

## CASO CLÍNICO: ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE UNA REACCIÓN ADVERSA

Paciente de 68 años diagnosticada de osteoporosis que acude a la consulta de Reumatología de nuestro hospital para efectuar controles de su espondilo/gonartrosis a la vez que infiltraciones de ácido hialurónico. Refiere lumbalgia y gonalgia de características mecánicas e intolerancia al Tramadol, que le fue recientemente prescrito y ha dejado de tomar a pesar del dolor, por causarle intensas náuseas, mareo y disnea. Es un ama de casa, sin hábitos tóxicos, alergias conocidas ni déficits neurológicos y los antecedentes más destacados de su historial son varias intervenciones (hallux valgus, apendicectomía y amigdalectomía), dos fracturas traumáticas (coxis y tercer dedo de la mano izquierda) y un parto por cesárea. No está en tratamiento con otros fármacos que pudieran causar interferencias o potenciar la toxicidad del Tramadol.

Se nos remite muestra de la paciente en el contexto de un estudio farmacogenético solicitando el genotipo de *CYP2D6* y la predicción de su fenotipo metabolizador, para intentar valorar las frecuentes reacciones adversas que algunos pacientes de Reumatología presentan asociadas a la administración de Tramadol y que pueden deberse a la misma influencia genética que se manifiesta al tratar otras patologías con diferentes analgésicos opiodes como Codeína u Oxidona (algunas variantes de *CYP2D6* provocan metabolización ultrarápida y así toxicidad por acumulación de metabolitos más activos que el fármaco precursor). Tras analizar el caso con un microarray dirigido capaz de genotipar los alelos más frecuentes del gen *CYP2D6* mediante el análisis simultáneo de 29 polimorfismos (SNPs, CNVs y otras variantes) se obtuvo un resultado inconcluyente, pues se identificó un genotipo no descrito hasta aquel momento en la literatura (*CYP2D6\*1/CYP2D6\*9xN*) y que tampoco constaba en la base de datos especializada que supervisa la clasificación y nomenclatura de haplotipos de este gen tan polimórfico: <http://www.cypalleles.ki.se/>. En el caso de esta paciente, tanto el alelo \*1 como el \*9 sí estaban descritos a nivel genotípico pero no así el incremento detectado en el número de copias del alelo \*9 (\*9xN), un polimorfismo CNV. Sin esta variante presente, la predicción para el caso habría sido un fenotipo EM o metabolizador eficiente (aunque el alelo \*9 es de actividad reducida, el alelo \*1 es el alelo WT y siempre se asocia a un nivel normal de actividad).

Tras contactar con el fabricante del *microarray* para solicitar una confirmación analítica independiente del caso, descubrimos que otro laboratorio de nuestro país había identificado dos pacientes más (emparentados en primer grado) con idéntico genotipo al obtenido por nosotros, y decidimos estudiar conjuntamente los tres casos mediante técnicas alternativas (*long-range* PCR y resecuenciación posterior), lo que finalmente permitió confirmar el mismo genotipo en las tres muestras y denominar como *CYP2D6\*9x2* al nuevo alelo (una CNV de dos copias, identificada por ahora sólo en estos tres pacientes de población española).

Con estos resultados y considerando la presentación del caso, la hipótesis más probable es que

nuestra paciente muestre un fenotipo metabolizador ultrarrápido (UM) para CYP2D6 (probablemente 1 copia WT más 2 copias de un alelo de actividad reducida en el genoma superarán la actividad del fenotipo EM) pero al ser los primeros casos descritos, y sólo estarlo a nivel genotípico, no será posible concluirlo inequívocamente hasta que se realicen estudios adicionales que evidencien cual es la actividad de CYP2D6\*9x2; por ejemplo, confirmando su asociación con el fenotipo ultrarrápido tras administrar oralmente Dextrometorfano y analizar la farmacocinética en sangre y orina del compuesto y sus metabolitos).

Actualmente las guías de diversas organizaciones (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* y *Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline*) recomiendan genotipar CYP2D6 previamente al tratamiento con analgésicos opioides debido a una doble condición: su asociación con la falta de eficacia del tratamiento (metabolizadores intermedios y deficientes) o por otra parte, con el riesgo de padecer efectos adversos (metabolizadores ultrarrápidos). La FDA incluye información similar en las fichas técnicas, aunque no recomienda el genotipado con carácter obligatorio.

Durante las pasadas dos décadas, y según datos oficiales americanos, se ha incrementado 10 veces la prescripción de analgésicos opioides y su uso ha sido una de las causas principales de la morbi-mortalidad atribuida a los tratamientos fármacológicos (incluso superando a las drogas de abuso) en EE.UU.

## BIBLIOGRAFIA

**Gaedigk A, Hernández J, García-Solaesa V, Sánchez S, Isidoro-García M.** Detection and characterization of the CYP2D6\*9x2 gene duplication in two Spanish populations: resolution of AmpliChip CYP450 test no-calls. *Pharmacogenomics* (2011) 12 (11), 1617–1622.

**Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC.** Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 2012: Vol. 91 (2), 321-326.

**Jeffrey A Gudín.** The changing landscape of opioid prescribing: long-acting and extended-release opioid class-wide. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy. Therapeutics and Clinical Risk Management* 2012:8 209–217.