



Genómica del Síndrome Metabólico Cómo personalizar el tratamiento

Juan C. Carril

Departamento de Genómica, EuroEspes Biotecnología, Bergondo, Coruña

Introducción

En la última década, el síndrome metabólico ha alcanzado la categoría de verdadera epidemia¹, afectando a un 25% de los adultos en países desarrollados como EEUU y, lo que aún es más preocupante, con una prevalencia que ronda el 18-20% en niños y adolescentes europeos.

Actualmente se considera al síndrome metabólico como el principal factor de riesgo de diabetes tipo 2 (DM2)² y de enfermedad cardiovascular³.

Los criterios diagnósticos del síndrome metabólico son clínicos y su etiología multifactorial,

desempeñando la genética y el estilo de vida (actividad física, dieta, tabaquismo, entre otros) un papel fundamental.

La caracterización genética de las patologías asociadas al síndrome metabólico pueden ayudar al médico a incidir en los factores modificables que más están afectando el desarrollo de la enfermedad, e incluso le ayudarán a priorizar los tratamientos farmacológicos más adecuados, evitando así, en la medida de lo posible, interacciones medicamentosas perjudiciales para la evolución del enfermo. »

La Farmacogenética estudia los citocromos P-450 y otros genes relacionados con el metabolismo de fármacos hipolipemiantes, antidiabéticos orales y cardiovasculares estableciéndose como una herramienta de gran utilidad en el tratamiento de las patologías asociadas al síndrome metabólico.

Síndrome Metabólico

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que están relacionadas con la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal.

Entre los componentes que caracterizan el síndrome metabólico podemos destacar factores metabólicos (obesidad abdominal, diabetes tipo 2, dislipemia e hiperglucemia) y factores no metabólicos (hipertensión, inflamación y estado protrombótico) (*Fig. 1*).

Este cuadro clínico con obesidad abdominal, triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo, presión arterial elevada y niveles elevados de glucosa fue denominado Síndrome Metabólico X⁴ u Obesidad Abdominal-Síndrome Metabólico (AOMS)⁵.

¿Cómo se enfrenta la medicina al Síndrome Metabólico?

Desde el punto de vista de la práctica médica, es comprensible que se aborde el síndrome metabólico cuando éste ya está presente. Al médico lo que realmente le importa es dar la mejor respuesta posible al diagnóstico clínico que las pruebas bioquímicas y de otro tipo han determinado. La genética está aparentemente lejos de mejorar la calidad de vida de su paciente y además, en enfermedades multifactoriales, ni siquiera contribuye a clarificar el diagnóstico, ni tan siquiera el tratamiento. La medicina reparadora pretende curar enfermos, no puede perder el tiempo con una herramienta tan poco práctica como pudiera parecer la genética (*Fig. 2*).

La realidad es otra. La Genética no es ni ciencia-ficción ni “el futuro”. La Farmacogenética es una herramienta de utilidad hoy, y darle la espalda por desconocimiento es una actitud irresponsable. La obligación del médico pasa por obtener una historia clínica del paciente lo más completa

posible, y la genética de dicho paciente “grita” desde el fondo de un microchip de ADN por dar respuestas que ni el médico ni el propio paciente se pueden permitir no tener en consideración. La farmacogenética le puede ayudar al médico a entender por qué su paciente lleva seis semanas sin mostrar mejoría con el tratamiento que se le ha prescrito: quizás el hígado del paciente no es capaz de metabolizar eficientemente el fármaco en cuestión. La Farmacogenética puede evitar que un paciente deba ingresar por una grave reacción adversa al iniciar un tratamiento: quizás la dosis estándar de ese fármaco sea excesiva para ese paciente que no tiene capacidad para eliminarlo de su organismo.

Reacciones adversas a fármacos

La variabilidad entre individuos en la respuesta a fármacos es un grave problema en la práctica clínica y en el desarrollo de fármacos. Puede conducir a un fracaso terapéutico o, a efectos adversos en individuos o grupos de pacientes. El acontecimiento de reacciones adversas graves o fatales ha sido analizado extensamente en pacientes hospitalizados. Un meta-análisis de 39 estudios de hospitales estadounidenses sugiere que el 6.7% de los pacientes ingresados sufre reacciones adversas y el 0.32% sufre reacciones fatales, causando 2 millones de hospitalizaciones y 100.000 muertes al año. Esta cifra sitúa a las reacciones adversas entre la cuarta y la sexta causa de muerte en pacientes hospitalizados, por delante de las enfermedades pulmonares, diabetes, SIDA, neumonía y accidentes de tráfico^{6,7}.

En España, cinco de cada cien ingresos en los servicios de urgencias de hospitales públicos del país se deben a reacciones adversas a fármacos y entre el 10-20% de los pacientes hospitalizados sufren este percance al recibir la medicación, de los cuales el 1% muere como consecuencia de este hecho.

Los factores de riesgo potencial de que un fármaco sea ineficaz o tóxico incluyen interacciones fármaco-fármaco, la edad del paciente, enfermedades renales, hepáticas o de otro tipo, y variables del estilo de vida tales como el consumo de tabaco y alcohol. Pero por otra parte, los factores genéticos que afectan a la cinética y dinámica de numerosos fármacos son incluso más importantes en la determinación del riesgo individual. Así, cambios en la secuencia del

ADN en genes que codifican enzimas metabolizadoras, receptores y transportadores de fármacos se han asociado con la variabilidad individual en la eficacia y toxicidad de los fármacos.

La principal diferencia entre los factores genéticos y los ambientales es que la variación en una mutación o rasgo heredado está presente a lo largo de toda la vida y sólo tiene que ser examinada una vez, mientras que los efectos medioambientales están cambiando continuamente.

En definitiva, la Farmacogenética puede explicar al médico por qué el tratamiento que tan bien funciona en algunos pacientes, no es adecuado con otros, y no es necesario recurrir al método del “ensayo-error” para corregir las respuestas anómalas al tratamiento.

Enzimas metabolizadoras de fármacos

Los organismos vivos, más o menos complejos, se defienden de las sustancias químicas ambientales o xenobiotos mediante una serie de mecanismos metabólicos que transforman estas moléculas, generalmente liposolubles, para que puedan ser eliminadas como metabolitos hidrosolubles. En esta categoría de xenobiotos se encuentran los fármacos, además de los hidrocarburos aromáticos, arilaminas, benzodiazepinas, etc.

El metabolismo de fármacos se ha clasificado históricamente en dos categorías:

■ **Metabolismo de Fase I:** Son las reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis. Estas reacciones consisten en la introducción de un grupo funcional que le da al metabolito un carácter más polar (hidrosoluble). Normalmente estos metabolitos son inactivos, aunque en algunos casos sólo se modifica su actividad. Si los metabolitos de Fase I son suficientemente polares, pueden ser rápidamente excretados.

■ **Metabolismo de Fase II:** Son las reacciones de acetilación, glucuronidación, sulfatación o metilación. Muchos metabolitos de fase I no son eliminados inmediatamente y sufren la siguiente reacción en la cual el metabolito de fase I se conjuga con compuestos altamente polares y por tanto facilita aún más su excreción.

Citocromo P-450 y Síndrome Metabólico

Existen más de 30 familias de enzimas metabolizadoras divididas en enzimas de fase I y enzimas de fase II. Nos centraremos en las de fase I ya que es donde se encuentra la extensa familia de los CYP-450 (que es una familia de enzimas que metabolizan el 90% de los fármacos que se prescriben actualmente). De toda esta extensa familia cabe destacar las enzimas CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9, ya que son unas enzimas altamente polimórficas (muchas variantes alélicas que además se encuentran en una alta frecuencia en la población), que metabolizan multitud de fármacos (>60%, 25%, 10% y 15%, respectivamente) y que presentan una alta correlación genotipo-fenotipo.

Existen cuatro fenotipos típicos en farmacogenética: metabolizador ultrarrápido, metabolizador normal o eficiente, metabolizador intermedio y metabolizador lento. Como su nombre indica cada uno de estos fenotipos presenta diferentes velocidades a la hora de metabolizar fármacos. Estas diferencias vienen determinadas por la combinación de alelos activos e inactivos.

■ **Metabolizador Normal (EM):** Los medicamentos se procesan correctamente. El genotipo consiste en dos alelos activos, dando lugar a una enzima funcional. A no ser que existan otros factores que lo impidan, se pueden emplear dosis estándar de fármaco.

■ **Metabolizador Intermedio (IM):** Se trata de individuos con un metabolismo de fármaco intermedio. El genotipo está formado por un alelo activo y otro inactivo, de manera que se ve mermada su dotación enzimática funcional. Se deben evitar interacciones farmacológicas, es decir, tratamientos con fármacos que disminuyan aún más la capacidad metabolizadora del organismo.

■ **Metabolizador Ultrarrápido (UM):** Las enzimas metabolizan el fármaco con gran rapidez, disminuyendo su efecto en el organismo. El genotipo está formado por más de dos alelos activos (duplicación génica), dando lugar a una mayor dotación enzimática. Se suele requerir el aumento de la dosis del fármaco, debido a la alta tasa de metabolización, para alcanzar una respuesta terapéutica óptima.

“
La farmacogenética es una herramienta de utilidad hoy, y darle la espalda por desconocimiento es una actitud irresponsable

■ **Metabolizador Lento (PM):** El genotipo está formado por dos alelos inactivos, dando lugar a la pérdida de enzima funcional. Se suele requerir la disminución de la dosis del fármaco debido a una menor tasa de eliminación que incrementa el riesgo de padecer efectos secundarios (o cambiar de fármaco, usando uno que se metabolice por otra ruta).

El manejo por parte del médico de la información fenotípica de metabolización de fármacos convierte a la Farmacogenética en una herramienta extremadamente útil en el tratamiento de la enfermedad



Patología	Fármaco	Gen	Locus	Alelo	Polimorfismo	Actividad Enzimática	
						In vivo	In vitro
Obesidad	Sibutramina	CYP2B6	19q13.2	CYP2B6*4	18053A>G (K262R)	Incrementada	
				CYP2B6*6	15631G>T (Q172H); 18053A>G (H262R)	Reducida	
				CYP2B6*16	18053A>G (K262R); 21011T>C (I328T)	Reducida	
				CYP2B6*26	15614C>G (P167A); 15631G>T (Q172H); 18053A>G (H262R)	Reducida	
Diabetes	Sulfonilureas (Glimepirida, Glibenclamida)	CYP2C9	10q24.1	CYP2C9*2	3608C>T (R144C)		Reducida
				CYP2C9*3	42614A>C (I359L)	Reducida	
	Metformina	SLC22A1	6q25.3	SLC22A1*61C	R61C	Reducida	
				SLC22A1*189L	S189L	Reducida	
				SLC22A1*220V	G220V	Reducida	
				SLC22A1*341L	P341L	Reducida	
				SLC22A1*401S	G401S	Reducida	
				SLC22A1*420del	M420del	Reducida	
				SLC22A1*465R	G465R	Reducida	
		SLC22A2	6q25.3	SLC22A2*270S	A270S		
	Rosiglitazona y Pioglitazona	CYP2C8	10q23.33	CYP2C8*2	11054A>T (I269F)		Incrementada
				CYP2C8*3	2130G>A (R139K); 30411A>G (K399R)		Reducida
				CYP2C8*5	2189delA (159Frameshift)	Nula	
				CYP2C8*7	4517C>T (R186X)	Nula	
				CYP2C8*8	4517C>G (R186G)	Reducida	
Dislipemias	Atorvastatina y Simvastatina	CYP3A4	7q22.1	CYP3A4*11	21867C>T (T363M)	Reducida	
				CYP3A4*12	21896C>T (L373F)	Reducida	
				CYP3A4*13	22026C>T (P416L)	Reducida	
				CYP3A4*16	15603C>G (T185S)	Reducida	
				CYP3A4*17	15615T>C (F189S)	Reducida	
				CYP3A4*18	20070T>C (L293P)	Reducida	
				CYP3A4*20	25889_25890insA (488Frameshift)	Nula	
		CYP3A5	7q21.1	CYP3A5*3	6986A>G (Splicing defect)	Nula	
		ABCB1	7q21.1	ABCB1*3435T	3435C>T (I1145I)		
				ABCB1*T/A	2677G>T/A (A893S/T)		
		GNB3	12p13.31	GNB3*825T	825C>T (S275S)		
		SLC01B1	12p12.3-p12.1	SLC01B1*5	521T>C (V174A)		
	Fenofibrato	LPL	8p22	LPL*483G	483T>G		
		APOA1	11q23.3	APOA1*2169C	2169G>C		
	Ezetimiba	NPC1L1	7p13	NPC1L1*1735C	1735C>G		
				NPC1L1*25342A	25342A>C		
				NPC1L1*27677T	27677T>C		

Tabla 1. Farmacogenética de las patologías asociadas al Síndrome Metabólico



Patología	Fármaco	Gen	Locus	Alelo	Polimorfismo	Actividad Enzimática	
						In vivo	In vitro
Hipertensión	Amlodipino, Enalapril y Captopril	CYP3A4	7q22.1	CYP3A4*16090C	16090T>C		
				CYP3A4*11	21867C>T (T363M)	Reducida	
				CYP3A4*12	21896C>T (L373F)	Reducida	
				CYP3A4*13	22026C>T (P416L)	Reducida	
				CYP3A4*16	15603C>G (T185S)	Reducida	
				CYP3A4*17	15615T>C (F189S)	Reducida	
				CYP3A4*18	20070T>C (L293P)	Reducida	
				CYP3A4*20	25889_25890insA (488Frameshift)	Nula	
	Torasemida, Valsartán y Candesartán (ARAI)	CYP3A5	7q21.1	CYP3A5*3	6986A>G (Splicing defect)	Nula	
		CYP2C9	10q24.1	CYP2C9*2	3608C>T (R144C)		Reducida
Trombosis	Furosemida	UGT1A1	2q37.1	CYP2C9*3	42614A>C (I359L)	Reducida	
				UGT1A1*1	A(TA) ₆ TAA	Normal	
				UGT1A1*28	A(TA) ₇ TAA	Reducida	
				UGT1A1*36	A(TA) ₅ TAA	Incrementada	
	Aspirina (Ácido Acetil Salicílico)	PTGS1	9q32-q33.3	UGT1A1*37	A(TA) ₈ TAA	Reducida	
				PTGS1*-842G	-842A>G		
				PTGS1*22T	22C>T		
				PTGS1*128A	128G>A		
				PTGS1*644A	644C>A		
				PTGS1*714A	714C>A		
		PTGS2	1q31.1	PTGS2*-765C	-765G>C		
		GP6	19q13.42	GP6*13254T	13254C>T		
		P2RY1	3q25.2	P2RY1*893C	893C>T		
		TBXA2R	19p13.3	TBXA2R*924T	924T>C		
	Clopidogrel	GP1BA	17p13.2	GP1BA*1018C	1018C>T		
		ITGB3	17q21.32	ITGB3*PIA2	1565T>C (L33P)		
		UGT1A6	2q37	UGT1A6*2	T181A, R184S		
		CYP3A4	7q22.1	CYP3A4*IVS10+12A	IVS10+12G>A		
		CYP2C19	10q24.1-q24.3	CYP2C19*2	19154G>A (Splicing defect)	Reducida	
				CYP2C19*5	90033C>T (R433W)	Reducida	
				ABCB1	3435C>T (I1145I)		
	Acenocumarol y Warfarina	VKORC1	16p11.2	VKORC1*-1639A	G-1639A		
		CYP2C9	10q24.1	CYP2C9*2	3608C>T (R144C)		Reducida
				CYP2C9*3	42614A>C (I359L)	Reducida	

Tabla 1. Farmacogenética de las patologías asociadas al Síndrome Metabólico

y, dependiendo de la patología a tratar, el estudio de los CYPs puede ser o no suficiente para abordar el mejor tratamiento farmacológico.

Farmacogenética de la obesidad

El tratamiento farmacológico de la obesidad debe ser considerado cuando no se puede lograr una pérdida de peso

del 10% con el tratamiento con dieta y actividad física. Los fármacos eficaces en el tratamiento de la obesidad pueden actuar por diferentes mecanismos como la reducción en la ingesta de alimentos, la inhibición de la absorción de grasas, el aumento de la termogénesis y la estimulación de la apoptosis de los adipocitos.

En la actualidad, sólo tenemos dos fármacos comercializados para el tratamiento de la obesidad: sibutramina y orlistat.

■ **Sibutramina:** Es un inhibidor de la norepinefrina, la dopamina y de la recaptación de serotonina, que inhibe la ingesta de alimentos y aumenta la termogénesis. La administración de sibutramina durante un año puede inducir una pérdida de peso del 4% al 7%. Sus efectos secundarios principales son la hipertensión, dolor de cabeza, insomnio y estreñimiento.

La sibutramina es metabolizada principalmente por CYP2B6, y en menor

medida por CYP3A4/5 y CYP2C19⁸. Los alelos CYP2B6*6, CYP2B6*16 y CYP2B6*26 muestran una menor capacidad metabolizadora de la enzima, por lo que se debería aumentar la dosis estándar de sibutramina para lograr el efecto esperado; mientras que la variante CYP2B6*4 presenta una tasa metabolizadora incrementada frente al resto de variantes enzimáticas de CYP2B6. Debido a que la sibutramina inhibe la recaptación de norepinefrina en un grado mucho mayor que la serotonina (por lo menos 10 veces), puede contribuir a la hipertensión, por lo que los ajustes de dosis sobre este fármaco deben hacerse controlando la tensión arterial del paciente. En cuanto a las interacciones medicamentosas a tener en cuenta, se conoce la capacidad del clopidogrel, la ticlopidina y la tio-TEPA como potentes inhibidores de la actividad de CYP2B6, por lo que la coadministración de estos fármacos es un punto a considerar ante el tratamiento de la obesidad mórbida con sibutramina.



En la última década, el síndrome metabólico ha alcanzado la categoría de verdadera epidemia, afectando a un 25% de los adultos en países desarrollados

■ **Orlistat:** Es un inhibidor de la lipasa pancreática capaz de bloquear la absorción del 30% de las grasas ingeridas. Su administración induce la pérdida de peso y la reducción de la recuperación de peso ulterior. Además, este fármaco ayuda a controlar la hipertensión, la dislipemia y ayuda a prevenir la diabetes en el 52% de los casos cuando se administra durante más de cuatro años. Los principales efectos secundarios son el aumento de la frecuencia de las deposiciones y la interferencia en la absorción de vitaminas. El GLP-1 (glucagon-like peptide 1), que aumenta la sensibilidad a la insulina y la sacie-

dad, la adiponectina y los agonistas de PPARG, que reducen la resistencia a la insulina y modulan la generación de adipocitos, son la base para el futuro de los enfoques terapéuticos de la obesidad. Los inhibidores de la fosfatasa inducen la fosforilación de PPARG y la expresión de UCP-1, lo que conduce a un aumento de la termogénesis y a la reducción en el apetito.

Farmacogenética de la diabetes

La primera aproximación a la diabetes mellitus tipo 2 consiste en mejorar la condición metabólica del paciente con cambios en la dieta y otras modificaciones en el estilo de vida, incluyendo el ejercicio, que aumenta la sensibilidad a la acción de la insulina. Cuando estas medidas fallan se añade el tratamiento farmacológico: los antidiabéticos orales y la insulinoterapia. Se pueden indicar monoterapias o terapias combinadas de medicamentos, fundamentalmente la metformina con una sulfonilurea o insulina, etc.

El aumento en la utilización de antidiabéticos orales se ha debido, sobre todo, al uso de sulfonilureas inicialmente y de biguanidas en los últimos años. Los fármacos que mayor crecimiento han experimentado han sido metformina y glimepirida, que son, además, los dos antidiabéticos orales más utilizados desde 2006. Es notable el incremento en el uso de metformina a

partir de 1998, año en el que se publicaron los resultados del UK Prospective Diabetes Study⁹, ensayo clínico que demostraba la eficacia de la metformina para reducir tanto las complicaciones cardiovasculares de la diabetes como la mortalidad en pacientes con sobrepeso. La glibenclamida, pese a ser el antidiabético oral más utilizado en 1992, ha experimentado un retroceso en su empleo, sobre todo desde el año 2000. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbosea y miglitol) alcanzan su máxima utilización en el año 2001, con 3.43 DHD (dosis diaria definida/1.000 hab./día), para descender en su utilización desde entonces. De entre los más modernos antidiabéticos orales destaca la repaglinida, que pese a su introducción en el mercado en 1999, alcanzó casi 3.00 DHD en el año 2006.

Existen tres grandes familias de antidiabéticos según su forma de actuar sobre la glucemia que son:

Secretagogos, cuya acción estimula la secreción de insulina:

Sulfonilureas: Estimulan la secreción endógena de insulina por parte de los islotes pancreáticos.

Meglitinidas: Actúan sobre las células beta en un sitio distinto a las sulfonilureas.

Sintetizantes

Biguanidas: Reducen la síntesis hepática de glucosa, inhiben su absorción



intestinal y aumentan la sensibilidad periférica de la insulina.

Tiazolidinedionas: Mejoran la sensibilidad celular a la insulina.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal: Reducen la absorción de glucosa en el intestino delgado.

Análogos tipo proteínas:

Inhibidores de la di-Peptidil-Peptidasa-IV: Inhiben la acción de esta enzima favoreciendo la acción de las hormonas llamadas incretinas sobre sus órganos diana.

Incretinas, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).

Otra forma de clasificar los antidiabéticos orales sería como **antihiperglucemiantes**, aquellos que evitan la sobreconcentración de glucosa en el plasma sanguíneo, ejemplo de ello son las biguanidas, glitazonas y los inhibidores de la alfa-glucosidasa, que mejoran la resistencia periférica a la acción de la insulina. El otro grupo son los verdaderos **hipoglucemiantes**, pues estimulan a las células beta del páncreas para que produzca más insulina, de modo que reducen de manera indirecta la concentración circulante de glucosa, son los llamados secretagogos, que incluyen a las sulfonilureas y las meglitinidas.

Las **sulfonilureas** son antidiabéticos orales indicados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Actúan aumentando la liberación de insulina de las células beta del páncreas. La hipoglucemia severa asociada a sulfonilureas es fatal entre el 1.4-10% de los casos y requiere largas y costosas hospitalizaciones. Además, el riesgo de hipoglucemia puede llevar a los médicos a ajustar la concentración de glucosa en sangre por encima de la señalada como óptima para la prevención de las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Por lo tanto, la identificación y el examen de riesgo individual de hipoglucemia puede ser de gran importancia para la optimización del tratamiento.

CYP2C9 es, en gran parte, responsable del metabolismo de los hipoglucemiantes orales tales como *tolbutamida*, *glibenclamida*, *glimepirida*, *glipizida* y *nateglinida*. Los metabolizadores lentos (PM) para **CYP2C9**, es decir, los individuos *2/*2, *2/*3 o *3/*3, tie-

nen un mayor riesgo de hipoglucemia severa asociada con sulfonilureas. Por lo tanto, la caracterización genotípica del **CYP2C9** resulta imprescindible en la predicción de los efectos adversos causados por agentes hipoglucemiantes orales, ahorrando así costes de hospitalización y complicaciones graves.

Las **biguanidas** consiguen su efecto antihiperglucemiante a través de acciones extrapancreáticas, sobre todo por disminución de la liberación hepática de glucosa, junto a otras aún no bien conocidas (anorexígena, disminución de absorción intestinal de glucosa, aumento en el número de receptores de insulina, potenciación de la acción de la insulina, etc.). La magnitud del descenso de la glucemia es similar al de las sulfonilureas, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y no producen aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), ni hiperinsulinemia ni hipoglucemia.

Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir incremento de peso, y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, la metformina es el fármaco de elección para pacientes obesos o dislipémicos con DM2, mientras no existan contraindicaciones.

La **metformina**, perteneciente a la familia de las biguanidas, es uno de los fármacos más ampliamente prescritos para el tratamiento de la diabetes tipo 2. El gen **SLC22A1** (OCT1) desempeña un papel importante en la captación hepática de la metformina. Los portadores de variantes de pérdida de función de **SLC22A1**: *R61C, *S189L, *G220V, *P341L, *G401S, *M420del (frecuencia del 20% en caucásicos), *G465R, ven reducida la actividad de la metformina, con efectos significativamente inferiores en las pruebas de tolerancia a la glucosa. El polimorfismo **SLC22A2***A270S está asociado con una mayor eliminación renal y secreción tubular neta de metformina.

La **rosiglitazona** y la **pioglitazona** son fármacos agonistas de PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Actúan a través de la activación del receptor PPAR-gamma reduciendo con ello la resistencia a la insulina, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido graso y muscular), aunque también

tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición de la gluconeogénesis hepática). Este aumento de la sensibilidad a la insulina se realiza sin aumentar su secreción, de ahí que no produzcan hipoglucemias.

Pueden interactuar con los anticonceptivos orales, disminuyendo su actividad contraceptiva. Son fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450, fundamentalmente **CYP2C8**, y en menor medida en **CYP2C9**, por lo que habría que tener precaución con fármacos que inhiben (ketoconazol, itraconazol) o inducen esta vía (eritromicina, astemizol, antagonistas del calcio, cisaprida, corticoides, triazolam, etc.), además de ajustar la dosis en función al fenotipo metabolizador: **CYP2C8***3, **CYP2C8***5, **CYP2C8***7 y **CYP2C8***8 son variantes con actividad enzimática baja o nula, mientras que **CYP2C8***2 evidencia una actividad incrementada.

La revisión de los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos controlados indica un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con estos antidiabéticos en comparación con aquellas que recibieron otros tratamientos o placebo.

El 23 de septiembre de 2010, la FDA y la EMEA aconsejan la retirada de rosiglitazona por las sospechas fundadas de su efecto potenciador del riesgo cardiovascular.

“
Las enfermedades
isquémicas del corazón
y las enfermedades
cerebrovasculares ocupan
la primera y segunda
posición entre las causas
de fallecimiento, siendo
la explicación directa del
20% de las muertes



La farmacogenética puede evitar que un paciente deba ingresar por una grave reacción adversa al iniciar un tratamiento

Farmacogenética de las dislipemias

Desde el punto de vista farmacológico, pese a que los fármacos hipolipemiantes clásicos (fibratos, resinas de intercambio iónico o derivados del ácido nicotínico) llevaban comercializados desde hacía ya décadas, uno de los mayores avances en cuanto al tratamiento de las dislipemias ha tenido lugar con la aparición de los inhibidores de la hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMGCoA) reductasa a comienzos de los años noventa. Inicialmente estos medicamentos fueron cuestionados por su elevado coste y por la ausencia de ensayos clínicos que demostraran su efectividad en la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Posteriormente, la mayoría de esas dudas han quedado despejadas y estos fármacos constituyen a día de hoy, junto con la dieta y el ejercicio físico, el pilar del tratamiento de las hiperlipemias.

Durante los últimos veinte años la utilización de hipolipemiantes ha pasado de 9.68 DHD en 1992 a 87.4 DHD en 2006, es decir, se multiplicó aproximadamente por 9. Este incremento del consumo se debe básicamente a las estatinas. En el año 2006, más del 93% del consumo de hipolipemiantes lo ha sido en principios activos pertenecientes a este subgrupo farmacológico.

Dentro del subgrupo de las *estatinas*, la utilización se concentra, sobre todo, en los principios activos *atorvastatina* y *simvastatina*. Ambas constituyen el 78% de la utilización de todo el subgrupo de estatinas y el 72% de todos los hipolipemiantes en el año 2006.

La biodisponibilidad de las estatinas se ve afectada por *CYP3A4*, *CYP3A5*, el metabolismo de las glucuronidas, así como por transportadores que afectan a la disposición de fármacos. Los inductores e inhibidores de *CYP3A4* y *CYP3A5* desempeñan un papel importante en la reducción de la eficacia de las estatinas y aumentan el riesgo de efectos adversos, respectivamente. Las estatinas han demostrado aumentar la expresión de *CYP3A* *in vitro*, probablemente debido a que son ligandos de receptores nucleares (PXR y receptor de androsterona) que forman heterodímeros con receptores retinoides X y se unen a elementos de respuesta en las regiones promotoras de *CYP3A4* y *CYP3A5*¹⁰.

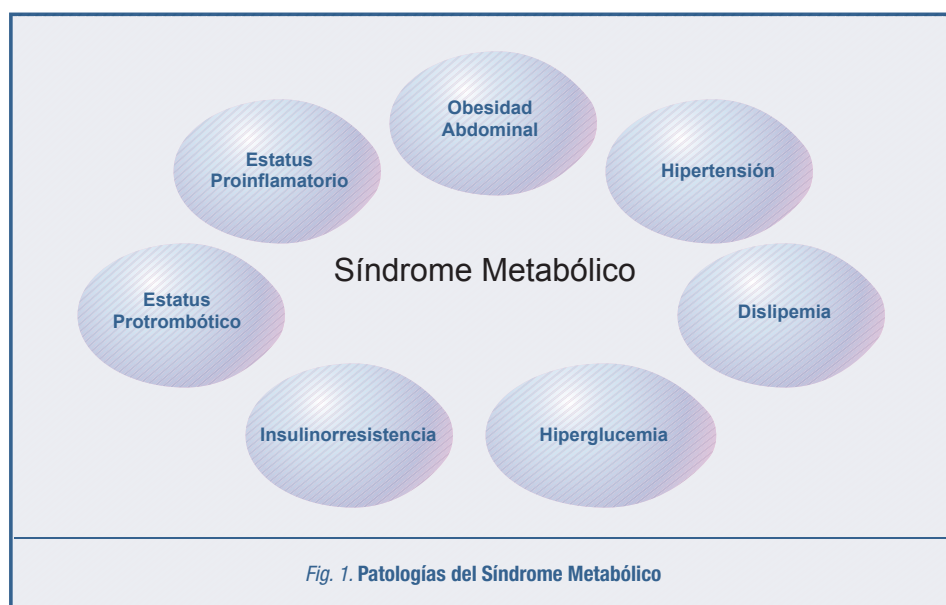
Sabemos que los transportadores *ABCB1* y *ABCC1* están involucrados en el patrón metabólico de atorvastatina y simvastatina, y que los inhibidores de estos transportadores (antiarrítmicos, antidepresivos y bloqueantes de canales de calcio) contrarrestan los efectos de la atorvastatina. Las variantes alélicas *ABCB1**2677T y *ABCB1**3435T están asociadas a un mayor riesgo de enfermedad coronaria¹¹. También es conocido que los portadores de la variante polimórfica *GNB3**825T se benefician más que los no portadores de los efectos protectores de las estatinas frente al infarto de miocardio¹². Del mismo modo, se ha observado una correlación positiva entre la concentración plasmática de simvastatina y la presencia del alelo *SLCO1B1**5 (rs4149056, Val174A-Ia)¹³.

Los otros subgrupos, entre los que se encontrarían los *fibratos* y los otros principios activos (incluye las resinas de intercambio iónico) han venido perdiendo protagonismo a lo largo de los años. Como excepciones se pueden mencionar al *fenofibrato* y *gemfibrozilo* y a la *ezetimiba*.

Los pacientes con hipertrigliceridemia portadores de las variantes alélicas *LPL**483G (rs320) y *APOA1**2169C (rs2727786) presentan una bajada en los niveles de triglicéridos en respuesta al tratamiento con fibrato 6 veces mayor que los que no portan dichas variantes alélicas¹⁴.

Dentro del subgrupo de los “otros hipolipemiantes”, se destaca el descenso en las *resinas de intercambio iónico*, que tenían una utilización relevante en el pasado y que ha descendido notablemente. Por otro lado, destaca el incremento en la utilización de *ezetimiba*, fármaco introducido en el año 2004 y cuyo consumo alcanzó 1.72 DDD/1.000 hab. y día en 2006, lo que viene a representar el 83% del consumo de este subgrupo en 2006.

Se postula que la ausencia del haplotipo común en el transportador *NPC1L1* (*NPC1L1**1735C-*NPC1L1**25342A-*NPC1L1**27677T) está relacionada con una significativa reducción del LDL-colesterol plasmático en individuos dislipémicos tratados con ezetimiba¹⁵.





Farmacogenética de la hipertensión

La hipertensión arterial es considerada actualmente como uno de los grandes problemas de salud pública en los países desarrollados, dado el papel que tiene como factor de riesgo cardiovascular. Se estima que actualmente sufren hipertensión arterial una cuarta parte de la población adulta mundial y que alrededor de 7 millones de fallecimientos pueden atribuirse a esta enfermedad. Su importancia es cada vez mayor por la superior esperanza media de vida y la alta prevalencia de factores contribuyentes, tales como la obesidad, el sedentarismo, el tipo de dieta, y el estrés, previéndose que afectará a 1.560 millones de habitantes en el año 2025. Según la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte, atribuyéndose el 52% de las muertes en Europa en el año 2005. Un control inadecuado de la presión arterial diastólica (>115 mmHg) es responsable del 62% de los casos de enfermedad cerebrovascular y del 49% de los casos de

cardiopatía isquémica. La prevalencia de la hipertensión arterial en España es similar a la de otros países de nuestro entorno, estimándose en un 35% de la población adulta.

El uso de antihipertensivos en España prácticamente se ha triplicado en los últimos veinte años, pasando de 80.8 DHD en 1992 a 232.9 DHD en 2006, lo que supone un incremento medio anual de más de 10 DHD/año. Hay que destacar, sin embargo, que el crecimiento no ha sido el mismo para todos los grupos terapéuticos; así, el grupo que mayor crecimiento experimentó fue el de los agentes con actividad sobre el sistema renina-angiotensina, con un 350%, mientras que el de menor crecimiento fue el de los diuréticos, con un 69%.

Los **bloqueantes de canales de calcio** (BCC) representaban el 15.5% del consumo de todos los antihipertensivos en el año 2006. Dentro de estos destaca el *amlodipino*, que vino a representar el 45% del uso de BCC en el año 2006.

La presencia del alelo **CYP3A4*16090C** (rs2246709) está relacionada con una mayor eficacia de la terapia con *amlodipino* en pacientes hipertensos¹⁶.

Los **diuréticos** representaban en el año 2006 un 17% del uso total de antihipertensivos, pero su contribución porcentual ha venido descendiendo a lo largo de los años. Destacan en este grupo la *furosemida* y *torasemida*, por una parte, y la *hidroclorotiazida*, *clortalidona* e *indapamida*, por otra.

La *torasemida* es metabolizada por **CYP2C9**, por lo que se debe tener en cuenta la presencia de variantes con actividad enzimática anómala como son **CYP2C9*2** y **CYP2C9*3**, mientras que la *furosemida* sufre una transformación hepática de glucuronidación por parte de **UGT1A1**. Existen más de 100 variantes alélicas para **UGT1A1**, con más de 40 alelos responsables de actividad enzimática nula o reducida y tan sólo una, **UGT1A1*36**, con una actividad enzimática incrementada frente a **UGT1A1*1** (wild-type). No obstante, si nos fijamos únicamente en el polimorfismo TATA box A(TA)_nTAA de la región promotora, podemos diferenciar los principales alelos responsables de diferencias en la actividad enzimática de **UGT1A1**: **UGT1A1*1** (A(TA)₆TAA), con actividad normal; **UGT1A1*28** (A(TA)₇TAA), con actividad reducida; **UGT1A1*36** (A(TA)₅TAA), con actividad incrementada; y, **UGT1A1*37** (A(TA)₈TAA), con actividad reducida.

De forma similar a los diuréticos, los **betabloqueantes** tampoco alcanzan niveles de utilización o de incremento de uso importantes, suponiendo un 8,4% del total de antihipertensivos en 2006. En este grupo destaca *atenolol* con 7.63 DHD en 2006, lo que viene a represen-

“
**Las reacciones
adversas a fármacos
causan 2 millones de
hospitalizaciones y
100.000 muertes al año
en EE.UU**

tar el 39% del uso de todo el subgrupo. Gran parte de los β -bloqueantes se metabolizan vía *CYP2D6*.

Los **fármacos con actividad sobre el sistema renina-angiotensina** son los más utilizados. Entre ellos destaca el *enalapril* como el principio activo más consumido del grupo. Igualmente, cabe mencionar el progresivo descenso de *captopril*.

Por último, pese a que los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)** siguen constituyendo la mayoría del consumo del grupo, se puede apreciar la progresiva mayor presencia de los nuevos **antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II)**, y entre ellos especialmente los principios activos *valsartán* y *candesartán*.

Tanto los fármacos con actividad sobre el sistema renina-angiotensina como los IECAs son metabolizados en mayor o menor medida por *CYP3A4/5*. En el

caso de los ARAII, el candesartán se metaboliza por la ruta de *CYP2C9*, por lo que es en la farmacogenética relativa a este citocromo P450 a la que nos tendremos que referir, en pacientes tratados con este ARAII.

Farmacogenética de la aterotrombosis

Las enfermedades cardiovasculares de origen aterotrombótico tienen un impacto considerable tanto en la morbilidad como la mortalidad de las sociedades modernas. Según el INE, en el año 2006 las “enfermedades isquémicas del corazón” y las “enfermedades cerebrovasculares” ocuparon la primera y segunda posición entre las causas de fallecimiento, siendo la explicación directa del 20% de las muertes.

El abordaje terapéutico depende, por un lado, de la composición del trombo (a su vez determinado por la lesión vascular subyacente y por el tipo de flujo) y, por otro, de la probabilidad de sufrir un episodio tromboembólico (riesgo elevado: >6% pacientes-año; riesgo intermedio: 2-6% pacientes-año; y riesgo bajo <2% pacientes-año). En los enfermos de riesgo elevado el tratamiento antitrombótico debe ser intenso, en cambio en los de riesgo bajo, tal vez podrían ser seguidos sin tratar. Del tipo de lesión vascular y del tipo de flujo dependerá que predomine el sistema de agregación plaquetar (vgr. trombosis arteriales, revascularización coronaria percutánea) o bien el sistema de coagulación (vgr. trombosis venosas, trombosis intracavitarias) y ello determinará el antitrombótico de elección.

El uso total de **antiagregantes plaquetarios** se ha multiplicado prácticamente por cinco. Este importante incremento se ha producido fundamentalmente a expensas del **ácido acetilsalicílico (AAS)** a dosis bajas (75 a 325 mg). En 1999, el AAS a dosis bajas constituía el 45% del uso de antiagregantes, mientras que en 2006, su cuota se habría incrementado al 78%. El segundo antiagregante plaquetar más utilizado en 2006 ha sido el *clopidogrel* alcanzando 6.54 DHD y un 15% de cuota, seguido de *triflusal* con 2.44 DHD y un 6% de cuota. Es muy probable que el uso creciente de clopidogrel se deba en parte a la sustitución progresiva de la ticlopidina en sus indicaciones tradicionales y en par-

te a la utilización en combinación con AAS a dosis bajas en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio o una angina inestable, incluyendo la revascularización coronaria mediante la colocación de un stent coronario.

La heterogeneidad en el modo en que los pacientes responden a los tratamientos con aspirina y clopidogrel se puede explicar en parte con variaciones genéticas detectadas en *PTGS1* (COX-1), *PTGS2* (COX-2), *ITGA2* (GPIa/IIa), *GPIBA* (GPIIb/IIIa), *ITGA2B/ITGB3* (GPIIb/IIIa), *UGT1A6*2*, *P2RY1*, *P2RY12*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4* y *CYP3A5*¹⁷:

Un haplotipo definido por 5 SNPs en *PTGS1* (*PTGS1**A-842G, *PTGS1**C22T, *PTGS1**G128A, *PTGS1**C644A y *PTGS1**C714A) ha sido relacionado con el fenotipo de mal respondedor a la aspirina como antiagregante plaquetario¹⁸.

La utilización de la aspirina parece modificar la relación entre el polimorfismo *PTGS2**G-765C y el riesgo de enfermedad coronaria.

La falta de respuesta a la aspirina parece estar asociada con el polimorfismo *GPVI**C13254T y con la variante polimórfica *PTGS1**-842G¹⁹.

En un estudio en voluntarios sanos²⁰ se encuentra que la presencia del genotipo *P2RY1**893CC confiere un efecto antiplaquetario atenuado ante el tratamiento con aspirina.

En un estudio en japoneses²¹ encuentran que los alelos *TBXA2R**924T y *GPIBA**1018C están involucrados en la resistencia a la aspirina como antiagregante plaquetario.

La variante polimórfica *ITGB3**PI^{A2} parece ser un factor de riesgo hereditario de eventos coronarios agudos.

La variante *UGT1A6**2 puede conferir glucuronidación más rápida de ácido salicílico que la normal *UGT1A6**1.

El *clopidogrel* es un profármaco inactivo que requiere la oxidación por el citocromo P450 3A4 hepático (*CYP3A4*) para generar un metabolito activo. El



metabolito activo del clopidogrel inhibe la activación de las plaquetas a través de un bloqueo irreversible del receptor plaquetario P2Y₁₂ de ADP. El receptor P2Y₁₂ inhibe la adenilato ciclasa y disminuye a su vez los niveles de AMPc de las plaquetas y la fosforilación mediada por AMPc de la VASP (vasodilatador stimulated phosphoprotein). Se ha encontrado que la administración de clopidogrel da lugar a una variabilidad interindividual en la inhibición plaquetaria y que ésta está correlacionada con la actividad metabólica de *CYP3A4*; de este modo, se ha detectado que el polimorfismo *CYP3A4**1VS10+12G>A del gen *CYP3A4* modula la activación plaquetaria en pacientes tratados con clopidogrel y puede contribuir a la variabilidad en la respuesta a este fármaco.

Además de *CYP2C19**2, la variante *CYP2C9**3 se asocia con una mayor reactividad plaquetaria en pacientes sometidos a terapia antiplaquetaria con clopidogrel.

Individuos con el genotipo no expresivo *CYP3A5**1/*1 son más vulnerables a interacciones entre clopidogrel e inhibidores de *CYP3A*.

En cuanto al transportador *ABCB1*, se ha determinado que el polimorfismo *ABCB1**C3435T (rs1045642) condiciona la absorción de clopidogrel en pacientes con enfermedad cardiovascular. Las concentraciones plasmáticas de clopidogrel y de su metabolito activo se encuentran disminuidas en individuos homocigotos para el alelo *ABCB1**3435T.

En cuanto a los **anticoagulantes orales**, la utilización ha venido centrada, sobre todo, en el *acenocumarol*. La *warfarina* incrementa su consumo a lo largo de los años, si bien se encuentra muy por debajo de la utilización de *acenocumarol*, a diferencia de otros países de nuestro entorno, donde es el anticoagulante mayoritario o único. El peso de la tradición juega seguramente aquí un papel muy destacado. El uso de las **heparinas de bajo peso molecular** se ha incrementado de forma prácticamente lineal a razón de 0.2-0.3 DHD por año, imputable de forma fundamental a la *enoxaparina*. En 2006, la *enoxaparina* constituía el 63% del uso de heparinas de bajo peso molecular. La *bemiparina* ocupaba en ese año el segundo lugar, con un 16% de cuota.

El *acenocumarol* (Sintrom) y la *warfarina* (Aldocumar) pertenecen al grupo de los derivados cumarínicos que actúan inhibiendo el reciclaje hepático de vitamina K. La vitamina K reducida es un cofactor esencial para la activación de los factores de coagulación II (protombina), VII, IX y X, y la proteína C. Son fármacos con un estrecho índice terapéutico; la dosis óptima de fármaco para cada paciente se calcula empíricamente en base al sexo, edad, altura, peso e INR inicial. Aún teniendo en cuenta todos estos datos existe una gran variabilidad interindividual entre pacientes, acarreando dificultades a la hora de alcanzar la dosis terapéutica óptima (hemorragia o excesiva coagulación).

La Farmacogenética de los anticoagulantes cumarínicos estudia dos genes: *VKORC1* y *CYP2C9*, que influyen en la eficacia (diana terapéutica) y seguridad (metabolismo) del fármaco, respectivamente.

El análisis del polimorfismo *VKORC1**G-1639A predice un 28% de la variabilidad en la dosis de fármaco. Este SNP está localizado en la región reguladora del gen, siendo el alelo *VKORC1**-1639A el que provoca una actividad promotora disminuida. Este alelo se encuentra en una frecuencia poblacional del 38% y está asociado con una mayor sensibilidad al tratamiento, por tanto individuos AA y GA requieren una menor dosis de fármaco.

En cuanto a *CYP2C9*, se estima que su caracterización fenotípica puede predecir entre un 6-10% de la variabilidad en la dosis de estos fármacos, siendo las variantes de estudio, las relacionadas con una actividad enzimática reducida: *CYP2C9**2 y *CYP2C9**3 (Tabla 1).

Caracterización Genética del riesgo de Síndrome Metabólico

Pero aquí no se acaba la utilidad de la genética en la lucha contra el síndrome metabólico. La caracterización genética de las patologías asociadas al síndrome metabólico puede ayudar al médico a incidir en los factores modificables que más están afectando en el desarrollo de la enfermedad, e incluso le ayudarán a priorizar en los tratamientos farmacológicos más adecuados,

evitando así, en la medida de lo posible, interacciones medicamentosas perjudiciales para la evolución del enfermo.

Qué duda cabe que si el médico “reparador” llega a este punto y reconoce en la genética una herramienta de utilidad en la práctica diaria comenzará a practicar medicina predictiva y preventiva en individuos sanos, ya que el estudio genético realizado en el paciente enfermo implicará el consejo genético para él y para sus familiares no afectados, que poseerán en cierta medida la misma carga genética de riesgo que su familiar enfermo. Así, el médico dispondrá de datos concretos sobre el riesgo genético de padecer la enfermedad en familiares del paciente donde ésta aún no ha aparecido.

La sensibilidad a la insulina disminuye de un 30-40% cuando el sujeto presenta un incremento del 35-40% sobre el peso ideal. En presencia de resistencia a insulina, la célula beta pancreática incrementará la secreción de insulina y, para intentar compensar esta situación, se producirá hiperinsulinismo.

“
La Farmacogenética puede explicar al médico por qué el tratamiento que tan bien funciona en algunos pacientes, no es adecuado con otros

Si lo consigue se alcanzará la normoglucemia, pero con los años este mecanismo compensador irá fallando y se producirá la intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes tipo 2. La hiperglucemia traerá como consecuencia la glucotoxicidad con incremento del potencial aterogénico. Progresivamente, se irán sumando otros cuadros, como la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial, entre otros, hasta el desarrollo completo de síndrome metabólico.

Riesgo Genético de obesidad

La obesidad es una enfermedad compleja en cuyo origen intervienen la predisposición hereditaria, el desequilibrio en la

Patología	Símbolo	Gen	Locus	Polimorfismo
Obesidad	<i>PPARG</i>	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	3p25.2	P12A
	<i>UCP2</i>	uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)	11q13.4	-866G>A
	<i>ADRB3</i>	adrenergic, beta-3-, receptor	8p12-p11.2	W64R
	<i>LEP</i>	leptin	7q32.1	19A>G
	<i>LEPR</i>	leptin receptor	1p31.3	Q223R
Dislipemia	<i>NPY</i>	neuropeptide Y	7p15.1	L7P
	<i>APOE</i>	apolipoprotein E	19q13.2	4070C>T (R158C)
	<i>APOB</i>	apolipoprotein B (including Ag(x) antigen)	2p24	7673C>T (T2488T)
	<i>CETP</i>	cholesteryl ester transfer protein, plasma	16q21	+279G>A (TaqB1/B2)
Hipertensión	<i>LPL</i>	lipoprotein lipase	8p22	1595C>G (S447X)
	<i>NOS3</i>	nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)	7q36	894G>T
	<i>ACE</i>	angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1	17q23	547C>T Intron 16 Alu 287bp I/D
	<i>AGT</i>	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)	1q42-q43	M235T T174M
Inflamación	<i>IL1B</i>	interleukin 1, beta	2q14	5887T>C
	<i>IL6</i>	interleukin 6 (interferon, beta 2)	7p21	-174G>C -573G>C
	<i>IL6R</i>	interleukin 6 receptor	1q21	1510A>C
	<i>TNF</i>	tumor necrosis factor	6p21.3	-308G>A
Trombosis	<i>F2</i>	coagulation factor II (thrombin)	11p11	20210G>A
	<i>F5</i>	coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)	1q23	1691G>A
	<i>MTHFR</i>	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	1p36.3	1298A>C 677C>T (A222V)

Tabla 2. Genética de riesgo de las patologías asociadas al Síndrome Metabólico

alimentación, el metabolismo y la falta de ejercicio físico. La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico. Se trata de un problema sanitario de primer orden y es el trastorno nutricional más frecuente en los países desarrollados durante la infancia y la adolescencia.



La hipoglucemia severa asociada a sulfonilureas es fatal entre el 1.4 y el 10% de los casos y requiere largas y costosas hospitalizaciones

En los países occidentales, se ha señalado un rápido aumento de la prevalencia de la obesidad en los últimos años, afectando por igual a ambos sexos, a todos los grupos de edad, a distintos grupos raciales y a familias con alto y bajo nivel económico, tanto en el medio rural como en las ciudades. A ello ha contribuido por un lado, los cambios en los estilos de vida y, por otro, una mayor disponibilidad de nutrientes.

El panel genético de obesidad nos permite determinar la susceptibilidad o predisposición de un individuo a padecer obesidad, para ello analizamos genes que intervienen en tres mecanismos fisiológicos reguladores del peso corporal: eficiencia energética, control del apetito y metabolismo lipídico.

Nuestro organismo obtiene la energía mediante la degradación de los nutrientes en la célula (glúcidos, proteínas y grasas) con la presencia de oxígeno. Dicho proceso se conoce como respiración celular o metabolismo.

El metabolismo basal es la mínima cantidad de energía requerida para mantener los procesos vitales del cuerpo durante el reposo y, hoy en día, conocemos que puede variar entre diferentes individuos. En el panel genético de eficiencia energética estudiamos los polimorfismos genéticos que explican dicha variabilidad.

El gen *PPARG* codifica el receptor activado del proliferador de peroxisomas gamma. Este receptor es un regulador de la diferenciación de los adipocitos y un modulador de la sensibilidad a la insulina, además de participar en la homeostasis energética. La presencia del alelo *PPARG**Ala12 disminuye en un 25% el riesgo de diabetes tipo II y promueve un mayor índice de masa corporal (IMC) cuando la dieta contiene más ácidos grasos saturados.

UCP2 codifica para la proteína desacoplante 2. Este gen se expresa fundamentalmente en tejido adiposo y músculo. Las proteínas desacoplantes promueven la liberación de energía en forma de calor, impidiendo la formación de ATP. La activación de las

“
**La caracterización
 fenotípica de *CYP2C9*
 resulta imprescindible
 en la predicción de
 los efectos adversos
 causados por agentes
 hipoglucemiantes
 orales, ahorrando costes
 de hospitalización y
 complicaciones graves**

asociado con obesidad y predice un pequeño porcentaje del peso corporal.

El gen *NPY* codifica para el neuropéptido Y, un neurotransmisor localizado en el hipotálamo. Estimula la ingesta, la secreción de insulina y la actividad lipoproteína lipasa del tejido adiposo, facilitándose de esta forma el anabolismo de depósitos energéticos. El alelo *NPY*7Pro* está relacionado con obesidad asociada a niveles altos de triglicéridos, de colesterol total y LDL.

Riesgo Genético de dislipemia

La dislipemia se caracteriza por un aumento de los niveles de triglicéridos, disminución del HDL-colesterol y aumento del LDL-colesterol. La hipertrigliceridemia es la alteración más precoz en el síndrome metabólico. Se debe al aumento de la síntesis hepática de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-colesterol) y a la alteración de su catabolismo por disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa. Como consecuencia de estas alteraciones, se produce un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y, por ello, de los triglicéridos plasmáticos.

Los lípidos son las principales sustancias de reserva del organismo además de ser parte integrante de las membranas de las células. Los lípidos son transportados por la sangre a diferentes órganos y tejidos para ser utilizados como fuente de energía. Cuando no son necesarios de manera inmediata se almacenan. En el panel ge-

UCPs regula el peso y la temperatura corporal en estados de sobrealimentación o de exposición al frío. El alelo *UCP2*-866A* está asociado con un aumento en la actividad transcripcional, contribuyendo a un mayor gasto energético y disminuyendo el riesgo de obesidad. La presencia del alelo *UCP2*-866G* y del genotipo *UCP2*-866GG* se interpreta como un potenciador de la obesidad, aunque el efecto del alelo *UCP2*-866G* es más modesto que el efecto del alelo *UCP2*-866A*.

El producto del gen *ADRB3* es el receptor β -adrenérgico 3, localizado mayoritariamente en tejido adiposo. Está relacionado con la lipólisis y la termogénesis. La presencia del alelo *ADRB3*Arg64* contribuye al incremento de la adiposidad abdominal, la disminución del gasto energético basal, mayor resistencia a la pérdida de peso y el desarrollo temprano de diabetes tipo 2.

El control de la ingesta puede ser explicado en base a dos sistemas de regulación diferentes: (i) control a corto plazo: gracias a señales

de saciedad, como la distensión gástrica o péptidos y; (ii) control a largo plazo: gracias a señales de adiposidad que modulan la saciedad. El panel genético de control del apetito estudia genes implicados en la modulación de las señales de saciedad a largo plazo.

El gen *LEP* codifica para la proteína leptina. Se expresa fundamentalmente en tejido adiposo, siendo sus niveles proporcionales a los niveles de reserva energética del individuo. Actúa como factor de saciedad previniendo el desarrollo de la obesidad. Los sujetos homocigotos para el alelo *LEP*19G* presentan niveles más bajos de leptina, pero no existen evidencias significativas que lo asocien con el IMC.

LEPR codifica para el receptor de la leptina. La leptina actúa mediante la unión y activación al receptor de leptina del hipotálamo, provocando una reducción de la ingesta y un aumento del gasto energético. El polimorfismo *LEPR*Gln223Arg* está asociado a una alteración en la función del receptor. El alelo *LEPR*223Arg* está



nético de metabolismo lipídico se analizan genes implicados en el transporte y oxidación de ácidos grasos y colesterol.

APOE codifica para la apolipoproteína E que interviene en el catabolismo de proteínas ricas en triglicéridos y en la homeostasis del colesterol. La presencia del genotipo *APOE**2/2 está asociada a hiperlipoproteinemia tipo III. La presencia del alelo *APOE**4 del gen *APOE* está ligada a niveles altos de colesterol y de betalipoproteínas, así como a la propensión a sufrir enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y demencia.

“**Los pacientes con hipertrigliceridemia portadores de las variantes alélicas *LPL**483G y *APOA1**2169C presentan una bajada en los niveles de triglicéridos en respuesta al tratamiento con fibrato 6 veces mayor que los que no portan dichas variantes alélicas**

El gen **APOB** codifica para la apolipoproteína B presente en todas las lipoproteínas excepto las HDL. Los niveles aumentados de ApoB se asocian directamente con las lipoproteínas aterógenas, VLDL, IDL y LDL. Se sintetiza principalmente en hígado e intestino. El alelo *APOB**2488C está asociado a menores niveles de triglicéridos, colesterol y colesterol LDL. Sin embargo, individuos portadores del alelo *APOB**2488T responden mejor a una dieta baja en grasa y colesterol, con una disminución significativamente mayor de sus niveles de LDL y ApoB.

APOC3 codifica la proteína apolipoproteína C3 en hígado e intestino. Forma parte de los quilomicrones, y partículas VLDL y HDL. Inhibe la actividad de la lipoproteína

lipasa y de la lipasa hepática. Un aumento en su expresión provoca hipertrigliceridemia. El alelo *APOC3**3175G (S2) se asocia con niveles elevados de ApoCIII, triglicéridos, colesterol total y riesgo cardiovascular. Sin embargo, individuos portadores del genotipo *APOC3**S1S1 presentan un mayor incremento en los niveles de LDL tras una dieta rica en grasas monoinsaturadas respecto a individuos portadores del alelo *APOC3**S2.

CETP codifica a la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) que facilita el intercambio de triglicéridos y ésteres de colesterol estimulando la recuperación de colesterol. En estudios del polimorfismo *CETP**G+279A del gen *CETP* (también denominado *TaqIB*), la presencia del alelo *CETP**+279A o B1 está asociada con niveles bajos de colesterol HDL y niveles altos de actividad CETP en plasma, que contribuyen a un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

El gen **LPL** codifica para la lipoproteína lipasa, que se localiza fundamentalmente en tejido adiposo y músculo. Su acción consiste en hidrolizar los triglicéridos permitiendo que los ácidos grasos penetren en el tejido adiposo como almacenamiento energético o en el tejido muscular para producción de dicha energía. El alelo *LPL**447X (G) provoca una ganancia de función para LPL (una mayor actividad catalítica) con significativos beneficios que incluyen disminución de triglicéridos plasmáticos, incremento de HDL y reducción del riesgo arterial coronario, siendo *LPL**447Ser el alelo de susceptibilidad.

Riesgo Genético de hipertensión

El gen **NOS3** codifica para la enzima óxido nítrico sintetasa 3, que sintetiza óxido nítrico a partir del aminoácido arginina y es constitutiva de las células del endotelio vascular, interviniendo en la vasodilatación y, consecuentemente en la regulación de la tensión arterial. El polimorfismo *NOS3**G894T (rs1799983): E298D, y concretamente la presencia del alelo *NOS3**894T, está asociada a una menor actividad del enzima NOS3, lo que implica un mayor riesgo vascular y una mayor susceptibilidad de padecer patologías cardiovasculares.

ACE es una dipeptidil carboxipeptidasa que desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial y en el balance de electrolitos y la presión sanguínea hidrolizando la angiotensina I en angiotensina II, un potente vasopresor, y un péptido estimulante de aldosterona. La enzima también es capaz de inactivar la bradisinina, un potente vasodilatador. Los polimorfismos de estudio son *ACE**C547T (rs4332) y la presencia (inserción, I) o ausencia (delección, D) de una secuencia Alu repetitiva de 287 pb en el intrón 16 del gen, que está asociada a niveles circulantes de la enzima y a patologías cardiovasculares. El alelo D (delección) está asociado a una alta predisposición a desarrollar hipertensión arterial esencial, lo que favorece el padecimiento de otras patologías cardiovasculares.

El gen **AGT** codifica el angiotensinógeno, que mediante la renina se transforma en angiotensina I. Los alelos *AGT**235T y *AGT**174M están asociados con un mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial esencial.

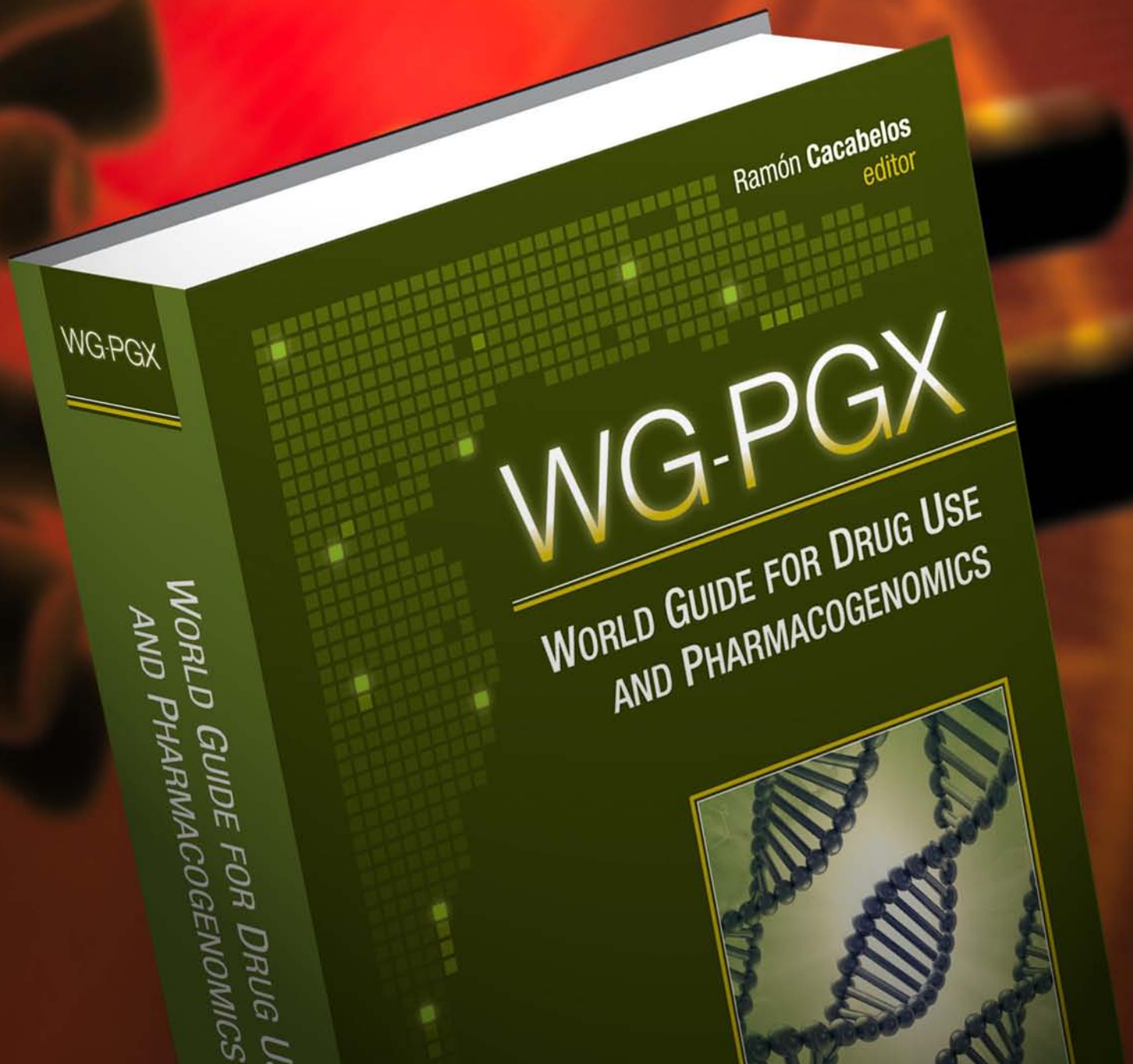
Riesgo Genético del estatus proinflamatorio

Actualmente sabemos que el tejido adiposo no es un reservorio pasivo de energía, sino que se trata de un auténtico órgano con gran actividad endocrina y metabólica. A día de hoy, disponemos de suficientes evidencias para afirmar que la participación de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis es crucial. El fenómeno inicial es la disfunción endotelial, que provoca una respuesta inflamatoria de linfocitos y monocitos que termina con la aterotrombosis. Así, diferentes estudios poblacionales indican que los marcadores biológicos de la inflamación son predictores de la enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de la proteína C reactiva, la interleuquina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y la leptina, los que presentan una mayor correlación con las alteraciones que constituyen el síndrome metabólico, así como la disminución de los niveles de adiponectina e interleuquina 10. La elevación de IL-6 podría tener un mayor peso específico que el resto de marcadores inflamatorios en la fisiopatología del síndrome metabólico; ya que, por sí sola, puede inducir resistencia a insulina, hipertensión arterial, dislipemia, disfunción endotelial y un estado de procoagulabilidad.

the first world guide
for drug use and pharmacogenomics
is produced in Spain !

Coming in 2011

For more information: www.wgpgx.com





Se estima que actualmente sufre hipertensión arterial una cuarta parte de la población adulta mundial y que alrededor de 7 millones de fallecimientos pueden atribuirse a esta enfermedad

Es reseñable que la IL-1, la IL-6, el TNFA, la leptina, la adiponectina y el PAI-1 se sintetizan en el tejido adiposo, principalmente en el visceral. El 25-30% de la IL-6 circulante proviene del tejido adiposo en condiciones normales, fundamentalmen-

te del compartimento visceral. Los niveles de TNFA guardan correlación positiva con el IMC, estando sobreexpresados en individuos obesos. Asimismo, el elemento que más correlación tiene con otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, es la obesidad. Estos hallazgos hacen pensar que la obesidad tiene un papel esencial en la patogenia del síndrome metabólico y, a su vez, está clara su estrecha relación con la inflamación.

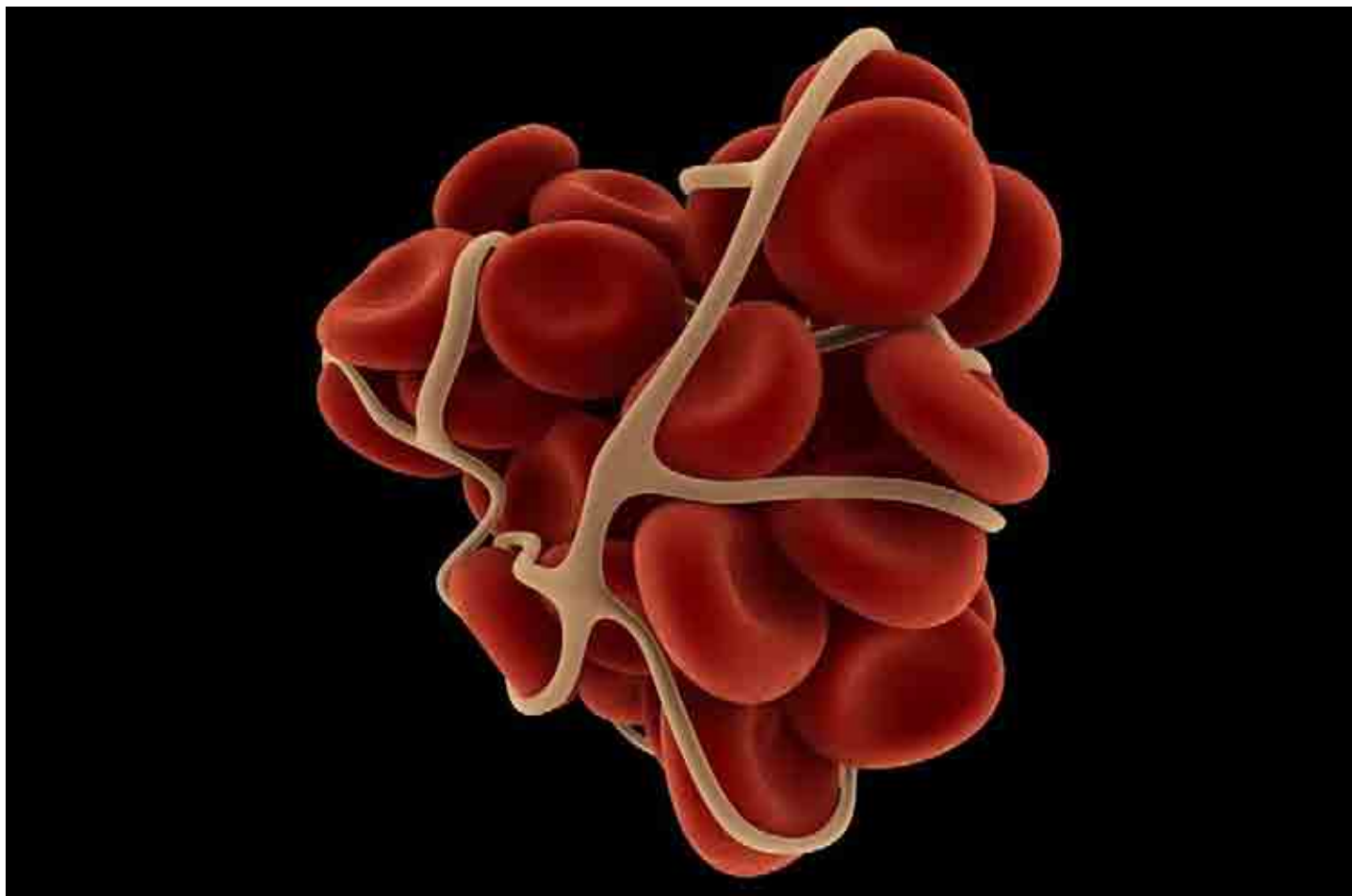
Actualmente se conoce el papel relevante de la inflamación en el inicio y progresión de la aterosclerosis y se sospecha de su papel en el desarrollo trombótico activando el proceso de coagulación.

El gen *IL1B* codifica para un miembro de la familia de citoquinas interleuquina 1, sintetizadas como proproteínas por macrófagos activados y posteriormente procesadas catalíticamente a formas activas por la caspasa 1 (CASP1/ICE). Se han descrito niveles incrementados de marcadores de inflamación con enfermedad vascular isquémica. Se postula la influencia de polimorfismos en IL1 en la modulación

del patrón inflamatorio involucrado en la formación de trombos que pudiera desencadenar procesos arteriales isquémicos. El polimorfismo a estudiar es *IL1B**T3954C (rs1143634): F105F.

IL6 es una citoquina pleiotrópica implicada en la regulación de la reacción de fase aguda, la respuesta inmune, y la hematopoyesis, pudiendo jugar un papel en la megacariocitopoyesis y producción plaquetaria. El polimorfismo *IL6**G-174C (rs1800795) en la región 5' parece estar asociado con diferencias en los niveles plasmáticos de IL-6 en voluntarios sanos. Se ha descrito que los portadores del alelo *IL6**-174G, que se asocia con mayor secreción de IL-6, tienen niveles incrementados de triglicéridos plasmáticos, VLDL y ácidos grasos libres, así como niveles más bajos de HDL-colesterol.

El polimorfismo *IL6**G-572C (rs1800796) en la región 5' parece formar parte de un haplotipo junto con el polimorfismo *IL6**G-174C, pudiendo estar relacionado con diferencias en los niveles plasmáticos de IL-6.



El gen *IL6R* codifica para una subunidad del complejo receptor de IL6. El polimorfismo *IL6R**A1510C (rs8192284): D358A, está significativamente asociado con niveles circulantes de IL6SR. La variante 1510C tiene una incidencia del 35% en europeos y de tan sólo el 4% en africanos, siendo responsable de diferencias en la concentración de IL6SR circulante.

TNF codifica para el factor de necrosis tumoral alfa, una citoquina proinflamatoria secretada predominantemente por monocitos y macrófagos y que afecta al metabolismo lipídico, coagulación, resistencia a insulina y función endotelial. Se han encontrado evidencias *in vivo* de la implicación de TNF-alfa en la hidrólisis de esfingomielina, producción de ceramida y apoptosis mediada por ceramida. El polimorfismo *TNF**G-308A (rs1800629) se ha relacionado con niveles incrementados de cortisol en saliva y obesidad en individuos homocigotos AA. También se ha descrito una asociación entre la variante *TNF**-308G en homocigosis y un riesgo incrementado de padecer migraña, debido probablemente al efecto de este polimorfismo sobre el flujo sanguíneo cerebral.

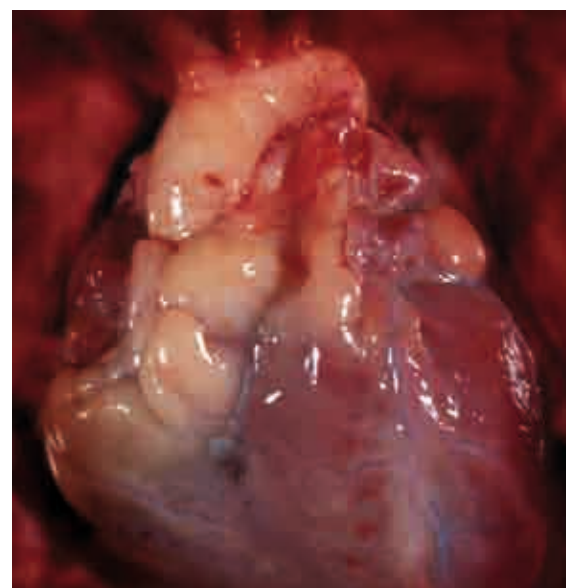
Riesgo Genético de trombosis

Aunque las lesiones ateroscleróticas avanzadas pueden dar lugar a síntomas isquémicos como resultado del progresivo angostamiento del lumen del vaso, los eventos vasculares agudos que resultan en infarto de miocardio e ictus se achacan generalmente a la ruptura de la placa y trombosis.

El gen *F2* codifica para el factor II de coagulación o protrombina, implicado en la coagulación sanguínea. Esta proteína plasmática es la precursora de la trombina, implicada en la formación del coágulo. El polimorfismo *F2**G20210A (rs1799963) se encuentra en el 3% de la población del sur de Europa. Esta alteración está relacionada con un aumento de los niveles plasmáticos de protrombina. Las personas que llevan una copia de esta mutación (alelo 20210A) tienen 6 veces más probabilidades de sufrir una trombosis. Las mujeres embarazadas o tratadas con anticonceptivos tienen un riesgo 16.3 veces mayor de sufrir trombosis si son portadoras de la mutación.

F5 codifica para el factor V de Leiden, uno de los factores implicados en la coagulación sanguínea. La función del Factor V es inactivada por la Proteína C, que constituye uno de los mecanismos anticoagulantes más importantes. La trombina, cuando se une a la trombomodulina en la superficie endotelial, activa a la proteína C y ésta a su vez, inactiva a los factores V y VIII. La mutación *F5**G1691A (rs6025): Arg506Gln en el gen *F5*, presenta una alta prevalencia en caucásicos, entre un 5 y un 10%. La presencia de la mutación 1691A impide la inactivación del factor V por parte de la proteína C, provocando un estado de hipercoagulabilidad y un aumento del riesgo trombótico. Los estudios sugieren un aumento de 50 a 100 veces en el riesgo de trombosis venosa para los portadores en homocigosis del alelo 506Q y de 5 a 10 veces para los portadores heterocigotos R506Q.

MTHFR codifica para la metilentetrahidrofolato reductasa, que cataliza la con-



versión de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un cosubstrato para la remetilación de homocisteína a metionina.

El polimorfismo *MTHFR**C677T (rs1801133): A222V da lugar a una proteína con actividad enzimática reducida y termolabilidad incrementada cuando aparece la variante 222V en homocigosis o heterocigosis. Los individuos 677TT presentan niveles en plasma de homocisteína elevados y tienen niveles de riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular prematura hasta tres veces superiores al resto.

Otra mutación también relacionada con una reducción en la actividad enzimática es la *MTHFR**A1298C (rs1801131): E429A, aunque este descenso en la actividad no parece estar relacionado con niveles plasmáticos de homocisteína incrementados ni concentraciones menores de folato en plasma como ocurre con los 677T homocigotos (Tabla 2).

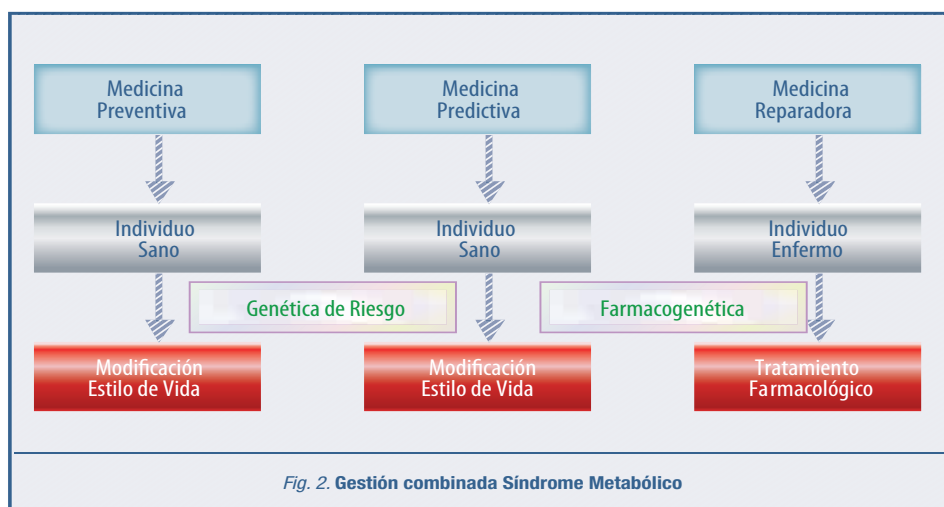


Fig. 2. Gestión combinada Síndrome Metabólico

“ La caracterización fenotípica de *CYP2C9* puede predecir entre un 6 y un 10% de la variabilidad en la dosis de anticoagulantes orales

Conclusiones

Es evidente que la carga genética de cada individuo lo condiciona a la hora de enfrentarse a enfermedades complejas como las involucradas en el síndrome metabólico. Pero, a nivel poblacional, para combatir este tipo de enfermedades no es suficiente con tratar a individuos enfermos. En la era genómica en la que vivimos es un acto de responsabilidad médica anticiparse a la aparición de la enfermedad conociendo la carga genética de riesgo que posee cada individuo.

Las denominadas enfermedades multifactoriales o complejas son aquellas asociadas con la hipertensión arterial y otras enfermedades del corazón y del sistema circulatorio, diabetes, obesidad, cáncer, enfermedades psiquiátricas, asma, artritis, etc. Debido a la interacción entre genes y ambiente, las enfermedades complejas se pueden prevenir a través de la actuación sobre los factores ambientales con un plan de prevención adecuado. Conocer el componente genético de riesgo no modificable para, de este modo, poder actuar más específicamente sobre los factores ambientales y hábitos saludables de vida, ayudarán al médico a ejercer con responsabilidad su labor educativa y de prevención de la enfermedad. ■



Juan C. Carril

geneticaforense@ebiotec.com

Referencias Bibliográficas:

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-9.
2. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41:715-22.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-9.
4. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
5. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14:1132-43.
6. Ingelman-Sundberg M. Genetic susceptibility to adverse effects of drugs and environmental toxicants. The role of the CYP family of enzymes. *Mutat Res* 2001; 482:11-9.
7. Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:298-305.
8. Bae SK, Cao S, Seo KA et al. Cytochrome P450 2B6 catalyzes the formation of pharmacologically active sibutramine (N-[1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutyl]-N,N-dimethylamine) metabolites in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2008; 36:1679-88.
9. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med* 1998; 15:297-303.
10. Willrich MA, Hirata MH, Hirata RD. Statin regulation of CYP3A4 and CYP3A5 expression. *Pharmacogenomics* 2009; 10:1017-24.
11. Rebecchi IM, Rodrigues AC, Arazi SS et al. ABCB1 and ABCG1 expression in peripheral mononuclear cells is influenced by gene polymorphisms and atorvastatin treatment. *Biochem Pharmacol* 2009; 77:66-75.
12. Peters BJ, Maitland-van der Zee AH, Stricker BH et al. Effectiveness of statins in the reduction of the risk of myocardial infarction is modified by the GNB3 C825T variant. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18:631-6.
13. Voora D, Shah SH, Spasojevic I et al. The SLC01B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1609-16.
14. Chien KL, Lin YL, Wen HC et al. Common sequence variant in lipoprotein lipase gene conferring triglyceride response to fibrate treatment. *Pharmacogenomics* 2009; 10:267-76.
15. Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis* 2005; 4:16.
16. Bhatnagar V, Garcia EP, O'Connor DT et al. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease. *Am J Nephrol* 2010; 31:95-103.
17. Feher G, Feher A, Pusch G, Lupkovics G, Szapary L, Papp E. The genetics of antiplatelet drug resistance. *Clin Genet* 2009; 75:1-18.
18. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2340-5.
19. Lepántalo A, Mikkelsson J, Reséndiz JC et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost* 2006; 95:253-9.
20. Li Q, Chen BL, Ozdemir V et al. Frequency of genetic polymorphisms of COX1, GP1IIa and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin. *Pharmacogenomics* 2007; 8:577-86.
21. Fujiwara T, Ikeda M, Esumi K et al. Exploratory aspirin resistance trial in healthy Japanese volunteers (J-ART) using platelet aggregation as a measure of thrombogenicity. *Pharmacogenomics J* 2007; 7:395-403.
22. Cacabelos R, Martínez-Bouza R, Carril JC et al. Tarjeta Farmacogenética EuroEspes. La personalización del Tratamiento Farmacológico. *GEN-T* 2010; 5:36-60.