

Implementación de la Farmacogenética en la Optimización Terapéutica de Embarazos de Alto Riesgo



Nombre del estudiante: Gutierrez Huichi Juan Ruben

Carrera: Medicina Humana

Materia: Genética y Embriología

Nombre del profesor: Darío Vásquez Estela

Fecha: 14 de Julio del 2025

Contenido

Implementación de la Farmacogenética en la Optimización Terapéutica de Embarazos de Alto Riesgo

1	1
2. Introducción	3
2.1. Presentación del Tema.....	3
2.2. Justificación.....	3
2.3. Objetivos	5
2.3.1. Objetivo General.....	5
2.3.2. Objetivos Específicos	5
2.4. Metodología	6
3. Desarrollo (Cuerpo Principal).....	7
3.1. Definiciones Clave: Farmacogenética y Embarazo de Alto Riesgo.....	7
3.1.1 Farmacogenética (PGx) y Farmacogenómica: La Base de la Medicina Personalizada	7
3.1.2 El Espectro del Embarazo de Alto Riesgo.....	9
3.2. Rationale y Bases Fisiológicas para la PGx en el Embarazo	11
3.2.1. Cambios Farmacocinéticos y Farmacodinámicos en la Gestación.....	12
3.2.2. El Desacoplamiento Genotipo-Fenotipo en el Embarazo.....	14
3.3. Aplicaciones Clínicas Potenciales en Obstetricia.....	15
3.3.1. Manejo de Condiciones Maternas Preexistentes	16
3.3.2. Manejo de Complicaciones Propias del Embarazo	19
3.4. Biomarcadores Farmacogenéticos Relevantes	22
3.5. Desafíos para la Implementación Clínica.....	24
3.5.1. Escasez de Evidencia Específica para la Gestación	24
3.5.2. Desafíos Logísticos: Costos, Tiempos y Acceso	25
3.5.3. Brecha Educativa en el Personal de Salud.....	26
3.5.4. El Dilema del Genotipado Fetal	27
3.6. Consideraciones Éticas, Legales y Sociales (ELSI).....	28
3.6.1. Consentimiento Informado en la Díada Materno-Fetal.....	28
3.6.2. Autonomía Fetal y el "Derecho a un Futuro Abierto"	28
3.6.3. Privacidad, Estigmatización y Equidad en el Acceso.....	29
4. Conclusiones	30
5. Bibliografía	33

2. Introducción

2.1. Presentación

La medicina contemporánea se encuentra en un punto de inflexión, transitando desde un enfoque terapéutico generalista hacia una era de medicina de precisión, donde las características individuales de cada paciente guían las decisiones clínicas. En el epicentro de esta revolución se encuentra la farmacogenética (PGx), la disciplina que estudia cómo la variabilidad genética de un individuo afecta su respuesta a los fármacos. Esta monografía aborda la implementación de la farmacogenética en uno de los contextos más delicados y complejos de la medicina: el embarazo de alto riesgo.

Un embarazo de alto riesgo es aquel en el que la salud o la vida de la madre o del feto están en mayor peligro que en una gestación normal. Frecuentemente, estas situaciones exigen intervenciones farmacológicas para controlar condiciones maternas crónicas o complicaciones agudas del embarazo. Sin embargo, la prescripción de medicamentos en este período es un acto de equilibrio constante entre la necesidad terapéutica materna y la seguridad fetal. Esta monografía explorará el potencial que ofrece la farmacogenética para personalizar y optimizar la terapia farmacológica, con el doble objetivo de maximizar la eficacia del tratamiento para la madre y, simultáneamente, minimizar la exposición y el riesgo para el feto en desarrollo, mejorando así la seguridad global de la diada.

2.2. Justificación

El manejo farmacológico durante el embarazo, especialmente en situaciones de alto riesgo, es intrínsecamente complejo. Esta complejidad se debe a dos factores

primordiales: los profundos cambios fisiológicos que experimenta el cuerpo materno y la extrema vulnerabilidad del feto. Durante la gestación, se producen alteraciones hemodinámicas, hormonales y metabólicas que modifican drásticamente la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) de los medicamentos. Esto provoca que dosis estándar de un fármaco puedan resultar subterapéuticas o, por el contrario, tóxicas.

La respuesta variable e impredecible a los medicamentos es una de las mayores incertidumbres en la práctica clínica obstétrica, pudiendo conducir a tratamientos ineficaces que no controlan la enfermedad materna o a efectos adversos graves tanto para la madre como para el feto. La farmacogenética surge como una herramienta de gran potencial para mitigar esta incertidumbre. Al analizar variantes genéticas específicas, principalmente en genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos (como la superfamilia del Citocromo P450) o transportadores de fármacos, la PGx permite predecir, hasta cierto punto, cómo una paciente procesará un medicamento determinado.

En obstetricia, la capacidad de seleccionar el fármaco correcto y la dosis adecuada desde el primer momento es de una importancia capital. Minimizar el método de "ensayo y error" reduce la exposición fetal a medicamentos que podrían ser ineficaces para la madre o potencialmente dañinos para el desarrollo fetal. La implementación de la PGx podría significar un avance sustancial hacia una medicina perinatal más precisa, segura y efectiva. Por tanto, analizar la viabilidad, las aplicaciones potenciales y, de manera crítica, los desafíos científicos, logísticos y éticos para implementar la PGx en este campo, es un paso crucial y necesario para el progreso de la atención obstétrica.

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo General

Analizar el estado actual, el potencial, las aplicaciones y los desafíos inherentes a la implementación de la farmacogenética en el manejo clínico y la optimización terapéutica de los embarazos de alto riesgo.

2.3.2. Objetivos Específicos

Definir con precisión los conceptos fundamentales de farmacogenética y embarazo de alto riesgo, estableciendo el marco teórico de la monografía.

Describir el rationale científico y las bases fisiológicas que justifican la aplicación de la PGx durante la gestación, con especial énfasis en los cambios farmacocinéticos inducidos por el embarazo.

Identificar y detallar las áreas terapéuticas y las aplicaciones clínicas con mayor potencial para la implementación de la PGx en embarazos de alto riesgo, como la psiquiatría, neurología, cardiología y el manejo de complicaciones como la hiperémesis gravídica.

Enumerar y describir los biomarcadores farmacogenéticos más relevantes en el contexto obstétrico, explicando su función y la implicación clínica de sus variantes.

Evaluar de manera crítica los principales desafíos (científicos, clínicos, logísticos, económicos y educativos) que dificultan la implementación rutinaria de la PGx en la práctica clínica obstétrica.

Discutir en profundidad las consideraciones éticas, legales y sociales (ELSI) asociadas al uso de pruebas farmacogenéticas en la diada materno-fetal, incluyendo el consentimiento informado, la autonomía y la equidad.

2.4. Metodología

La presente monografía se ha desarrollado siguiendo una metodología de revisión narrativa exhaustiva de la literatura científica y académica. Para asegurar la rigurosidad y actualidad del contenido, se ha realizado una búsqueda sistemática de información en bases de datos de alto impacto y repositorios académicos.

Las principales fuentes de información consultadas incluyen:

Bases de datos biomédicas: PubMed/MEDLINE, Google Scholar, y Scopus.

Consortios y guías de práctica clínica: Se ha prestado especial atención a las publicaciones y guías del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) y a la información de la base de datos *Pharmacogenomics Knowledgebase* (PharmGKB), que representan el estándar de oro en la traducción de la evidencia genómica a recomendaciones clínicas accionables.

La estrategia de búsqueda empleó una combinación de palabras clave (en inglés y español), tales como: "pharmacogenetics", "pharmacogenomics", "high-risk pregnancy", "obstetrics", "maternal-fetal medicine", "pharmacokinetics in pregnancy", "PGx implementation", "CYP2D6 pregnancy", "ondansetron pharmacogenetics", "SSRIs pregnancy", y "ethical issues pharmacogenetics".

El criterio de selección de las fuentes ha priorizado:

Actualidad: Se ha dado preferencia a artículos de investigación, revisiones sistemáticas, meta-análisis y artículos de perspectiva publicados en los últimos 5 a 7 años (aproximadamente 2018-2025) para garantizar que la monografía refleje el estado del arte de la disciplina.

Relevancia y Calidad: Se han seleccionado publicaciones en revistas científicas revisadas por pares de alto factor de impacto en los campos de la farmacología clínica, la genética, la obstetricia y la ética médica.

Fuentes Fundamentales: Se han incluido también trabajos seminales, aunque sean más antiguos, que establecieron las bases conceptuales de la farmacocinética en el embarazo o de la farmacogenética.

La información recopilada fue analizada, sintetizada y estructurada de acuerdo con los objetivos planteados, buscando ofrecer una visión integral, crítica y actualizada sobre el tema.

3. Desarrollo (Cuerpo Principal)

3.1. Definiciones Clave: Farmacogenética y Embarazo de Alto Riesgo

Para abordar la complejidad de nuestro tema, es imprescindible comenzar por definir con claridad sus dos pilares conceptuales: la farmacogenética y el embarazo de alto riesgo.

3.1.1 Farmacogenética (PGx) y Farmacogenómica: La Base de la Medicina Personalizada

La farmacogenética (PGx) es la rama de la farmacología que estudia la influencia de la variación en un solo gen en la respuesta a los fármacos. Se enfoca en cómo polimorfismos de un único gen (SNPs, del inglés

Single Nucleotide Polymorphisms, inserciones, deleciones) afectan la eficacia o la toxicidad de un medicamento. Un ejemplo clásico es el estudio de las variantes del gen CYP2D6 para predecir la respuesta a la codeína.

La farmacogenómica es un término más amplio que examina cómo la totalidad del genoma de una persona (sus variantes genéticas combinadas) influye en su respuesta a los fármacos. Aunque a menudo se usan indistintamente, la farmacogenética es la aplicación clínica más tangible hoy en día.

El objetivo de la PGx es pasar de un modelo de prescripción de "talla única" a uno personalizado. Se basa en la identificación del genotipo de un individuo (su composición genética en un locus específico) para predecir su fenotipo (la característica observable, en este caso, cómo metaboliza un fármaco). Los fenotipos metabolizadores se clasifican comúnmente en:

Metabolizador Ultrarrápido (UM): Posee múltiples copias funcionales del gen.

Metaboliza el fármaco muy rápidamente, lo que puede llevar a una falta de eficacia con dosis estándar o a una acumulación tóxica del metabolito activo.

Metabolizador Extensivo o Normal (EM/NM): Posee dos alelos funcionales. Representa la respuesta "normal" esperada.

Metabolizador Intermedio (IM): Posee un alelo funcional y uno no funcional, o dos alelos con función disminuida. La respuesta puede ser variable, con tendencia a una mayor concentración del fármaco.

Metabolizador Pobre (PM): Posee dos alelos no funcionales. Metaboliza el fármaco muy lentamente o nada, lo que conduce a un alto riesgo de acumulación del fármaco y toxicidad con dosis estándar.

La PGx se centra principalmente en genes que afectan la farmacocinética (lo que el cuerpo le hace al fármaco), como las enzimas metabolizadoras (ej. familia CYP450) y los transportadores de fármacos (ej. SLCO1B1), y la farmacodinámica (lo que el fármaco le hace al cuerpo), como los receptores o dianas del fármaco (ej. VKORC1 para la warfarina).

3.1.2 El Espectro del Embarazo de Alto Riesgo

Un embarazo de alto riesgo se define como aquel en el que existe una condición, factor o comorbilidad que aumenta la probabilidad de un resultado adverso para la madre, el feto, o ambos, en comparación con una gestación sin dichos factores. Estos embarazos requieren un seguimiento más intensivo y, crucialmente, a menudo necesitan intervenciones farmacológicas complejas para preservar la salud materno-fetal.

Las condiciones que definen un embarazo de alto riesgo son diversas y se pueden categorizar de la siguiente manera:

Condiciones Médicas Maternas Preexistentes:

Hipertensión Crónica: Aumenta el riesgo de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y parto pretérmino. Requiere manejo con antihipertensivos.

Diabetes Mellitus (Tipo 1 o 2): Mal control glucémico se asocia a malformaciones congénitas, macrosomía y complicaciones en el parto. Requiere un manejo estricto de insulina o hipoglucemiantes orales.

Enfermedades Renales o Cardíacas: La sobrecarga fisiológica del embarazo puede descompensar estas condiciones.

Enfermedades Autoinmunes: Como el lupus eritematoso sistémico (LES) o la enfermedad de Crohn. Requieren fármacos inmunosupresores (ej., azatioprina) para controlar la actividad de la enfermedad, los cuales tienen implicaciones farmacogenéticas.

Trastornos Psiquiátricos: La depresión, ansiedad o el trastorno bipolar necesitan a menudo tratamiento continuo con antidepresivos o antipsicóticos para prevenir recaídas graves.

Epilepsia: Requiere terapia antiepiléptica continua, ya que las convulsiones representan un grave riesgo de hipoxia para el feto.

Receptoras de Trasplantes de Órganos: Necesitan terapia inmunosupresora continua (ej., tacrolimus) para evitar el rechazo del injerto.

Complicaciones que Surgen Durante la Gestación:

Preeclampsia y Eclampsia: Una condición hipertensiva específica del embarazo que puede ser mortal. Requiere manejo antihipertensivo y, en última instancia, el parto.

Diabetes Gestacional: Intolerancia a la glucosa que se inicia durante el embarazo.

Hiperémesis Gravidica: Náuseas y vómitos severos que conducen a la deshidratación y pérdida de peso, requiriendo a menudo terapia antiemética (ej., ondansetrón).

Trabajo de Parto Pretérmino: Contracciones uterinas que comienzan antes de las 37 semanas. Puede requerir fármacos tocolíticos para detener las contracciones.

Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU): El feto no alcanza su potencial de crecimiento.

Características Fetales o del Embarazo:

Embarazo Múltiple: (gemelos, trillizos, etc.) Aumenta el riesgo de casi todas las complicaciones obstétricas.

Anomalías Congénitas o Condiciones Genéticas Fetales: Detectadas prenatalmente.

Factores Demográficos:

Edad Materna Avanzada (≥ 35 años) o Adolescente: Asociada con un mayor riesgo de complicaciones cromosómicas y preeclampsia.

La farmacoterapia es, por tanto, una piedra angular en el manejo de prácticamente todas estas condiciones. La capacidad de optimizarla a través de la PGx es la promesa que impulsa la investigación en este campo.

3.2. Rationale y Bases Fisiológicas para la PGx en el Embarazo

El embarazo no es simplemente un estado de "dos personas"; es un estado fisiológico único que transforma fundamentalmente la manera en que el cuerpo de una mujer interactúa con los fármacos. La gestación induce cambios profundos y dinámicos que alteran todos los aspectos de la farmacocinética y la farmacodinamia. Comprender estos cambios es esencial para entender por qué la PGx es tan relevante y, a la vez, tan compleja en este contexto.

3.2.1. Cambios Farmacocinéticos y Farmacodinámicos en la Gestación

La disposición de un fármaco en el cuerpo se rige por cuatro procesos clave (ADME), todos ellos alterados durante el embarazo (Pariente et al., 2016):

Absorción: El aumento de progesterona enlentece el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal. El pH gástrico puede aumentar. Esto puede retrasar o disminuir la absorción de algunos fármacos orales. Las náuseas y vómitos, comunes al principio del embarazo, también pueden comprometer la absorción.

Distribución:

Aumento del Volumen Plasmático: El volumen de sangre de la madre aumenta hasta en un 50%. Esto diluye la concentración de los fármacos en el plasma, un fenómeno conocido como hemodilución, que puede reducir la concentración plasmática del fármaco y exigir dosis más altas.

Disminución de la Unión a Proteínas: La concentración de albúmina, la principal proteína transportadora de fármacos, disminuye. Esto lleva a un aumento de la fracción libre (y por tanto, activa) del fármaco. Para fármacos altamente unidos a proteínas, esto puede aumentar su efecto y su potencial de toxicidad.

Aumento de la Grasa Corporal: El aumento del tejido adiposo puede actuar como un reservorio para fármacos lipofílicos, afectando su distribución y su vida media de eliminación.

Metabolismo:

Actividad Enzimática Alterada: El hígado es el principal órgano metabolizador de fármacos, y su actividad es profundamente influenciada por las hormonas del embarazo

(estrógenos y progesterona). Esto resulta en un patrón complejo de inducción e inhibición de las enzimas del Citocromo P450 (CYP).

Inducción (Aumento de Actividad): Se ha observado una mayor actividad de enzimas como CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 y UGT. Esto acelera el metabolismo de sus sustratos, pudiendo llevar a niveles subterapéuticos.

Inhibición (Disminución de Actividad): Enzimas como CYP1A2 y CYP2C19 muestran una actividad reducida. Esto ralentiza el metabolismo de sus sustratos (ej., cafeína para CYP1A2, algunos ISRS para CYP2C19), aumentando el riesgo de toxicidad.

Eliminación:

Aumento de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG): El flujo sanguíneo renal y la TFG aumentan hasta en un 50%. Esto acelera la eliminación de fármacos que se excretan sin cambios por el riñón (ej., litio, gabapentina), requiriendo un ajuste de dosis para mantener los niveles terapéuticos.

El Compartimento Feto-Placentario: La placenta no es una barrera pasiva. Posee sus propias enzimas metabólicas y transportadores de fármacos (como la P-glicoproteína, un transportador de eflujo que bombea activamente fármacos fuera del feto hacia la circulación materna). La capacidad de un fármaco para cruzar la placenta y la forma en que es manejado en este compartimento son cruciales para la seguridad fetal.

3.2.2. El Desacoplamiento Genotipo-Fenotipo en el Embarazo

El punto crucial donde la fisiología del embarazo y la farmacogenética colisionan es en la relación entre el genotipo de una paciente y su fenotipo metabólico real. Fuera del embarazo, si una paciente tiene un genotipo de metabolizador pobre (PM) para

CYP2D6, se asume que su fenotipo será de metabolizadora pobre. Sin embargo, durante el embarazo, esta correlación puede romperse.

Este "desacoplamiento" es uno de los mayores desafíos y, a la vez, una de las justificaciones más fuertes para la investigación en PGx en esta población (Haas & Brokhof, 2021). Por ejemplo:

Una paciente con un genotipo de Metabolizador Extensivo (EM) para CYP2D6 podría, debido a la inducción enzimática del embarazo, comportarse funcionalmente como un Metabolizador Ultrarrápido (UM). Si se le administra una dosis estándar de un fármaco sustrato de CYP2D6, podría eliminarlo tan rápido que no alcanzaría niveles terapéuticos, resultando en un fallo del tratamiento.

Por el contrario, una paciente con un genotipo de Metabolizador Extensivo (EM) para CYP2C19 podría, debido a la inhibición enzimática, comportarse como un Metabolizador Intermedio (IM), acumulando el fármaco a niveles más altos de lo esperado.

Este fenómeno subraya que la interpretación de una prueba farmacogenética en el embarazo no puede ser una extrapolación directa de las guías existentes para la población no gestante. Requiere una capa adicional de interpretación que considere el trimestre del embarazo (ya que los cambios fisiológicos son dinámicos) y la enzima específica en cuestión.

El rationale para aplicar la PGx en este complejo escenario se resume en tres puntos clave:

Necesidad de un tratamiento materno eficaz: La enfermedad materna no controlada (ej., una convulsión, un episodio depresivo mayor) a menudo representa un riesgo mayor para el feto que la exposición a un medicamento bien manejado. La PGx puede ayudar a alcanzar la eficacia terapéutica más rápidamente.

Minimización del riesgo fetal: La PGx permite evitar el uso de fármacos que se sabe que son ineficaces para esa madre, reduciendo la exposición fetal innecesaria. También puede ayudar a evitar dosis que podrían llevar a concentraciones maternas tóxicas, las cuales se asociarían con una mayor transferencia placentaria y riesgo para el feto.

Explicación de la variabilidad: La genética es un contribuyente fundamental a la enorme variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos. En el embarazo, esta variabilidad genética se superpone y se ve magnificada por la variabilidad inducida por los cambios fisiológicos, haciendo que un enfoque personalizado sea aún más necesario.

3.3. Aplicaciones Clínicas Potenciales en Obstetricia

La farmacogenética tiene el potencial de informar y optimizar las decisiones terapéuticas en una amplia gama de escenarios clínicos que se presentan en los embarazos de alto riesgo. A continuación, se detallan algunas de las áreas más prometedoras.

3.3.1. Manejo de Condiciones Maternas Preexistentes

3.3.1.1. Salud Mental Perinatal: Antidepresivos y Antipsicóticos

El manejo de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo es un desafío clínico común y significativo. La depresión afecta hasta al 15-20% de las embarazadas, y la decisión de continuar, iniciar o suspender la medicación psicotrópica es compleja.

Antidepresivos (ISRS): Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) como la sertralina, el citalopram y el escitalopram son los antidepresivos más prescritos en el embarazo. Su metabolismo depende en gran medida de

CYP2C19 y CYP2D6.

Implicación PGx: Una paciente que es Metabolizadora Ultrarrápida (UM) de CYP2D6 o CYP2C19 podría no alcanzar niveles terapéuticos de ciertos ISRS con dosis estándar, llevando a un control inadecuado de su depresión. Por el contrario, una Metabolizadora Pobre (PM) podría acumular el fármaco, aumentando el riesgo de efectos adversos maternos y una mayor exposición fetal.

Evidencia: Las guías CPIC ofrecen recomendaciones de dosificación para muchos ISRS basadas en el genotipo CYP2D6/CYP2C19. Aunque estas guías no están validadas específicamente para el embarazo, el conocimiento del genotipo materno puede alertar al clínico sobre la necesidad de una monitorización más estrecha de la eficacia y los efectos adversos, o incluso guiar la selección inicial del fármaco (Bousman et al., 2023). Por ejemplo, se podría preferir un ISRS que no sea metabolizado principalmente por la vía para la que la paciente tiene un genotipo extremo.

Antipsicóticos: Fármacos como el aripiprazol, el haloperidol o la risperidona, utilizados en trastornos como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, son sustratos importantes de

CYP2D6. El mantenimiento de la estabilidad psiquiátrica es crucial, y la PGx puede ayudar a ajustar las dosis para lograrlo de forma segura.

3.3.1.2. Neurología: Terapia Antiepiléptica

Para una mujer con epilepsia, mantener un control óptimo de las convulsiones durante el embarazo es vital, ya que la actividad convulsiva puede causar hipoxia fetal y traumatismos maternos. Muchos fármacos antiepilépticos (FAE) experimentan cambios significativos en su aclaramiento durante la gestación, y algunos son metabolizados por enzimas polimórficas.

Implicación PGx: Aunque los FAE más nuevos tienen vías metabólicas menos dependientes de polimorfismos CYP, fármacos como la fenitoína (metabolizada en parte por CYP2C9) pueden tener su farmacocinética influenciada por variantes genéticas. Más allá del metabolismo, la PGx también es relevante para predecir reacciones adversas graves. Por ejemplo, el alelo HLA-B*15:02 se asocia con un riesgo muy elevado de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) con carbamazepina. Aunque este alelo es más común en poblaciones asiáticas, su detección es crucial antes de iniciar el tratamiento.

3.3.1.3. Enfermedades Autoinmunes y Trasplantes

Las pacientes embarazadas con enfermedades autoinmunes activas (ej. enfermedad de Crohn) o que son receptoras de un trasplante de órgano requieren terapia inmunosupresora para controlar su enfermedad o prevenir el rechazo del injerto.

Tiopurinas (Azatioprina, 6-mercaptopurina): Estos fármacos se utilizan en enfermedades inflamatorias intestinales y como inmunosupresores. Su metabolismo es dependiente de la enzima

Tiopurina Metiltransferasa (TPMT) y de la NUDT15.

Implicación PGx: Los individuos con actividad deficiente de TPMT o NUDT15 no pueden metabolizar adecuadamente las tiopurinas, lo que lleva a una acumulación de metabolitos tóxicos y a un riesgo extremo de mielosupresión grave (supresión de la médula ósea). El genotipado de TPMT y NUDT15 es un estándar de atención antes de iniciar estos fármacos y es absolutamente crítico en una paciente embarazada para evitar toxicidad severa para la madre y el feto.

Tacrolimus: Es un inmunosupresor de primera línea en receptoras de trasplantes. Tiene un índice terapéutico estrecho y es metabolizado casi exclusivamente por

CYP3A5 y CYP3A4.

Implicación PGx: La expresión de CYP3A5 es altamente polimórfica. Los individuos que son "expresores" de CYP3A5 (portadores del alelo *1) metabolizan el tacrolimus mucho más rápido y requieren dosis significativamente más altas para alcanzar niveles terapéuticos en sangre. Durante el embarazo, la actividad de CYP3A4/5 se induce aún más, complicando la dosificación. El conocimiento del genotipo

CYP3A5 de la paciente puede ayudar a predecir la dosis inicial y a interpretar los niveles del fármaco de manera más precisa (Storm & Eyler, 2022).

3.3.1.4. Cardiología y Manejo de la Hipertensión

La hipertensión crónica o gestacional es una de las complicaciones más comunes en el embarazo.

Beta-bloqueantes: El metoprolol, un beta-bloqueante cardioselectivo, es un sustrato bien conocido de CYP2D6. Los Metabolizadores Pobres (PM) pueden tener concentraciones mucho más altas, aumentando el riesgo de bradicardia materna y fetal. Los Metabolizadores Ultrarrápidos (UM) pueden no alcanzar la eficacia antihipertensiva con dosis estándar.

Antihipertensivos: Aunque fármacos como la warfarina (influenciada por VKORC1 y CYP2C9) están contraindicados en el embarazo, la PGx podría ser relevante para otros antihipertensivos. La investigación actual está explorando variantes genéticas que puedan predecir la respuesta a fármacos de primera línea en el embarazo, como el labetalol y la nifedipina.

3.3.2. Manejo de Complicaciones Propias del Embarazo

3.3.2.1. Hiperémesis Gravídica y Ondansetrón

La hiperémesis gravídica (HG) es la forma más severa de náuseas y vómitos en el embarazo, pudiendo llevar a la hospitalización por deshidratación y desnutrición. El ondansetrón, un antagonista del receptor 5-HT₃, es un antiemético de uso común en estos casos.

Implicación PGx: El ondansetrón es metabolizado y eliminado principalmente por la enzima CYP2D6.

Las pacientes que son Metabolizadoras Ultrarrápidas (UM) de CYP2D6 eliminan el ondansetrón tan rápidamente que a menudo no obtienen alivio sintomático con dosis

estándar. Identificar a estas pacientes podría llevar a considerar dosis más altas, un intervalo de dosificación más corto o un antiemético alternativo desde el principio, evitando así el fracaso terapéutico y la progresión de la HG.

Las Metabolizadoras Pobres (PM), por otro lado, tienen una exposición mayor al fármaco. Aunque esto podría aumentar la eficacia, también eleva el riesgo de efectos adversos como el síndrome de QT largo, una preocupación cardíaca (Pasternak et al., 2020).

Este es uno de los ejemplos más claros y prometedores de la aplicación de la PGx en una complicación aguda y específica del embarazo.

3.3.2.2. Analgesia en el Parto y Postparto: El Caso de Codeína y Tramadol

El manejo del dolor, especialmente después de una cesárea o un desgarro perineal, es fundamental. La codeína y el tramadol han sido analgésicos opioides comúnmente prescritos. Ambos son profármacos que dependen de CYP2D6 para su activación.

Codeína: Debe ser metabolizada por CYP2D6 a su metabolito activo, la morfina, para ejercer su efecto analgésico.

Implicación PGx:

Metabolizadores Pobres (PM) de CYP2D6: No convierten la codeína en morfina, por lo que no obtienen ningún alivio del dolor. La prescripción de codeína en estas pacientes es ineficaz.

Metabolizadores Ultrarrápidos (UM) de CYP2D6: Convierten la codeína en morfina de forma muy rápida y extensa, lo que puede llevar a una sobredosis de morfina con dosis estándar. Esto es especialmente peligroso en el postparto. Si una madre UM está

amamantando, pueden pasar altos niveles de morfina al bebé a través de la leche materna, con informes de casos de depresión respiratoria y muerte neonatal. Debido a este riesgo, muchas guías ahora desaconsejan el uso de codeína durante la lactancia, pero la PGx proporciona la base biológica para este riesgo.

Tramadol: También es activado por CYP2D6 a su metabolito más potente, el O-desmetiltramadol. El escenario de riesgo es similar al de la codeína.

La PGx de CYP2D6 puede, por tanto, identificar a las pacientes que no se beneficiarán de estos fármacos (PMs) y, lo que es más importante, a aquellas que están en alto riesgo de toxicidad para ellas y sus lactantes (UMs), guiando la prescripción hacia analgésicos alternativos más seguros como los AINEs o opioides no dependientes de la activación por CYP2D6.

3.3.2.3. Prevención de Preeclampsia y Parto Pretérmino

Preeclampsia: La administración de ácido acetilsalicílico (AAS) a bajas dosis es una estrategia efectiva para prevenir la preeclampsia en mujeres de alto riesgo. Sin embargo, no todas las mujeres responden. Existe investigación activa para identificar variantes genéticas relacionadas con la síntesis de tromboxano o la respuesta plaquetaria que podrían predecir quiénes se beneficiarán más del AAS.

Parto Pretérmino: Es una de las principales causas de morbilidad neonatal. Se utilizan fármacos tocolíticos (como la nifedipina o el atosiban) para intentar detener el trabajo de parto prematuro, pero su eficacia es limitada y variable. La PGx podría, en el futuro, ayudar a identificar qué pacientes tienen más probabilidades de responder a un tocolítico específico.

3.4. Biomarcadores Farmacogenéticos Relevantes

El campo de la farmacogenética obstétrica se centra en un conjunto de genes cuyas variantes han demostrado tener un impacto clínico significativo en la farmacoterapia. A continuación, se describen los biomarcadores más importantes, muchos de los cuales son referenciados por consorcios como CPIC (Whirl-Carrillo et al., 2021; Pratt et al., 2023).

CYP2D6

Función: Metaboliza aproximadamente el 25% de todos los fármacos en el mercado. Es el gen más polimórfico de la familia CYP.

Fármacos Relevantes en Obstetricia: Antidepresivos (ISRS, tricíclicos), antipsicóticos, antieméticos (ondansetrón), analgésicos opioides (codeína, tramadol), beta-bloqueantes (metoprolol).

Implicación Clínica: Su alta variabilidad (con fenotipos PM, IM, EM, UM) tiene profundas implicaciones para la eficacia y toxicidad de fármacos cruciales en psiquiatría, manejo del dolor y cardiología perinatal.

CYP2C19

Función: Otra enzima hepática clave con polimorfismos bien caracterizados que definen fenotipos de metabolizadores.

Fármacos Relevantes en Obstetricia: Antidepresivos (especialmente citalopram, escitalopram, sertralina), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), clopidogrel.

Implicación Clínica: Fundamental para la selección y dosificación de ISRS. Su actividad se ve inhibida durante el embarazo, lo que, combinado con un genotipo de metabolizador lento (PM o IM), puede aumentar significativamente las concentraciones del fármaco.

CYP2C9 y VKORC1

Función: CYP2C9 metaboliza varios AINEs y la warfarina.

VKORC1 es la diana molecular de la warfarina.

Fármacos Relevantes en Obstetricia: Principalmente AINEs (ibuprofeno, diclofenaco) usados para el dolor postparto. La warfarina está generalmente contraindicada, pero estos genes son el arquetipo de la dosificación guiada por PGx.

Implicación Clínica: Relevante para el manejo del dolor postparto con AINEs, especialmente en mujeres con riesgo de sangrado o problemas gástricos.

CYP3A5

Función: Parte de la subfamilia CYP3A, que metaboliza más del 50% de los fármacos.

CYP3A5 tiene un polimorfismo de "expresión o no expresión".

Fármacos Relevantes en Obstetricia: Inmunosupresores (tacrolimus), algunos calcioantagonistas (nifedipina).

Implicación Clínica: Crítico para el manejo de receptoras de trasplantes embarazadas que toman tacrolimus, ya que determina la necesidad de dosis iniciales mucho más altas en los "expresores".

TPMT y NUDT15

Función: Enzimas no-CYP que metabolizan las tiopurinas.

Fármacos Relevantes en Obstetricia: Azatioprina, 6-mercaptopurina, usadas en enfermedades autoinmunes.

Implicación Clínica: La deficiencia en cualquiera de estas enzimas es una contraindicación para dosis estándar de tiopurinas debido al riesgo de toxicidad hematológica severa. El genotipado es obligatorio o altamente recomendado antes de su uso.

SLCO1B1

Función: Codifica un transportador de captación hepática (OATP1B1) que introduce fármacos desde la sangre al hígado para su metabolismo y eliminación.

Fármacos Relevantes en Obstetricia: Aunque su principal aplicación es con las estatinas (generalmente contraindicadas en el embarazo), es relevante para mujeres en edad fértil. También afecta la disposición de otros fármacos, y su rol en el embarazo está bajo investigación.

3.5. Desafíos para la Implementación Clínica

A pesar del enorme potencial teórico de la farmacogenética en los embarazos de alto riesgo, su traducción a la práctica clínica rutinaria se enfrenta a una serie de barreras formidables de naturaleza científica, logística, educativa y ética.

3.5.1. Escasez de Evidencia Específica para la Gestación

El principal obstáculo es la falta de estudios de alta calidad realizados específicamente en mujeres embarazadas. Las mujeres embarazadas han sido históricamente consideradas una "población terapéutica huérfana" debido a las preocupaciones éticas y legales de incluirlas en ensayos clínicos.

Falta de Guías Específicas: La mayoría de las guías de implementación farmacogenética, como las del CPIC, se basan en estudios realizados en poblaciones no gestantes. Estas guías a menudo incluyen advertencias explícitas de que sus recomendaciones pueden no ser directamente aplicables al embarazo debido a los cambios fisiológicos que alteran la farmacocinética (Pratt et al., 2023).

Necesidad de Estudios Prospectivos: Se necesitan urgentemente estudios prospectivos que (1) correlacionen el genotipo materno con el fenotipo metabólico *real* en diferentes trimestres del embarazo y el postparto, y (2) evalúen si la dosificación guiada por PGx conduce a mejores resultados materno-fetales en comparación con el estándar de atención.

3.5.2. Desafíos Logísticos: Costos, Tiempos y Acceso

La logística de realizar una prueba genética en el momento oportuno es un desafío considerable (Formea et al., 2022).

Tiempo de Respuesta (Turn-Around Time, TAT): Para que una prueba de PGx sea útil en una situación aguda (ej., hiperémesis gravídica, dolor agudo postparto), el resultado debe estar disponible en horas o pocos días. Muchos paneles de genotipado comerciales tienen un TAT de una a dos semanas, lo que los hace inútiles para la toma de decisiones urgentes. Esto favorece un modelo de

genotipado preventivo (pre-emptive), donde la información genética de la paciente está disponible en su historial médico antes de que se necesite, pero esto plantea sus propias barreras de costo e implementación a gran escala.

Costo y Reembolso: Las pruebas farmacogenéticas pueden ser costosas, y la cobertura por parte de los sistemas de salud públicos y los seguros privados es inconsistente. La falta de un reembolso claro desincentiva a las instituciones y a los médicos a solicitar las pruebas.

Disponibilidad y Estandarización: No todos los hospitales tienen acceso a laboratorios que realicen pruebas de PGx. Además, existe variabilidad entre las diferentes plataformas de genotipado en cuanto a los alelos que se analizan, lo que puede llevar a resultados discordantes.

3.5.3. Brecha Educativa en el Personal de Salud

Para que la PGx se implemente con éxito, los profesionales de la salud que atienden a las mujeres embarazadas (obstetras, perinatólogos, matronas, médicos de familia, farmacéuticos) deben sentirse cómodos solicitando, interpretando y aplicando los resultados.

Falta de Formación: Muchos clínicos no han recibido formación formal en farmacogenética durante su educación médica o de especialidad (Van der Schans et al., 2021). Existe una necesidad crítica de programas de educación médica continua para cerrar esta brecha de conocimiento.

Complejidad Interpretativa: Interpretar un informe de PGx no es trivial, especialmente en el embarazo, donde se debe considerar el desacoplamiento genotipo-fenotipo. Los clínicos necesitan apoyo, idealmente a través de sistemas de soporte a la decisión clínica

integrados en la historia clínica electrónica (HCE) y el acceso a consultas con farmacéuticos especializados o genetistas.

3.5.4. El Dilema del Genotipado Fetal

Mientras que el genotipado materno es relativamente sencillo (una muestra de sangre o saliva), la evaluación del perfil genético fetal para predecir la respuesta a fármacos que actúan directamente sobre el feto o para entender su contribución al metabolismo placentario es mucho más compleja.

Fuentes de ADN Fetal:

Pruebas Invasivas: La amniocentesis o la muestra de vellosidades coriónicas (CVS) proporcionan ADN fetal puro, pero conllevan un pequeño riesgo de pérdida del embarazo.

ADN Fetal Libre en Sangre Materna (cfDNA): Es una técnica no invasiva que analiza fragmentos de ADN de la placenta que circulan en la sangre de la madre. Aunque se usa ampliamente para el cribado de aneuploidías, su uso para PGx es técnicamente desafiante porque la señal del ADN fetal es minoritaria y, crucialmente, el cfDNA representa el genoma de la placenta (trofoblasto), que no siempre es idéntico al del feto (mosaicismo confinado a la placenta).

Utilidad Clínica No Establecida: La utilidad clínica de conocer el genotipo fetal para la mayoría de las aplicaciones farmacogenéticas aún no se ha demostrado, y las implicaciones éticas de obtener esta información son profundas.

3.6. Consideraciones Éticas, Legales y Sociales (ELSI)

La implementación de la farmacogenética en el embarazo, una de las poblaciones más vulnerables, plantea un conjunto único y especialmente sensible de dilemas éticos, legales y sociales (ELSI) que deben ser abordados con la máxima cautela.

3.6.1. Consentimiento Informado en la Díada Materno-Fetal

El proceso de consentimiento informado para una prueba de PGx en el embarazo debe ser excepcionalmente riguroso. No solo se trata de informar a la paciente sobre una prueba para ella misma, sino sobre una prueba cuyas implicaciones recaen sobre dos individuos: la madre y el futuro niño.

Alcance de la Información: El consentimiento debe cubrir no solo los beneficios y riesgos de la prueba para el manejo del tratamiento actual, sino también las implicaciones a largo plazo de la información genética. Esto incluye:

La posibilidad de hallazgos secundarios o incidentales (descubrir variantes genéticas asociadas a otras enfermedades).

El significado de resultados de significancia incierta (VUS).

Las implicaciones de la información para otros miembros de la familia (ya que las variantes genéticas son hereditarias).

Cómo se almacenarán y protegerán los datos genéticos.

3.6.2. Autonomía Fetal y el "Derecho a un Futuro Abierto"

Cuando se considera el genotipado fetal, surge un conflicto ético fundamental. El feto, y el futuro niño, no puede consentir en que se analice su información genética.

Principio del "Mejor Interés del Niño": La justificación para realizar una prueba genética en un menor (o un feto) es que los resultados son necesarios para una intervención médica inmediata que es claramente en su mejor interés. Para la PGx fetal, este umbral rara vez se alcanza con la evidencia actual.

"Derecho a un Futuro Abierto": Este principio ético postula que las decisiones tomadas en nombre de un niño no deben cerrar indebidamente las opciones de vida futuras de ese niño. Revelar la información genética completa de un individuo antes de que pueda decidir por sí mismo puede considerarse una violación de su futura autonomía para saber o no saber esa información.

3.6.3. Privacidad, Estigmatización y Equidad en el Acceso

Privacidad y Confidencialidad: Los datos genéticos son inherentemente identificables y sensibles. Es imperativo contar con sistemas robustos para proteger la confidencialidad de esta información y prevenir su uso indebido.

Discriminación y Estigmatización: Existe la preocupación de que la información farmacogenética pueda ser utilizada para discriminar a individuos por parte de compañías de seguros (de vida o discapacidad) o empleadores. Aunque existen leyes de protección (como GINA en EE. UU.), su alcance puede ser limitado.

Equidad en el Acceso: Este es uno de los mayores desafíos sociales. Si las pruebas de PGx son costosas y solo están disponibles en centros especializados o para aquellos con seguros privados de primer nivel, su implementación podría exacerbar las disparidades en salud existentes. Las pacientes de entornos socioeconómicos más bajos o de zonas rurales, que a menudo ya experimentan peores resultados perinatales, podrían quedar excluidas de los beneficios de la medicina de precisión, creando una brecha de equidad

aún mayor. Asegurar un acceso justo y equitativo es un prerrequisito ético para una implementación a gran escala.

4. Conclusiones

Tras un análisis detallado, esta monografía permite extraer una serie de conclusiones fundamentales sobre el rol actual y futuro de la farmacogenética en el manejo de los embarazos de alto riesgo.

Resumen de Puntos Principales: La farmacogenética posee una promesa teórica innegable y significativa para revolucionar la terapia farmacológica en la obstetricia de alto riesgo. Su aplicación podría personalizar el tratamiento, mejorando la eficacia de los fármacos para controlar las patologías maternas y, de forma crucial, reduciendo la exposición y los riesgos potenciales para el feto. Existen biomarcadores bien establecidos, como

CYP2D6, CYP2C19, CYP3A5 y TPMT, que son directamente relevantes para medicamentos de uso común en el embarazo, incluyendo antidepresivos, antieméticos, analgésicos e inmunosupresores.

Sin embargo, esta promesa se enfrenta a una realidad compleja. La implementación clínica generalizada está frenada por barreras importantes. La principal es la falta de evidencia científica robusta y específica para la población gestante, lo que impide la creación de guías clínicas adaptadas. A esto se suma la complejidad interpretativa que introducen los cambios fisiológicos del embarazo, los desafíos logísticos de costo y tiempo de respuesta, una brecha educativa considerable entre los profesionales sanitarios y, de manera primordial, un conjunto de consideraciones éticas, legales y sociales de gran calado que exigen un abordaje prudente y riguroso.

Reflexión sobre la Importancia en la Práctica Médica: La transición desde un enfoque farmacoterapéutico de "talla única" hacia uno verdaderamente individualizado representa uno de los avances más importantes para la seguridad del paciente. En el contexto de la obstetricia de alto riesgo, esta transición no es solo una mejora, sino una necesidad imperiosa. En esta área, cada decisión farmacológica involucra a dos pacientes, uno de los cuales es excepcionalmente vulnerable. Las consecuencias de una terapia subóptima, ya sea por ineficacia o por toxicidad, pueden ser graves y duraderas. La capacidad de predecir la respuesta a un fármaco mediante la PGx podría transformar radicalmente la práctica, permitiendo a los clínicos tomar decisiones más informadas, seguras y efectivas desde el inicio del tratamiento, lo que constituiría un salto cualitativo en la calidad de la atención perinatal.

Futuras Líneas de Investigación o Avances Esperados: Para que la farmacogenética alcance su pleno potencial en esta área, el camino a seguir debe estar pavimentado con investigación rigurosa y un desarrollo ético. Las líneas de trabajo prioritarias deben incluir:

Investigación Clínica Prospectiva: Es urgente diseñar y ejecutar estudios longitudinales que sigan a cohortes de mujeres embarazadas para correlacionar sus genotipos con los fenotipos metabólicos reales en cada trimestre y en el postparto, y medir los niveles de fármacos y los resultados clínicos.

Ensayos Clínicos Aleatorizados: Se necesitan ensayos que comparen directamente los resultados materno-fetales de la atención guiada por PGx frente al estándar de atención actual para fármacos y condiciones específicas.

Desarrollo de Guías Clínicas Específicas para el Embarazo: Consorcios como CPIC, en colaboración con colegios de obstetricia y ginecología, deben trabajar en la creación de recomendaciones de dosificación adaptadas a la gestación.

Investigación sobre cfDNA: Explorar el uso del ADN fetal libre (cfDNA) para la PGx fetal, validando su precisión técnica y estableciendo su utilidad clínica real y su marco ético.

Estrategias de Implementación y Educación: Desarrollar e implementar programas educativos efectivos para los profesionales de la salud e integrar herramientas de soporte a la decisión clínica en las historias clínicas electrónicas para facilitar la aplicación de los resultados de PGx en el punto de atención.

En definitiva, la farmacogenética no es una panacea, pero sí una de las herramientas más prometedoras para construir un futuro con una medicina perinatal más segura y personalizada. Su implementación exitosa dependerá de un compromiso colectivo con la ciencia rigurosa y la ética responsable.

5. Bibliografía

Bousman, C. A., Stevenson, J., & Ramsey, L. B. (2023). Advancing pharmacogenetic testing in psychiatry: a narrative review of implementation strategies.

The Pharmacogenomics Journal, 23(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00282-7>

Formea, C. M., Nicholson, W. T., McCullough, K. B., Berg, K. D., Ketha, H., & Theel, E. S. (2022). Practical implementation of pharmacogenomics in the clinical setting: The Mayo Clinic experience.

Clinical Chemistry, 68(3), 384-394. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab259>

Haas, D. M., & Brokhof, M. M. (2021). Pharmacogenomics in pregnancy: challenges and opportunities.

Clinical Pharmacology & Therapeutics, 109(6), 1478-1480.

<https://doi.org/10.1002/cpt.2251>

Pariente, G., Leibson, T., Carls, A., Adams-Webber, T., Ito, S., & Koren, G. (2016). Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review.

PLoS Medicine, 13(11), e1002160. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002160>

Pasternak, B., Svanström, H., & Hviid, A. (2020). Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes.

New England Journal of Medicine, 380(20), 1971-1972.

<https://doi.org/10.1056/NEJMc1901208>

Pratt, V. M., Cavallari, L. H., Del Tredici, A. L., Hachad, H., Ji, Y., Kalman, L. V., Ly, R. C., Moyer, A. M., Scott, S. A., Whirl-Carrillo, M., & Weck, K. E. (2023).

Recommendations for clinical pharmacogenetic implementation: challenges, solutions, and the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC).

Clinical Pharmacology & Therapeutics, 113(4), 729-736. <https://doi.org/10.1002/cpt.2870>

Storm, C. M., & Eyler, A. E. (2022). Pharmacogenetics in Obstetrics and Gynecology: A Review of the Literature.

Journal of Midwifery & Women's Health, 67(5), 581-594.

<https://doi.org/10.1111/jmwh.13398>

Van der Schans, J., Van der Wetering, A., Hak, E., & Wilffert, B. (2021).

Implementation of pharmacogenetics in primary care: the perspective of healthcare professionals.

Pharmacogenomics, 22(11), 697-708. <https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0029>

Whirl-Carrillo, M., Huddart, R., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Whaley, R., & Klein, T. E. (2021). An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine.

Clinical Pharmacology & Therapeutics, 110(3), 563-572. <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>

Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation.

Pharmacology & Therapeutics, 138(1), 103-141.

<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.002>