



UN MEDICAMENTO PARA CADA PERSONA

Cada vez hay más test genéticos para predecir la respuesta a fármacos, pero tardan en llegar a la práctica clínica

AINHOA IRIBERRI
MADRID

— Escuchar a dos personas recomendándose determinado fármaco —“A mí esto me va muy bien”— es una situación muy frecuente. Sin embargo, se trata de una práctica desaconsejable, ya que es incuestionable que no todos los individuos reaccionan igual a los medicamentos, aun cuando padezcan la misma patología y tengan la misma indicación. Hasta hace pocos años, y a pesar de que muchos médicos sospecharan que esto era así, no había forma de demostrarlo y, para acertar con la medicación, se utilizaba el método de la prueba y error.

Los avances en farmacogenómica, que se han multiplicado desde la publicación del genoma humano, han permitido que, con un análisis genético a partir de la extracción de una simple gota de sangre, se pueda prever la respuesta de un individuo a un elevado número de medicamentos para diferentes patologías, sobre todo cardiovasculares, cáncer y sida. No sólo eso: los genes también informan de la posibilidad de sufrir reacciones adversas o de la necesidad de un cambio de dosis.

El último caso lo recogía la semana pasada la revista *JAMA*, que demostraba que una mutación en el gen *CYP2C19* implicaba una respuesta pobre al clopidogrel, un fármaco para inhibir la formación de coágulos, muy utilizado en enfermos cardiovasculares. La administración del medicamento a enfermos con esta mutación no sólo es que no fuera eficaz sino que, además, aumentaba

el riesgo de que estos sufrieran “eventos adversos como la trombosis”.

El director médico de la Unidad de Medicina Genómica del Instituto Universitario Dexeus, Ignacio Lao, tiene claro que conocer la base molecular del origen de una complicación ayuda a diseñar el mejor tratamiento. Sin embargo, denuncia que, en España, todavía se medica “por ensayo y error”. De una opinión similar es la psiquiatra María Inés López Ibor, que utiliza en su consulta privada un test genómico para predecir la respuesta a tratamientos contra varias enfermedades psiquiátricas. “Hoy en día no se debe jugar a las cartas”, apunta.

Coste elevado

El elevado coste de estas pruebas, que se prevé que reduzcan considerablemente su precio en los próximos años, hace que sean más comunes en los centros privados que en los públicos, aunque hay excepciones. La elección de algunos de los tratamientos más novedosos para el cáncer, los anticuerpos monoclonales, se lleva a cabo en la actualidad en los hospitales públicos que disponen de la tecnología para ello, o en los laboratorios de referencia. En muchas ocasiones, sin embargo, el que financia este tipo de programas no es el Estado sino las compañías farmacéuticas que fabrican los tratamientos.

El vicepresidente de la Asociación Española de Psiquiatría Privada, José Antonio López Rodríguez, que también ha utilizado en su consulta un análisis genético que ayuda a

Especialidades

Oncología

Evitar la aplicación de terapias innecesarias

El tratamiento del cáncer ya realiza regularmente análisis genéticos para administrar los fármacos

— La oncología es, probablemente, el área en la que más avanzada está la implantación de test genéticos para averiguar la idoneidad de los tratamientos, quizás por su elevado precio. Uno de los primeros fármacos que se benefició de este avance fue el tamoxifeno, una terapia utilizada desde hace más de 20 años en la prevención de recaídas del cáncer de mama. Según la especialista en Bioquímica de la Clínica Universitaria de Navarra Josefa Salgado, los avances en medicina personalizada permitieron descubrir que ha-

bía un gen, el *CYP2D6*, que detectaba a las pacientes que metabolizaban el fármaco más lentamente.

“Mientras que las respondedoras normales o intermedias se benefician del fármaco, las lentas no lo metabolizan de forma óptima y, por lo tanto, no se benefician”, señala la experta. Hay otros test que han supuesto una auténtica revolución para el tratamiento oncológico, como la determinación de los genes *K-RAS* y *EGFR*, que se utilizan, respectivamente, para predecir la eficacia de dos antitumorales—en

este caso, son anticuerpos monoclonales, no quimioterapia—muy potentes para el cáncer de colon y el cáncer de pulmón. Uno de los problemas de este tipo de test es su complejidad, que supone que sólo algunos grandes laboratorios estén capacitados para realizarlos.

Por esta razón, en España existen varios proyectos para conseguir que los hospitales más pequeños puedan acceder a los llamados laboratorios de referencia y analizar las muestras del tumor de sus pacientes para saber si merecerá la pena aplicarles o no el tratamiento.

Uno de ellos es el llamado Determina *KRAS*, que ha establecido una red de laboratorios de cinco hospitales—incluyendo la Clínica Universitaria de Navarra, donde trabaja Salgado—que analizan las muestras del resto de centros. Algo parecido sucede con el *EGFR*. El análisis de esa mutación sólo se hace en el Instituto Catalá de Oncología, pero reciben miles de muestras de todo el país. *

Cardiología

Los avances que fijan el grado de seguridad

Las asociaciones genéticas permiten predecir la respuesta a terapias de multitud de cardiopatías

— “Una avalancha de estudios ha asociado variantes genéticas a la respuesta de los pacientes a fármacos comúnmente recetados”. Así de rotundo se expresaba un informe especial de la revista *Nature*—publicado hace un año—sobre la medicina personalizada en cardiología. El trabajo ponía de manifiesto, no obstante, que todavía quedaba “un largo camino por andar” para que los trabajos se tradujeran en “evidencia sólida de que el estudio de las variantes genéticas pueda mejorar la práctica clínica”.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países desarrollados y, según los expertos, lo serán también próximamente en los países en vías de desarrollo, que imitan los poco saludables hábitos de vida de las naciones ricas.

Por esta razón, el cardiólogo de la Universidad Duke Christopher Granger esperaba en el mismo informe que la enfermedad cardiovascular fuera “una de las áreas líderes en medicina personalizada, lo que tendría un impacto enorme en la salud pública”.

El investigador del Instituto Dexeus Ignacio Lao, que colabora con la Sociedad Española de Cardiología, explica que son muchas las dolencias cardiovasculares que se pueden beneficiar de los avances de la farmacogenética en este campo. Los anticoagulantes, incluyendo la warfarina o el acenocumarol (el conocido Sintrom) son de los últimos beneficiados por este tipo de test, que determinan la respuesta y, “sobre todo, el grado de seguridad”, explica Lao.

Además, hay asociaciones genéticas que permiten predecir la respuesta a terapias para la hipertensión, como los betabloqueantes o los diuréticos, y también al tratamiento de las arritmias, una de las dolencias que más aumenta por el envejecimiento. “Hay casos en los que, incluso, la administración de un fármaco puede implicar la muerte súbita del paciente”, enfatiza el especialista, que cree que hay que hacer “más presión” para que se usen estos test en las consultas. *

seleccionar con mayor precisión los medicamentos para patologías psiquiátricas, afirma que “con la publicación del genoma, ha empezado lo verdaderamente interesante. El futuro es la farmacogenética psiquiátrica, el cómo las variaciones y las alteraciones genéticas influyen en la respuesta a un fármaco”.

Pero, a pesar del entusiasmo que generan estas tecnologías, también hay expertos que piden cautela respecto a su uso generalizado. Un artículo publicado a finales de 2009 en *Nature* revisaba la cuestión y afirmaba que la información sobre farmacogenómica en los prospectos de EEUU se clasifica en tres categorías: aquellos fármacos para los que se requiere la realización de un test genético antes de su aplicación, aquellos para los que se recomienda y, por último, los medicamentos para los que los test “sólo aportan información”.

“Hasta ahora sólo cuatro fármacos requieren de un test farmacogenómico antes de ser prescritos; la mayoría de los medicamentos con prospectos que contienen información sobre test farmacogenéticos no los requiere”, se puede leer en la revista. La integración de estas pruebas en la práctica clínica, cuentan los autores –de las universidades de California (EEUU) y Calgary (Canadá)– requieren no sólo de una prueba clínica en el laboratorio que establezca y valide la asociación genética sino, también, de un sistema de información que provea al médico de las guías apropiadas para la interpretación de los

Con una simple gota de sangre, se puede prever la reacción del enfermo

En España se utiliza más el «ensayo y error», dice un médico

«Con la publicación del genoma, ha empezado lo interesante»

Los expertos creen que también falta formación en los médicos

resultados del test. “Dada la complejidad del proceso, serían necesarios los esfuerzos coordinados de muchos profesionales sanitarios”, subrayan los especialistas.

En este sentido, Ignacio Lao advierte de que la mayoría de los hallazgos son tan recientes “que no se han incorporado a la formación de los médicos”.

A juicio de este especialista, estas circunstancias hacen que “no se utilicen los test todo lo que se podría”, por lo que el asunto es “la asignatura pendiente” de la sanidad pública. Por su parte, la especialista en Bioquímica de la Clínica Universitaria de Navarra Josefa Salgado apunta que para establecer el uso estandarizado de

este tipo de test, se ha de hacer en el laboratorio una validación que incluya “ensayos de especificidad, sensibilidad y reproducibilidad”.

Los test, añade, se han de someter a los “procesos de evaluación establecidos por parte de las agencias reguladoras de fármacos”.

Los especialistas, por lo tanto, están de acuerdo en que la medicina personalizada es el futuro de los tratamientos, pero no está claro que la situación actual permita implantarla ya en todas las áreas, aun existiendo estudios que vinculen variaciones genéticas a la respuesta a muchos medicamentos.

Sin duda, el coste de las pruebas no ayuda a la masificación de su implantación. “Aunque las tecnologías todavía son caras, en EEUU ya se han hecho algunos estudios de coste-efectividad que demuestran que la aplicación de estos test merece la pena, por lo que ahorramos posteriormente”, subraya Lao.

“No es sólo en los llamados metabolizadores lentos, los que no responden a fármacos que actualmente se recetan a todos por igual, sino también en la polifarmacia, en la cantidad de fármacos que recetamos a los pacientes hasta que acertamos, y que nos ahorraríamos si se les hubieran hecho las pruebas de farmacogenómica”, explica este especialista, que resume: “Tenemos las armas y no las utilizamos”. Aunque en el futuro se generalizará la implantación de estos test, la polémica está en sí, quizás, se está esperando demasiado. *

Psiquiatría

Predecir la dosis y los efectos adversos

El último avance en medicina personalizada permite acertar en un tipo de terapia que no siempre funciona

Las consultas de los psiquiatras están plagadas de pacientes que han probado más de tres pautas distintas de psicofármacos hasta lograr acertar con la que les funciona. Por eso, este campo es quizás de los que más requiera de test que permitan prever la eficacia en cada individuo de las opciones terapéuticas disponibles. Aunque la psiquiatría ha sido una de las últimas especialidades médicas en llegar a la predicción farmacogenética, existen varias mutaciones que predicen la respuesta a fármacos muy utilizados.

Uno de ellos es el popular antidepressivo citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina. En 2009, se publicó en *American Journal of Medical Genetics* un estudio que demostraba que ciertas variaciones en el gen SLC6A4 predecían la remisión de la depresión en pacientes blancos no hispanos tratados con este medicamento. La empresa española AB Biotics ha recogido la mayoría de las asociaciones publicadas de este tipo y es capaz de aplicar un test de farmacogenética a 35 fármacos para cuatro pa-

tologías: esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar y epilepsia.

Tras extraer el ADN del paciente, en el laboratorio se analizan 58 variaciones que se localizan en 53 genes y no sólo predice la eficacia de los medicamentos sino, también, la dosis necesaria para alcanzarla. El test, llamado Neurofarmagen, se comercializa en España desde enero y, de momento, sólo se aplica a pacientes que no responden al tratamiento estándar.

Aunque el Hospital Clínic de Barcelona está realizando un estudio piloto para demostrar su eficacia, aún no se han publicado los resultados.

La principal crítica a este dispositivo es su precio. El análisis cuesta 1.450 euros, un precio que para los psiquiatras privados no es elevado si se tiene en cuenta que, en el 80% de los pacientes en los que se ha probado, ha supuesto un cambio de medicación o una modificación de la dosis prescrita. *

El convoy atómico alemán llega a su destino con un día de retraso

PATRICIA BAELO
BERLÍN

Eran las 10 de la mañana de ayer cuando los 11 camiones del convoy de basura atómica alemán entraban en el almacén provisional en la mina de sal de Gorleben (Baja Sajonia). Con más de un día de retraso según el plan, la caravana nuclear ha recorrido el que, sin duda, ha sido el viaje más largo en los 33 años de existencia del almacén: pasaron 92 horas desde que el tren partiera el viernes pasado desde La Hague (norte de Francia) hasta que llegó a Alemania, en una batalla continua para burlar los obstáculos de los ecologistas, que lo frenaron en más de cinco lugares desde que pasara la frontera.

Y es que Alemania ha vivido en los últimos días la resurrección del movimiento antinuclear, que no bullía así desde sus orígenes, en los años setenta. Más de 25.000 personas se concentraron el sábado pasado en una gran protesta ante la estación de Dannenberg, la antesala al basurero de Gorleben. Muchas de ellas aguantaron 44 horas seguidas, pese a las gélidas temperaturas, para protestar por el viaje del tren nuclear *Castor*, así como por la reciente decisión del Gobierno de alargar la vida de las centrales atómicas.

Los manifestantes se encañaron a las vías, hicieron sentadas, se descolgaron de puentes e incluso bloquearon la ruta con tractores, ovejas, cabras o camiones de cerveza. “Con nuestras protestas hemos hecho pensar a la gente. La energía nuclear vuelve a ser un tema que está en la calle”, señaló ayer uno de los activistas, contento por el éxi-



Camiones transportando los residuos. EFE

to que suponen las masivas concentraciones.

A su llegada, el convoy traía también consigo la guerra política. Los partidos de la oposición responsabilizan al Ejecutivo de los brotes violentos en las protestas, que han dejado 950 heridos entre los manifestantes y 131 en las autoridades. Además, 1.316 personas fueron arrestadas, de las cuales 172 serán juzgadas.

Críticas policiales

Incluso el presidente del sindicato alemán de policía, Konrad Freiberg, ha criticado a la coalición de Angela Merkel al decir que aquel que renuncia al consenso en política atómica “tiene que contar con que se va a desencadenar un conflicto social”.

La oposición exige que los residuos no sean almacena-

dos en la mina de sal, sino que sean examinados en las canteras de arcilla y grafito de Baviera o Baden-Württemberg para encontrar finalmente el basurero más seguro para ellos. El ministro de Medio Ambiente, el cristianodemócrata Norbert Röttgen, respondió ayer que se buscarán lugares alternativos si se comprueba primero que Gorleben no es adecuado. “No se pueden levantar dos o tres *gorlebens* en Alemania”, afirmaba.

Al Gobierno, además, se le ha abierto un segundo frente: el coste del transporte del material (25 millones de euros) y del que ha sido el mayor dispositivo policial desde 2001, con 20.000 agentes. Baja Sajonia no quiere quedarse sola en el pago y reclama ayuda al Estado. *

BP no antepuso «los dólares a la seguridad»

AGENCIAS
WASHINGTON

La comisión del Gobierno de EEUU que investiga las causas del vertido de BP en el golfo de México no ha encontrado aún pruebas de que las deficiencias en el pozo se debieran a intentos de la empresa por ahorrar costes. El principal investigador de este proceso, Fred Bartlit, ha destacado que “hasta la fecha, no hemos visto un solo ejemplo en el que un ser humano tomara conscientemente la decisión de poner los dólares por delante de la seguridad”. Pero los expertos apuntan a que estas com-

pañías cometieron errores graves antes de la catástrofe. “Al parecer, no hubo una cultura de seguridad en esa plataforma. BP, Halliburton y Transocean necesitan una reforma de arriba abajo”, explicó ayer William Reilly, copresidente de la comisión. Según Reilly, la “autocomplacencia” de la multinacional británica, contagiada a su contratista Halliburton y a la compañía dueña del pozo, Transocean, fue una de las múltiples causas que provocaron la catástrofe.

El exsenador de Florida Bob Graham añadió ayer que las compañías “no se tomaban en



Explosión del pozo.

serio los riesgos” y “no identificaron los peligros que acabaron siendo fatales”. Está previsto que la investigación se cierre a mediados de enero con un informe que impulsará nuevas regulaciones en la industria. *