

FG - Basic

Análisis Farmacogenético

Evaluación del metabolismo de los medicamentos habituales



ÍNDICE DEL INFORME DE RESULTADOS

Datos de solicitud	2
Introducción	3
Interpretación test	5
Recomendaciones de adaptación de dosis	6
Resultados	7
Analgésicos	
Antibióticos	
Antidiabéticos y relacionados con colesterol	
Neumología	
Antimigrañosos	
Gastroenterología y urología	
Antineoplásicos	
Hipertensión	
Anticoagulantes y antiarrítmicos	
Antiepilépticos	
Ansiolíticos	
Alzheimer, Parkinson y TDHA	
Antidepresivos	
Antipsicóticos	
Fármacos esteroideos	
Detalles análisis	12
Enzimas analizadas	12
Control calidad	19

Farmacogenética del Metabolismo

DATOS SOLICITUD

Nombre:
Especialidad:
Centro:
Teléfono:
Dirección:
Ciudad:
Código Postal:

DATOS MUESTRA

Fecha de solicitud:
Fecha de informe:
Referencia interna:
Procedencia muestra:

Sangre: Saliva:

Hisopo: Otro: _____

FORMA ENVIO RESULTADOS

Vía email: En cumplimiento con la ley orgánica de protección de datos 15/1999, este informe no contiene el nombre del alfanumérico.

Vía postal: El informe será enviado al paciente mediante servicio de envío de paquetería

ETIQUETA IDENTIFICATIVA

Ref: XXXXX

ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO SOLICITADO:

FG - Basic: evaluación de las principales enzimas implicadas en el metabolismo de los medicamentos más comúnmente empleados en distintas áreas terapéuticas

INTRODUCCIÓN AL TEST:

Hasta ahora se suponía que los pacientes eran un conjunto homogéneo y que, por consiguiente, los medicamentos eficaces y bien tolerados en unos lo serían también en el resto.

Hoy en día sabemos que la variación en el genoma humano es una de las causas más importantes de la respuesta variable a los medicamentos.

La farmacogenética es la ciencia que estudia las bases genéticas de estas diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos.

El concepto de farmacogenética surge de la observación clínica de que pacientes tratados con la misma dosis de un fármaco presentaban muy distinta concentración del fármaco en plasma u orina. Posteriormente se demostró que esta característica tenía un alto componente hereditario.

Partiendo de estas observaciones, se descubrió que las diferencias en el metabolismo de fármacos entre un individuo y otro se debían a variaciones en los genes que codifican para las enzimas metabolizadoras de fármacos.

En humanos, las principales enzimas metabolizadoras de fármacos pertenecen a la superfamilia del citocromo P450 (CYP-450), de las cuales, las familias CYP1, CYP2 y CYP3 parecen tener importancia fundamental en el metabolismo de fármacos.

La acción de estas enzimas consiste básicamente en reacciones de oxidación, que aumentan la solubilidad del fármaco y, por tanto, facilitan su eliminación. En el caso de los profármacos, la oxidación produce la conversión del profármaco inactivo en fármaco activo.

La deficiencia en la actividad de una enzima metabolizadora puede provocar que el fármaco no sea correctamente eliminado y, por tanto, aumente la probabilidad de producir efectos tóxicos adversos. En el caso de los profármacos, el déficit de actividad de una enzima puede provocar una menor tasa de conversión del profármaco en fármaco activo y, por tanto, una reducción sustancial de la respuesta terapéutica.

En la actualidad, el avance en el conocimiento de estas enzimas metabolizadoras, de sus genes correspondientes y de las variaciones genéticas existentes, permite determinar con alta precisión el tipo de metabolismo de un paciente frente a un fármaco.

El análisis de los genes implicados en el metabolismo de los fármacos nos permite distinguir básicamente entre cuatro categorías o fenotipos:

Metabolizadores Normales o Eficientes (ME): Son la mayoría de la población. Representados por aquellos individuos que presentan dos copias del gen activas. Estas personas presentan una capacidad metabolizadora normal y, por lo general, puede administrárseles la dosis del fármaco establecida como estándar. Lo mismo ocurre en el caso de los profármacos.

Metabolizadores Lentos (ML): Representados por aquellos individuos que presentan las dos copias del gen inactivas. Los metabolizadores lentos tienen un mayor riesgo de efectos secundarios debido a una reducida tasa de metabolismo del fármaco y un aumento de la toxicidad. Para evitar dicha toxicidad los pacientes metabolizadores lentos se les debe reducir la dosis media o usar un tratamiento alternativo.

Por el contrario, en el caso de los profármacos los pacientes con metabolismo lento convierten el profármaco a fármaco activo en una menor tasa, por lo que poseen menor probabilidad de efectos adversos aunque también una menor probabilidad de respuesta terapéutica adecuada. Por esta razón, en el caso de los profármacos, a los metabolizadores lentos se les debe administrar una dosis media más alta, cuidando de no superar la dosis máxima recomendada.

Metabolizadores Intermedios (MI): Los metabolizadores intermedios, por lo general, presentan una copia del gen activa y otra inactiva o dos copias parcialmente activas. Esto implica que el metabolismo del fármaco es inferior al normal y, por tanto, puede acumularse en el organismo y producir efectos tóxicos adversos. Con objeto de evitar tales efectos, a los metabolizadores intermedios se les debe administrar una dosis media más baja, teniendo en cuenta que ello también puede disminuir la respuesta terapéutica. La reducción de la dosis debe ser menor que en el caso de un individuo con metabolismo lento. También puede ser aconsejable usar un tratamiento alternativo.

Por el contrario, en el caso de los profármacos, los pacientes con metabolismo intermedio convierten el profármaco a fármaco activo en una menor tasa, por lo que poseen menor probabilidad de efectos adversos aunque también una menor probabilidad de respuesta terapéutica adecuada. Por esta razón, en el caso de los profármacos, a los metabolizadores intermedios se les debe administrar una dosis media más alta, cuidando de no superar la dosis máxima recomendada. El aumento de la dosis debe ser menor que en el caso de un individuo con metabolismo lento.

Metabolizadores Ultrarápidos: Los metabolizadores ultrarápidos, por lo general, presentan un mayor número de copias activas del gen, fruto de procesos de duplicación de estos genes. Por ello, estos individuos presentan una tasa metabólica mayor que la estándar. En el caso de los fármacos, estas personas pueden sufrir menor toxicidad aunque también mayor índice de fallos en la terapia, debido a un incremento en la tasa de eliminación del fármaco. En estos casos, se recomienda un incremento en la dosis del mismo, sin peligro de provocar toxicidad.

En el caso de los profármacos, los individuos con metabolismo ultrarápido convierten el profármaco en fármaco activo a una mayor tasa metabólica, por lo que estos tipos de metabolizadores tienen también un incremento del riesgo a sufrir reacciones adversas, debido al aumento en la exposición al fármaco activo. Estos pacientes requieren menores dosis del fármaco.

INTERPRETACIÓN ACERCA DE LAS TABLAS DE RESULTADO:

En las tablas de resultado se muestra la relación de fármacos para los que este test proporciona información relevante. En ella se indican la toxicidad de cada fármaco dependiendo del perfil genético del paciente analizado. A continuación se presenta un esquema para la interpretación.

	Tóxicidad Baja.
	Tóxicidad Disminuida.
	Tóxicidad Estándar.
	Tóxicidad Incrementada.
	Tóxicidad Alta.
	Respuesta antagonista de al menos dos metabolizadores.

RECOMENDACIONES PARA ADAPTAR LAS DOSIS DE LOS FÁRMACOS

El análisis genético muestra que el paciente presenta un perfil genético asociado a una baja toxicidad frente al medicamento aunque también a una respuesta terapéutica baja. En el caso de los fármacos este perfil corresponde a un metabolismo ultrarápido, mientras que en el de los profármacos a un metabolismo lento. En ambos casos se recomienda un aumento de la dosis para lograr una respuesta terapéutica adecuada, cuidando de no superar la dosis máxima recomendada.

El análisis genético muestra que el paciente presenta un perfil genético asociado a una toxicidad y respuesta disminuida frente al medicamento. En el caso de los fármacos este perfil corresponde a un metabolismo rápido, mientras que en el de los profármacos a un metabolismo intermedio-lento. En ambos casos se recomienda un ligero aumento de la dosis para lograr una respuesta terapéutica adecuada, cuidando de no superar la dosis máxima recomendada.

El análisis genético muestra que el paciente presenta un perfil genético asociado a una toxicidad y respuesta estándar frente al medicamento. Tanto si se trata de fármacos como de profármacos este perfil corresponde a un metabolizador normal. En ambos casos se recomienda administrar la dosis estándar para lograr una respuesta terapéutica adecuada.

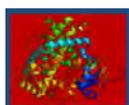
El análisis genético muestra que el paciente presenta un perfil genético asociado a una toxicidad aumentada frente al medicamento. En el caso de los fármacos este perfil corresponde a un metabolismo intermedio lento, mientras que en los profármacos corresponde a un metabolizador rápido. En ambos casos se recomienda utilizar una dosis ligeramente menor a la estándar, pudiendo sustituir el medicamento en caso de aparición de efectos adversos.

El análisis genético muestra que el paciente presenta un perfil genético asociado a una alta toxicidad frente al medicamento. En el caso de los fármacos este perfil corresponde a un metabolismo lento, mientras que en los profármacos corresponde a un metabolizador ultrarápido. En ambos casos se recomienda la sustitución del fármaco por otro con menor probabilidad de producir efectos adversos. En caso de no ser posible, se recomienda utilizar una dosis inferior a la estándar.

El análisis genético muestra un resultado antagonista de al menos dos metabolizadores encargados del fármaco. En este caso, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis estándar, extremando las precauciones.

RESULTADOS

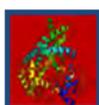
El análisis de la muestra revela el siguiente perfil genético:



CYP1A2



CYP2C9



CYP2C19



CYP2D6



CYP3A4



CYP3A5

Genotipo						
Fenotipo	Rápido	Normal	Intermedio Lento	Normal	Lento	Normal

FÁRMACOS ANALGÉSICOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Aceclofenaco (2C9)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Indometacina (2C9)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Buprenorfina (3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	Meloxicam (2C9, 3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Celecoxib (2C9)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Meperidina (3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Codeína (P) (2D6)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Metadona (2C19)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Diclofenaco (2C9)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Naproxeno (1A2, 2C9)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Etodolac (2C9)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Oxicodona (2D6, 3A4, 3A5)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fentanil (3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	Paracetamol (2C9, 2D6, 3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hidrocodona (P) (2D6, 3A4)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Piroxicam (2C9)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hidromorfona (2C9, 3A4, 3A5)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Propoxifeno (3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Ibuprofeno (2C9)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tramadol (2D6, 3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

FÁRMACOS ANTIBIÓTICOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Amoxicilina (2C19)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Doxiciclina (3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Azitromicina (3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	Eritromicina (3A4, 3A5)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Claritromicina (3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	Sulfametoxazol (2C9)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Clindamicina (3A4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>		

FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS Y RELACIONADOS CON EL COLESTEROL

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Atorvastatina (3A4)		Glimepirida (2C9)	
Fenofibrato (P) (3A4)		Glipizida (2C9)	
Fluvastatina (2C9)		Lovastatina (3A4)	
Gemfibrozilo (3A4)		Repaglinida (3A4)	
Glibenclamida (2C9)		Simvastatina (3A4)	

FÁRMACOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO Y ALERGIAS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Budesonida (3A4)		Ipratropio (2D6, 3A4)	
Bromuro de Tiotropio (2D6, 3A4)		Loratadina (2D6, 3A4)	
Clorfeniramina (2D6)		Montelukast (2C9, 3A4)	
Difenhidramina (2D6)		Salbutamol (3A4)	
Fluticasona (3A4, 3A5)		Salmeterol (3A4, 3A5)	

FÁRMACOS ANTIMIGRAÑOSOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Almotriptan (2D6, 3A4)		Rizatriptan (1A2)	
Eletriptan (2D6, 3A4)		Zolmitriptan (1A2)	

FÁRMACOS GASTROENTEROLOGÍA Y UROLOGÍA

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Esomeprazol (2C19)		Ranitidina (2C19, 2D6)	
Famotidina (2C19)		Rabeprazol (P) (2C19)	
Lansoprazol (3A4)		Sildenafil (3A4)	
Metoclopramida (2D6)		Taladafil (3A4, 3A5)	
Omeprazol (2C19, 3A4)		Tamsulosina (2D6, 3A4)	
Pantoprazol (2C19)			

FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
AQ4N (3A4)		Mitoxantrona (3A4)	
Ciclofosfamida (P) (2C9, 3A4)		Paclitaxel (3A4)	
Dacarbazina (1A2)		Tenipósido (3A4)	
Docetaxel (3A4)		Tamoxifeno (P) (2D6)	
Doxorubicina (3A4)		Tiotepa (3A4)	
Elipticina (3A4)		Topotecán (3A4)	
Etopósido (3A4)		Vinblastina (3A4)	
Ifosfamida (P) (3A4)		Vincristina (3A4)	
Imatinib (3A4)		Vindesina (3A4)	
Irinotecan (P) (3A4)		Vinorelbina (3A4)	

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Amlodipino (P) (3A4)		Losartán (P) (2C9)	
Atenolol (3A4)		Manidipino (3A4)	
Barnidipino (3A4)		Metoprolol (2D6)	
Benidipino (3A4)		Nevibolol (2D6)	
Betaxolol (2D6)		Nicardipino (3A4)	
Bisoprolol (2D6)		Nifedipino (3A4)	
Candesartan (2C9)		Nimodipino (3A4)	
Captopril (2D6)		Nisoldipino (3A4)	
Carvedilol (2C9,2D6)		Nitrendipino (3A4)	
Celiprolol (3A4)		Propranolol (1A2,2C19,2D6)	
Diltiazem (3A4)		Timolol (2D6)	
Doxazosina (3A4)		Terazosina (3A4)	
Enalapril (P) (3A4)		Torasemida (2C9)	
Felodipino (3A4)		Triamtereno (1A2)	
Irbesartán (2C9)		Valsartan (2C9)	
Labetalol (2D6)		Verapamilo (3A4)	
Lercanidipino (3A4)			

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES Y ANTIARRÍTMICOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Acenocoumarol (2C9)		Clopidogrel (2C19)	
A. A. Salicílico (2C9)		Warfarina (2C9)	
Amiodarona (3A4)			

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Ácido Valproico (2C9)		Fenitoína (2C9, 2C19)	
Carbamazepina (2D6)		Fenobarbital (2C19)	
Clobazam (2C19)		Oxcarbazepina (3A4)	
Clonazepam (3A4)		Zonisamida (3A4)	
Etosuximida (3A4, 3A5)			

FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Alprazolam (3A4, 3A5)		Flurazepam (3A4)	
Bromazepam (1A2, 2C19, 3A4)		Halazepam (3A4)	
Clobazam (2C19)		Ketazolam (3A4)	
Clonazepam (3A4)		Metadona (2C19)	
Clorazepato (3A4)		Naltrexona (2D6)	
Clordiazepóxido (3A4)		Quazepam (2C9, 2C19, 3A4)	
Diazepam (2C19)		Triazolam (3A4, 3A5)	
Doxepin (2D6)		Zolpidem (1A2, 3A4)	
Flunitrazepam (1A2, 2C19, 3A4)		Zopiclona (2C9, 3A4)	

FÁRMACOS PARA ALZHEIMER, PARKINSON Y TDAH

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Atomoxetina (2D6)		Metilfenidato (2D6)	
Donepezilo (3A4)		Rivastigmina (2D6)	
Galantamina (2D6, 3A4)		Ropinirol (1A2)	
Levodopa (2D6)		Selegilina (1A2, 3A4)	

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Amitriptilina (2D6)		Mirtazapina (1A2, 2D6, 3A4)	
Citalopram (2C19, 3A4)		Moclobemida (2C19)	
Clomipramina (2D6)		Nortriptilina (2D6)	
Duloxetina (1A2, 2D6)		Paroxetina (2D6)	
Escitalopram (2C19)		Reboxetina (3A4)	
Fluoxetina (2D6)		Sertralina (3A4)	
Fluvoxamina (1A2)		Trazodona (3A4)	
Imipramina (2D6)		Venlafaxina (2D6)	

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Aripiprazol (21D6)		Pimozida (1A2, 3A4)	
Clozapina (2D6)		Quetiapina (3A4)	
Flufenazina (2D6)		Risperidona (2D6)	
Haloperidol (3A4)		Sertindol (2D6, 3A4)	
Levomepromazina (2D6)		Trifluoperazina (1A2)	
Olanzapina (2D6)		Ziprasidona (3A4)	
Perfenazina (2D6)		Zuclopentixol (2D6)	

FÁRMACOS ESTEROIDEOS

Fármaco	Recomendación	Fármaco	Recomendación
Etinilestradiol (2C9, 3A4)		Progesterona (2C19)	
Medroxiprogesterona (3A4)			

DETALLES DEL ANÁLISIS

Para la realización del análisis se requiere un ml de saliva obtenida mediante colector certificado como producto de análisis in vitro. La muestra así recogida puede ser mantenida a temperatura ambiente durante al menos 2 meses. Para la obtención de la muestra es necesario que el paciente haya leído y firmado el consentimiento informado. Así mismo, es necesario rellenar la hoja de solicitud. La muestra es enviada entonces al laboratorio donde se registra, procesa y se emite un informe detallado en el plazo de 10 días laborables. En cumplimiento de los requerimientos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, todos los datos de carácter personal que aparecen en el formulario de solicitud, así como los resultados de los análisis, quedarán incorporados en un fichero protegido bajo la responsabilidad de GenoClinics.

CPT Code(s): 83891 Aislamiento de ADN; 83900 Amplificación mediante PCR múltiple; 83901 x4 Amplificaciones adicionales; 83914 x18 Extensiones; 83912 Interpretación y redacción del informe – En algunos casos son requeridos algunos procesos extra no detallados en este caso.

ENZIMAS ANALIZADAS

Recientemente se revisó la ruta de eliminación de los 200 medicamentos más vendidos por prescripción y se encontró que cerca de 80% de los fármacos son metabolizados por las familias 1, 2 y 3 del CYP-450 y que la mayor contribución la hacen las isoenzimas CYP3A4/5 (37%), CYP2C9 (17%), CYP2D6 (15%), CYP2C19 (10%), CYP1A2 (9%). El test analiza las principales enzimas del sistema oxidativo microsomal P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 y CYP1A2).

CYP2D6

Descripción de la enzima:

El citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipeptido 6, (EC 1.14.14.1) llamado también de forma abreviada CYP2D6 (OMIM 124030) es miembro de la superfamilia de genes del citocromo P450. El gen CYP2D6 tiene un tamaño de 4.2 kilobases (kb) y está ubicado en el cromosoma 22q13.1 formando parte de una agrupación de pseudogenes CYP2D8P y CYP2D7P.

Polimorfismos analizados:

Este test genético estudia las 11 principales variantes alélicas del gen CYP2D6 con relevancia clínica reconocida. Estas variantes alélicas del gen CYP2D6 analizadas en esta prueba proporcionan una cobertura mayor del 97% de los alelos descritos para este gen.

Alelos	SNPs	Mutación	Efecto sobre gen	Efecto sobre enzima
CYP2D6*3	rs4986774	2549A>del	Rotura del ORF	Inactivo
CYP2D6*4	rs3892097	1846G>A	Defecto de splicing	Inactivo
CYP2D6*5		Delección del gen		Inactivo
CYP2D6*6	rs5030655	1707T>del	Rotura del ORF	Inactivo
CYP2D6*9	rs28371720	2613-2615 delAGA	K281del	Parcialmente Activo
CYP2D6*10	rs1065852	100C>T	P34S	Parcialmente Activo
CYP2D6*41	rs28371725	2988G>A	Defecto de splicing	Parcialmente Activo
CYP2D6*1xN		Duplicación del gen		Activ. Incrementada
CYP2D6*2xN		Duplicación del gen		Activ. Incrementada
CYP2D6*4xN		Duplicación del gen		Activ. Incrementada
CYP2D6*10xN		Duplicación del gen		Activ. Incrementada

Nota: Los individuos que no presentan ninguna de estas variantes se consideran genotipo Wild Type y, por tanto, presentan una actividad enzimática normal.

Frecuencias alélicas de la población analizada:

Las frecuencias alélicas de cada una de estas variantes en la población caucásica son: CYP2D6*1 (34,4%), CYP2D6*2 (28,7%), CYP2D6*3 (0,3%), CYP2D6*4 (17,2%), CYP2D6*5 (3,2%), CYP2D6*6 (0,6%), CYP2D6*9 (2,5%), CYP2D6*10 (2,9%), CYP2D6*41 (7%), CYP2D6*1xN (0,6%), CYP2D6*2xN (1,3%), CYP2D6*4xN (0,6%), CYP2D6*10xN (0,3%) (Sistonen et al., 2007).

Polimedicación:

Si un paciente toma varios fármacos es deseable que éstos se metabolicen por distintas enzimas metabolizadoras, procurando que sean enzimas cuyo metabolismo sea normal y evitando aquéllas que presenten una actividad metabólica disminuida, inactiva o incrementada.

En el caso de que un fármaco sea metabolizado por una enzima de actividad metabólica disminuida o inactiva, y no se crea oportuno sustituirlo por otro, debemos procurar que el resto de fármacos se dirijan a otras enzimas distintas de ésta, a fin de no saturar dicha vía metabólica.

Por ello, se incluye a continuación (en orden alfabético) el conjunto de fármacos que son metabolizados por la enzima CYP2D6:

Almotriptan, Amitriptilina, Aripiprazol, Atomoxetina, Betaxolol, Bisoprolol, Bromuro de Tiotropio, Captopril, Carbamazepina, Carvedilol, Clomipramina, Clorfeniramina, Clozapina, Codeína, Difenhidramina, Doxazosina, Doxepin, Duloxetina, Eletriptan, Flufenazina, Fluoxetina, Galantamina, Hidrocodona, Imipramina, Ipratropio, Labetalol, Levodopa, Levomepromazina, Loratadina, Metilfenidato, Metoclopramida, Metoprolol, Naltrexona, Nevibolol, Nortriptilina, Olanzapina, Oxiconona, Paracetamol, Paroxetina, Perfenazina, Propanolol, Ranitidina, Risperidona, Rivastigmina, Sertindol, Tamoxifeno, Tamsulosina, Timolol, Tramadol, Venlafaxina y Zuclopentixol.

Sensibilidad Clínica: Este test cubre el 97% de las variantes patogénicas descritas en las poblaciones Caucásicas.

Sensibilidad y especificidad analítica: 99%

Limitaciones: El estudio genético del enzima CYP2D6 se limita a las variantes alélicas descritas anteriormente. Las variantes adicionales del CYP2D6 no serán detectadas. Raramente se producen errores de diagnóstico debido a mutaciones en el sitio de unión de los cebadores empleados en la amplificación. Los factores no genéticos pueden afectar al metabolismo de fármacos.

Bibliografía:

Sistonen J, Sajantila A, Lao O, Corander J, Barbujani G, Fuselli S. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17:93-101.

CYP1A2

Descripción de la enzima:

El citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipeptido 2, (EC 1.14.14.1) llamado también de forma abreviada CYP1A2 (OMIM 124060) es miembro de la superfamilia de genes del citocromo P450. El gen CYP1A2 tiene un tamaño de 7.8 kilobases (kb) y está ubicado en el cromosoma 15q24.1 formando parte de una agrupación génica junto con CYP1A1.

Polimorfismos analizados:

Este test genético estudia las 2 principales variantes alélicas del gen CYP1A2 con relevancia clínica reconocida. Estas variantes alélicas del gen CYP1A2 analizadas en esta prueba proporcionan una cobertura mayor del 56% de los alelos descritos para este gen.

Alelos	SNPs	Mutación	Localización mutación	Efecto sobre enzima
CYP1A2*1C	rs2069514	-3860G>A	Región 5' flanqueante	Actividad disminuida
CYP1A2*1F	rs762551	-163C>A	Intrón 1	Activ.incrementada

Nota: Los individuos que no presentan ninguna de estas variantes se consideran genotipo Wild Type y, por tanto, presentan una actividad enzimática normal.

Frecuencias alélicas de la población analizada:

Las frecuencias alélicas de cada una de estas variantes en la población caucásica son: CYP1A2*1A (24%), CYP1A2*1C (1%), CYP1A2*1F (33%).

Polimedicación:

Si un paciente toma varios fármacos es deseable que éstos se metabolicen por distintas enzimas metabolizadoras, procurando que sean enzimas cuyo metabolismo sea normal y evitando aquellas que presenten una actividad metabólica disminuida, inactiva o incrementada.

En el caso de que un fármaco sea metabolizado por una enzima de actividad metabólica disminuida o inactiva, y no se crea oportuno sustituirlo por otro, debemos procurar que el resto de fármacos se dirijan a otras enzimas distintas de ésta, a fin de no saturar dicha vía metabólica.

Por ello, se incluye a continuación el conjunto de fármacos que son metabolizados por la enzima CYP1A2:

Bromazepam, Dacarbazina. Duloxetina, Flunitrazepam, Fluvoxamina, Naproxeno, Pimozida, Rizatriptan, Ropinirol, Selegilina, Triamtereno, Trifluoperazina, Zolmitriptán y Zolpidem .

Sensibilidad Clínica: Este test cubre el 56% de las variantes patogénicas descritas en las poblaciones Caucásicas.

Sensibilidad y especificidad analítica: 99%

Limitaciones: El estudio genético del enzima CYP1A2 se limita a las variantes alélicas descritas anteriormente. Las variantes adicionales del CYP1A2 no serán detectadas. Raramente se producen errores de diagnóstico debido a mutaciones en el sitio de unión de los cebadores empleados en la amplificación. Los factores no genéticos pueden afectar al metabolismo de fármacos.

Bibliografía:

Sachse C, Bhambra U, Smith G, Lightfoot TJ, Barrett JH, Scollay J, Garner RC, Boobis AR, Wolf CR, Gooderham NJ; Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism. Br J Clin Pharmacol. 2003.

CYP2C9

Descripción de la enzima:

El citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipeptido 9, (EC 1.14.14.1) llamado también de forma abreviada CYP2C19 (OMIM 601130) es miembro de la superfamilia de genes del citocromo P450. El gen CYP2C9 tiene un tamaño de 1.8 kilobases (kb) y está ubicado en el cromosoma 10q24.1 formando parte de una agrupación génica junto con CYP2C8, CYP2C18 y CYP2C19.

Polimorfismos analizados:

Este test genético estudia las 2 principales variantes alélicas del gen CYP2C9 con relevancia clínica reconocida. Estas variantes alélicas del gen CYP2C9 analizadas en esta prueba proporcionan una cobertura mayor del 99% de los alelos descritos para este gen.

Alelos	SNPs	Mutación	Efecto sobre gen	Efecto sobre enzima
CYP2C9*2	rs1799853	430C>T	Cambio Arg144Cys	Actividad disminuida un 88%
CYP2C9*3	rs1057910	1075A>C	Cambio Ile359Leu	Actividad disminuida un 95%

Nota: Los individuos que no presentan ninguna de estas variantes se consideran genotipo Wild Type y, por tanto, presentan una actividad enzimática normal.

Frecuencias alélicas de la población analizada:

Las frecuencias alélicas de cada una de estas variantes en la población caucásica son: CYP2C9*1 (64%), CYP2C9*2 (19%) y CYP2C9*3 (16%).

Si un paciente toma varios fármacos es deseable que éstos se metabolicen por distintas enzimas metabolizadoras, procurando que sean enzimas cuyo metabolismo sea normal y evitando aquéllas que presenten una actividad metabólica disminuida, inactiva o incrementada.

Polimedicación:

En el caso de que un fármaco sea metabolizado por una enzima de actividad metabólica disminuida o inactiva, y no se crea oportuno sustituirlo por otro, debemos procurar que el resto de fármacos se dirijan a otras enzimas distintas de ésta, a fin de no saturar dicha vía metabólica.

Por ello, se incluye a continuación el conjunto de fármacos que son metabolizados por la enzima CYP2C9:

A. A. Salicílico, Ac. Valproico, Aceclofenaco, Acenocoumarol, Candesartán, Celecoxib, Ciclofosfamida, Diclofenaco, Etinilestradiol, Etodolac, Fenitoína, Fluvastatina, Gimpirida, Glibenclamida, Glipizida, Hidromorfona, Ibuprofeno, Indometacina, Irbesartán, Losartán, Meloxicam, Montelukast, Naproxeno, Paracetamol, Piroxicam, Quazepam, Sulfametoxazol, Torasemida, Valsartán, Warfarina y Zopiclona.

Sensibilidad Clínica: Este test cubre el 99% de las variantes patogénicas descritas en las poblaciones Caucásicas.

Sensibilidad y especificidad analítica: 99%

Limitaciones:

El estudio genético del enzima CYP2C9 se limita a las variantes alélicas descritas anteriormente. Las variantes adicionales del CYP2C9 no serán detectadas. Raramente se producen errores de diagnóstico debido a mutaciones en el sitio de unión de los cebadores empleados en la amplificación. Los factores no genéticos pueden afectar al metabolismo de fármacos.

Bibliografía:

Ross KA, Bigham AW, Edwards M, Gozdzik A, Suarez-Kurtz G, Parra EJ. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. J Hum Genet. 2010 Sep;55(9):582-9. Epub 2010 Jun 17. PubMed PMID: 20555338.

CYP2C19

Descripción de la enzima:

El citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipeptido 19, (EC 1.14.14.1) llamado también de forma abreviada CYP2C19 (OMIM 124020) es miembro de la superfamilia de genes del citocromo P450. El gen CYP2C19 tiene un tamaño de 1.8 kilobases (kb) y está ubicado en el cromosoma 10q24.1 formando parte de una agrupación génica junto con CYP2C8, CYP2C18 y CYP2C19.

Polimorfismo analizados:

Este test genético estudia las 3 principales variantes alélicas del gen CYP2C19 con relevancia clínica reconocida. Estas variantes alélicas del gen CYP2C19 analizadas en esta prueba proporcionan una cobertura mayor del 97% de los alelos descritos para este gen.

Alelos	SNPs	Mutación	Efecto sobre gen	Efecto sobre enzima
CYP2C19*2	rs4244285	681G>A	Splicing aberrante	Inactiva
CYP2C19*3	rs4986893	636G>A	Stop Prematuro	Inactiva
CYP2C19*17	rs12248560	-806C>T	Cambio Ile331Val	Actividad aumentada

Nota: Los individuos que no presentan ninguna de estas variantes se consideran genotipo Wild Type y, por tanto, presentan una actividad enzimática normal.

Frecuencias alélicas de la población analizada:

Las frecuencias alélicas de cada una de estas variantes en la población caucásica son: CYP2C19*1 (44%), CYP2C19*2 (15%), CYP2C19*3 (1%) y CYP2C19*17 (40%).

Si un paciente toma varios fármacos es deseable que éstos se metabolicen por distintas enzimas metabolizadoras, procurando que sean enzimas cuyo metabolismo sea normal y evitando aquéllas que presenten una actividad metabólica disminuida, inactiva o incrementada.

En el caso de que un fármaco sea metabolizado por una enzima de actividad metabólica disminuida o inactiva, y no se crea oportuno sustituirlo por otro, debemos procurar que el resto de fármacos se dirijan a otras enzimas distintas de ésta, a fin de no saturar dicha vía metabólica.

Por ello, se incluye a continuación el conjunto de fármacos que son metabolizados por la enzima CYP2C19:

Amoxicilina, Bromazepam, Citalopram, Clobazam, Clozapam, Clopidogrel, Diazepam, Doxazosina, Escitalopram, Esomeprazol, Famotidina, Fenitoína, Fenobarbital, Flunitrazepam, Metadona, Moclobemida, Omeprazol, Pantoprazol, Progesterona, Quazepam, Rabeprazol y Ranitidina.

Sensibilidad Clínica: Este test cubre el 97% de las variantes patogénicas descritas en las poblaciones Caucásicas.

Sensibilidad y especificidad analítica: 99%

Limitaciones:

El estudio genético del enzima CYP2C19 se limita a las variantes alélicas descritas anteriormente. Las variantes adicionales del CYP2C19 no serán detectadas. Raramente se producen errores de diagnóstico debido a mutaciones en el sitio de unión de los cebadores empleados en la amplificación. Los factores no genéticos pueden afectar al metabolismo de fármacos.

Bibliografía:

Xie HG, Stein CM, Kim RB, Wilkinson GR, Flockhart DA, Wood AJ. Allelic, genotypic and phenotypic distributions of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics*. 1999 Oct;9(5):539-49.

CYP3A4

Descripción de la enzima:

El citocromo P450, familia 3, subfamilia 3, polipeptido 4, (EC 1.14. 13.32) llamado también de forma abreviada CYP3A4 (OMIM 124010) es miembro de la superfamilia de genes del citocromo P450. El gen CYP3A4 tiene un tamaño de 27 kilobases (kb) y está ubicado en el cromosoma 7q21.1.1 formando parte de una agrupación génica junto con CYP3A5 y CYP3A7.

Polimorfismos analizados:

Este test genético estudia las 2 principales variantes alélicas del gen CYP3A4 con relevancia clínica reconocida. Estas variantes alélicas del gen CYP3A4 analizadas en esta prueba proporcionan una cobertura mayor del 97% de los alelos descritos para este gen.

Alelos	SNPs	Mutación	Efecto sobre gen	Efecto sobre enzima
CYP3A4*8	rs72552799	1389G>A	Cambio Arg130Gln	Actividad disminuida
CYP3A4*11	rs67784355	1088C>T	Cambio Thr363Met	Actividad disminuida

Nota: Los individuos que no presentan ninguna de estas variantes se consideran genotipo Wild Type y, por tanto, presentan una actividad enzimática normal.

Frecuencias alélicas de la población analizada:

Las frecuencias alélicas de cada una de estas variantes en la población caucásica son: CYP3A4*1 (95%), CYP3A4*8 (1%) y CYP3A4*11 (1%).

Polimedición:

Si un paciente toma varios fármacos es deseable que éstos se metabolicen por distintas enzimas metabolizadoras, procurando que sean enzimas cuyo metabolismo sea normal y evitando aquéllas que presenten una actividad metabólica disminuida, inactiva o incrementada.

En el caso de que un fármaco sea metabolizado por una enzima de actividad metabólica disminuida o inactiva, y no se crea oportuno sustituirlo por otro, debemos procurar que el resto de fármacos se dirijan a otras enzimas distintas de ésta, a fin de no saturar dicha vía metabólica.

Por ello, se incluye a continuación el conjunto de fármacos que son metabolizados por la enzima CYP3A4:

Almotriptan, Alprazolam, Amiodarona, Amlodipino, AQ4N, Atenolol, Atorvastatina, Azitromicina, Barnidipino, Benidipino, Bisoprolol, Bromazepam, Bromuro de Tiotropio, Budesonida, Buprenorfina, Celiprolol, Ciclofosfamida, Citalopram, Claritromicina, Clindamicina, Clonazepam, Clorazepato, Clordiazepóxido, Diltiazem, Docetaxel, Donezepilo, Doxiciclina, Doxorubicina, Eletriptan, Elipticina, Enalapril, Eritromicina, Etinilestradiol, Etopósido, Etosuximida, Felodipino, Fenofibrato, Fentanil, Flunitrazepam, Flurazepam, Fluticasona, Galantamina, Genfibrozilo, Halazepam, Haloperidol, Hidrocodona, Hidromorфона, Ifosfamida, Imatinib, Ipratropio, Irinotecan, Ketazolam, Lansoprazol, Lercanidipino, Loratadina, Lovastatina, Manidipino, Medroxiprogesterona, Meloxicam, Mesperidina, Mirtazapina, Mitoxantrona, Montelukast, Nicardipino, Nifedipino, Nimodipino, Nisoldipino, Nitrendipino, Omeprazol, Oxcarbazepina, Oxidodona, Paclitaxel, Paracetamol, Pimozida, Propoxifeno, Quazepam, Quetiapina, Reboxetina, Repaglinida, Salbutamol Salmeterol, Selegilina, Sertindol, Sertralina, Sildenafil, Simvastatina, Taladafil, Tamsulosina, Tenipósido, Terazosina, Tiotepa, Topotecán, Tramadol, Trazodona, Triazolam, Verapamilo, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina, Ziprasidona, Zolpidem, Zonisamida y Zopiclona.

Sensibilidad Clínica: Este test cubre el 97% de las variantes patogénicas descritas en las poblaciones Caucásicas.

Sensibilidad y especificidad analítica: 99%

Limitaciones: El estudio genético del enzima CYP3A4 se limita a las variantes alélicas descritas anteriormente. Las variantes adicionales del CYP3A4 no serán detectadas. Raramente se producen errores de diagnóstico debido a mutaciones en el sitio de unión de los cebadores empleados en la amplificación. Los factores no genéticos pueden afectar al metabolismo de fármacos.

Bibliografía: Eiselt R, Domanski TL, Zibat A, Mueller R, Presecan-Siedel E, Hustert E, Zanger UM, Brockmoller J, Klenk HP, Meyer UA, Khan KK, He YA, Halpert JR, Wojnowski L. Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants. Pharmacogenetics. 2001 Jul;11(5):447-58.

CYP3A5

Descripción de la enzima:

El citocromo P450, familia 3, subfamilia 3, polipeptido 5, (EC 1.14. 13.32) llamado también de forma abreviada CYP3A5 (OMIM 605325) es miembro de la superfamilia de genes del citocromo P450. El gen CYP3A5 tiene un tamaño de 31 kilobases (kb) y está ubicado en el cromosoma 7q21.1.1 formando parte de una agrupación génica junto con CYP3A4 y CYP3A7.

Polimorfismos analizados:

Este test genético estudia la principal variante alélica del gen CYP3A5 con relevancia clínica reconocida. Esta variante alélica del gen CYP3A5 analizada en esta prueba proporciona una cobertura mayor del 99% de los alelos descritos para este gen.

Alelos	SNPs	Mutación	Efecto sobre gen	Efecto sobre enzima
CYP3A5*3	rs776746	6986G>A	Cambio Arg130Gln	Actividad disminuida

Nota: Los individuos que no presentan ninguna de estas variantes se consideran genotipo Wild Type y, por tanto, presentan una actividad enzimática normal.

Frecuencias alélicas de la población analizada:

Las frecuencias alélicas de cada una de estas variantes en la población caucásica son: CYP3A5*1 (66%) y CYP3A5*3 (33%).

Polimedicación:

Si un paciente toma varios fármacos es deseable que éstos se metabolicen por distintas enzimas metabolizadoras, procurando que sean enzimas cuyo metabolismo sea normal y evitando aquéllas que presenten una actividad metabólica disminuida, inactiva o incrementada.

En el caso de que un fármaco sea metabolizado por una enzima de actividad metabólica disminuida o inactiva, y no se crea oportuno sustituirlo por otro, debemos procurar que el resto de fármacos se dirijan a otras enzimas distintas de ésta, a fin de no saturar dicha vía metabólica.

Por ello, se incluye a continuación el conjunto de fármacos que son metabolizados por la enzima CYP3A5:

Alprazolam, Eritromicina, Etosuximida, Fluticasona, Hidromorfona, Oxycodona, Salmeterol, Taladafil y Triazolam.

Sensibilidad Clínica: Este test cubre el 99% de las variantes patogénicas descritas en las poblaciones Caucásicas.

Sensibilidad y especificidad analítica: 99%

Limitaciones: El estudio genético del enzima CYP3A5 se limita a las variantes alélicas descritas anteriormente. Las variantes adicionales del CYP3A5 no serán detectadas. Raramente se producen errores de diagnóstico debido a mutaciones en el sitio de unión de los cebadores empleados en la amplificación. Los factores no genéticos pueden afectar al metabolismo de fármacos.

Bibliografía:

Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet. 2001 Apr;27(4):383-91.

CONTROL DE CALIDAD

Análisis Parámetros de Calidad		
Flujo de Trabajo	Correcto	Problemas (Especificar):
Cadena de custodia de la muestra	X	
Extracción y aislamiento de ADN	X	
Amlificación por PCR	X	
Análisis de los polimorfismos	X	
Genotipado	X	
Informe	X	

Nota de Interés:

Los servicios de farmacogenética de Genologica están diseñados con un propósito instructivo, informativo y de investigación en base a la evidencia científica disponible, con el objeto de informarle sobre aspectos coadyuvantes en el tratamiento de determinadas afecciones y patologías.

La información que obtenga, a través de los análisis de farmacogenética de Genologica, no está concebida para diagnosticar ninguna afección o enfermedad, y en ningún caso pretende ni puede sustituir la atención particularizada de los profesionales sanitarios.

Por lo tanto, sigue siendo muy importante acudir a revisiones y pruebas periódicas, incluso si usted no tiene riesgo genético conocido para los problemas de salud.

En caso de alguna pregunta o inquietud con respecto a su prueba predictiva, por favor póngase en contacto con nuestro personal cualificado para tratar de resolver sus problemas.

Firmado:

Director científico

Director de laboratorio



Genologica Médica S.L. (NICA): 45526.Paseo de la Farola nº16, 29016.
Telf.: 951706532. email: info@genologica.com. Web: www.genologica.com