

Medicina personalizada

Dr. José Ramón Poleo

Hospital de Clínicas Caracas

Invitado de Cortesía, Academia Nacional de Medicina

Según Ortega y Gasset “Yo soy yo y mi circunstancia” (1), lo que aplica para cualquier ser humano, producto por una parte de su genoma y su fenotipo, o sea la forma como se expresa ese genoma, y por otra de “su circunstancia”, vale decir, la familia en la que se cría, el ambiente o entorno en el cual se desenvuelve la actividad familiar, la educación que recibe, las oportunidades que tiene en la vida, su reacción ante las situaciones de la vida, entre ellas sus enfermedades, etc.

Diversos factores intervienen en la relación médico paciente. Algunos como su genoma, constitución física y psíquica, personalidad, tipo de enfermedad, su impacto en el paciente y su forma de reaccionar a ella, así como su educación, creencias religiosas, actitud ante la vida, y ambiente socioeconómico entre otras, son inherentes al enfermo (2), mientras que otros tales como formación médica, grado de educación, creencias, así como actitudes ante la vida y grado de compromiso con su paciente, así como otras más, son inherentes al médico tratante (2,3).

En todo caso, se trata de una relación muy especial y no reproducible entre dos personas, de tal manera que el dicho que se repite entre médicos “No hay enfermedades sino enfermos” tiene total validez y le confiere un carácter muy interpersonal a la misma, a lo cual habría que agregarle “y cada paciente es diferente de los otros”.

Por ello, el ejercicio de la medicina se debe basar en la persona (4), lo que significa que siempre ha sido una medicina personalizada, en el sentido de

relación interpersonal que el término indica, y los médicos siempre hemos tratado de ofrecerle a cada paciente una “medicina personalizada”, al entender que cada paciente es único y diferente de todos los otros y nuestra relación con él es única e irrepetible, hecho que en ningún momento invalida el concepto de “trabajo en equipo” donde cada integrante del mismo practica su relación interpersonal con quien trata.

MEDICINA PERSONALIZADA. Sin embargo, debido a grandes avances de la medicina, existe la tendencia a describir una medicina “a la medida”, basada en las características muy personales de cada paciente evaluables con tecnología muy especial, y aplicarle a ella el calificativo de “medicina personalizada” (5-7).

Otros términos para describirla son “medicina de precisión” y “medicina individualizada”, aplicables a una metodología potencialmente transformadora de la forma en que se ejercerá la medicina (9).

Progresivamente esta tendencia ha venido tomando cuerpo, con la creación de diferentes sociedades científicas dedicadas al tema, entre ellas, por ejemplo, la Asociación Latinoamericana de Medicina Personalizada, la cual en febrero pasado convocó al 1er. Simposio Internacional de Medicina Personalizada “Dr. Leroy Hood”, en honor del biólogo estadounidense que ha sido un propulsor de la medicina personalizada (7,8) y quien en 2003 ganó el premio Lemelson-MIT por ser el creador de “cuatro

instrumentos que descifraron gran parte del misterio de la biología humana” ayudando a decodificar el genoma humano; entre otros el secuenciador y sintetizador de ADN en 1986, un año después que Kary Mullis en 1985 desarrolló la reacción en cadena de la polimerasa (10).

Se trata de una medicina que toma en cuenta aspectos moleculares inherentes a cada paciente, como la genómica (en sus formas proteómica, metabolómica, epigenómica), la farmacogenómica, así como otros de tipo inmunológicos, antropológicos y ambientales y que implica cambios en la infraestructura de salud, y que modificará la práctica médica de una reactiva, enfocada al tratamiento de la enfermedad, a otra proactiva que incluirá despistaje de enfermedades, tratamientos más tempranos y prevención, y que posiblemente alterará los roles de la relación médico-paciente y que requerirá la creación de leyes y políticas que incluyan a compañías farmacéuticas, así como a las de tecnología e información, a proveedores de servicios médicos, grupos defensores de los derechos de los pacientes, instituciones académicas y organismos gubernamentales en asociaciones tales como la Coalición para la Medicina Personalizada (*Personalized Medicine Coalition*) (11).

La medicina personalizada se enfoca en predecir, diagnosticar y tratar enfermedades basada en las características únicas de cada individuo (clínicas, genéticas, antropológicas, socioeconómicas, etc.) (5-8).

Algunas de las ventajas de este tipo de medicina están en la predicción y prevención de enfermedades, lo que permite actuaciones precoces para disminuir su progresión, el desarrollo de tratamientos más enfocados, con una mejor tolerancia y disminución de complicaciones, así como incrementar la capacidad de toma de decisiones (como por ejemplo, administrar o no un determinado medicamento) y una reducción de costos al permitir una selección temprana del medicamento correcto, con disminución de efectos colaterales y con una mayor efectividad) (12).

Estos conceptos tienen mucho que ver con otro muy ligado, el de la Medicina 4-P, así denominada por ser predictiva, preventiva, personalizada y participatoria (13), con base a una actuación proactiva, anticipativa con detección de las señales iniciales de enfermedad o de la predisposición a ella con generación de cambios que inclusive promuevan el estilo de vida, y no reactiva en la cual el médico toma parte cuando aparece la enfermedad (14). La efectividad de este tipo de medicina se puede ver en el impacto que

ha tenido en tratamientos oncológicos, con énfasis en la detección precoz del cáncer, y la posterior determinación de los genotipos de los pacientes, a fin de indicarles el tratamiento más adecuado con base en su perfil genético (13)

POLIMORFISMOS GENÉTICOS. Watson y Crick en 1953, 88 años después que Gregor Johan Mendel presentara sus observaciones que permitieron establecer las leyes de la genética (15), revelaron la estructura del ADN (16). El avance progresivo a partir de este momento permitió que el 6 de abril de 2000 se anunciara públicamente la terminación del primer borrador del genoma humano secuenciado que localizaba a los genes dentro de los cromosomas. Los días 15 y 16 de febrero de 2001, las dos prestigiosas publicaciones científicas americanas, *Nature* y *Science*, publicaron la secuenciación definitiva del genoma humano, con un 99,9 % de fiabilidad y con un año de antelación a la fecha presupuesta. Sucesivas secuenciaciones condujeron finalmente al anuncio del genoma esencialmente completo en abril de 2003, dos años antes de lo previsto.

Gracias a estas observaciones hoy en día se conoce que el genoma, es decir, la secuencia de ADN del ser humano, está compuesto por unos 25 000 genes, que codifican la síntesis de una o varias proteínas funcionantes (o ARN funcionales, en el caso de genes ARN). Es un genoma que a excepción de los gemelos idénticos y el de los organismos clonados, es único e irrepetible.

Los avances en esta área han permitido determinar polimorfismos genéticos consistentes en la presencia de diferentes formas de un mismo gen (alelos) en una población. Es decir, los polimorfismos son variantes de una posición de la secuencia del ADN que coexisten simultáneamente en una misma población. Para que estas variantes sean consideradas polimorfismos, el alelo menos frecuente tiene que aparecer con al menos una frecuencia de 1 % en la población (17).

La mayoría de los polimorfismos no tienen efecto sobre el fenotipo porque se encuentran en regiones no codificantes; unos pocos afectan a nuestro fenotipo (estatura alta/baja; cabello claro/oscuras; color de ojos, etc.) y un número muy pequeño de polimorfismos son responsables de enfermedades genéticas, por ejemplo 1 de cada 20 habitantes de Europa del Norte es portador del gen de la fibrosis quística (18).

Estos polimorfismos genéticos pueden determinar también la resistencia o susceptibilidad de un individuo

ante una enfermedad y su forma de respuesta a los medicamentos. Hay diferentes tipos de polimorfismos, como los de nucleótido simple, en los que la cadena de ADN en 1 difiere de la del ADN en 2 por un solo par de bases, los polimorfismos de fragmentos de restricción, cuando al cortar una muestra de ADN con una enzima de restricción determinada, se obtienen segmentos de ADN de diferente longitud, que se separan mediante electroforesis en gel y los polimorfismos variables de repetición en tandem o VNTR (del inglés *variable number of tandem repeats*) o minisatélites, que son repeticiones de secuencias de 9 a 100 pares de bases que se utilizan como marcadores moleculares. Son regiones polimórficas, en las que el número de repeticiones es variable, pero en general menor a 1 000 (17).

FARMACOGENÉTICA. La existencia de estos polimorfismos ha dado pie al desarrollo de la farmacogenética o farmacogenómica, que consiste en el estudio de la variabilidad en la respuesta de una persona a diferentes medicamentos debido a factores genéticos. Por ejemplo, el cruce de un padre con dos copias (alelos) normales de un gen con una madre que tenga un polimorfismo genético con una copia normal y otra anormal del gen va a tener una descendencia con un 50 % de hijos con dos copias normales, y otro 50 % con una de las copias anormales (19). Si una de las copias anormales tiene una respuesta anormal a un determinado fármaco, un 50 % de los hijos responderá anormalmente a dicho medicamento.

En un ensayo clínico con mujeres que tenían cáncer de mama positivo para el gen BRCA1 (*breast cancer 1*) se tomaron 383 (24 %) y de las de que eran BRCA2 se tomaron 454 (52 %), a las que se les administró tamoxifeno como preventivo. Tras un tiempo de observación de los grupos, (equivalente, según datos estadísticos a 20 104 años/personas) se evidenció que las que habían tomado tamoxifeno tuvieron menos cáncer contralateral. Las de BRCA1 (un factor del 0,38) y las del BRCA2 (un factor del 0,33), es decir, las que tomaron tamoxifeno tuvieron tres veces menos chance de reproducción del cáncer, en relación con las que no fueron tratadas con tamoxifeno (20). Sin embargo, el tamoxifeno es un profármaco y precisa de la enzima hepática CYP2D6 para transformarse en endoxifeno que es el fármaco activo. Un 10 % de las personas tienen polimorfismos en el gen CYP2D6 que codifica dicha enzima, lo que hace que no tenga actividad, por lo que a las mujeres que tienen esta alteración genética, el tamoxifeno no les hará efecto

terapéutico (21). Detectar a las portadoras de este polimorfismo evitaría administrar un medicamento inefectivo para estas pacientes y sus eventuales efectos colaterales. Sobre esto trata la farmacogenómica (22,23).

Un ejemplo es el de las tiopurinas, medicamentos inmunosupresores destinados al tratamiento de diversas patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, la hepatitis autoinmune y la leucemia linfoblástica aguda, por citar tres de ellas.

Las tiopurinas azatioprina (AZT) y la 6-mercaptopurina (6-MP) son prodrogas inactivas que difieren entre sí por un anillo imidazólico en el caso de la AZA que deben ser metabolizadas para convertirse en sus metabolitos activos, 6-tioguanina nucleótidos (6-TGN) y 6-metilmercaptopurina ribonucleótidos (6-MMPR). Su catabolismo depende de las enzimas xantinoxidasa (XO) y tiopurina metiltransferasa (TPMT). La XO, presente en altas concentraciones en enterocitos y hepatocitos, pero no así en las células del sistema hematopoiético, es la principal enzima catabólica que reduce significativamente la biodisponibilidad oral de la 6-MP y AZA en su primer paso en el organismo (absorción intestinal, metabolismo hepático), la cual puede ser aumentada con la administración de alopurinol, agente que inhibe la XO, por lo que el uso de tiopurinas y alopurinol debe ser controlado muy de cerca para evitar riesgos de mielosupresión (24,25).

La AZA es convertida a 6-MP por la remoción de su grupo imidazólico en una reacción no enzimática. Su transformación a sus metabolitos activos es mediada por la enzima hipoxantina fosforibosil-transferasa (HPRT), la cual es esencial para la producción del metabolito precursor 6-tiosina 5'-monofosfato (6TIMP), que rápidamente se convierte en 6-TGN y 6MMPR, que ejercen inhibición de la síntesis de purinas (6MMPR) o de DNA o RNA (6-TGN) (24,25).

La deficiencia de la HPRT es la causa del síndrome de Lesch-Nyhan, alteración genética recesiva ligada al cromosoma X, poco frecuente (1 por cada 380 000 nacidos vivos) caracterizado por disfunción neurológica con coreoatetosis, trastornos cognitivos y de conducta autodestructiva e hiperuricemia recesiva ligada al cromosoma X (26).

De una manera simplificada, 3 enzimas son determinantes en el manejo de las tiopurinas por el organismo humano: la XO, que en el primer paso metabólico es responsable de la conversión de la mayor parte de estas prodrogas a ácido 6-tioúrico, la TPMT, que en ese primer paso convierte las tiopurinas

no catabolizadas por la XO a un metabolito inerte, el 6-MMP; la HPRT que lleva al resto de las tiopurinas no catabolizadas a la producción de 6-TIMP, que será convertido por la acción de otras dos enzimas a 6-TGN, y por acción de la TMPT a 6-MMPN, los dos metabolitos activos que bloquean la síntesis de purinas, ADN y ARN para ejercer su acción inmunosupresora sobre los linfocitos después de un estímulo antigénico, al bloquear la síntesis de ADN.

La aplicación clínica de estas observaciones requiere como un primer paso el análisis genotípico de la TMPT, y como segundo paso el análisis fenotípico al determinar los productos finales del metabolismo de las purinas, el 6-MMPN y la 6-TGN, con los objetivos de detectar los pacientes de alto riesgo para el uso de tiopurinas y el nivel terapéutico más adecuado para el uso de estos medicamentos (25).

Los determinantes genéticos de la actividad de la TPMT se distribuyen en la población de manera tal que el 89 % de las personas tienen dos alelos con actividad enzimática normal o incrementada, lo que lleva a niveles normales o elevados de 6MMPR y bajos de 6TGN: un 11 % tiene una copia normal y otra defectuosa de la enzima, con una actividad enzimática intermedia que lleva a niveles bajos de 6MMPR y más altos de 6TGN; y un 0,33 % tiene dos copias defectuosas, incapaces de metabolizar las tiopurinas, por lo que no hay producción de 6MMPR y sí sobreproducción de 6TGN (24-27).

Las personas responden de manera diferente ante los medicamentos, y el tipo de respuesta depende en gran parte de esas variantes genéticas que son los polimorfismos, algunos de los cuales pueden ser determinadas en el laboratorio, lo que permite establecer las dosis adecuadas de los medicamentos que se desea administrar ante una determinada condición, o su contraindicación ante la imposibilidad de ser metabolizados adecuadamente.

Muchos individuos con dos copias de genes normales (copias silvestres) son metabolizadoras rápidas y requieren de dosis altas para tratar eficazmente su condición. Otras, con una copia normal del gen y otra mutante (polimorfismo) son metabolizadores lentos, que necesitan dosis más bajas para evitar los efectos tóxicos de niveles altos en sangre de un medicamento que requiere de mayor tiempo para ser metabolizado y eliminado; mientras que una pequeña proporción con dos copias mutantes son incapaces de metabolizar el medicamento y pueden experimentar cambios severos y efectos tóxicos si les son administrados, con el consiguiente impacto en

los costos de su tratamiento y en su estado de salud.

En el caso de las tiopurinas, aquellas personas con genotipo TMPT+/TMPT+, con un fenotipo alto (léase actividad enzimática elevada) requieren de dosis de 1,0-1,5 mg/kg/día de 6MP y de 2,5-3,0 mg/kg/día de AZA. Los individuos con genotipo TMPT+/TMPT- y fenotipo con actividad enzimática intermedia requieren de dosis más bajas, en el orden de 0,5 mg/kg/día para la 6MP y de 1,0 mg/kg/día para la AZA, mientras que estos medicamentos están contraindicados y no deben ser administrados en pacientes con genotipo TPMT-/TPMT y fenotipo con actividad enzimática baja o ausente por el riesgo de mielotoxicidad que ello implica al ser dirigido el metabolismo de las tiopurinas a la producción de 6-TGN (24-27).

El rango de respuesta terapéutica óptima para las tiopurinas está en niveles de 6-TGNP de 235 a 400 pmol/⁸ x 10⁸ glóbulos rojos (unidad empleada para medir niveles de 6-TG y 6-MMPRI). Valores menores indican una respuesta subóptima, y mayores a 450 riesgo de mielotoxicidad, una de las más temidas y serias complicaciones con este tipo de medicamentos, mientras que para los niveles de 6-MMPR valores sobre 6 000 pmol/⁸ x 10⁸ indican riesgo de hepatotoxicidad, otra complicación que puede ocurrir bajo tratamiento con tiopurinas (24-27).

En un análisis de las causas de fracaso con tiopurinas (AZA-6MP) en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, se encontró que 74 de ellos tenían niveles bajos de 6-TGN (menos de 230 pmol/⁸ x 10⁸ glóbulos rojos, y bajo de 6-MMPR (menos de 5 700), niveles que indicaban en este caso dosis inadecuadas, 15 con bajo nivel de 6-TGN (menos de 230) y alto de 6-MMPR, valores indicativos de TMPT predominante; 6 con niveles muy bajos de 6-TGN y 6-MMPR (bastante más bajos de 230 y de 5 700 respectivamente), lo que significaba falta de adherencia al medicamento; y 5 con valores normales de 6-TGN y 6-MMPR). También evaluaron la relación 6-MMPR/6TGN, en la que una proporción menor de 3/1 sugiere deficiencia de TMPT, con resultados normales entre 5-25/1 en 3 de los grupos y valor alto para el grupo con TMPT predominante, en el orden de 30-100/1 (25).

En general, se puede establecer la conveniencia de la determinación de TPMT y de los metabolitos tiopurínicos, ya que ello permite identificar a aquellos pacientes que no cumplen con su tratamiento o explicar las fallas terapéuticas, a la vez que permite escalar dosis para maximizar la eficacia del medicamento,

ya que no siempre las dosis estándar iniciales son efectivas, con lo que se pueden escalar dosis para maximizar la eficacia del mismo, evitar efectos no deseables y mejorar los resultados del tratamiento.

Otro ejemplo de la farmacogenómica está en relación con el tratamiento de la hepatitis crónica a virus C. Se conoce que a nivel mundial aproximadamente existen unos 130 a 210 millones de personas infectadas con el virus (28,29).

En Venezuela se ha estimado que un 0,9 % de la población es seropositiva, con una cifra un poco más alta, de 1,3 %, reportada en un estudio multicéntrico que abarcó 13 788 trabajadores en el área de la salud (30).

Este virus tiene 6 genotipos (1 a 6) con dos subtipos para el 1 (1^a y 1b), que es el más común (31). En Venezuela alrededor del 70 % de los infectados tienen este genotipo (30) y el estudio de su historia natural revela que solo un 15 % a 20 % de los infectados logra erradicar el virus, el cual sigue presente en forma de infección crónica en el resto, que quedan expuestos a un proceso de inflamación crónica con grados variables de fibrosis que pueden evolucionar a cirrosis hepática hasta en un 20 % de casos y a hepatocarcinoma con una frecuencia de 2 % a 5 % por año.

Antes de la reciente introducción de los antivirales de acción directa como los análogos nucleósidos telaprevir y boceprevir, y más recientemente sofosbuvir entre otros, el estándar de tratamiento para la infección crónica por virus C se basaba en la administración semanal de interferón pegilado por vía subcutánea 1 vez a la semana en sus variantes alfa 2-a y alfa 2-b y de ribavirina por vía oral, con una respuesta viral sostenida a los 6 meses de finalizado el tratamiento (indicativa de curación en más del 90 % de casos tratados) en niveles por debajo de 50 % para el genotipo 1 y de hasta 70 %-80 % para los genotipos 2 y 3 (32,33).

Parte de esta variabilidad de la respuesta tiene que ver con la interleucina-28, una citocina que existe en 2 isoformas, IL-28 A e IL-28 B, y que tiene un rol importante en la defensa inmune contra virus, con la inducción de un estado antiviral, y forma parte del grupo genérico de la IL-10 (34).

Esta citocina está localizada genéticamente en el cromosoma 19, cerca del gen IL-29.

Un polimorfismo de un solo nucleótido cerca del gen IL-28B predice la respuesta al tratamiento de la hepatitis C con IFN- Peg y RBV. Fue identificada en

un estudio genómico de amplia asociación y constituye un ejemplo clínicamente relevante del impacto de este tipo de estudios (35).

La respuesta inmunitaria a esta citosina es mucho más fuerte para las copias CC (+++++) que para las copias CT (++++) y bastante menor para los alelos TT (+). Las probabilidades de poseer el genotipo CC son de 23 % a 55 % para las personas de origen africano, de 53 % a 56 % para las de ascendencia europea, siendo mayores para la fracción sudasiática, en 65 % a 98 % y mayor aún para los provenientes del oriente asiático, en 90 % a 100 %.

Las tasas de respuesta viral sostenida (curación) para la población americana europea son de un 80 % para el genotipo CC, de un 40 % para el CT y de un 30 % para el TT; para la hispanoamericana con genotipo CC está por encima del 75 %, un poco mayor de 40 % para el genotipo CT y alrededor de 20 % para el genotipo CC, mientras que para los afroamericanos es de un 50 % para el CC, y menos de 20 % para el CT y el TT, lo que indica la variabilidad de la respuesta al tratamiento con los diferentes polimorfismos de la IL28B y la utilidad de su determinación clínica para fines pronósticos de respuesta al tratamiento (36).

Un ejemplo adicional es el del irinotecan (ITC, Camptosar), agente quimioterápico para uso con 5-fluoracilo (5FU) asociado a leucovorina como tratamiento de primera línea para el cáncer metastásico de colon y recto, o como un agente de segunda línea en casos refractarios a 5-FU. El irinotecan forma un metabolito activo, el SN-38, que es eliminado mediante glucuronización hepática por la enzima UDP-glucuroniltransferasa.

Los pacientes homocigotos para el polimorfismo UGT1A1*28, presente en aproximadamente un 10 % de individuos de raza blanca, tienen un riesgo 5 veces mayor para toxicidad con ITC que aquellos que tienen 1 o 2 alelos normales. De allí que la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos de Norteamérica después de considerar la evidencia encontrada en varios estudios que reportaban la asociación entre el genotipo UGT1A1*/28*/28 y toxicidad por irinotecan (trastornos hematológicos y diarrea), recomendara que la información suministrada por el laboratorio productor del medicamento, *Pfizer Pharmaceuticals*, mencionara esta asociación y recomendara una dosis inicial menor de ITC.

Es de interés señalar que la prueba para determinar este polimorfismo, es la misma para hacer el diagnóstico molecular del síndrome de Gilbert.

Se puede mencionar que aparte de las pruebas diagnósticas para determinar polimorfismos de TPMT en el caso de las tiopurinas con el fin de evitar mielosupresión y de UGT1A1 para disminuir riesgos de neutropenia, existen otras como la determinación del polimorfismo CYP2D6 para tamoxifeno, codeína y oxicodona con el objeto de reducir fallas terapéuticas en el caso del tamoxifeno, disminución de la toxicidad gastrointestinal y mejor control del dolor en el caso de la codeína y de la oxicodona, así como el CYP2C9/VKORC1 para la warfarina, a fin de controlar mejor el INR (38).

La medicina personalizada tiene un rol importante en la oncología médica. Se sabe que la carcinogénesis, es decir, la progresiva transformación de una célula normal en una maligna, es un proceso en el que mutaciones genéticas o cambios epigenéticos activan oncogenes (genes que promueven la formación de cáncer cuando son activados por mutaciones) o inactivan genes supresores de tumor (genes que inhiben la formación de cáncer, función que se pierde si ambos alelos del gen son inactivados por mutaciones) o genes mutantes (mutaciones pequeñas, puntuales, inserciones, deleciones) o a gran escala (cambios cromosomales).

En cuanto a lo que al cáncer de colon y recto respecta, están involucrados varios de estos genes, tales con el APC (*adenomatous polyposis coli*) gen supresor, el BRAF (protooncogen B-raf) oncogen, KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogen analog*) oncogen, SMAD2, SMAD4 (*mother against decapentaplegic*) gen supresor, TGFBR2 (*transforming growth factor β*) gen supresor, TP53 (prolina 53 Kd) gen supresor y MLH (*MutL-homolog -MHL family - mismatch MMR*) gen mutante (39).

Las mutaciones genéticas a pequeña escala puntuales (cambio de un nucleótido por otro pueden ser silentes (a pesar del cambio se sigue codificando el mismo aminoácido), con cambio de sentido (*missense*, se codifica otro aminoácido), sin sentido (*nonsense*, cuando se crea un codón de paro) o mutación en sitio de empalme (*splice site*, cuando se crea o se elimina un sitio de empalme); o por inserciones o deleciones, con desplazamiento del marco de lectura (*frame shift reading frame*, con cambios en el marco de lectura de una proteína), en el marco (*in frame*, cuando se añade o alimanan uno o más aminoácidos), y de sitio de sección (*splice site*, cuando se elimina o crea un sitio de sección) (17,39).

En las mutaciones a gran escala puede haber duplicación o amplificación (ganancia de una o

más copias de una región cromosomal o de un cromosoma entero, con aumento en la dotación para genes únicos o múltiples), deleción (pérdida de una región cromosomal o de un cromosoma entero con disminución de dotación para genes únicos o múltiples), traslocación (intercambio entre cromosomas no homólogos, con creación de nuevos genes de fusión), inversión (se revierte la orientación de un segmento cromosomal, con expresión aberrante de genes en un nuevo contexto) y pérdida de heterogozidad (pérdida de un alelo por deleción o recombinación, con reducción de 2 a 1 alelo para uno o varios genes) (17,39).

Los cambios epigenéticos pueden ser por adición (metilación) o remoción de grupos CH₃ al ADN, con el efecto de silenciar o activar genes, o por modificación de histonas por acetilación, metilación, fosforilación, etc. con el objeto de silenciar o activar genes (39).

La secuencia adenoma carcinoma en la mayoría de los cánceres de colon y recto con evolución desde un epitelio normal a cáncer pasa por la formación de adenomas tubulares a tubulovelloso y a vellosos, con grados de displasia leve a moderada y severa hasta llegar a carcinoma, con participación de genes APC, K-RAS, SMAD2, SMAD4 y TP-53 con inestabilidad cromosómica y pérdida de heterogozidad (39).

Una vía alterna de carcinogénesis intestinal, presente en un 10 %- 15 % del cáncer de colon y recto, es la secuencia adenoma aserrado-carcinoma (40) con participación del gen BRAF, pérdida de función de genes reparadores de ADN (*mismatch repair genes*), causada por hipermetilación del gen promotor MHI e inestabilidad microsateletal con hipermetilación de islas CpG (las islas CpG son regiones de ADN donde existe una gran concentración de pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos, con la «p» en CpG que señala que están enlazados por un grupo fosfato). Al contrario de sitios de CpG ubicados en la región codificante de un gen, en la mayoría de los casos, la citosina en las islas CpG están desmetilados si los genes están expresándose. Esta observación conlleva a la especulación de que la mutación de los sitios CpG en los promotores de los genes puede inhibir la expresión de un gen (39).

Se ha observado que 30 % - 40 % de los casos de cáncer de colon y recto (CCR) presentan mutaciones K-RAS, que predicen la falta de respuesta a anticuerpos anti EGFR (cetuximab, panitumumab) (41,42) por lo que su uso se restringe a pacientes sin esta mutación, lo que ha llevado a la determinación rutinaria del status KRAS en el tratamiento del CCR metastásico.

Por otra parte, se sabe que los CCR con una mutación BRAF y genes silvestres (normales) KRAS no tienen una respuesta tan favorable como aquellos tumores que tienen los genes BRAF y KRAS no mutantes.

Asimismo, la ingesta de aspirina después de una resección por un tumor CR se asocia con una importante mejoría en la supervivencia en pacientes cuyos tumores tienen copias mutantes del gen fosfatidilinositol 3 quinasa, que se encuentra en 15 % a 20 % de los CCR (*PI3KCA*) (43).

Actualmente se investigan asociaciones de cambios genéticos y epigenéticos, en búsqueda de firmas genéticas (*gen signatures*) que permitan predecir pronósticos y respuestas a tratamientos. Por ejemplo, un estudio de pacientes operados de CCR estadio I/II fueron separados en dos grupos, de acuerdo a si presentaron recurrencia del tumor (31 pacientes, seguidos por un promedio de 32 meses) o si no tuvieron recurrencias (69 pacientes seguidos por un promedio de 112 meses). Se extrajo ADN de los tumores extirpados, y fueron evaluados para expresión total del genoma mediante análisis por microchips (*microarrays*).

El análisis estadístico encontró en 43 148 sondas de ADN 53 genes expresados diferencialmente, de ellos 36 con 80 % de asociación estadística para recurrencias (ROC: *-reviewer operating characteristic curve-0,803*) (44). Según señala esa comunicación, ese tipo de información, que puede ser obtenida de una biopsia de tejido, puede identificar pacientes con un comportamiento tumoral más o menos agresivo y ayudar a tomar decisiones terapéuticas como tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes de acuerdo a su firma genética.

PROBLEMAS QUE ENFRENTA LA MEDICINA PERSONALIZADA. La medicina personalizada presenta diversos problemas, entre ellos de conocimiento y difusión, inclusive la resistencia al cambio inherente a la aparición de nueva tecnología que no se conoce bien, problemas logísticos que permitan su aplicación generalizada, reservada por ahora a países de alto desarrollo tecnológico con centros muy especializados, su alto costo, aceptación por los seguros e inclusive aspectos éticos que se derivan de su aplicación y de la información que sobre el destino de una enfermedad que presente un paciente se pueda tener.

Se ha estimado que la medicina personalizada se aplicará en los próximos años en áreas terapéuticas

(cáncer principalmente), y en ciertos tratamientos (medicamentos más eficaces y seguros en función de perfiles genéticos, aunque su implantación en el sistema sanitario será reducida y limitada sobre todo en el sector privado, y solo para ciertas enfermedades en el sector público, de manera que lamentablemente estará al alcance sobre todo de personas con suficientes recursos económicos, y aplicable en países de alto desarrollo tecnológico como Estados Unidos de Norteamérica, aunque en los años venideros podrá aplicarse a mayor número de enfermedades como diabetes, trastornos cardiovasculares, neurológicos, psiquiátricos, hepáticos y gastrointestinales, con mayor implantación tanto en el sector privado como en el público, aunque sin abarcar a todos los centros de salud, siendo asequible para mayor número de personas, especialmente de mayor edad y con patologías específicas, y se extenderá a otras áreas geográficas como el Reino Unido, Europa continental y algún otro país con desarrollo tecnológico como Japón (5).

Sin embargo, ante tanta tecnología e información, habría que preguntarse ¿A donde va la medicina? ¿Qué va a pasar con la medicina tal y como la ejercemos ahora? ¿Va a pasar de moda? Ciertamente, la medicina que practicamos ahora no es la de 50 años atrás...

Pero, habría que preguntarse si está pasado de moda... tal y como lo hizo un veterano clínico (45):

- ¿Tomarse todo el tiempo necesario para obtener una buena historia médica y hacer un examen físico adecuado?
- ¿No indicar estudios sofisticados y costosos cuando se puede obtener la información buscada con procedimientos más sencillos y baratos?
- ¿Indicar exámenes para sustanciar y no para generar impresiones de diagnóstico diferencial?
- ¿Tratar personas y NO números?
- ¿Reconocer que a veces no hacer nada es mejor que hacer muchas cosas?
- ¿Conocer las limitaciones y no temer decir "NO SÉ"?
- ¿Usar los conocimientos y poner mente y corazón para tratar a pacientes y no apoyarse sino sobre bases de conocimiento sólidas y en criterios médicos basados en la evidencia?

Ciertamente, algunas cosas como el buen ejercicio de la medicina clínica no pasan de moda y se mantienen en el tiempo.

CONCLUSIÓN. Para finalizar, habría que decir que:

- La relación médico paciente sigue siendo muy personal.
- Se debe basar en el concepto del paciente como un ente bio-psico-social con quien interactúa el médico.
- Avances en la medicina del siglo XXI han determinado una forma de ejercer la misma con base en aspectos de tipo genético, inmunológicos, farmacogenómicos, socioeconómicos y antropológicos: la medicina personalizada.
- Se trata de una medicina muy científica y precisa, pero que será muy difícil de imponer ante el costo de la misma y la inherente resistencia al cambio del ser humano.
- La medicina personalizada no sustituye la buena orientación clínica, la complementa.

En conclusión y para finalizar, habría que citar de nuevo a Ortega y Gasset y señalar que “YO SOY YO Y MI CIRCUNSTANCIA” y añadir que... “PERO CON MIS POLIMORFISMOS”.

REFERENCIAS

1. Ortega y Gasset J. *Meditaciones del Quijote*. Alianza Editorial, Madrid 2005.
2. Wise TN. The physician-patient relationship. En: Wiener JM, et al. *Behavioral Science*. 2ª edición. Pensilvania: Ed. Williams & Wilkins; 1990:193-198.
3. Gil Yépez C. Introducción a la medicina antropológica, pg. 187-200. Universidad Central de Venezuela. Organización de Bienestar estudiantil. Imprenta Universitaria. Caracas 1974.
4. Bardes CL. Defining “Patient Centered Medicine”. *N Engl J Med*. 2012;366:782-783.
5. Grisolia S, García Cogorro J, Bingham A, García Ribas I, Ee Chee R, Kawai J, et al. *Medicina personalizada. La salud a la carta*. Fundación de la Innovación. Bankinter, Future Trends Forum 2005.
6. Andreu AL. *Medicina personalizada: una nueva forma de entender la medicina*. Cedim CAT. Centre d’Estudis Lluís Domènech i Montaner. *Domenecciana* 2014;(2):1-17.
7. Hood L, Auffray C. Participatory medicine: A driving force for revolutionizing healthcare. *Genome Med*. 2013;5(812):110.
8. Auffray C, Hood L. Editorial: Systems biology and personalized medicine- the future is now. *Biotechnol J*. 2012;7(8):938-939.
9. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*. 2012;366:489-491.
10. Mullis KB, Faloona F, Scharf S, Saiki RK, Horn T, Erlich HA, et al. Specific enzymatic amplification in vitro: The Polymerase Chain Reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1986;51(1):263-273.
11. Abrahams E, Ginsburg GS, Silver M. The personalized medicine coalition: Goals and strategies. *Am J Pharmacogenomics*. 2005;5(6):345-355.
12. Grover M, Farrugia G. What is personalized medicina? *AGA perspectives*. 2014;9(6):8-9.
13. Bengoechea JA. Infection Systems biology: From reactive to proactive (P4) medicine. *Int Microbiol*. 2012;15(82):55-60.
14. Sobradillo P, Pozo F, Agustí A. P4 medicine: The future around the corner. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(81):35-40. Doi 10.1016/j.jobt.2012.02.006. Epub 2012 Mar 17.
15. Mendel G. Experiments in plant hybridization (1865). Leído el 8 de febrero y el 8 de marzo de 1865, reuniones de la Sociedad de Historia Natural Brünn (Original en alemán: Mendel, Gregor. 1866. Versuche Ueber Pflanzenhybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd IV für das Jahr 1865, Abhandlungenm 3-47).
16. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171:737-738.
17. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Medical genetics*. 2ª edición. Mosby Inc. St. Louis Missouri; 2000.
18. Milla PJ. Cystic fibrosis. Present and future. *Digestion*. 1998;59:579-588.
19. Thompson JS, Thompson MW. *Genética médica*. 3ª edición. Barcelona: Salvat Editores, S.A.; 1985:60-65.
20. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Weideman PC, Mc Lachian SA, Michael L, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2013;32(25):3091-3099.
21. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer res Treat*. 2007;101:113-121.
22. Lee JW, Aminkeng F, Bhavsar AP, Shav K,

- Carleton BC, Hayden MR, et al. The emerging era of pharmacogenomics: Current successes, future potential, and challenges. *Clin Genet*. 2014;Mar 29. doi: 10.1111/cge. 12392 (Epub ahead of print).
23. Caudle KE, Kelin TE, Hoffman JM, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab*. 15(2):209-217.
 24. Dubinsky M. Maximizing thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: The role of TMPT analysis and metabolic monitoring as predictors of safety and efficacy. *Clinical Perspectives in Gastroenterology*; 2002:343-346.
 25. Seidman EG. Clinical use and practical application of TMPT enzyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD. *Reviews in gastroenterological disorders*. 2003;3(Suppl 1):1-9.
 26. Sculley DG, Lawson PA, Emmerson BT, Gordon RB. A review of the molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. *Hum Genet*. 1992;90(83):195-207.
 27. Dassopoulos T. Pharmacogenomics of IBD therapies. *Gastroenterology and hepatology*. 2007;3(85):338-339.
 28. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29:74-81.
 29. Shepard CW, Finelli I, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:558-567.
 30. Leon R, Gamboa A, Poleo R, Solis F, García-Moreno R, Granados J, et al. Seroprevalencia de anticuerpos antiviral de hepatitis C en trabajadores de la salud y empleados de instituciones sanitarias en Venezuela. Informe preliminar. *GEN 200*; 57 (Nº especial): E12-E17. Trabajo multicéntrico.
 31. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345(81):41-51.
 32. Fried MW, Shifman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonzales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-982.
 33. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-965.
 34. Kempuraj D, Donelan J, Frydas S, Lezzit T, Conti F, Boucher W, et al. Interleukin-28 and 29 (IL-28 and IL-29): New cytokines with anti-viral activities. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2004;17(2):103-106.
 35. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. *Nature*. 2009;461:399-401.
 36. Stättermayer AF, Stauber R, Hofer H, Rutter K, Beinhard S, Scherzer TM, et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:344-350.
 37. Innocenti F, Undevia SD, Iyer I, Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*. 2004;22:1382-1388.
 38. Aithai GP, Day CP, Kesteven P, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*. 1999;353(9154):717-719.
 39. Christie M, Sieber O. Pathways of carcinogenesis. En: Young A, Hobbs R, Kerr D, editores. *ABC of colorectal cancer*. 2ª edición. Blackwell: Blackwell Publishing Ltd; 2011.p.8-12.
 40. Poleo JR. Pólipos diminutos. ¿Qué hacer con ellos? *GEN 2012*;66(1):15-19.
 41. Karapetis CS, Khambata Ford S, Jonker JD, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbut NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1757-1765.
 42. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burker R, Barugel M, et al. Panitumumab + FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1023-1034.
 43. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamarichi M, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal survival. *N Engl J Med*. 2012;367:1596-1606.
 44. Kalady MF, DeJulius K, Church JM, Lavery IC, Fazio VW, Ishwaran H, et al. Gene signature is associated with early stage rectal cancer recurrence. *J Am Coll Surg*. 2010;211(2):187-195.
 45. Fred Herbert L. Old-Fashioned Doctors. Editorial. *Hospital Practice*, December 15, 1998. (Ver "Guide to the Herbert Fred, MD papers: 1890-2013") He is known for his contribution to medical education. *Hospital Practice* (1995)ISSN2154-8331.