



La medicina personalizada: ¿metaverso o realidad? *Personalised medicine: metaverse or reality?*

La variabilidad interindividual en la eficacia y seguridad de los fármacos es un determinante clave en el uso, regulación y retirada del mercado de los mismos, y un cuello de botella en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Dicha variabilidad se conoce desde el comienzo de la medicina, pero la comprensión de su origen es más reciente, así como el aumento del interés por vencer los problemas de ella derivados. La variabilidad en la respuesta a un medicamento sigue siendo en la actualidad uno de los mayores retos de la medicina.

La mayoría de las veces un medicamento es eficaz en una amplia población de pacientes mientras que en otro grupo se va a producir un fallo terapéutico, bien por falta de eficacia o aparición de reacciones adversas medicamentosas (RAM) que obligan a la retirada del tratamiento. Las tasas de eficacia de los fármacos varían en gran medida entre los diferentes grupos de fármacos, situándose, por ejemplo, en torno al 80 % en el grupo de los analgésicos [1]. De hecho, entre un 20-75 % de los pacientes no van a responder de manera satisfactoria al tratamiento.

La variabilidad interindividual depende, entre otros factores, de la contribución combinada de múltiples variaciones genéticas con efectos independientes que, colectivamente, producen un fenotipo identificable de susceptibilidad a una enfermedad o perfil de respuesta de un fármaco [2]. Las variaciones en la secuencia que codifica dianas terapéuticas, enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores pueden afectar la eficacia y/o seguridad de los fármacos, y causar respuestas variables en pacientes diferentes.

Teniendo en cuenta esta gran variabilidad de respuesta de los medicamentos, desde principios del siglo XXI surge la necesidad de potenciar la denominada "medicina personalizada", de tal manera que si nos remontamos a los inicios de la medicina individualizada, nos encontramos el 15 de enero de 2001 en portada de la revista *TIME* el siguiente titular: "*Drugs of the future. Amazing news medicines will be based on DNA. Find out how they will change your life*", e indagando en su interior leemos otro titular "premonitorio": "*The workhorse of the genomic medicine*". En aquellos tiempos, coincidiendo con el inicio de mi carrera como farmacóloga clínica, empezaban a ilusionarme con estos titulares tan alentadores y esperanzadores sobre la medicina personalizada.

Pasan unos pocos años y, en 2006, la Agencia Europea del Medicamento (EMA, del inglés "*European Medicines Agency*") define la farmacogenética como "el estudio de las variaciones en la secuencia de DNA en relación a la respuesta farmacológica" mientras que la farmacogenómica es considerada como el "estudio de las variaciones de las características del DNA y del RNA en relación con la respuesta a fármacos" [3]. La farmacogenética y la farmacogenómica surgen como dos disciplinas que emplean la investigación genética para mejorar el tratamiento de los pacientes, pero a diferentes niveles [4].

Es por ello que pensáramos que con la aplicación de la farmacogenética en la práctica clínica habitual se consiguiese emplear la información genotípica del paciente para seleccionar el tratamiento más adecuado, realizar un buen ajuste de la dosis y/o prevenir la aparición de reacciones adversas [5], reduciendo el riesgo para los pacientes y disminuyendo el periodo de tiempo que se tarda en seleccionar el fármaco adecuado y la dosis eficaz. La medicina personalizada reconoce que cada paciente es único y que no existe una respuesta uniforme al tratamiento. Por este motivo, y mediante pruebas específicas, se puede predecir cómo va a responder un determinado paciente a un tratamiento y se pensaba que el clínico pudiese escoger el tratamiento más adecuado para el sujeto, así como la dosis y duración del mismo, tal y como menciona nuestra amiga y compañera, la Dra. Peiró y cols. en su artículo, introduciendo a este ajuste un factor más, el sexo, que presagia un nuevo enfoque del manejo del dolor con opioides [6].

Pero pasaron los años y el avance en este campo llegó con las nuevas terapias moleculares dirigidas a cada paciente con unas características determinadas. El descubrimiento y el

desarrollo de nuevas terapias moleculares se basó en la identificación de dianas biológicas críticas en las células normales, pero que suelen estar mutadas o sobreexpresadas en los sujetos con una determinada enfermedad. La actividad de estas dianas puede modularse por inhibición o estimulación en el caso de una enzima, o mediante un antagonista o agonista en el caso de un receptor. El primer paso para el desarrollo de un nuevo fármaco es, por tanto, elegir correctamente una diana y la farmacogenómica ayuda en la identificación y validación de nuevas dianas farmacológicas a partir de las que se pueden identificar nuevos candidatos [7,8], así como a seleccionar los candidatos farmacológicos con mayor probabilidad de ser bien tolerados en humanos [9,10].

En el desarrollo clínico de un fármaco se deben diferenciar los estudios farmacogenómicos de eficacia (útiles para estratificar a los pacientes) de los de seguridad [11]. Las estrategias de estratificación en base a determinados polimorfismos se utilizan para evaluar la respuesta en subgrupos de pacientes, es decir, para enriquecer la población de pacientes con mayor probabilidad de responder al tratamiento. La identificación de factores de riesgo genéticos para reacciones adversas graves podría reducir su incidencia.

La farmacogenómica no es siempre necesaria en todos los casos, pero sí se ha demostrado su utilidad en los casos donde el paciente no alcanza la eficacia necesaria o aparecen eventos adversos graves. La prescripción guiada a través de la farmacogenómica puede mejorar el resultado clínico rápida y satisfactoriamente. Actualmente, a pesar del gran avance en el conocimiento de la farmacogenómica, su aplicación a la práctica clínica para la toma de decisiones progresa más lentamente. La promesa de la farmacogenómica para desentrañar la base genética de la variabilidad individual en la respuesta a los fármacos, se basa en el éxito de la farmacogenética en el establecimiento de las relaciones causales entre los polimorfismos y las respuestas individuales a fármacos. Añadir las pruebas genéticas a los sistemas de solicitud y registro de muestras incrementa la disponibilidad de los clínicos de este tipo de pruebas y puede así extender su uso. Se espera por tanto que los clínicos tengan un mayor acceso a las pruebas genéticas, y que de este modo se implementen en la práctica clínica, en beneficio de los pacientes. Sin embargo, este proceso es lento debido, en gran parte, a la falta de directrices específicas sobre cómo ajustar los medicamentos basándose en los resultados de las pruebas farmacogenéticas [12].

El futuro de la medicina personalizada encaja en los sistemas de "big data", teniendo en cuenta modelos predictivos compuestos por múltiples variantes, expresión de genes y factores ambientales. Analizando los genes de una persona a través de los "macrodatos", se puede aplicar de forma individual una medicina preventiva mucho más eficaz, con un diseño de tratamientos a la carta adaptados a cada paciente, consiguiendo ese sueño que hace ya unos cuantos años nos empezamos a creer.

Dolores Ochoa Mazarro

*Servicio de Farmacología Clínica y Unidad del Dolor. Hospital Universitario La Princesa.
Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España*

Correspondencia: dochoa@iis-pricesa.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med.* 2001;7(5):201-4. DOI: 10.1016/s1471-4914(01)01986-4.
2. Xing J, Watkins WS, Shlien A, Walker E, Huff CD, Witherspoon DJ, et al. Toward a more uniform sampling of human genetic diversity: a survey of worldwide populations by high-density genotyping. *Genomics.* 2010;96(4):199-210. DOI: 10.1016/j.ygeno.2010.07.004.
3. ICH: E 15: Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories [Internet]. European Medicine Agency [noviembre de 2007]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e15-definitions-genomic-biomarkers-pharmacogenomics-pharmacogenetics-genomic-data-sample-coding>
4. Weinsilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:223-45. DOI: 10.1146/annurev.genom.6.080604.162315.
5. Daudén Tello E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(10):623-9. DOI: 10.1016/s0001-7310(06)73482-2.
6. Orts Jorquera B, Muriel Serrano J, Peiró Peiró AM. Farmacogenética y respuesta analgésica: hacia una medicina personalizada con análisis de las diferencias por sexo. *Rev Soc Esp Dolor.* 2023;30(2):114-23. DOI: 10.20986/resed.2023.4042/2022.
7. Lord PG. Progress in applying genomics in drug development. *Toxicol Lett.* 2004;149(1-3):371-5. DOI: 10.1016/j.toxlet.2003.12.045.

8. Seib KL, Dougan G, Rappuoli R. The key role of genomics in modern vaccine and drug design for emerging infectious diseases. *PLoS Genet.* 2009;5(10):e1000612. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000612.
9. Eisenbrand G, Pool-Zobel B, Baker V, Balls M, Blaauboer BJ, Boobis A, et al. Methods of in vitro toxicology. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(2-3):193-236. DOI: 10.1016/S0278-6915(01)00118-1.
10. Lindon JC, Holmes E, Bollard ME, Stanley EG, Nicholson JK. Metabolomics technologies and their applications in physiological monitoring drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers.* 2004;9(1):1-31. DOI: 10.1080/13547500410001668379.
11. Liou SY, Stringer F, Hirayama M. The impact of pharmacogenomics research on drug development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):2-8. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-11-rv-093.
12. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-7. DOI: 10.1038/clpt.2010.279.