic Acids Research. 2014; 42: D1091-D1097
5. AD Wist, Seth I Berger and Ravi Iyengar. Systems pharmacology and genome medicine: a future perspective. Genome Medicine. 2009; 1:11.
6. JJ Swen, M Nijenhuis, A de Boer et al. Pharmacogenetics: From Bench to Byte An Update of Guidelines. Clinical Pharmacology&Therapeutics. 2011; 89 (5): 662-673
7. Ellen M McDonagh, Michelle Whirl-Carrillo, Yael Garten, Russ B Altman & Teri E Klein. From pharmacogenomic knowledge acquisition to clinical applications: the PharmGKB as a clinical pharmacogenomic biomarker resource. Biomarkers Med. 2011; 5(6): 795–806.
8. 25.- Felix W. Frueh, Shashi Amur, Padmaja Mummaneni, Robert S. Epstein, Ronald E. Aubert, Teresa M. DeLuca, Robert R. Verbrugge, Gilbert J. Burckart, and Lawrence J. Lesko. Pharmacogenomic Biomarker Information in Drug Labels Approved by the United States Food and Drug Administration: Prevalence of Related Drug Use. Pharmacotherapy. 2008; 28(8):992–998
9. D Gurwitz, E Zika, MM Hopkins, S Gaisser and D Ibarreta. Pharmacogenetics in Europe: Barriers and Opportunities. Public Health Genomics. 2009; 12:134-141
10. Sara C Sim, Magnus Ingelman-Sundberg. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. Trends in Pharmacological Sciences. 2011; 32(2): 72-81