

El papel de la farmacogenómica en la optimización de la dosificación de medicamentos.

The role of pharmacogenomics in drug dosing optimization

Henry Gavilanes Masabanda *

*Centro de Salud Quisapincha, Ambato-Tungurahua-Ecuador.

henrygavilanes17@gmail.com

Recibido: 10 de enero del 2021

Revisado: 25 de febrero del 2021

Aceptado: 24 de marzo del 2021

Resumen

La farmacogenómica permite identificar las variantes genéticas que influyen en la forma en que un medicamento se metaboliza, se transporta y se ejerce su efecto en el organismo. Estos conocimientos pueden ayudar a los médicos a personalizar la dosificación de medicamentos de acuerdo con las características genéticas individuales de cada paciente. Al aplicar la farmacogenómica, se pueden evitar efectos secundarios graves y mejorar la eficacia de los medicamentos, ayudar a predecir la susceptibilidad a reacciones adversas a medicamentos. Permitiendo así una medicina más personalizada y precisa, evitando reacciones adversas y maximizando la eficacia terapéutica.

Palabras clave: Dosis, farmacogenómica, farmacogenética, dosificación, medicina personalizada, medicina precisa.

Abstract

Pharmacogenomics makes it possible to identify the genetic variants that influence the way a drug is metabolized, transported, and exerts its effect in the body. These insights can help physicians customize drug dosing based on each patient's individual genetics. By applying pharmacogenomics, serious side effects can be avoided, and drug efficacy improved, helping to predict susceptibility to adverse drug reactions. Thus, allowing a more personalized and precise medicine, avoiding adverse reactions and maximizing therapeutic efficacy

Keywords: Dose, pharmacogenomics, pharmacogenetics, dosage, personalized medicine, precise medicine.

Introducción

A mediados del siglo XX, cuando los científicos comenzaron a reconocer que las diferencias individuales en la respuesta a los medicamentos podrían tener una base genética. A medida que avanzaba la investigación genética y se desarrollaban nuevas tecnologías, se logró un mayor entendimiento de la relación entre los genes y la farmacología.

En la década de 1950, se descubrió que algunas personas tenían una deficiencia genética en una enzima llamada glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lo que les hacía más susceptibles a experimentar reacciones adversas a ciertos medicamentos, como la primaquina. Este fue uno de los primeros ejemplos de cómo una variante genética podía influir en la respuesta a un fármaco.

En la década de 1970, se produjo un importante avance con el descubrimiento de la relación entre el gen HLA-B*5701 y la hipersensibilidad a un fármaco antirretroviral llamado abacavir.

Se descubrió que las personas que tenían esta variante genética tenían un alto riesgo de desarrollar reacciones alérgicas graves al tomar el medicamento.

Este descubrimiento sentó las bases para la implementación de pruebas genéticas antes de la prescripción de abacavir, con el objetivo de prevenir reacciones adversas en los pacientes.

A partir de la década de 1990, con el desarrollo de tecnologías de secuenciación del ADN y el Proyecto del Genoma Humano que inició a finales del siglo anterior y culminó a principios del nuevo siglo permitió conocer la información genética almacenada en cada núcleo de nuestras

células, sin embargo, conocer la totalidad de esta aún resulta un misterio difícil de resolver. A pesar de ello, hoy en día es posible utilizar esta información para desarrollar una terapéutica más individualizada que se ajuste correctamente a las necesidades del paciente a partir de un conocimiento previo acerca de la farmacocinética y farmacodinámica de un determinado fármaco en un paciente en específico; es decir, conocer de antemano posología ideal para cada persona para optimizar el uso de un fármaco, aumentando la eficacia y reduciendo los efectos no deseados.

Hoy en día, la farmacogenómica continúa avanzando rápidamente gracias a los avances en tecnologías de secuenciación y análisis genético. Se han desarrollado paneles genéticos y pruebas específicas para identificar variantes genéticas que puedan tener relevancia clínica en la respuesta a los medicamentos. Además, se están llevando a cabo estudios a gran escala para identificar nuevas asociaciones entre variantes genéticas y respuesta a medicamentos.

La farmacogenómica es una disciplina que estudia cómo la variabilidad genética de una persona puede influir en su respuesta a los medicamentos. Esta ciencia tiene como objetivo personalizar la terapia farmacológica, optimizando la dosificación de los medicamentos de acuerdo con las características genéticas individuales de cada paciente.

La farmacoterapia usada en la mayoría de las unidades de salud responde a numerosas investigaciones realizadas en poblaciones con cierto tipo de características en común que luego de sus resultados es aplicada a la población general de una manera homogeneizada dejando al margen la individualidad del paciente que guarda consigo un sinnúmero de factores genéticos, epigenéticos y ambientales que se suman a las características clínicas propias de la condición del paciente e influyen en la eficacia y seguridad de los medicamentos.

Toda droga o sustancia que ingresa al organismo puede alterar la condición de una persona, con o sin patología, dependiendo de la farmacocinética y farmacodinámica que tenga el principio activo del fármaco y sus excipientes. Sin embargo, a pesar de que la producción de cada una de las drogas no difiere entre sus homólogos, existen respuestas diferentes en cada paciente sometido a ellas. Estas variaciones son dependientes de la concentración del fármaco y de la naturaleza de quien recibe el medicamento; es decir, de la genética de la persona.

Cada ser humano guarda en sus genes información que se expresa en su fenotipo, la mayor parte de ella es similar entre los pacientes, pero existe un mínimo de ADN que vuelven a cada persona en un ser único, esta forma general y particular que estudia la genética afecta la actividad del medicamento y por supuesto la respuesta en el individuo.

La posología se hace presente para asegurar una dosis óptima del fármaco al cual va a ser sometido el paciente, esto es una concentración una idónea que solucione el problema del paciente con un mínimo de reacciones adversas, pero a pesar de esto, no se puede negar que la respuesta en los individuos va a diferir entre ellos, desde los efectos deseados del tratamiento de la enfermedad hasta los efectos secundarios que comprometen el estado de bienestar del paciente en dependencia de su tolerancia. Aunque existen guías terapéuticas para asegurar una resolución adecuada en el paciente es posible que algunos no alcancen los objetivos en el tiempo estimado.

Metodología

La recopilación de fuentes bibliográficas se realizó en julio de 2023 utilizando distintas bases de datos. Se analizaron artículos científicos publicados en PubMed, Cochrane y Science Direct, a fin de obtener estudios de alto impacto utilizando los descriptores: farmacogenómica, farmacogenética, dosificación, fármaco, medicamento, dosis.

Se seleccionaron artículos publicados desde el 2019, la mayor parte de ellos publicados en inglés, que informasen sobre los resultados de investigaciones que reflejen la utilidad de la farmacogenómica en la dosificación de medicamentos. Inicialmente se encontraron 65 documentos, se procedió con la exclusión e inclusión mediante la lectura de resúmenes y conclusiones de estos, por lo cual se aceptaron 35 documentos identificados como de mayor interés. Tras un análisis más detallado, se excluyeron 10 artículos por tener información enfatizada en la investigación de la aprobación de tales fármacos en los pacientes, y se incluyeron un total de 22 documentos que mencionaban un análisis comparativo de la eficacia y seguridad de la dosis de fármacos frente a la posología estándar, finalmente se descartaron dos artículos por no detallar una población importante de estudio, de tal modo que los 20 artículos seleccionados incluyen la utilidad de la farmacogenómica en la dosis personalizada de los fármacos.

Resultados

Farmacogenómica: la medicina personalizada. En la actualidad, la asistencia sanitaria ha pasado de ser un modelo "de talla única" a un régimen preciso individualizado, conocido como la medicina personalizada.

La medicina moderna empuja a la implementación clínica del «fármaco correcto, la dosis correcta y el momento adecuado», aunque para ello hay áreas que aún necesitan ser desarrolladas y validadas con suficiente evidencia^{1, 2}.

Este nuevo enfoque, fundamentado en las características del paciente de forma individual, tiene en genes implicados en el metabolismo de fármacos. Entender la constitución genética de un individuo puede ser la clave para recetar el mejor tratamiento farmacológico disponible desde el principio, evitando utilizar el método tradicional de ensayo y error.

Para estudiar los genes que participan en la respuesta y la dosis de medicamentos se requiere el análisis de moléculas

denominadas biomarcadores, que pueden estar implicados en los procesos farmacocinéticos o farmacodinámicos. Estos biomarcadores se basan en la presencia de variaciones en la aplicación clínica de la farmacogenómica.

Para la aplicación clínica de la PGx existen actualmente 2 enfoques metodológicos diferentes: el análisis de genes candidatos y los estudios de asociación genómica. Los estudios de genes candidatos, que llevan aplicándose durante más tiempo, se centran en unos pocos genes implicados en el metabolismo de fármacos, transporte o rutas diana.

Estos análisis son relativamente baratos, más sencillos de interpretar y permiten validar la relación entre genotipo y limitaciones para la implementación de la farmacogenómica en la práctica clínica. Son numerosos los estudios e investigaciones que evidencian la incorporación de datos farmacogenómicos en el control y seguimiento del paciente, pero hay una serie de barreras que limitan su implementación en la práctica clínica.

Desde importantes desafíos relacionados con la falta de laboratorios clínicos donde realizar estas pruebas de forma rápida y coste-efectiva, la necesidad de identificación de nuevos biomarcadores de toxicidad de medicamentos y su respuesta.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)
En esta revisión sistemática de la literatura realizada en mayo del 2020, pretende encontrar información actual referente a la dosificación del inhibidor de bombas de protones en base a las directrices del consorcio de farmacogenética clínica (CPIC) para CYP2C19, principal encargado del metabolismo de los IBP. Para ello, es necesario hacer uso de los datos de genotipo del paciente para guiar la terapia con IBP, esto es, la identificación de genotipos predictivos de una exposición plasmática más baja de la estándar para someter a unas dosis más altas a las habituales incrementando la probabilidad de eficacia y por el contrario administrar una menor dosis en aquellos con genotipos

predictivos de una exposición plasmática más alta evitando efectos no deseados como la toxicidad.

Para llevar a cabo lo antes mencionado, es menester conocer el alto polimorfismo de CYP2C19 (37 variaciones alélicas), estas se clasifican en virtud de su funcionalidad. Los metabolizadores normales (NM) CYP2C19 se caracterizan por tener dos alelos de sin función alterada (p. ej., CYP2C19 *1/*1). Los metabolizadores intermedios (IM) de CYP2C19 se caracterizan por un alelo sin función y un alelo de función normal (p. ej., CYP2C19 *1/*2), o un alelo sin función y un alelo con función aumentada (p. ej., CYP2C19 *2/*17). Las recomendaciones terapéuticas señaladas son útiles en la población adulta y pediátrica, tanto en vía oral o intravenosa.

En los pacientes con un genotipo CYP2C19 ultrametabolizador de *pid* se recomienda utilizar un aumento de dosis inicial diaria del 100% divididas durante el día; en CYP2C19 rápido metabolizador se debe considerar aumentar la dosis en un 50-100% para el tratamiento de *H. pylori*, esofagitis erosiva e infección. Para CYP2C19 normales metabolizador el tratamiento inicial debe ser estándar con un posterior aumento de la dosis en un 50-100%. En los casos de personas con CYP2C19 probable intermedio metabolizador, probable metabolizador pobre o pobre metabolizador en un inicio responden bien a la dosificación estándar, pero si la terapia se extiende por más de tres meses se debe reducir la dosis diaria a un 50%.

Pruebas farmacogenómicas y remisión de síntomas depresivos se revisaron ensayos clínicos que ayuden a determinar el uso de la terapia antidepresiva guiada por PGx y la remisión de los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). Se indica que las probabilidades de una remisión sintomatológica en estos pacientes supera modesta pero significativamente al tratamiento antidepresivo estándar.

Efectos metabólicos del tratamiento con dosis múltiples con aripiprazol y olanzapina

El objetivo del estudio fue evaluar si aripiprazol y olanzapina alteran los niveles de prolactina, el metabolismo de lípidos y glucosa y la función hepática, hematológica, tiroidea y renal. Las concentraciones de péptido C fueron más altas después de la administración de aripiprazol y fueron influenciadas por los polimorfismos rs4680 y rs13306278 de la catecol-O-metiltransferasa.

La olanzapina y el polimorfismo UDP glucuronosiltransferasa miembro 1 miembro A1 rs887829 se asociaron con niveles elevados de glucosa. El peso de los voluntarios disminuyó significativamente durante el tratamiento con aripiprazol y se observó una tendencia al aumento de peso durante el tratamiento con olanzapina.

Las concentraciones de triglicéridos disminuyeron como resultado del tratamiento con olanzapina y aripiprazol, y variaron sobre la base de los fenotipos CYP3A y el genotipo rs3 de la apolipoproteína C-III. Además, la olanzapina redujo el recuento de leucocitos, aripiprazol aumentó la T4 libre y ambos disminuyeron las concentraciones de ácido úrico. Sin embargo, parece que el aripiprazol provoca cambios metabólicos menos graves.

El modelo guiado por genotipo mejora significativamente la precisión de la dosis inicial de tacrolimus después del trasplante hepático. Este estudio estableció por primera vez un modelo de recomendación de dosis para tacrolimus y mostró que la estrategia de dosificación inicial basada en modelos es una forma prometedora de mejorar el pronóstico de los pacientes con TH, lo que tiene un gran potencial para cambiar el paradigma actual para el uso de tacrolimus en Pacientes con LT entre las poblaciones de Asia oriental y más allá.

Actualmente existe una reivindicación mundial para minimizar la terapia antirrechazo para el trasplante de órganos.²³ Nosotros eligió la concentración mínima deseada para tacrolimus que oscila entre 4 y 10 ng/mL considerando la siguiente justificación. En primer lugar, los antecedentes genéticos en los diferentes grupos étnicos son un factor crucial que

conduce a las diferentes dosis de tacrolimus que se usan en los receptores de trasplantes de Oriente y Occidente. Segundo, sobredosis de tacrolimus conduce a reacciones adversas graves a los medicamentos. El estudio de Jia en pacientes chinos con TH mostró que la estrategia dirigida a 5-10 ng/mL de tacrolimus fue beneficiosa en términos de supervivencia a largo plazo después del TH y no aumentó la incidencia de reacciones adversas o rechazo del injerto.²⁵

En tercer lugar, en línea con los hallazgos antes mencionados, nuestro análisis de cohortes retrospectivas sugirió que 4-10 ng/ml puede ser un rango objetivo apropiado de concentración en sangre de tacrolimus que equilibre los síndromes metabólicos de nueva aparición y la incidencia de rechazo agudo.

Este modelo puede servir como una herramienta de toma de decisiones clínicas segura y efectiva para personalizar la dosis inicial de tacrolimus para lograr rápidamente el rango de concentración en sangre deseado dentro de las 24 horas, frente a la decisión convencional basada en la experiencia del clínico.

Además, encontraron que la dosis inicial basada en el modelo requirió menos ajustes de dosis en el ensayo aleatorizado prospectivo. La prueba piloto también mostró que con la calculadora web fácil de usar y el panel de PCR desarrollado de SNP seleccionados, la estrategia de dosificación basada en modelos es factible y conveniente en la práctica clínica del mundo real.

Terapia antiplaquetaria personalizada basada en farmacogenómica en pacientes agudo accidente cerebrovascular isquémico menor y ataque isquémico transitorio

Actualmente, el clopidogrel combinado con aspirina se ha convertido en el tratamiento preferido a corto plazo para pacientes con AIMS o AIT para muchos médicos. Sin embargo, la farmacocinética de clopidogrel podría estar influenciada por el estado metabólico.

PM causará un efecto antiplaquetario insuficiente y un beneficio clínico

reducido.²²En la actualidad, los mecanismos de resistencia a clopidogrel no están completamente dilucidados y las evidencias del subestudio genético de CHANCE trail mostraron la correlación entre los polimorfismos de CYP2C19 con la falta de respuesta a clopidogrel.

Para los pacientes con AIMS o TIA tratados con clopidogrel y aspirina, los portadores de alelos de pérdida de función CYP2C19 eran propensos a tener un mayor riesgo de accidente cerebrovascular posterior y compuesto eventos vasculares en comparación con los no portadores.¹²Aunque estas asociaciones genéticas con beneficios clínicos se han replicado ampliamente y los tamaños de muestra son lo suficientemente grandes como para ser predictivos en el entorno clínico, hay pocos ejemplos que utilicen los datos farmacogenéticos relacionados con el metabolismo de clopidogrel para guiar la práctica clínica.

Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, la creciente evidencia ha demostrado que para los pacientes con alelos de pérdida de función CYP2C19, la obtención de datos de genotipo temprano después de la intervención coronaria percutánea y, por lo tanto, hacer un régimen terapéutico antiplaquetario personalizado guiado por el genotipo podría reducir los riesgos de eventos cardiovasculares adversos mayores.²⁶ Por lo tanto, la terapia antiplaquetaria guiada por genotipo puede considerarse como un enfoque alternativo prospectivo para el tratamiento personalizado en AIMS o AIT. Dado que el clopidogrel es actualmente el agente antiplaquetario más utilizado para el AIMS o el AIT con aspirina y, de hecho, existen diferencias en la reactividad entre los individuos, variar la dosis de clopidogrel o cambiar a nuevos agentes antiplaquetarios en función de los datos genéticos pueden ser alternativas, pero no ha sido adecuadamente evaluado.²⁸El estudio en curso Reactividad plaquetaria en eventos cerebrovasculares agudos no discapacitantes pretende investigar si la combinación de ticagrelor y

aspirina es superior a la combinación de clopidogrel y aspirina para reducir el HPR de 90 días para AIMS o TIA, especialmente para portadores de Alelo de pérdida de función CYP2C19.²⁹ Los resultados provisionales del ensayo PRINCE han demostrado que, aunque el ticagrelor podría reducir significativamente la HPR mejor que el clopidogrel, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la reducción del accidente cerebrovascular y los eventos de punto final combinado.³⁰ Más estudios aleatorizados futuros de terapia antiplaquetaria guiada por genotipo pueden ser valiosos.

Por lo tanto, este ECA proporcionará evidencia para la suposición de que el uso de datos farmacogenéticos para seleccionar antagonistas del receptor P2Y12 puede incorporarse con éxito en la atención clínica de pacientes con AIMS o AIT.

La selección de un antagonista del receptor P2Y12 en nuestro ensayo se basa en sus datos farmacogenéticos y características clínicas individuales para adquirir el mejor equilibrio entre eventos isquémicos y complicaciones hemorrágicas.

Además, por el bien de las diferencias raciales y geográficas en los factores genéticos, recolectaremos pacientes de AIMS o TIA de la población Han y Uygur en diferentes regiones de Shanghai y Xinjiang de China. Las diferencias Norte-Sur hacen que los participantes sean más representativos, asegurando la efectividad del ensayo clínico.

Genotipado de CYP2C9 y VKORC1 para la calidad del tratamiento prolongado con warfarina en pacientes rusos

Un total de 263 pacientes no tratados con warfarina con indicaciones de anticoagulación a largo plazo se incluyeron en un estudio multicéntrico prospectivo y se asignaron al azar a grupos de farmacogenética y dosificación estándar. La dosis de carga de warfarina en el grupo de farmacogenética se calculó mediante el algoritmo Gage y se corrigió a partir del día 5 de tratamiento de acuerdo con el INR.

En el grupo de dosificación estándar, la dosis inicial de warfarina fue de 5 mg y a

partir del día 3 de tratamiento se tituló de acuerdo con el INR. La dosificación farmacogenética en comparación con la prescripción de la dosis inicial de 5 mg disminuyó las hemorragias mayores, el tiempo hasta el INR objetivo y la frecuencia de las fluctuaciones del INR 4,0. Las ventajas de la dosificación farmacogenética se lograron principalmente debido a los pacientes con mayor sensibilidad a la warfarina.

La quimioterapia adyuvante impulsada por la farmacogenómica versus la quimioterapia adyuvante estándar en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio II-IIIa completamente reseca. En pacientes con NSCLC completamente reseca, las estrategias adyuvantes destinadas a mejorar la eficacia de la quimioterapia citotóxica se han investigado ampliamente e incluyen la integración de inmunoterapia,^{21,22} terapias dirigidas,²³⁻²⁵ y personalización de la quimioterapia mediante marcadores moleculares.

Los resultados de este estudio indican que la personalización de la quimioterapia adyuvante, basada en la expresión del ARNm del tejido del tumor primario de dos marcadores moleculares asociados con el metabolismo del fármaco citotóxico, no mejoró significativamente los resultados de eficacia en términos de OS y RFS.

Como era de esperar, la personalización del tratamiento mejoró significativamente el perfil de toxicidad de la terapia adyuvante sin comprometer la actividad. Desafortunadamente, al aumentar el nivel tisular de ERCC1 y TS, no pudieron mostrar una actividad clínica diferencial.

NSCLC en etapa temprana impulsó la factibilidad previa al estudio para investigar el nivel de expresión y definir un valor medio de expresión de ARNm para segregar a los pacientes en expresadores altos y bajos.

La elección de seleccionar el valor medio de la expresión en lugar de la distribución en cuartiles o terciles estuvo influenciada por razones prácticas al analizar el conjunto de datos final y por la imposibilidad de predecir

las proporciones tumorales en cada subgrupo genómico.

Discusión

La farmacogenómica ha tenido un gran desarrollo a través del concepto de la medicina precisa, el análisis de la manera en la que el cuerpo humano interactúa con los agentes terapéuticos externos ofrece una nueva visión acerca del uso adecuado de los fármacos. Aprovechar la riqueza genotípica de una persona y la interacción de su fenotipo nos muestra otra manera de hacer medicina. No sólo tratar al paciente como uno más sino más bien como alguien sumamente diferente a los demás.

La farmacogenómica se usa para saber de antemano cuál será el mejor medicamento o la mejor dosis para una persona.

Los polimorfismos genéticos tonada pequeñas modificaciones en la secuencia genética de los individuos que pueden trastornar el semblante y la representación de las proteínas que codifican. Cuando estas modificaciones afectan a las proteínas involucradas en la farmacocinética y la farmacodinámica, condicionan la circunstancia en la que los organismos responden a los medicamentos, de usanza que, si se identifica la asistencia de estas variantes alélicas, será asequible olfatear la volubilidad individual en la respuesta farmacológica para prometer la validez y la energía del enfoque.

La farmacogenética y la farmacogenómica tonada áreas de cultura cuyo indeterminado es la identificación de estas variantes genéticas ora genómicas para dar la exposición necesaria para la precisión de un enfoque farmacológico individualizado basado en el rasgo genético de cada obstinado, contribuyendo de esta manera a la Medicina Personalizada de Precisión.

El vigor en la praxis consultorio de la cultura derivada de la farmacogenética y la farmacogenómica contribuirá en el pasado a la expansión de herramientas que, gracias a la protección multidisciplinaria de los profesionales sanitarios, permitan justipreciar la respuesta al enfoque de cada obstinado teniendo en perla su contexto, e

incluyendo otras variables clínicas, las interacciones entre fármacos y la volubilidad en la patología ora la próstata afectada.

Si adecuadamente se prevé que su vigor en la praxis consultorio mejorará la validez y la energía de los fármacos y permitirá el encogimiento de las reacciones adversas a los medicamentos y la optimización costo-fuerza de los tratamientos, existen una variedad de barreras que deberán afrontarse de gesto a su completa implementación en el consultorio.

Es exequible convenir entre distintas respuestas a un mismo fármaco: las reunión- dependientes y las reunión- quia dependientes. En cuanto a las respuestas variables condicionadas por la reunión del fármaco, melodía aquellas en las que alteraciones en los procesos farmacocinéticos tienen como resultado ya último reunión de niñez raudo disponible. Desde la diana de aspecto de la farmacogenómica, se buscará identificar aquellas variantes genéticas con uso clínica, como es la fortuna de parientes de genes del citocromo P450 (CYP450). Hasta un 90% de los medicamentos melodía metabolizados por enzimas hepáticas codificadas por indiviso de los genes de las parientes CYP450.

Se han identificado alelos concretos de estos y otros genes relacionados, ya último arte de metabolización de los medicamentos, lo que se conoce como fenotipos metabólicos. Si admisiblemente (NoRAE) estos pueden organismo identificados a quebrantar del Índice Metabólicod, se ha apaisado el usufructo de la jerarquía de los individuos extrapolando el recital en pie solamente a los datos del genotipo en: metabolizadores lentos, normales ya ultrarrápidos.

•Metabolizadores normales (ya “extensivos”). Aproximadamente, el 80% de la ciudad presenta los alelos que dan nave al fenotipo más común (“familiar”), con segunda vez copias funcionales del gen y por lo diana con un acontecimiento enzimático de tratado a lo esperado.

- **Metabolizadores ultrarrápidos.** Se proxenetismo de personas que presentan un arte metabólica inusualmente acelerada, coincide parcialmente con portadores de más de segunda vez copias ya alelos codificantes de acontecimiento enzimática familiar del mismo gen, que se traduce en un anterior acontecimiento enzimática y, por lo diana, en la expulsión a veterano precipitación de los fármacos, ya el radio contrario adecuado a la despensa acelerada de metabolitos activos tras la oficina de un profármaco.

- **Metabolizadores lentos.** Los metabolizadores lentos melodía aquellas personas que quia tienen arte para metabolizar determinados medicamentos y, por lo diana, quia melodías capaces de eliminarlos al ritmo esperado, de usanza que se produce una despensa de los fármacos, pudiendo apresurar avíos adversos graves. También puede darse el malogro terapéutico en la fortuna de administración de profármacos adecuado al encogimiento de metabolitos.

La atención médica ha pasado de un modelo único para todos a planes de tratamiento individualizados y precisos conocidos como medicina personalizada. La medicina moderna aboga por la implementación clínica del "fármaco correcto, la dosis y el momento correctos", pero todavía hay algunas áreas que deben desarrollarse y probarse, y hay suficiente evidencia^{1,2}. Este nuevo enfoque se centra en los genes implicados en el metabolismo de los fármacos en función de las características individuales de los pacientes. Comprender la composición genética de una persona puede ser la clave para diseñar regímenes farmacológicos óptimos desde el principio, evitando el ensayo y error tradicional. El estudio de genes relacionados con la dosis y la respuesta a fármacos requiere el análisis de moléculas denominadas biomarcadores que pueden estar involucradas en procesos farmacocinéticos o farmacodinámicos.

Estos biomarcadores se basan en cambios en la aplicación clínica de la farmacogenómica. Actualmente existen 2 enfoques metodológicos diferentes para el

uso clínico de PGx: análisis de genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo. Los estudios de genes candidatos se han utilizado durante más tiempo, centrándose en unos pocos genes implicados en el metabolismo, el transporte o las vías de selección de fármacos. Estas pruebas son relativamente económicas, más fáciles de interpretar y pueden confirmar la relación entre el genotipo y las limitaciones de la implementación farmacogenómica en la práctica clínica.

Hay muchos estudios y estudios que demuestran que los datos farmacogenómicos se pueden incorporar al manejo y seguimiento de pacientes, pero varios obstáculos limitan su implementación en la práctica clínica. Debido a la falta de laboratorios clínicos que puedan realizar estas pruebas de manera rápida y rentable, existe la necesidad de identificar nuevos biomarcadores de toxicidad de fármacos y sus respuestas.

Una revisión sistemática de la literatura en mayo de 2020 tuvo como objetivo encontrar información actualizada sobre la dosificación del inhibidor de la bomba de protones de acuerdo con las pautas del Consorcio de Farmacogenética Clínica (CPIC) para CYP2C19, el principal fármaco responsable del metabolismo de los IBP. Por esta razón, es necesario utilizar los datos del genotipo del paciente para guiar la terapia con IBP, es decir, identificar los genotipos esperados con una exposición plasmática más baja para recibir dosis más altas que las habituales, aumentando la probabilidad de eficacia y viceversa para los pacientes con una exposición plasmática más alta esperada. Los pacientes con genotipos deben recibir dosis más bajas para evitar efectos secundarios como la toxicidad. Para lograr lo anterior, es necesario comprender el alto grado de polimorfismo (37 variantes alélicas) de CYP2C19, las cuales se clasifican según su función. Los metabolizadores (NM) normales de CYP2C19 se caracterizan por dos alelos con función intacta (p. ej., CYP2C19 *1/*1).

Los metabolitos intermedios (IM) de CYP2C19 se caracterizan por un alelo no

funcional y un alelo de función normal (p. ej., CYP2C19 *1/*2) o un alelo no funcional y un alelo funcional (p. ej., CYP2C19 *1). /*2). Por ejemplo, CYP2C19 *2/*17). Las recomendaciones de tratamiento que se muestran son útiles tanto para adultos como para niños, ya sea por vía oral o intravenosa. Para los pacientes con el genotipo CYP2C19 del hipermetabolizador pid, se recomienda un aumento del 100 % en la dosis inicial diaria, dividida por día; En los metabolizadores rápidos de CYP2C19, esto debe considerarse en el tratamiento de H. pylori, esofagitis erosiva e infecciones. Aumente la dosis en un 50- 100%. Para los metabolizadores normales de CYP2C19, el tratamiento inicial debe ser la terapia estándar seguida de un aumento de la dosis del 50 al 100 %.

Los metabolizadores intermedios probables CYP2C19, los metabolizadores lentos probables o los metabolizadores lentos inicialmente responden bien a las dosis estándar, pero si el tratamiento se prolonga más de 3 meses, la dosis diaria debe reducirse en un 50%. Pruebas farmacogenómicas y alivio de los síntomas depresivos.

Este metanálisis revisa los ensayos clínicos que ayudaron a identificar el tratamiento antidepresivo guiado por PGx y el alivio de los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). Esto sugiere que estos pacientes tienen una probabilidad pequeña pero significativamente mayor de alivio de los síntomas que la terapia antidepresiva estándar. Efectos metabólicos de la terapia multidosis con aripiprazol y olanzapina. El objetivo del estudio fue evaluar si el aripiprazol y la olanzapina alteran los niveles de prolactina, el metabolismo de los lípidos y la glucosa y la función hepática.

Conclusiones

La farmacogenómica desempeña un papel crucial en la optimización de la dosificación de medicamentos al permitir una terapia farmacológica más personalizada y precisa. Al considerar las características genéticas individuales de los pacientes, los médicos

pueden ajustar las dosis de los medicamentos, predecir las reacciones adversas y seleccionar los tratamientos más adecuados, mejorando así la eficacia y la seguridad de la terapia farmacológica. Muchos fármacos se metabolizan en el cuerpo a través de enzimas específicas. La actividad de estas enzimas puede verse afectada por variantes genéticas que alteran su función. La farmacogenómica nos permite identificar estas variantes y comprender cómo pueden influir en la velocidad de metabolización de un medicamento. Esto es especialmente relevante para los fármacos con un estrecho margen terapéutico, donde pequeñas diferencias en la dosis pueden tener un impacto significativo.

Respuestas adversas a medicamentos: Algunas reacciones adversas a los medicamentos.

Referencias

1. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Roubi N, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2021 [citado el 17 de julio de 2023];109(6):1417–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770672/>.
2. DeVane CL, Charles JM, Abramson RK, Williams JE, Carpenter LA, Raven S, et al. Pharmacotherapy of autism spectrum disorder: Results from the randomized BAART clinical trial. Pharmacotherapy [Internet]. 2019 [citado el 17 de julio de 2023];39(6):626–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063671/>
3. Brown LC, Stanton JD, Bharthi K, Maruf AA, Müller DJ, Bousman CA. Pharmacogenomic testing and depressive symptom remission: A systematic review and meta-analysis of prospective, controlled clinical trials. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2022 [citado el 17 de julio de 2023];112(6):1303–17. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111494/>

4. Hill LF, Clements MN, Turner MA, Donà D, Lutsar I, Jacqz-Aigrain E, et al. Optimised versus standard dosing of vancomycin in infants with Gram-positive sepsis (NeoVanc): a multicentre, randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2022 [citado el 17 de julio de 2023];6(1):49–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34843669/>

5. Dong L, Zhai X-Y, Yang Y-L, Wang L, Zhou Y, Shi H-Y, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of imipenem in children with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [citado el 17 de julio de 2023];63(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30962334/>

6. Chen M-H, Kao C-F, Tsai S-J, Li C-T, Lin W-C, Hong C-J, et al. Treatment response to low-dose ketamine infusion for treatment-resistant depression: A gene-based genome-wide association study. *Genomics* [Internet]. 2021 [citado el 17 de julio de 2023];113(2):507–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370585/>

7. Chen M-H, Lin W-C, Tsai S-J, Li C-T, Cheng C-M, Wu H-J, et al. Effects of treatment refractoriness and brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on antidepressant response to low-dose ketamine infusion. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2021 [citado el 17 de julio de 2023];271(7):1267–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33959800/>

8. Koller D, Almenara S, Mejía G, Saiz-Rodríguez M, Zubiaur P, Román M, et al. Metabolic effects of aripiprazole and olanzapine multiple-dose treatment in a randomised crossover clinical trial in healthy volunteers: Association with pharmacogenetics. *Adv Ther* [Internet]. 2021 [citado el 17 de julio de

2023];38(2):1035–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278020/>

9. Abstracts to be presented at the Society for Vascular Medicine 2019 Annual Scientific Sessions. *Vasc Med* [Internet]. 2019;24(3):270–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X19843803>

10. Ma Y, Zhao X, Chen X, Huang X, Lin Q, Lin Y, et al. Therapeutic drug monitoring of docetaxel by pharmacokinetics and pharmacogenetics: A randomized clinical trial of AUC-guided dosing in nonsmall cell lung cancer. *Clin Transl Med* [Internet]. 2021;11(4):e354. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ctm2.354>

11. TheLancet.com. [citado el 17 de julio de 2023]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00481-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00481-3/fulltext)

12. Zhang X-G, Zhu X-Q, Xue J, Li Z-Z, Jiang H-Y, Hu L, et al. Personalised antiplatelet therapy based on pharmacogenomics in acute ischaemic minor stroke and transient ischaemic attack: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 2019 [citado el 17 de julio de 2023];9(5):e028595. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31123001/>

13. Panchenko E, Kropacheva E, Dobrovolsky A, Titaeva E, Zemlyanskaya O, Trofimov D, et al. CYP2C9 and VKORC1 genotyping for the quality of long-standing warfarin treatment in Russian patients. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2020 [citado el 17 de julio de 2023];20(5):687–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024944/>

14. International-Tailored-Chemotherapy-Adjuvant-(ITAC).pdf. [citado el 17 de julio de 2023]. Disponible en: [http://International-Tailored-Chemotherapy-Adjuvant-\(ITAC\).pdf](http://International-Tailored-Chemotherapy-Adjuvant-(ITAC).pdf)

15. Castro-Sánchez P, Talens-Bolós MA, Prieto-Castelló MJ, Pitaluga-Poveda L, Barrera-Ramírez JA, Corno-Caparrós A. Genetic variants and enzyme activity in citidin deaminase: Relationship with capecitabine toxicity and recommendation for dose.adjustment. *Farm Hosp* [Internet]. 2023;47(3):127–32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634322000265>
16. Reizine NM, Danahey K, Truong TM, George D, House LK, Karrison TG, et al. Clinically actionable genotypes for anticancer prescribing among >1500 patients with pharmacogenomic testing. *Cancer* [Internet]. 2022;128(8):1649–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.34104>
17. Roden DM. Clopidogrel pharmacogenetics - why the wait? *N Engl J Med* [Internet]. 2019;381(17):1677–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1911496>
18. Coulet, A., Shah, N. H., Wack, M., Chawki, M. B., & Jay, N. (2018). Predecir la necesidad de una reducción dosis del fármaco, en la primera prescripción. 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33980-0>
19. Farmacogenética, D., Corno, A., García, P., & Aledo, S. (2018). *Educación Médica*. 19. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2017.03.029>
20. Manuscrito, F. J., Borden, B. A., Jhun, E. H., Pharm, D., Ph, D., Danahey, K., Schierer, E., Ciencias, L., Apfelbaum, J. L., Anitescu, D. M., Knoebel, R., Shahul, S., Truong, T. M., Pharm, D., Ph, D., Ratain, M. J., & Peter, H. (2022). Acceso público del HHS. <https://>