

Monodosis

LA IMPORTANCIA DE LA HERENCIA GENÉTICA EN LA SEGURIDAD LOS MEDICAMENTOS

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) constituyen un importante problema de salud pública y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, situándose entre la cuarta y la sexta causa más frecuente de muerte, según la fuente consultada. La farmacocinética de los medicamentos, implicada en muchas de estas reacciones, presenta una variabilidad interindividual en la que, entre otros, influyen los factores genéticos. Es en este contexto donde la farmacogenómica cobra relevancia en la práctica clínica, con una evidencia al respecto que ha crecido exponencialmente en las últimas décadas, permitiendo la identificación y el análisis de numerosas variantes de biomarcadores –polimorfismos– que tienen gran impacto en la farmacoterapia.

En línea con estos avances, investigadores del español Instituto de Biología Evolutiva (IBE) han publicado recientemente los resultados de un estudio sobre la influencia de la herencia genética en la toxicidad de los fármacos. Aplicando herramientas de inteligencia artificial, realizaron un análisis genómico a gran escala de 1136 variantes farmacogenómicas en 3714 individuos de los cinco continentes; mediante técnicas de *text mining* o minería de textos, han podido agrupar esas variantes genéticas y relacionarlas con la ascendencia genética de regiones geográficas en todo el mundo. Emplearon distintas bases de datos para extraer los alelos de riesgo de variantes vinculadas a las

reacciones adversas a medicamentos y, concretamente, a la toxicidad de seis categorías de fármacos –antidepresivos, antimicrobianos, anestésicos, antineoplásicos, inmunosupresores y fármacos cardiovasculares–, lo cual les permitió identificar patrones ocultos y similitudes entre las poblaciones con ascendencia genética geográfica común y medir sus riesgos –puntuación de riesgo poligénico– de toxicidad farmacológica.

Se observó que el grupo de individuos con ascendencia del continente americano presentaba un riesgo relativamente mayor frente a cuatro de los seis grupos de fármacos (cardiovasculares, antidepresivos, antimicrobianos y anestésicos), seguido del grupo de euroasiáticos occidentales (fármacos cardiovasculares, antineoplásicos, inmunosupresores y antimicrobianos) y, en menor medida, el grupo con ascendencia sudasiática (fármacos antidepresivos y antipsicóticos, inmunosupresores, anestésicos y analgésicos). Los grupos de ascendencia oceánica, centroasiáticos, siberianos, africanos y los asiáticos orientales presentaban un riesgo relativamente menor de sufrir reacciones adversas en comparación con otras poblaciones.

En definitiva, otra prueba de que la incorporación de información sobre farmacogenética en la práctica diaria va a tener notables implicaciones para el avance de la medicina personalizada. Las disparidades en la prevalencia geográfica de alelos de riesgo podrían conducir al desarrollo de paneles específicos de poblaciones y prescripciones guiadas por el fenotipo, sobre todo para los medicamentos más comunes.

Karamperis K, Katz S, Melograna F, Ganau FP, Van Steen K, Patrinos GP *et al.* Ancestry in population pharmacogenomics unravels distinct geographical patterns related to drug toxicity. *iScience*. 2024; 27(10):110916. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110916.

SEGURIDAD EN VIDA REAL DE LOS NUEVOS ANTICUERPOS EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER

El prometedor avance en el conocimiento sobre la enfermedad de Alzheimer (EA) en los últimos años se ha visto impulsado por el ya bien acreditado comportamiento patogénico de las placas de β -amiloide y los ovillos neurofibrilares, que ha abierto nuevas líneas de investigación farmacológica para ralentizar la progresión de la enfermedad, las cuales se han enfocado de manera particular en el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos frente al β -amiloide. Hasta agosto de 2024, los tres anticuerpos anti-amiloideos que han sido autorizados en EE.UU. (aunque no en la Unión Europea) son, cronológicamente, aducanumab, lecanemab y donanemab.

El efecto adverso más característico asociado a la administración de estos nuevos fármacos son las anomalías de las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA, por sus siglas en inglés), cuyo síntoma más habitual es el dolor de cabeza. Si bien las ARIA son generalmente asintomáticas, pueden llegar a ser graves e incluso comprometer la vida en casos poco frecuentes.

Desde la aprobación de aducanumab y lecanemab, se han emitido informes individuales de muertes asociadas a su uso. Sin embargo, hasta la fecha, no

1 Cuantificación del riesgo de RAM según el número total de variantes genómicas presentes relacionadas con este.