

El papel de la farmacogenómica en la personalización de la medicina.  
The role of pharmacogenomics in the personalization of medicine.

Melanie Gabriela Achote\*

\*Centro de Salud de Izamba, Ambato, Ecuador.  
melaniegabriela219@gmail.com

Recibido: 10 de enero del 2021

Revisado: 25 de febrero del 2021

Aceptado: 24 de marzo del 2021

### Resumen

La variabilidad genética influye significativamente en la respuesta a los medicamentos, incluyendo desde la efectividad hasta la toxicidad, lo que significa, que diferentes individuos o pacientes responden de diferente manera a un mismo fármaco.

Esto se debe a las características genéticas y no genéticas que hacen único al individuo. La farmacogenómica es el estudio de las bases moleculares y genéticas que influyen en la respuesta de un fármaco. Su objetivo es proporcionar un tratamiento personalizado que logre mayor eficacia y seguridad que permita al profesional de la salud seleccionar el tratamiento farmacológico correcto y adecuar la dosis según las características específicas del paciente con el fin de lograr una evolución favorable.

**Palabras clave:** farmacogenómica, farmacogenética, genética, ADN, tratamiento, respuesta terapéutica.

### Abstract

Genetic variability significantly influences drug response, ranging from effectiveness to toxicity, meaning that different individuals or patients respond differently to the same drug. This is due to genetic and non-genetic characteristics that make the individual unique. Pharmacogenomics is the study of the molecular and genetic bases that influence drug response. Its objective is to provide a personalized treatment that achieves greater efficacy and safety, allowing the health professional to select the correct pharmacological treatment and adjust the dose according to the specific characteristics of the patient in order to achieve a favorable evolution.

**Keywords:** Pharmacogenomics, pharmacogenetics, genetics, DNA, treatment, therapeutic response.

### Introducción

El término farmacogenética fue descrito por primera vez por el genetista alemán Friedrich Vogel en 1959 quien la definió como “variación hereditaria de importancia clínica en la respuesta a fármacos”, a través de diversos estudios logró observar diferencias entre individuos que han sido tratados con el mismo medicamento farmacológico. Años posteriores, Werner Kalow reafirma las bases de la Farmacogenética a través de su monografía “Pharmacogenetics: Heredity and Response

to Drugs” y durante los años siguientes varios investigadores establecieron nuevos descubrimientos, destacando principalmente el papel que juega el

polimorfismo de la N-acetil-transferasa en el metabolismo de diversos fármacos.

Posteriormente ocurre la Gran Revolución que propició el desarrollo del Proyecto del Genoma Humano, que consistía en un proyecto de investigación científica a nivel internacional con el objetivo de determinar la secuencia de pares de bases químicas que componen al ADN y de identificar todos los genes del genoma humano (1). El proyecto finalizó en 2001 y se halló un gran número de genes que participan en la respuesta a fármacos. Por tal motivo, surge el término farmacogenómica con el fin de explicar la búsqueda y relación de los biomarcadores en la respuesta farmacológica.

Entonces, se establece que la farmacogenómica es la ciencia dedicada a

estudiar las bases genéticas y moléculas que hacen únicos a los humanos, incluyendo su ADN, el ARN, mecanismos de expresión, y principalmente esta ciencia se encarga de analizar como la información genética de un individuo determina la forma en la que actúan los medicamentos, debido a que la impronta genética establece la velocidad y magnitud de absorción del fármaco, así como la distribución y eliminación, la intensidad, además de establecer el tipo de respuesta que generará el organismo al medicamento (2). Entonces, la farmacogenómica tiene como objetivo obtener un mayor conocimiento sobre la forma de interacción de un medicamento y el organismo, para proporcionar nuevas formulaciones que eleven la tasa de éxito del medicamento y reduciendo su toxicidad, con la finalidad de establecer un tratamiento personalizado acorde a las características únicas que posee cada paciente (3).

Dentro de la farmacogenómica, las enzimas juegan un papel importante para el correcto metabolismo de medicamentos, se destacada a las siguientes enzimas: 2D6, 2C9, 2C19, 1A2, 3A4, 3A5, NAT2, UGT, y principalmente a las enzimas del Citocromo P450 que participan en los procesos farmacocinéticos (4).

### Metodología

A través de recursos tecnológicos y bibliográficos se indagó en distintas bases de datos. Se realizó una búsqueda en julio de 2023, para ello se han analizado artículos científicos publicados en Pubmed, Nature, Scielo, Elsevier, ScienceDirect, Dovepress y ciertas Revistas Médicas, con el fin de obtener datos de relevancia utilizando los siguientes descriptores: farmacogenómica, farmacogenética, terapia génica, tratamiento personalizado, genética.

Se seleccionaron artículos procedentes de Revistas Médicas, en su mayoría publicados en el idioma inglés, los cuales informasen sobre la relación entre los genes y la respuesta farmacológica, o evidenciasen ejemplos de genes y su acción metabolizadora de fármacos y de qué manera el tratamiento ha sido modificado

acorde a las necesidades del paciente. En la fase inicial se obtuvieron 40 documentos y posteriormente se excluyó ciertos documentos mediante la lectura y análisis de resúmenes y conclusiones, siendo descartados por poseer únicamente información centrada en el contexto o surgimiento de las ciencias de farmacogenética y farmacogenómica.

### Resultados

La aplicación de la farmacogenómica es fundamental en enfermedades como: depresión, enfermedades cardiovasculares, cáncer, desórdenes mentales, analgesia, desórdenes neurológicos (Alzheimer, esquizofrenia), enfermedades endocrino-metabólicas como la diabetes(5).

Farmacogenómica de los blancos terapéuticos, la variabilidad es de gran importancia debido a que afecta a los blancos terapéuticos que suelen ser los biomarcadores farmacéuticos, lo que provoca variantes genéticas en los individuos y, por ende, diferencias en la eficacia de los tratamientos farmacológicos. A continuación, se describen los biomarcadores más susceptibles a sufrir variaciones:

1. Vitamina K epóxido reductasa: participa en la acción de anticoagulantes cumarínicos, su polimorfismo es VKORC1, lo que genera una reducción en la dosificación de acenocumarol o Warfarina(6).

2. Timidilato sintasa: es fundamental para la conversión de timidina en la síntesis del ADN. La presencia de polimorfismos en este gen afecta a los tratamientos de quimioterapia a base de 5FU (7).

Farmacogenómica cardiovascular

La enfermedad cardiovascular representa la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial. Las variaciones genéticas son responsables de un 20 a 95% de la variabilidad en la respuesta de los fármacos cardiovasculares como warfarina, clopidogrel y betabloqueantes debido a que son muy susceptibles a sufrir polimorfismo lo que provoca alteraciones en las respuestas terapéuticas (8).

Principales polimorfismos en farmacogenómica cardiovascular		
Fármaco	Lugar de polimorfismo	Efecto
Warfarina	CYP2C9/VKORC1	Variaciones >40% de la dosis necesaria
Clopidogrel	CYP2C19	Menor actividad antiplaquetaria
Betabloqueantes	ADRB1	Menor respuesta en insuficiencia cardíaca
<i>Recuperado de: Farmacogenómica cardiovascular. ELSEVIER (8)</i>		

Farmacogenómica en el desarrollo de hipertensión arterial y tratamiento

Se ha demostrado que el polimorfismo Gly460Trp de la alfa-adducina que se encuentra dentro del gen de la enzima convertidora de angiotensina está estrechamente relacionado con el desarrollo de Hipertensión Arterial, además, de predecir el grado de respuesta que tendrá el tratamiento con hidroclorotiazida (HCTZ)(9). Otro medicamento utilizado para tratar HTA es el amlodipino, en el estudio se determinó que los pacientes con polimorfismos en ABCB1genes necesitan una mayor dosis de amlodipino para controlar su presión, por lo que, se requirió un tratamiento personalizado, empezando principalmente por el reajuste en la dosificación (10).

Se ha observado que las variaciones en los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 afectan a la respuesta al clopidogrel y la warfarina. En el caso del clopidogrel, las variaciones en el gen CYP2C19 se han asociado a una menor actividad enzimática, lo que conduce a una disminución del metabolismo del fármaco y a un menor efecto antiplaquetario. En concreto, se ha demostrado que los alelos de pérdida de función CYP2C19\*2 y \*3 se asocian a una menor reactividad plaquetaria y a un mayor riesgo de acontecimientos clínicos adversos en pacientes tratados con clopidogrel (11). Las pruebas farmacogenéticas de los alelos CYP2C19 pueden ayudar a determinar la dosis óptima de clopidogrel para cada paciente (12).

En cuanto a la warfarina, las variaciones en los genes CYP2C9 y VKORC1 se han implicado en su metabolismo (13). El gen CYP2C9 codifica una enzima implicada en el metabolismo de la warfarina, y las variaciones en este gen pueden afectar al

aclareamiento del fármaco. Por otro lado, el gen VKORC1 codifica la proteína diana de la warfarina, y las variaciones en este gen pueden afectar a la sensibilidad y resistencia al fármaco.

En concreto, ciertas variantes del CYP2C9, como \*2 y \*3, se han asociado con una menor actividad enzimática y una mayor sensibilidad a la warfarina, lo que conlleva un mayor riesgo de hemorragia. Las variantes de VKORC1 se han asociado a diferencias en los requisitos de dosis de warfarina, con ciertas variantes que requieren dosis más altas (12)(10).

#### Farmacogenómica y Diabetes tipo 2

La farmacogenética puede utilizarse para mejorar los resultados del tratamiento de la diabetes identificando las variantes genéticas que influyen en la respuesta a los fármacos y adaptando el tratamiento en función del perfil genético de cada individuo (14). Este enfoque permite una medicina personalizada, optimizando la selección y dosificación de fármacos para maximizar la eficacia y minimizar los efectos adversos (15).

En el caso de diabetes por causas monogénicas, así como la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), las mutaciones genéticas específicas pueden orientar las decisiones terapéuticas(16). Se ha demostrado que los pacientes con MODY causada por mutaciones en el gen HNF1A responden mejor a las sulfonilureas que a la insulina. Por otro lado, los individuos con mutaciones en los genes ABCC8 o KCNJ11, que codifican componentes del canal de potasio sensible al ATP, a menudo pueden pasar de la insulina a las sulfonilureas con un buen control glucémico(17).

En la diabetes de tipo 2, la farmacogenética puede aportar información sobre la eficacia de los fármacos y orientar la selección del

tratamiento. Por ejemplo, las variantes genéticas del gen del transportador 1 de cationes orgánicas (OCT1) se han asociado a la respuesta a la metformina. Los pacientes con una actividad reducida de OCT1 pueden tener una respuesta disminuida a la metformina y beneficiarse de terapias alternativas (18).

Farmacogenómica y su relación con la Tuberculosis

En el contexto de la Tuberculosis, una enfermedad globalmente amenazante, la resistencia a los medicamentos es un desafío importante en su tratamiento. Los estudios genómicos han permitido identificar los cambios genéticos específicos en *Mycobacterium tuberculosis*, el agente causante de la TB, lo que ha ayudado a comprender los mecanismos de resistencia a los medicamentos. Además, se ha observado que la farmacocinética preferida, influenciada por factores genéticos, puede contribuir al desarrollo de resistencia a los medicamentos en el tratamiento de la TB(19)(20).

En relación con la farmacogenómica, se ha estudiado el gen NAT2, que está involucrado en el tratamiento de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la TB(21). Sin embargo, no se han observado polimorfismos únicos o específicos en las poblaciones americanas, lo que sugiere que la genética adquirida en este gen puede ser similar en diferentes poblaciones (22).

### Discusión

La farmacogenética es el estudio de cómo los genes alteran la respuesta de una persona a los fármacos. Se ha demostrado que los polimorfismos genéticos en las enzimas metabolizadoras y los sistemas de transporte de fármacos pueden influir en la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Sin embargo, la farmacogenómica tiene limitaciones, como la falta de información sobre las diferencias individuales en la respuesta terapéutica y el tamaño del efecto de las asociaciones genéticas.

Es importante replicar los estudios en diferentes poblaciones para reducir los

errores. Además, es necesario educar y formar a los profesionales sanitarios en farmacogenómica. A pesar de los retos, la farmacogenética tiene el potencial de revolucionar la medicina personalizada.

Entonces, la farmacogenética implica estudiar las variaciones genéticas que afectan en la respuesta de los medicamentos, las enzimas juegan un papel importante en el metabolismo de los medicamentos, la eficacia y seguridad de los mismo, es importante destacar que la farmacogenética es ampliamente usada en diferentes especialidades como, oncología, cardiología, psiquiatría y neurología; el conocer las bases moleculares afectadas en las enfermedades permitirán un diagnóstico oportuno con lo que, los profesionales de la salud podrán actuar de manera inmediata brindando el tratamiento correcto acorde a las variaciones genéticas que hacen la paciente único y brindar de la misma forma un tratamiento especializado.

### Conclusiones

La farmacogenética se sigue desarrollando es importante destacar que ha sido reconocida y mejorado por entidades importante como: Sociedades Científicas, Agencias reguladoras y Organizaciones de la Salud Pública, debido a que su visión es el desarrollo de nuevos métodos terapéuticos que logren maximizar la eficacia de los medicamentos y evitar o prevenir efectos secundarios a través del estudio de las bases genéticas y moleculares, lo que permite el desarrollo de nuevas ciencias médicas con el único fin de lograr terapias personalizadas que mejoren significativamente la calidad de vida de los pacientes.

El constante desarrollo de la farmacogenómica logrará que los medicamentos sean más eficaces y seguros, debido a que la producción de estos medicamentos tiene como base la información de proteínas y genes asociados a enfermedades. El médico podrá basarse en el perfil genético del paciente y lograr prescribir el fármaco correcto logrando

maximizar el valor de la terapia y evitando problemas de sobredosis o intoxicaciones. Sin embargo, a pesar de ser una ciencia prometedora presenta grandes limitaciones como la falta de información sobre las diferencias individuales en la respuesta terapéutica y sobre todo, realizar un perfil genético requiere un cierto costo económico, lo que limita mucho la realización de pruebas genéticas en una población de gran tamaño que permita corroborar la eficacia de la farmacogenética terapéutica, a pesar de esto, se trabaja constantemente en nuevas investigaciones que permitan el avance científico de la medicina y de las diferentes ramas, con el fin de desarrollar tratamientos relacionados con los genes específicos de cada paciente.

### Referencias

1. Banda Gurrola S, Jovani E, Guevara T, Chávez Ramírez J. Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada. *Rev Fac Med UNAM* [Internet]. 2010;53(2):55–9. Available from: [www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)  
[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
2. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* [Internet]. 2000;405(6788):857–65. Available from: <https://doi.org/10.1038/35015728>
3. Llerena A, Baca E. FARMACOGENÓMICA : [Internet]. Instituto Roche. Available from: [https://www.institutoroche.es/static/archivos/Informes\\_anticipando\\_2021\\_FARMACOGENOMICA\\_WEB.pdf](https://www.institutoroche.es/static/archivos/Informes_anticipando_2021_FARMACOGENOMICA_WEB.pdf)
4. Lina Ortiz L, Roberto Tabak N. Farmacogenómica en la práctica clínica. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2012;23(5):616–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012703565>
5. Giri J, Moyer AM, Bielinski SJ, Carballo PJ. Concepts driving pharmacogenomics implementation into everyday healthcare. *Pharmgenomics Pers Med*. 2019;12:305–18.
6. Orrico KB. Basic Concepts in Genetics and Pharmacogenomics for Pharmacists. *Drug Target Insights*. 2019;13.
7. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: Aplicaciones en la práctica clínica. *Rev Med Chil*. 2017;145(4):483–500.
8. Scibona P, Angriman F, Simonovich V, Heller MM, Belloso WH. Farmacogenómica cardiovascular. 2014;84(1).
9. Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, Lacchini R. Pharmacogenomics and hypertension: Current insights. *Pharmgenomics Pers Med* [Internet]. 2019;12:341–59. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6878918/pdf/pgpm-12-341.pdf>
10. Johnson R, Dlundla P, Mabhidia S, Benjeddou M, Louw J, February F. Pharmacogenomics of amlodipine and hydrochlorothiazide therapy and the quest for improved control of hypertension: a mini review. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2019;24(3):343–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-018-09765-y>
11. Isaza C, Sepúlveda A, Henao J. Farmacogenómica. *Colomb Med* [Internet]. 2009;40:327–46. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/283/28312403012.pdf>
12. Gómez S, Torres I, Manrique R, Duque M, Gallo J. Aplicación farmacogenómica de los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 implicados en el metabolismo de los fármacos clopidogrel y warfarina. *Soc Colomb Cardiol Cirugía Cardiovasc* [Internet]. 2018;25(6):396–404. Available from: [https://rccardiologia.com/previos/RCC\\_2018\\_Vol\\_25/RCC\\_2018\\_25\\_6\\_NOV-DIC/RCC\\_2018\\_25\\_6\\_396-404.pdf](https://rccardiologia.com/previos/RCC_2018_Vol_25/RCC_2018_25_6_NOV-DIC/RCC_2018_25_6_396-404.pdf)
13. Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Whaley RM, Woon M, Lavertu A, Altman RB, et al. Pharmacogenomics Clinical Annotation Tool (PharmCAT). *Clin*

Pharmacol Ther [Internet]. 2020 Jan 1;107(1):203–10. Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.1568>

14. Rico-Mata R, Robledo-Ortiz CI, Barajas-Ornelas R, Soto-Arredondo K, Camacho-Morales RL, Hernández-Cervantes A. Farmacogenómica: Una alternativa para el diseño de nuevos fármacos en diabetes y cáncer de colon. Pharmacogenomics: An alternative for new drugs design in diabetes and colorectal cancer. Nat y Tecnol [Internet]. 2016;2(6):22–37. Available from:

<http://www.naturalezaytecnologia.com/index.php/nyt/article/view/181/pdf1>

15. Pearson ER. Diabetes: Is There a Future for Pharmacogenomics Guided Treatment? Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2019;106(2):329–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771467/pdf/CPT-106-329.pdf>

16. Maggo SDS, Sycamore KLV, Miller AL, Kennedy MA. The three Ps: Psychiatry, pharmacy, and pharmacogenomics, a brief report from New Zealand. Front Psychiatry. 2019;10(SEP):1–8.

17. Usnavia Díaz Fernández L, Annarli L, Rodríguez O, li F. ARTÍCULO DE

REVISIÓN Aplicaciones de la biotecnología en el desarrollo de la medicina personalizada Biotechnology uses in the development of personalized medicine. Medisan. 2016;20(5):678.

18. Fuselli S. Beyond drugs: The evolution of genes involved in human response to medications. Proc R Soc B Biol Sci. 2019;286(1913).

19. Guio H, Levano KS, Sánchez C, Tarazona D. The role of pharmacogenomics in the tuberculosis treatment regime. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2015;32(4):794–800.

20. Alshabeeb MA, Deneer VHM, Khan A, Asselbergs FW. Use of Pharmacogenetic Drugs by the Dutch Population. Front Genet. 2019;10(July):1–9.

21. Lujan HD. Artículo especial. Medicina (B Aires). 2006;70:70–4.

22. Goodspeed A, Kostman N, Kriete TE, Longtine JW, Smith SM, Marshall P, et al. Leveraging the utility of pharmacogenomics in psychiatry through clinical decision support: A focus group study. Ann Gen Psychiatry [Internet]. 2019;1