

Farmacogenética: Influencia de la Variabilidad Genética en la Respuesta a los Medicamentos



Alvarado Polo Valeri Shantane

Medicina Humana

Genética Médica

Dra. Paredes Bottoni Geraldina Fortunata

Dr. Vasquez Estela Darío Estanislao

17 de junio, 2025

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	OBJETIVOS	2
1.1.1	Objetivo general.....	2
1.1.2	Objetivos específicos.....	2
2	DESARROLLO	2
2.1	Definición de farmacogenética.....	2
2.2	Historia y evolución del concepto	2
2.3	Mecanismos genéticos y variabilidad individual.....	3
2.4	Aplicaciones clínicas	4
2.5	Diagnóstico molecular.....	4
2.6	Aplicaciones terapéuticas y perspectivas futuras	5
3	CONCLUSIONES	6
4	BIBLIOGRAFÍA.....	6
5	ANEXOS	8

1 INTRODUCCIÓN

La farmacogenética es una disciplina que estudia la manera en cómo la variabilidad genética entre individuos influye en la respuesta a los medicamentos. Esta variabilidad explica por qué algunos pacientes experimentan efectos terapéuticos deseables, mientras que otros pueden sufrir efectos adversos o ineficacia con la misma dosis de un fármaco. Esta variación entre individuos ha llevado a cuestionar el modelo terapéutico tradicional, en el cual se asumía que todos los pacientes responderían de manera uniforme, abriendo paso a una medicina personalizada basada en el perfil genético (Daudén Tello, 2006).

En la actualidad, uno de los desafíos más importantes de la medicina es lograr tratamientos más seguros y eficaces. La farmacogenética permite anticiparse a posibles reacciones adversas y adaptar los tratamientos a las características genéticas del paciente, lo que es especialmente relevante en enfermedades crónicas, psiquiátricas, cardiovasculares o cáncer, donde la respuesta al tratamiento varía significativamente (Arrieta-Bolaños et al., 2012). Estudios han mostrado que numerosos fármacos son efectivos solo en un 25 % a 60 % de los pacientes, lo cual puede reducirse a través de la aplicación clínica de pruebas genéticas (Prior-González et al., 2011).

El enfoque terapéutico personalizado representa un progreso significativo en la práctica médica contemporánea. La farmacogenética ofrece herramientas para detectar variantes genéticas que afectan la farmacocinética y la farmacodinamia, facilitando la elección del fármaco adecuado, a la dosis correcta y para el paciente indicado. De este modo, se mejora la eficacia del tratamiento, se reducen los efectos secundarios y se optimizan los recursos del sistema de salud. Además, este enfoque contribuye a una medicina más equitativa y centrada en el paciente (Arrieta-Bolaños et al., 2012; Prior-González et al., 2011).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo general

Analizar la influencia de los factores genéticos en la respuesta farmacológica individual y su impacto en la medicina personalizada.

1.1.2 Objetivos específicos

Identificar genes y polimorfismos relevantes en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos.

Explicar la manera en que la farmacogenética permite predecir la eficacia y seguridad de ciertos tratamientos.

Describir aplicaciones clínicas concretas de la farmacogenética en enfermedades de alta prevalencia.

2 DESARROLLO

2.1 Definición de farmacogenética

La farmacogenética es una rama de la genética médica que analiza la manera en que variantes heredadas en el ADN afectan la respuesta individual a los medicamentos. Estas diferencias pueden influir en la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de un fármaco, así como en su acción farmacodinámica, provocando desde falta de efectividad del tratamiento hasta reacciones adversas severas (Daudén Tello, 2006). El propósito fundamental de esta disciplina es llevar a cabo una medicina personalizada, donde el tratamiento se ajuste al perfil genético del paciente, lo que permite alcanzar una mayor eficacia y seguridad (Prior-González et al., 2011).

2.2 Historia y evolución del concepto

Los antecedentes de la farmacogenética se remontan a observaciones empíricas. Pitágoras, hacia el 510 a.C., documentó reacciones adversas graves al consumo de habas en algunas personas, lo que posteriormente se ha vinculado con una carencia enzimática hereditaria: la de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (Prior-González et al., 2011).

Ya en el siglo XX, Motulsky (1957) sugirió que ciertas reacciones adversas a medicamentos se debían a variaciones genéticas en la actividad enzimática, y Vogel (1959) acuñó el término “farmacogenética” para describir esta relación. En 1962, Kalow publicó la primera monografía oficial, estableciendo el campo como una subdisciplina médica autónoma (Daudén Tello, 2006).

Durante los años 70, investigaciones realizadas en gemelos monocigóticos y dicigóticos mostraron que la herencia genética tenía más impacto que los factores ambientales en la respuesta a fármacos (Lares-Asseff & Trujillo-Jiménez, 2001).

2.3 Mecanismos genéticos y variabilidad individual

La respuesta farmacológica está influida por polimorfismos genéticos que modifican la función de enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores y receptores (Lares-Asseff & Trujillo-Jiménez, 2001). Estos polimorfismos pueden clasificarse como comunes (frecuencia >1%) o raros, y producen fenotipos como metabolizadores lentos, intermedios o rápidos (Prior-González et al., 2011).

Un ejemplo relevante es la enzima N-acetiltransferasa 2 (NAT2), cuya deficiencia se ha vinculado con toxicidad por isoniacida. Otros genes clave incluyen CYP2D6, CYP2C19 y TPMT, todos con implicaciones clínicas importantes (Lares-Asseff & Trujillo-Jiménez, 2001).

Tabla 1

Enzimas, fármacos y consecuencias clínicas asociadas a polimorfismos genéticos

Enzima	Fármacos afectados	Consecuencias clínicas
NAT2	Isoniacida, sulfametacina, cafeína	Toxicidad, neuropatías
TPMT	Azatioprina, 6-mercaptopurina	Mielotoxicidad, hepatotoxicidad
CYP2C19	Omeprazol, diazepam	Reducción de eficacia, riesgo de recaída
CYP2D6	Codeína, antidepresivos, antipsicóticos	Eficacia alterada, efectos adversos

Fuente: Lares-Asseff & Trujillo-Jiménez, 2001; Prior-González et al., 2011

2.4 Aplicaciones clínicas

. La aplicación clínica de la farmacogenética se ha expandido principalmente en el manejo de fármacos con estrecho margen terapéutico, como los inmunosupresores, anticoagulantes y ciertos quimioterápicos. Por ejemplo, los pacientes con actividad deficiente de TPMT tienen un alto riesgo de leucopenia y mielosupresión si reciben tiopurinas a dosis estándar. Por eso, se recomienda el screening genético previo, permitiendo reducir la dosis a una fracción segura (Prior-González et al., 2011).

En el caso de CYP2C19, se ha demostrado que los metabolizadores lentos tienen mayores concentraciones plasmáticas de omeprazol, lo que mejora la efectividad en la erradicación de *Helicobacter pylori*. En cambio, los metabolizadores rápidos presentan fallos terapéuticos (Prior-González et al., 2011).

Además, la farmacogenética tiene implicaciones importantes en enfermedades crónicas como cáncer, diabetes, depresión e hipertensión, donde entre el 25 % y el 75 % de los pacientes no responden adecuadamente a las terapias de primera línea (Prior-González et al., 2011).

2.5 Diagnóstico molecular

El diagnóstico farmacogenético se basa en pruebas de laboratorio que identifican las variantes genéticas en genes relacionados con el metabolismo y acción de fármacos. Entre las técnicas más empleadas están:

- PCR (reacción en cadena de la polimerasa)
- RFLP (polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción)
- Genotipificación mediante sondas específicas

Un ejemplo aplicado es el uso de cafeína como sustrato de prueba para determinar el fenotipo acetilador mediante análisis de metabolitos urinarios. Esta prueba permite identificar si un paciente es un acetilador lento o rápido, prediciendo así su riesgo de toxicidad por ciertos fármacos (Lares-Asseff & Trujillo-Jiménez, 2001).

2.6 Aplicaciones terapéuticas y perspectivas futuras

La farmacogenética tiene el potencial de revolucionar el paradigma terapéutico al reemplazar el enfoque “ensayo-error” por un modelo predictivo y racional. Esto se traduce en una mayor precisión en la selección del medicamento, ajuste de dosis y reducción del riesgo de reacciones adversas (Daudén Tello, 2006).

En el futuro próximo, se espera una expansión hacia la farmacogenómica, que analiza múltiples genes y su interacción con el ambiente y otros genes (Prior-González et al., 2011). Además, gracias a los avances en bioinformática, inteligencia artificial y la creación de biobancos genómicos poblacionales, será posible implementar algoritmos clínicos que sugieran el tratamiento ideal basado en el perfil genético del paciente (Daudén Tello, 2006).

Finalmente, la integración de estas herramientas en la práctica clínica diaria será clave para desarrollar una medicina más efectiva, preventiva, ética y sostenible.

3 CONCLUSIONES

La farmacogenética estudia cómo las variaciones genéticas individuales afectan la respuesta a los medicamentos, lo que permite clasificar a los pacientes como metabolizadores rápidos, lentos o intermedios. Las enzimas como CYP2C19, CYP2D6, NAT2 y TPMT tienen polimorfismos clínicamente relevantes que pueden determinar la efectividad o toxicidad de un tratamiento. Gracias a técnicas como la PCR y el análisis de ADN, es posible identificar estos perfiles genéticos antes de iniciar una terapia, promoviendo la medicina personalizada.

La farmacogenética representa un cambio de paradigma en la prescripción médica, al permitir que los tratamientos se ajusten al perfil genético de cada paciente, lo cual reduce significativamente los efectos adversos y mejora la eficacia terapéutica. A medida que se incorporen pruebas genéticas de rutina en la práctica clínica, la medicina será más precisa, segura y eficiente, dejando atrás el enfoque de “ensayo y error”.

Se espera que en los próximos años se amplíe el conocimiento sobre nuevos polimorfismos genéticos y su relación con enfermedades y fármacos específicos. La integración de la farmacogenómica, la bioinformática y los estudios poblacionales permitirá identificar variantes aún desconocidas y desarrollar nuevos fármacos más eficaces y dirigidos. También será clave estandarizar las pruebas de genotipificación en los sistemas de salud públicos y privados.

4 BIBLIOGRAFÍA

Arrieta-Bolaños, E., Alvarado-Ulate, P., Baudrit-Carrillo, O., & Salazar-Sánchez, L. (2012). Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, 54(4), 207–216.

Daudén Tello, E. (2006). Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermosifiliográficas*, 97(10), 623–629.

Prior-González, O. A., Garza-González, E., Fuentes-de la Fuente, H. A., Rodríguez-Leal, C., Maldonado-Garza, H. J., & Bosques-Padilla, F. J. (2011). Farmacogenética y su importancia clínica: hacia una terapia personalizada segura y eficiente. *Medicina Universitaria*, 13(50), 41–49.

Daudén Tello, E. (2006). Farmacogenética I: Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 97(10), 623–629.

Lares-Asseff, I., & Trujillo-Jiménez, F. (2001). La farmacogenética y su importancia en la clínica. *Gaceta Médica de México*, 137(3), 227–232.

Prior-González, O. A., Garza-González, E., Fuentes-de la Fuente, H. A., Rodríguez-Leal, C., Maldonado-Garza, H. J., & Bosques-Padilla, F. J. (2011). Farmacogenética y su importancia clínica: Hacia una terapia personalizada segura y eficiente. *Medicina Universitaria*, 13(50), 41–49.

Daudén Tello, E. (2006). Farmacogenética I: Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 97(10), 623–629.

Lares-Asseff, I., & Trujillo-Jiménez, F. (2001). La farmacogenética y su importancia en la clínica. *Gaceta Médica de México*, 137(3), 227–232.

Prior-González, O. A., Garza-González, E., Fuentes-de la Fuente, H. A., Rodríguez-Leal, C., Maldonado-Garza, H. J., & Bosques-Padilla, F. J. (2011). Farmacogenética y su importancia clínica: Hacia una terapia personalizada segura y eficiente. *Medicina Universitaria*, 13(50), 41–49.

5 ANEXOS

Figura: Distribución de metabolizadores de omeprazol según genotipo de CYP2C19

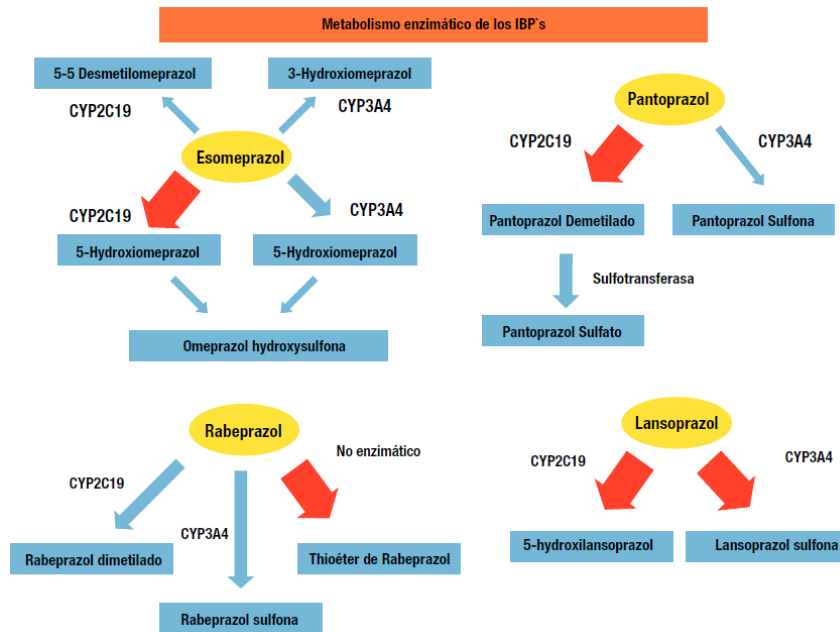


Tabla: Principales enzimas polimórficas y sus implicancias clínicas

Enzima	Fármacos implicados	Riesgo o consecuencia clínica
TPMT	Azatioprina, 6-mercaptopurina	Mielotoxicidad, hepatotoxicidad
CYP2C19	Omeprazol, diazepam	Baja eficacia en metabolizadores rápidos
CYP2D6	Antidepresivos, codeína	Efectos adversos por sobredosis o ineficacia
NAT2	Isoniacida, sulfapiridina	Neuropatías periféricas, hepatotoxicidad

Elaboración propia basada en Lares-Asseff & Trujillo-Jiménez, 2001 y Prior-González et al., 2011.