



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
QUÍMICA FARMACÉUTICA

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIADA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA**

TÍTULO: Efectos de polimorfismos en genes CYP2D6 y CYP19A1 en el tratamiento de cáncer de mama, y de genes MTHFR y TPMT sobre el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, UNAN- Managua

Autores: Bra. Gudiel Miranda Eydi del Rosario

Bra. Poveda Herrera Mauren Dayana

Tutor: Msc. Sara Negaresh

Managua, julio, 2022

Dedicatoria

A Dios, por guiarnos con amor por el camino de la sabiduría, dándonos la fuerza, perseverancia, iluminándonos cada día de su gracia, otorgándonos amorosamente su misericordia, y por permitirnos alcanzar este gran logro. Para el Dios de las alturas sea toda la gloria y la honra.

A nuestros padres, que día a día mostraron su apoyo en cada etapa de este proceso de preparación académica, a ellos quienes han estado en cada paso que hemos dado y han luchado incansablemente para dejarnos las armas necesarias para luchar en lo que queda de nuestro caminar profesional y personal. De ustedes son nuestros logros.

*"Honra a tu padre y a tu madre,
para que se prolonguen tus días sobre la tierra
que Yahveh, tu Dios, te va a dar." Éxodo 20, 12*

A nuestras familias, porque es ahí donde empezó todo, en especial a todos aquellos que estuvieron presentes durante este largo recorrido, han sido de especial motivación y aporte invaluable que seguramente hemos de llevar toda la vida.

A los que ya no están, aquellos que amamos pero que se adelantaron en el camino de la vida, aquellos que Dios ha decidido llevarse antes de vernos culminar esta gran etapa, pero que por poco o mucho tiempo nos acompañaron, es a ellos a quienes también dedicamos con mucho amor este pequeño gran paso. En nuestros corazones ustedes siempre están presentes.

A los maestros/as, que dedicaron su tiempo, empatía y sabiduría para transmitirnos sus conocimientos que nos forjaron dentro de la institución y ahora han de servir como guía para ser profesionales de nivel.

Gudiel & Poveda.

Agradecimiento

Agradecemos a Dios desde lo más profundo de nuestro ser, por habernos acompañado a lo largo de nuestros estudios universitarios, por ser siempre la luz y el guía en el camino, y darnos la fortaleza que necesitábamos en momentos de debilidad y por brindarnos una vida llena de experiencia y felicidad.

A nuestros padres, por ser un pilar en el camino, por ser el mayor apoyo en todo momento y por haber brindado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de toda nuestra vida; sobre todo, por ser excelente ejemplo de vida a seguir.

Maestra, MSc. Sara Negaresh, infinitas gracias por la dedicación y esmero en este proceso de enseñanza. Nos ha inspirado pasión por la ciencia y la investigación.

Docentes de la carrera Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias e Ingeniería de esta alma máter, UNAN-Managua. Vuestro conocimiento, apoyo y entrega han sido fundamentales en este camino de formación profesional.

Gudiel & Poveda.



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

OPINIÓN DEL TUTOR

Managua, 9 de junio del 2022

Por la presente, se extiende de manera formal la aceptación del trabajo de Seminario de Graduación titulado: **“Prevalencia de polimorfismos en los genes CYP2D6 y CYP19A1 en el tratamiento de cáncer de mama, y de los genes MTHFR y TPMT sobre el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, UNAN- Managua”**, se aprueba la investigación para la pre-defensa ante el tribunal que a tal efecto se constituya.

Las autoras de dicho trabajo Bra. Gudiel Miranda Eydi del Rosario y Bra. Poveda Herrera Mauren Dayana han demostrado ser responsables y competentes con respecto a las actividades que se le ha asignado durante el desarrollo de dicha investigación.

El seminario de graduación en mención, reúne todos los requisitos de un trabajo propio de esta índole, por su rigurosidad, alcance teórico y desarrollo metodológico y científico, representando un importante aporte en el campo de las investigaciones en salud.



MSc. **Madiso Negarsh**
Docente
Departamento de Química

¡A la libertad por la Universidad!

Rotonda Universitaria Rigoberto López Pérez 150 m al este /pabellón 46
Cod. Postal 663-Managua, Nicaragua/ Telf.: 22786765/Ext.5145/www.unan.edu.ni/madizu76@yahoo.com

Resumen

Datos actualizados de la Organización Mundial de la Salud (OMS), presentan que el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo: en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones, a nivel mundial. En Nicaragua, según cifras del Ministerio de Salud (MINSAL), se diagnosticaron aproximadamente 3,606 casos de pacientes con cáncer incluyendo los casos de defunción por cáncer de mama, leucemia linfoblástica y leucemia mieloblástica.

Los estudios de farmacogenética en pacientes con cáncer tienen como fin, generar información que permita establecer un seguimiento terapéutico personalizado, según las características clínicas de cada individuo. Los polimorfismos de los genes implicados en la respuesta a los fármacos pueden interferir en la vía metabólica alterando la seguridad y eficacia del tratamiento. Los principales genes implicados en la farmacogenética del tratamiento de cáncer son CYP2D6 y CYP19A1 en pacientes con cáncer de mama, y MTHFR, TPMT con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda.

Se realizó un estudio documental, en el cual se identificaron los continentes con más publicaciones que son Europa (36%), América (31 %), Asia (30%) y Oceanía (3%). En cuanto a la distribución de publicaciones por país, España, México, China y Brasil son los países con mayor número de publicaciones. El 72.2% de las publicaciones se hicieron en el idioma inglés y el 27.8% en el idioma español.

La prevalencia de los polimorfismos en los genes presentados en este estudio tiende a ser mucho más frecuente en la población europea, seguido por poblaciones de ascendencia árabes. En Latinoamérica los estudios realizados hasta este momento no logran representar a toda la población en esta región.

Índice

Capítulo I. Aspectos generales

1.1 Introducción	1
1.2 Planteamiento del problema	2
1.3 Justificación	3
1.4 Objetivos	4
2.1 Antecedentes	5

Capítulo II. Marco referencial

2.2. Marco teórico	7
2.2.1. Cáncer	7
2.2.2. Cáncer de mama	7
2.2.3. Leucemia linfoblástica aguda	10
2.2.4. Leucemia mieloblástica aguda	12
2.2.5. Farmacogenética	15
2.2.6. Genes	17
2.2.6.1. Gen CYP2D6	17
2.2.6.2. Gen CYP19A1	20
2.2.6.3. MTHFR	22
2.2.6.4. TPMT	23

Capítulo III. Preguntas directrices

3.1. Preguntas directrices	27
----------------------------	----

Capítulo IV. Diseño metodológico

4.1. Descripción del ámbito de estudio	28
4.2. Tipo de estudio	28
4.3. Población y muestra	28

4.4. Variables -----	29
Operacionalización de las variables -----	30
4.5. Materiales y métodos-----	30
Materiales para recolectar la información -----	30
Materiales para procesar la información -----	31
Método-----	31
Capítulo V. Análisis y discusión de resultado	
5.1 Análisis y discusión de resultados -----	34
5.2 Discusiones de resultado -----	39
Capítulo VI. Conclusiones	
6.1 Conclusiones -----	43
Referencia bibliográfica-----	44

Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AML: Leucemia mieloide aguda.

CYP2D6: Citocromo P450 Familia 2 Subfamilia D Miembro 6.

CYP450: Citocromo P450.

ER-positivos: Receptores de estrógenos positivos.

EMR: registros médicos electrónicos.

FLT3: gen. (Receptor relacionado con Fms tirosina quinasa 3).

Gly: glicina.

GCO: Global Cancer Observatory (Observatorio global del cáncer).

INH: isoniacida.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

MI: Metabolizadores Intermedio.

MINSA: Ministerio de Salud.

ML: Metabolizadores Lento.

MN: Metabolizadores Normales.

MU: Metabolizadores Ultrarrápidos.

MTX: Metotrexato.

MTHFR: Methylenetetrahydrofolate reductase (metilentetrahidrofolato reductasa).

PR-positivos: Receptores de progesterona positivo.

PCR-ARMS: Polymerase Chain Reaction-The amplification-refractory mutation system (Reacción en cadena de la polimerasa-sistema de mutación refractario a la amplificación).

RC: respuesta completa

SNC: sistema nervioso central

SNP/SNPs: Single nucleotide polymorfism (polimorfismo de nucleótido sencillo).

TPMT Thiopurine S-methyltransferase (tiopurina metiltransferasa)

OMS: Organización Mundial de la Salud

VNTR: variable number of tandem repeats (número variable de repeticiones en tándem)

Capítulo I: Aspectos generales

1.1 Introducción

Desde 1953, se han reportado un gran número de enzimas sujetas a polimorfismos genéticos, las cuales muestran una gran variabilidad interindividual en sus niveles de expresión. Esta variabilidad puede ser determinada por alelos variantes o nulos que resultan de mutaciones en genes que codifican para estas enzimas.

Existe una rama de la ciencia dedicada a estudiar los polimorfismos genéticos y su prevalencia en el metabolismo de fármacos, dicha rama es denominada como farmacogenética. En el caso específico de la fármaco-oncología, se puede decir que ha avanzado en los últimos años, contribuyendo así a este campo de la investigación, identificando varios polimorfismos genéticos asociados a la respuesta de los tratamientos anticancerígenos.

A través de estudios, se destaca la presencia de polimorfismo en genes que codifican enzimas responsables del metabolismo de fármacos, es así que la variación inter-individual en la respuesta a un fármaco antineoplásico puede deberse a factores farmacocinéticos y/o farmacodinámicos, relacionados con otros factores genético-metabólicos, que se traducen en variantes polimórficas de las enzimas encargadas de la biotransformación de estos fármacos, clasificando así la eficacia de un tratamiento en un individuo en particular.

En el presente documento se plantea un análisis documental sobre las variantes genéticas reportadas en la literatura científica, donde se estima los efectos de los polimorfismos en genes específicos tales como: gen CYP2D6 y gen CYP19A1 en el tratamiento de cáncer de mama, y de genes MTHFR y TPMT para el tratamiento leucemia linfoblástica aguda y mieloblástica aguda.

1.2 Planteamiento del problema

La farmacogenética, a través de los años ha tratado de dar solución a los problemas con relación al modo en que los genes de una persona afectan la manera en que responde a los medicamentos. Destacando que la farmacogenética se utiliza como herramienta para la elección del fármaco y la dosis terapéutica necesaria.

Lamentablemente dichos estudios son pocos, y de mayor interés en países desarrollados, los escasos de estudios relacionados al tema llevan a decisiones erróneas al momento de tratar una enfermedad, en este caso en concreto un cáncer de mama o leucemia ya sea mieloblástica o linfoblástica.

Es de suma importancia que haya nueva técnica a la hora de diagnosticar si un paciente presenta una variante genética que le impida metabolizar el fármaco prescrito por su médico, al igual de importante que los centros de investigaciones investigación nicaragüense comiencen a dar nuevas oportunidades al estudio investigativo de la terapia individualizada para obtener mejores resultados a la hora de aplicar un tratamiento oncológico.

Cabe destacar que, al momento de diagnosticar un tipo de cáncer, relacionan la poca efectividad de un fármaco anticancerígeno a factores, tales como: peso, edad, factores económicos, factores ambientales etc...pero dentro de estos factores, ¿Dónde quedan los polimorfismos genéticos que afecten las vías metabólicas de un fármaco? Hasta el momento, no hay un compromiso al avance de terapia individualizada, referida a factores genéticos.

En cuanto a lo mencionado anteriormente, se plantea lo siguiente:

¿Cuáles son los efectos de los polimorfismos de genes CYP2D6 y CYP19A1 en el tratamiento de cáncer de mama, y de genes MTHFR y TPMT en el tratamiento leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda?

1.3 Justificación

Existen dos elementos principales que nos ha llevado a la elección del tema de este documento, los cuales son:

1. El cáncer de mamá, leucemia linfoblástica y mieloblástica representa un alto número de muertes a nivel mundial. En Nicaragua, el ministerio de salud (MINSAL) reporta para el año 2020 las siguientes cifras:
 - 239 casos de defunción a causa de tumor maligno de mama
 - 102 casos de defunción por leucemia linfoblástica
 - 43 casos de defunción por leucemia mieloblástica
 - 23 muertes a causa de leucemia linfoblástica en menores de 15 años
 - 5 muertes a causa de leucemia mieloblástica en menores de 15 años
2. Mucho se plantea sobre efectos adversos en cuanto a tratamientos oncológicos, pero poco se habla acerca de la efectividad interindividual que tiene un paciente con respecto a un fármaco, mucho menos se plantea la idea de la presencia de un polimorfismo genético que pueda alterar la efectividad, cabe destacar que a nivel nacional no existen estudios dirigidos en dicha materia.

Es por estas dos razones que se ha propuesto realizar un análisis documental referente al tema, con el objetivo de generar conocimiento a los efectos de los genes CYP2D6, CYP19A1, MTHFR y TPMT, en los tipos de cáncer seleccionados para el presente documento, dicho documento está apoyado en la bibliografía científica existente hasta el momento, siendo así una recopilación y análisis de datos.

Se espera abrir puertas a estudios a nivel nacional comprometidos en el avance de la fármaco-oncología, especialmente cuando se ve afectada por factores genéticos.

1.4 Objetivos

Objetivo general

Realizar un análisis documental de los efectos de los polimorfismos en genes CYP2D6 y CYP19A1 en el tratamiento de cáncer de mama, y de genes MTHFR y TPMT sobre el tratamiento leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda.

Objetivos específicos

1. Describir las características generales de los genes CYP2D6, CY19A1, MTHFR y TPMT
2. Indicar los efectos de los polimorfismos en genes CYP2D6, CY19A1, MTHFR y TPMT según estudios anteriores
3. Identificar la farmacogenética de los tratamientos oncológicos según las alteraciones genéticas en CYP2D6, CY19A1, MTHFR y TPMT, definidos en los estudios seleccionados

Capítulo II: Marco referencial

2.1 Antecedentes

Antecedentes nacionales

No se encontró ningún tipo de resultado a nivel nacional, vinculado con el tema “Prevalencia de los polimorfismos en los genes CYP2D6 y CYP19A1 en el tratamiento de cáncer de mama, y de los genes MTHFR y TPMT sobre el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda.

Antecedentes internacionales

Helsby Nuala (2018) realizó un estudio documental, con el objetivo de estudiar las variantes farmacogenéticas en poblaciones que residen en Oceanía centradas principalmente en CYP2C19 y CYP2D6 en el cual los resultados obtenidos muestran, que pueblos de ascendencia polinesia y melanesia poseían alelos no funcionales CYP2D6

Rojas et al. (2018) planteo como objetivo estudiar la prevalencia de los polimorfismos TPMT*2, TPMT*3B, TPMT*3C y MTHFR C677T en una población de San Luis Potosí. Realizando un estudio de carácter experimental con una muestra de 153 personas. Entre los individuos sometidos a estudio se constató la presencia del polimorfismo MTHFR (677 C>T), puesto que el alelo se presentó en un 72.5%. Las frecuencias genotípicas fueron del 24.8% para el homocigoto del alelo T y 47.7% para los heterocigotos (CT). Así mismo la población en estudio mostró la siguiente distribución alélica de los polimorfismos del gen TPMT: *2 con 0.98%, *3B con 3.3% y *3C (719 A>G) con 4.25%.

Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (2019), tomó como muestra a 493 mujeres con cáncer de mama de la ciudad de Madrid, dichas mujeres recibían tratamiento con tamoxifeno, donde se constató la presencia de cada uno de los polimorfismos CYP2D6*3, *4, *5, *6, *9, *10 y *41 en la población de referencia, y se calculó sus frecuencias alélicas. Un total de 6.768 reacciones de PCR-ARMS confirmaron la presencia mayoritaria del gen nativo CYP2D6*1 con una frecuencia alélica del 77.6%, seguido del genotipo CYP2D6*4 con un 13.7%. Los genotipos CYP2D6*9, *41, *10 y *3 se presentaron frecuencias alélicas del 3.19%, 2.60%, 1.54% y 0.83%, respectivamente.

Shen y colaboradores (2021), en un análisis descriptivo, experimental y analítico que realizaron, con el objetivo de determinar la relación entre el polimorfismo genético MTHFR y la eliminación y toxicidad del metotrexato (MTX), tomaron como muestra 145 pacientes y los resultados indicaron, que los polimorfismos de MTHFR no fueron buenos predictores de toxicidades relacionadas con metotrexato, los pacientes con el genotipo MTHFR C677T TT podían tolerar una dosis de metotrexato significativamente mayor que aquellos con el genotipo CC/CT, los pacientes con genotipos C677T TT tendrían un mayor riesgo de hipopotasemia, aquellos con el genotipo A1298C AA tenían un riesgo de hepatotoxicidad.

2.2. Marco teórico

2.2.1. Cáncer

El cáncer, es una enfermedad por la que algunas células del cuerpo se multiplican sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo. Es posible que el cáncer comience en cualquier parte del cuerpo humano, formado por billones de células. En condiciones normales, las células humanas se forman y se multiplican (mediante un proceso que se llama división celular) para formar células nuevas a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células envejecen o se dañan, mueren y las células nuevas las reemplazan (NIH, 2021).

A veces, el proceso no sigue este orden y las células anormales o células dañadas se forman y se multiplican cuando no deberían. Estas células tal vez formen tumores, que son bultos de tejido. Los tumores son cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos). Los tumores cancerosos se diseminan (o invaden) los tejidos cercanos. También podrían viajar más lejos a otras partes del cuerpo y formar tumores, un proceso que se llama metástasis (NIH, 2021).

Los tumores cancerosos también se llaman tumores malignos. Hay muchos tipos de cáncer que forman tumores sólidos. Pero los cánceres de la sangre, como la leucemia, en general no forman tumores sólidos. Los tumores benignos no se diseminan a los tejidos cercanos. Cuando se extirpan los tumores benignos, no suelen volver, mientras que los tumores cancerosos a veces vuelven. Pero los tumores benignos a veces son bastante grandes. Algunos podrían causar síntomas graves o poner en peligro la vida de la persona, como los tumores benignos en el cerebro o el encéfalo.

2.2.2. Cáncer de mama

El cáncer es claramente una enfermedad genética (Workman, 2003). La neoplasia es causada por la mutación, amplificación, delección o expresión anormal de genes clave que representan factores críticos en la regulación del destino celular. Las anomalías genéticas que inducen el cáncer pueden heredarse o producirse en las células somáticas por agresiones cancerígenas.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres, con más de 1,2 millones de casos diagnosticados cada año en el mundo. Este cáncer produce unas 500.000 muertes anuales en todo el mundo, siendo la primera o segunda causa de muerte por cáncer en mujeres dependiendo de los países (está por detrás del carcinoma de pulmón en muchos países desarrollados) (Ferlay et al., 2007). Globalmente, el cáncer de mama es el tumor más frecuente entre las mujeres de todo el mundo, (22,7% del total de cánceres femeninos) según datos de la Organización Mundial de la Salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el cáncer de mama es una problemática de suma importancia en los países desarrollados y de forma creciente en los países subdesarrollados, pues esta enfermedad representa la primera causa de muerte por cáncer. En Nicaragua el cáncer de mama es el primer tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, con una proporción de 12,7% en relación a todos los tipos de cáncer (1013 casos nuevos cada año), con una mortalidad asociada del 8% (GCO, 2020).

- **Opciones de tratamiento**

Existen varios métodos mediante los cuales es posible tratar el cáncer de mama: cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal y terapia biológica, pero será un equipo multidisciplinar, compuesto por oncólogos, cirujanos, expertos en patología mamaria (senólogos), ginecólogos y radioterapeutas, el que decida el tratamiento más adecuado en cada caso concreto, dependiendo del estadio, las características del tumor, el estado de salud de la paciente, etc.

Cirugía: es un tipo de tratamiento quirúrgico, consiste en la extirpación del tejido canceroso, con los márgenes necesarios, pero dependiendo del grado de afectación y de la valoración del equipo multidisciplinar, la intervención quirúrgica varía:

Tumorectomía: tratamiento de tipo conservador que consiste en la extracción del tumor, con un margen suficiente de tejido sano; o bien segmentectomía, que es la extirpación de un segmento más amplio de la glándula. Este tratamiento siempre se complementa con el vaciamiento axilar y la radioterapia, y sólo se hace cuando las características de la extirpación permitan conservar un seno de volumen y forma adecuados, y se den unas condiciones que aseguren la curación al máximo.

Actualmente, está muy generalizada la práctica conocida como biopsia selectiva del ganglio centinela que consiste en la extracción de un solo ganglio, específicamente seleccionado, que se utiliza para realizar el análisis y seguimiento de los tejidos afectados. Si no hay indicios de células cancerígenas, no es necesaria la extirpación del resto de los ganglios de la axila.

Radioterapia: la radioterapia es el uso de radiación de alta energía para dañar el ADN de las células cancerosas y destruir su capacidad para dividirse y crecer. Se puede administrar utilizando máquinas llamadas aceleradores lineales, o mediante fuentes radioactivas que se colocan en el interior del paciente en forma temporaria o permanente. Se podría utilizar la radioterapia para curar el cáncer, para aliviar el dolor en un paciente con cáncer, o para aliviar otros síntomas.

Quimioterapia: la quimioterapia es una técnica que utiliza varios medicamentos en forma secuencial. Cada una de estas secuencias se conoce como ciclo de tratamiento. El tratamiento consiste en la administración de medicamentos, generalmente por vía intravenosa, con la intención de eliminar (complementando a los tratamientos locales de cirugía y radioterapia) las células cancerosas que pueda haber por todo el cuerpo. En la actualidad, hay tratamientos de quimioterapia que pueden ser administrados por vía oral.

Terapia hormonal: algunos tipos de cáncer de seno son afectados por hormonas, como estrógeno y progesterona. Las células del cáncer de seno tienen receptores (proteínas) que se adhieren al estrógeno y a la progesterona, lo que les ayuda a crecer. Los tratamientos que impiden que estas hormonas se adhieran a estos receptores se denomina terapia hormonal o endocrina.

La terapia hormonal puede alcanzar a las células cancerosas en casi cualquier parte del cuerpo y no sólo en el seno. Se recomienda para las mujeres con tumores que son receptores de hormonas positivos. Sin embargo, no ayuda a las mujeres cuyos tumores no tienen receptores hormonales.

Alrededor de dos de cada tres cánceres del seno son cánceres con receptores de hormonas positivos. Sus células tienen receptores (proteínas) para hormonas estrógeno (cánceres ER-positivos) y/o progesterona (cánceres PR-positivos), lo que ayuda a que las células cancerosas crezcan y se propaguen.

Existen varios tipos de terapia hormonal para el cáncer de seno. La mayoría de los tipos de terapia hormonal disminuye los niveles de estrógeno o evita que el estrógeno actúe en las células cancerosas del seno.

2.2.3. Leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, correspondiendo a 32-35% del total de cánceres, con una incidencia anual de 2,5 a 3 casos por cada 100, 000 niños menores de 15 años. Según cifras del Ministerio de Salud de Nicaragua, los casos de leucemia linfoblástica aguda corresponde a un número de 102 (56 hombres y 46 mujeres) afectadas por esta patología, de aquí hay que tomar en cuenta que 23 casos corresponden a menores de 15 años.

Normalmente, la médula ósea elabora células madre sanguíneas (células inmaduras) que se convierten, con el tiempo, en células sanguíneas maduras. Una célula madre sanguínea se puede convertir en una célula madre mielóide o en una célula madre linfóide.

La célula madre linfóide se convierte en otra célula llamada linfoblasto y luego en uno de tres tipos de linfocitos (glóbulos blancos):

- Linfocitos B que producen anticuerpos para ayudar a combatir las infecciones.
- Linfocitos T que ayudan a los linfocitos B a generar los anticuerpos que ayudan a combatir las infecciones.
- Linfocitos citolíticos naturales que atacan las células cancerosas o los virus.

Opciones de tratamiento

La quimioterapia es el principal tratamiento para la Leucemia linfoblástica aguda. Habitualmente se administra una combinación de fármacos y el tratamiento se divide en tres fases:

Primera fase: Quimioterapia de inducción a la remisión.

En la inducción de remisión el objetivo es eliminar las células leucémicas y restablecer el estado clínico y hematológico normal para el paciente. Tiene una duración aproximada de cuatro semanas, se utilizan diferentes medicamentos de acuerdo al esquema de tratamiento. Sin embargo, generalmente se incluyen esteroides, vincristina, antraciclina y L-asparginasa. Con este tipo de esquema se logra la remisión completa en aproximadamente el 95% de los casos y se disminuye significativamente el riesgo de recaída.

Así, los pacientes que han logrado la remisión completa tienen además de la evidencia clínica, menos del 5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de enfermedad detectable a nivel extramedular. Si el paciente presenta mejoría clínica y más del 5% de linfoblastos en médula ósea se clasifica como estadio de remisión parcial, sino hay respuesta al tratamiento se considera como resistente.

Segunda fase: Quimioterapia de consolidación.

En la fase de consolidación se utilizan agentes quimioterapéuticos adicionales en un período corto, el objetivo es minimizar la resistencia a los medicamentos y por consiguiente disminuir el riesgo de recaída.

Las dos fases iniciales utilizan fármacos de quimioterapia intensiva, diseñados para destruir las células leucémicas en rápido crecimiento y se administra de manera intrahospitalaria, por lo que se hacen necesarias transfusiones sanguíneas frecuentes, así como tratamientos profilácticos a infecciones al paciente.

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda suele continuar durante dos o tres años de modo ambulatorio, en la denominada fase de mantenimiento. El objetivo de la quimioterapia es lograr la remisión (ausencia de células tumorales circulantes y en la médula ósea) y restablecer la normalidad de la producción de células sanguíneas.

La terapia de profiláctica en la infiltración del sistema nervioso central (SNC) por células tumorales es la intratecal y tiene lugar simultáneamente en las tres fases. Debido a que las dosis terapéuticas de administración sistémica no alcanzan concentraciones adecuadas en líquido cefalorraquídeo, generalmente el protocolo utilizado en el tratamiento al SNC consiste en la administración de MTX intratecal dosis altas de metotrexate (MTX) endovenoso y/o la aplicación intratecal de hidrocortisona o citarabina La radioterapia se

utiliza en los pacientes con hiperleucocitosis (Pre-8 y B), respuesta pobre al tratamiento inicio y/o con leucemia de células T. Con estos esquemas de tratamiento se ha logrado disminuir del 50% a 5% la incidencia de recaída al SNC.

Tercera fase: Quimioterapia de mantenimiento.

En el tratamiento de mantenimiento se utilizan esteroides, 2- mercaptopurina, MTX, vincristina, antraciclina, etopósido y ciclofosfamida. Esta fase de tratamiento dura de 24 a 36 meses. La mejoría en el pronóstico del paciente es el resultado de modificaciones a este esquema básico

Estos esquemas de tratamiento están condicionados por factores individuales tales como la edad, la capacidad para metabolizar tratamientos intensivos y los hallazgos citogenéticos. Puesto que tras una primera remisión quedan células leucémicas residuales que no es posible detectar mediante análisis de sangre o de médula ósea con técnicas convencionales, y la probabilidad de recaída es alta, el tratamiento óptimo de la LLA requiere a su vez, un tratamiento intensivo adicional una vez alcanzada la remisión, que se denomina fase de consolidación

Al completar el tratamiento programado debe verificarse la ausencia de enfermedad medular o extramedular, después de lo cual se suspende electivamente el tratamiento; la vigilancia del paciente implica la remisión clínica y la realización de biometría hemática periódicamente, para investigar datos que sugieran.

2.2.4. Leucemia mieloblástica aguda

La leucemia mieloide aguda (AML siglas en inglés) es el resultado de cambios adquiridos (mutaciones) en el ADN (material genético) de una célula de la médula ósea en desarrollo. Una vez que la célula de la médula ósea se transforma en una célula leucémica, se multiplica en 11 mil millones de células o más. Estas células, llamadas “blastos leucémicos”, no funcionan normalmente. Sin embargo, crecen y sobreviven mejor que las células normales. La presencia de los blastos leucémicos impide la producción de las células normales. Como resultado, cuando se diagnostica un caso de AML, la cantidad de células sanguíneas sanas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) suele ser menor de la normal.

Opciones de tratamiento

El tratamiento de la leucemia mieloide aguda cirugía, quimioterapia, Terapia de radiación, Tratamientos basados en anticuerpos y Trasplante de células madre.

Cirugía

La cirugía tiene una función muy limitada en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML). Como las células leucémicas se propagan ampliamente por toda la médula ósea y la sangre, no es posible curar este tipo de cáncer con cirugía. En pocas ocasiones, se realiza una cirugía, ni siquiera en el diagnóstico de la AML, ya que esto usualmente se hace con una biopsia y aspirado de médula ósea. En raras ocasiones, un tumor aislado de células leucémicas (conocido como sarcoma mieloide, sarcoma granulocítico o cloroma) puede ser tratado con cirugía

Terapia de radiación:

La radiación es utilizada para tratar la enfermedad limitada a un área del cuerpo, comúnmente visto en pacientes con linfoma de etapa I o II. La radioterapia usa rayos de alta energía para matar a las células de linfoma.

Quimioterapia:

La quimioterapia, es el uso de medicamentos contra el cáncer que se aplica intravenosa, o en el líquido cefalorraquídeo. Los medicamentos entran en el torrente sanguíneo y llegan a todas las áreas del cuerpo, lo que hace que este tratamiento sea útil para cánceres como la leucemia que se propaga por todo el cuerpo.

La quimioterapia es el tratamiento principal para la mayoría de las personas con leucemia mieloide aguda (AML). La quimioterapia intensa podría no ser recomendable en pacientes que están en mal estado de salud, aunque la edad avanzada en sí no es una barrera para recibir quimioterapia.

La quimioterapia tiene dos objetivos bien definidos.

1. Alcanzar la remisión completa.
2. Eliminar la Enfermedad Mínima Residual y evitar, así como la recidiva leucémica.

✓ **Inducción**

La primera fase es la quimioterapia de inducción a la RC, y su objetivo es producir la mayor destrucción tumoral posible para restaurar la hematopoyesis normal. Pese a la heterogeneidad de la patología, los pacientes han sido tratados durante décadas con combinaciones de citarabina y antraciclinas en esquemas 7+3 alcanzan tasas RC cercanas al 60-80% en adultos jóvenes⁴, pero las tasas de recaída pueden llegar al 70%.

La principal causa de recaída es la baja eficacia en eliminar la EMR del esquema de quimioterapia. Además, parte de los pacientes muere debido a toxicidades graves de la quimioterapia o desarrollan resistencia inicial al tratamiento o tras la recaída. Se han sugerido diversas estrategias para aumentar la tasa de RC sin que ninguna haya demostrado hasta el momento una mayor eficacia: modificación de las dosis de antraciclina o adición de terceros fármacos como etopósido, gentuzumab ozogamicina, inhibidores de FLT3 o fludarabina.

✓ **Remisión completa**

Se define como un estado donde hay reducción en la masa de células leucémicas a niveles no detectables por técnicas morfológicas y el establecimiento de Hematopoyesis normal lo que incluye el cumplimiento de los siguientes criterios.

1. Medula Ósea con presencia de todas las series.
2. Menos del 5% de blastos en medula ósea.
3. Recuperación de los recuentos Hemoperifericos con más de 1,000 neutrófilos/ μ l y más de 100,000 plaquetas μ l.

Tratamientos basados en anticuerpos:

Los anticuerpos son inyectados al paciente y reconocen, se adhieren y destruyen a las células de linfoma. El 3Rituximab (Rituxan®) es un anticuerpo híbrido (humano y ratón) que puede ser administrado a pacientes con linfoma. Se une a un subconjunto específico de

linfocitos B y causa su muerte. El 4Rituximab puede ser utilizado solo o en conjunto con quimioterapia.

Trasplante de células madre

Los doctores pueden utilizar a veces un trasplante de células madre (SCT), también llamado trasplante de médula ósea, para administrar dosis más altas de quimioterapia de lo que normalmente se podría dar. (Algunas veces, también se administra radioterapia). Cuando termina el tratamiento, el paciente recibe una infusión de células madre productoras de sangre para restablecer su médula ósea.

Las células madre productoras de sangre que se usan para un trasplante se pueden obtener ya sea de la sangre o de la médula ósea. Algunas veces se usan células madre de la sangre del cordón umbilical de un bebé.

Terapia de inducción de primera línea

La terapia de inducción con citarabina y una antraciclina sigue siendo un estándar de atención en la AML. La combinación estándar es la 7+3, con una infusión continua de citarabina durante 7 días a dosis de 100 o 200 mg/m² por día los días 1 a 7 y daunorrubicina a 60 mg/m² por día en los días 1 a 3.

Estudios aleatorizados recientes han investigado dosis más altas de antraciclinas o citarabina o la adición de un tercer agente durante la inducción. Sin embargo, es muy difícil comparar estos estudios porque difieren significativamente en varios parámetros clave, en particular el número de ciclos de inducción, las dosis en el brazo de control y las terapias posteriores ofrecidas a los respondedores o a los pacientes con blastos persistentes en la médula después de la primera inducción. Por lo tanto, las diferencias en los resultados de los estudios pueden deberse a diferencias en el diseño de los brazos experimentales o de control.

2.2.5. Farmacogenética

Garrod (1909) fundador de la bioquímica genética, fue el primero en sugerir que las variaciones en el metabolismo eran características que se heredaban a los descendientes. Mientras que Motulsky enfatizó que ciertas reacciones adversas pueden ser causadas por

variaciones en la actividad de las enzimas que están genéticamente determinadas (Motulsky, 1957).

Lo antes mencionado fue reconocido, tanto en los estudios que demostraron variantes de las pseudocolinesterasas cuando eran inducidas por suxametonio, así como, la variabilidad encontrada en la enzima glucosa-6- fosfato deshidrogenasa. Así mismo, Vogel en 1959 fue el primero en proponer el término de farmacogenética y en 1962 se escribió la primera monografía sobre esta disciplina. Más adelante estas observaciones fueron confirmadas por las diferencias en la acetilación de isoniacida (INH), (1962 Kalow).

La farmacogenética se define como el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el genotipo, o, el estudio del papel de la herencia en la variación individual de la respuesta farmacológica, tanto en lo que se refiere a eficacia en la respuesta como a efectos adversos en correspondencia a los polimorfismos genéticos. En la actualidad este término se extiende también a todos los factores involucrados en la farmacocinética y farmacodinamia de fármacos.

Según Yan y Beckman, (2005). Los polimorfismos genéticos son variantes en genomas individuales y son constantes en la vida de una persona. Se estima, que se han identificado 1,4 millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el genoma humano, y muchos de ellos contribuyen a la variabilidad en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos. Por ende, pueden afectar el transporte y el metabolismo, los objetivos celulares, las vías de señalización y las respuestas celulares al tratamiento.

Recientemente, se han establecido varios ejemplos clínicamente relevantes de la utilidad de la farmacogenómica que asocian polimorfismos genéticos específicos en enzimas metabolizadoras, transportadores de fármacos y enzimas diana, con resultados clínicos en pacientes tratados con fármacos de quimioterapia comúnmente recetados (Lee et al., 2005. Freedman et al., 2010).

Referente a lo antes mencionado, se define que el objetivo final de los estudios genéticos y farmacogenómicos es el desarrollo de la medicina personalizada, que facilite la prescripción de fármacos en función del perfil genético individual del paciente (Yan y Beckman, 2005).

2.2.6. Genes

2.2.6.1. Gen CYP2D6

Este gen codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450. Las proteínas del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Esta proteína se localiza en el retículo endoplásmico y se sabe que metaboliza hasta un 25% de los medicamentos comúnmente recetados. Sus sustratos incluyen antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos y antitusivos, bloqueantes beta adrenérgicos, antiarrítmicos y antieméticos.

El gen es muy polimórfico en la población humana; ciertos alelos dan como resultado el fenotipo de metabolizador lento, caracterizado por una capacidad disminuida para metabolizar los sustratos de la enzima. Algunos individuos con el fenotipo de metabolizador lento no tienen proteína funcional ya que portan 2 alelos nulos mientras que en otros individuos el gen está ausente. Este gen puede variar en número de copias y los individuos con el fenotipo de metabolizador ultrarrápido pueden tener 3 o más copias activas del gen. Alternativamente, se han encontrado variantes de transcripción empalmadas que codifican diferentes isoformas para este gen.

Polimorfismos del gen CYP2D6

Variantes alélicas normales

CYP2D6*1: Es uno de los alelos funcionales más comunes, codifica la enzima asociada con un índice metabólico normal; aquellos individuos que sean homocigotos para estos alelos son clasificados como metabolizadores rápidos. Existen 5 subtipos dentro de la variante: *1A, *1B, *C, *1C, *D Y *E, que se diferencia en la posición de las mutaciones silenciosas.

CYP2D6*2: se caracteriza por presentar sustituciones de citosina por timina en el exón 6 y guanina por timina en el 9, originando el cambio de dos aminoácidos Arg296Cys y Ser486Thr en la estructura de la proteína; estos cambios aminoácídicos no alteran la actividad

enzimática de CYP2D6. Existen 11 subtipos de esta variante: *2A, *2B, *2C, *2D, *2F, *2G, *2H, *2I, *2J, *2K, y *2L que comparten las mismas sustituciones nucleotídicas a nivel de los exones 6y 9; y que se diferencian en las mutaciones silenciosas presentes en las secuencias del gen.

Variantes alélicas asociadas a metabolismo lento

Se conocen alrededor de 30 alelos defectuosos de la enzima CYP2D, los cuales tendrán como fenotipo un metabolismo lento. Siendo los alelos no funcionales más comunes: CYP2D6*4, CYP2D6*3, CYP2D6*5, CYP2D6*7 y CYP2D6*8.

CYP2D6*4: fue la primera variante alélica asociada a metabolismo lento en ser identificada por Kimura y col. En 1998, presenta una sustitución de una guanina por una adenina en la posición 1934 entre los intrones 3 y 4; lo que origina una alteración en el procesamiento de ARNm.

Los subtipos *4A y *4B presentan un cambio nucleotídico de citosina por timina en la posición 100 del exón 1 originando Pro34Ser; la prolina es altamente conservada en su posición y arreglo Pro-Gly-Pro, lo cual enlaza la secuencia hidrofóbica de la membrana a la posición globular de la enzima. Además, presenta tres sustituciones nucleotídicas: de citosina por adenina en la posición 974, de adenina por guanina en la posición 984 en el exón 1 y un cambio de guanina por citosina en la posición 4180 del exón 9; produciendo cambios de aminoácidos en la estructura de la proteína Leu-91Met, His94Arg y Ser486Thr respectivamente.

El CYP2D6*4 presenta una sustitución de timina por citosina en la posición 3887 del exón 8, produciendo un aminoácido diferente de Leu421Pro; además de los cambios de Pro34Ser y Ser486Thr, el subtipo CYP2D6*4M presente los cambios de Leu91Met y His94Arg en la estructura de la proteína.

CYP2D6*3: presenta una deleción de adenina en la posición 2549 en el exón 5 del gen; originando un desplazamiento del marco de lectura del ARNm y en consecuencia se produce una enzima inactiva; mientras que el subtipo *3B además presenta un cambio de adenina por guanina en la posición 1749 en el exón 3 produciendo un cambio de Asn166Asp.

CYP2D6*7: presenta un cambio de adenina por citosina en la posición 2935 en el exón 6 que produce el cambio de His324Pro; originando una enzima inactiva

CYP2D6*8: presenta una sustitución de adenina por guanina en la posición 1758 iniciando en el exón 3, lo que origina el codón UGA de terminación y una proteína incompleta.

Variantes alélicas asociadas a metabolismo intermedio

Las principales variantes alélicas de actividad reducida de la enzima CYP2D6 son: CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*18 y CYP2D6*36.

CYP2D6*10: presenta sustituciones de citosina por timina en la posición 100 del exón 1 y de una guanina por citosina en la posición 4180 del exón 9; produciendo cambios de Pro34Ser y Ser48Thr en la estructura de la proteína respectivamente. Los subtipos *10A, *10B, *10C y *10D comparten las dos sustituciones de nucleótidos mencionados, y se diferencian en las mutaciones silenciosas presentes en la secuencia del gen.

CYP2D6*17: esta variante tiene tres sustituciones nucleotídicas. Una de ellas es una citosina por timina en la posición 1023 del exón 2, la segunda se trata de una citosina por timina en la posición 2850 del exón 6 y la tercera corresponde a un cambio de guanina por citosina en la posición 4180 del exón 9; produciendo cambios de Thr107Ile, Arg296Cys y Ser486Thr respectivamente en la estructura de la proteína.

CYP2D6*18: presenta una inserción de nuevos nucleótidos GTGCCCACT en el exón 9 entre la posición 4125 y 4133.

CYP2D6*36: tiene múltiples cambios nucleotídicos en el gen CYP2D6, originando Pro34Ser, Pro469Ala, Trh470Ala, His478Ser, Gly479Ala, Phe481Val, Ala482Ser y Ser486Thr; que conllevan a una enzima inactiva.

Variantes alélicas asociadas a metabolismo ultrarrápido

Los individuos portadores de los alelos que llevan duplicaciones del gen CYP2D6 presentan un metabolismo ultrarrápido. Inicialmente, CYP2D6*2 aparecía en la duplicación, pero estudios recientes han demostrado que CYP2D6*1 y CYP2D6*35X2 también están implicados en duplicaciones.

2.2.6.2. Gen CYP19A1

Este gen codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450. Esta proteína se localiza en el retículo endoplásmico y cataliza los últimos pasos de la biosíntesis de estrógenos. Las mutaciones en este gen pueden provocar un aumento o una disminución de la actividad de la aromatasa; los fenotipos asociados sugieren que el estrógeno funciona tanto como hormona esteroide sexual como en el crecimiento o la diferenciación. El uso de promotores alternativos y el empalme alternativo dan como resultado múltiples variantes de transcripción que tienen diferentes especificidades de tejido.

El gen está constituido por 10 exones separados por intrones de longitud variable, que dan lugar a un ADNc de 3,4 kb y codifican una proteína de 503 aminoácidos (pm 55 kDa). Al menos cuatro promotores distintos se han identificado para la aromatasa, dando lugar a diferentes regulaciones tisulares de su expresión.

La proteína codificada se localiza en el retículo endoplasmático de la célula y cataliza los últimos pasos de la biosíntesis de los estrógenos, tres hidroxilaciones consecutivas en el C18 junto con 2 deshidrataciones que conducen a la aromatización del anillo de androstenediona a estrona.

Es una enzima limitante de la velocidad de conversión de andrógenos en estrógenos (Ghimanti et al., 2013). Puede ser encontrada en varios tejidos incluyendo las gónadas, cerebro, tejido adiposo, placenta, vasos sanguíneos, piel, huesos, y endometrio, como también en los tejidos de la endometriosis, fibroides uterinos, cáncer de mama, y cáncer de endometrio.

Polimorfismos del gen CYP19A1

Las mutaciones en este gen pueden resultar en un aumento o disminución de la actividad aromatasa; los fenotipos asociados sugieren que el estrógeno funciona tanto como una hormona esteroide sexual como un factor de crecimiento y diferenciación. Este gen expresa las dos variantes de la transcripción.

rs4646

El SNP rs4646, en posición chr15:51502844-51502844, es una variante 3' UTR A>C. El alelo C (o G) ha sido asociado con aumento de niveles de estrógenos (Raskin et al., 2009). Recientemente se ha publicado que la frecuencia G-G del haplotipo establecido entre rs4646-rs700518 es significativamente mayor en mujeres con preeclampsia en comparación con muestras control (Shimodaira et al., 2012).

rs10046

El polimorfismo rs10046 del gen de la aromatasa se localiza en la región 3'-UTR G>A del gen CYP19A1 (chr15:51502986-51502986). El alelo A (o T) ha sido relacionado con mayor actividad enzimática al parecer mediada por un aumento de los niveles de ARNm de CYP19A1 (Fasching et al., 2008). Por otro lado, Dunning et al. (2004) encontraron en mujeres postmenopáusicas que el SNP rs10046 fue un factor predictivo de diferentes niveles de estradiol, estrona, y ratio estradiol:testosterona, aunque este polimorfismo solo está presente en el 1,6% de la varianza total. Además, y en relación al tema que nos ocupa, Cupisti et al. (2009), publica el primer estudio que identifica este polimorfismo de la aromatasa y su asociación con el riesgo de aborto espontáneo (AE).

rs2236722

El SNP rs2236722, ubicado en chr15:51534995-51534995, es una variante C>T que corresponde a una mutación de sentido equivocado por sustitución de triptófano por arginina en el codón 39 (Trp39Arg, también denominado W39R). Hasta el momento solo se ha asociado este polimorfismo en mujeres japonesas con cáncer de mama, mostrándose la variante del alelo arginina como un factor protector de su desarrollo (Hamaguchi et al., 2008).

Parece ser que este hecho está relacionado con un estudio experimental in vitro realizado por Nativelle-Serpentini, Lambard, Séralini y Sourdain (2002), donde se concluye que la variante mutada R codifica una proteína aromatasa inactiva, lo que deriva a una incapacidad de síntesis de estrógenos, lo cual está relacionado con el menor riesgo de desarrollo de cáncer de mama estrógeno dependiente (Nativelle-Serpentini et al., 2002).

2.2.6.3. MTHFR

La proteína codificada por este gen cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato, un cosustrato para la remetilación de homocisteína en metionina. La variación genética en este gen influye en la susceptibilidad a la enfermedad vascular oclusiva, defectos del tubo neural, cáncer de colon y leucemia aguda, y las mutaciones en este gen están asociadas con la deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa.

Polimorfismos del gen MTHFR

El gen MTHFR es altamente polimórfico en la población en general; se han descrito catorce mutaciones, las cuales están asociadas con la deficiencia enzimática severa y homocisteinuria. Sin embargo, los polimorfismos más comunes son el C677T y A1298C y se encuentran asociados con el incremento de la termolabilidad y con la disminución significativa de un 50 al 60% de la actividad de la enzima.

El polimorfismo C677T en el gen de la MTHFR, ocurre debido a una transición en el nucleótido 677 de C por T (C677T), resultando en la sustitución del aminoácido alanina por valina en el dominio catalítico N-terminal, codificando así para una enzima termolábil con actividad reducida, puesto que modifica el sitio de unión para el flavin adenin dinucleótido (FAD), que es un importante cofactor para la MTHFR.

El resultado son niveles elevados de homocisteína en plasma (hiperhomocisteinemia), especialmente durante la insuficiencia de folato. Se ha reportado que individuos que son homocigotos para la variante de riesgo (TT) tienen el 30% de actividad enzimática normal, mientras que los heterocigotos (CT) tienen el 65% de actividad enzimática normal de la enzima.

Se ha descubierto un segundo polimorfismo en el gen de la MTHFR, la variación A1298C que ocurre por una transversión de una A por una C en la posición 1298, causando el reemplazo de un glutamato por una alanina en el codón 429 de la enzima; la sustitución de este aminoácido toma lugar en el dominio regulador de la MTHFR para la *S*-adenosilmetionina. Este polimorfismo ha sido asociado con una ligera reducción en la

actividad de la MTHFR *in vivo* e *in vitro*, pero no con la termolabilidad; se ha sugerido que se encuentra asociado con el incremento del riesgo para los defectos del tubo neural.

Mientras diversos estudios han investigado la asociación entre los polimorfismos relacionados al folato y los defectos del tubo neural, enfermedad arterial o venosa vascular y diversas formas de tumores sólidos; sólo pocos han investigado su influencia sobre el riesgo de malignidades linfoides.

El mecanismo por el cual las variantes de la MTHFR han sido asociadas con la modulación del riesgo de LLA, se relaciona con la síntesis de DNA, debido a que el folato se encuentra involucrado en el crecimiento celular normal, por lo que alteraciones en los sustratos provocarían una pérdida de homeostasis a nivel de síntesis de DNA, provocando alteraciones tales como translocaciones, inversiones o eliminaciones en genes reguladores involucrados en el desarrollo celular sanguíneo.

Aunque se han realizado pocos estudios en diversos países en los que se han buscado si las variantes del gen de la MTHFR alteran el riesgo de padecer leucemia, se sugiere que la alteración del metabolismo del folato intracelular ocasionado por las variantes de la MTHFR pueden jugar un papel importante en el desarrollo de LLA, pues se ha sugerido que las células linfoides tienen un mayor requerimiento de folato, por lo que pueden ser susceptibles a daños al DNA como resultado de la deficiencia de folato.

2.2.6.4. TPMT

Este gen codifica la enzima que metaboliza los fármacos de tiopurina a través de S-adenosil-L-metionina como donante de S-metilo y S-adenosil-L-homocisteína como subproducto. Los fármacos tiopurínicos como la 6-mercaptopurina se utilizan como agentes quimioterapéuticos. Los polimorfismos genéticos que afectan esta actividad enzimática se correlacionan con variaciones en la sensibilidad y toxicidad de dichos fármacos dentro de los individuos, lo que provoca deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa. Se han identificado pseudogenes relacionados en los cromosomas 3, 18 y X.

Polimorfismo del gen TPMT

Este gen puede presentar polimorfismos de un solo nucleótido o SNP's (single nucleotide polymorphisms), dando lugar a variantes alélicas, de las cuales hasta la fecha se han identificado 24 funcionalmente relevantes en regiones codificantes, y algunas otras del tipo VNTR (variable number of tandem repeats) en la región promotora del gen.

El alelo TPMT*1 corresponde a la forma silvestre, cuyo fenotipo es de alta actividad enzimática y todas las variantes dan lugar a enzimas con menor actividad.

Los alelos TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B y TPMT*3C se encuentran en aproximadamente 95% de los individuos que muestran actividad enzimática baja o intermedia.

La variante TPMT*2 implica un cambio del nucleótido guanina por citosina en la posición 238 del gen (G238C), que se traduce en la sustitución de una alanina por una prolina en el codón 80 (Ala80Pro).

La variante TPMT*3A contiene dos cambios, G460A y A719G, que resultan en las sustituciones de una alanina por treonina en el codón 154 (Ala154Thr) y de una tirosina por una cisteína en el codón 240 (Tyr240Cys), respectivamente.

En el alelo TPMT*3B ocurre un cambio de guanina por adenina en la posición 460 (G460A) que resulta en el cambio de alanina por treonina en el codón 154 (Ala154Thr) y en el caso del alelo TPMT*3C existe un cambio A719G, que resulta en la sustitución de una tirosina por una cisteína en el codón 240 (Tyr240Cys).

Los individuos homocigotos para la forma silvestre muestran actividad alta de la enzima; los heterocigotos, que portan un alelo silvestre y uno variante, presentan actividad intermedia, y los homocigotos para dos variantes tienen actividad enzimática muy baja o indetectable.

En poblaciones caucásicas, 80-90% de los individuos son homocigotos silvestres, 5-10% heterocigotos y sólo 0.3% son homocigotos para dos variantes. Estudios epidemiológicos han demostrado diferencias en las frecuencias de las distintas variantes alélicas del TPMT según el origen étnico.

Capítulo III:

Preguntas directrices

3.1. Preguntas directrices

- ¿Cuál es la descripción y características generales de los genes CYP2D6, CY19A1, MTHFR y TPMT?
- ¿Cómo indicar los efectos de los polimorfismos en genes CYP2D6, CY19A1, MTHFR y TPMT, según estudios anteriores?
- ¿Cómo es la farmacogenética de los tratamientos oncológicos según las alteraciones genéticas en CYP2D6, CY19A1, MTHFR y TPMT, definidos en los estudios seleccionados?

Capítulo IV:

Diseño metodológico

4.1. Descripción del ámbito de estudio

Carrera de Química Farmacéutica del Departamento de Química, ubicado en el pabellón 3 del Recinto Universitario Rubén Darío (RURD) perteneciente a la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua (UNAN-Managua).

4.2. Tipo de estudio

Este estudio corresponde a la línea de investigación de biotecnología.

Es de tipo documental y analítico; ya que se realiza a partir de una base de documentos, por medio de revisiones bibliográficas. Esta investigación se efectúa en función de documentos escritos con la finalidad de recolectar información y llevar a cabo un análisis cualitativo.

4.3. Población y muestra

Población

Se tomará como población, todos los estudios internacionales relacionados con los polimorfismos genéticos y su relación con tratamientos oncológicos.

Muestra

La muestra estará compuesta por investigaciones relacionadas directamente con los efectos de los polimorfismos en genes CYP2D6 y CYP19A1 en el tratamiento de cáncer de mama, y de genes MTHFR, TPMT sobre el tratamiento leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda.

Criterios de inclusión

- Todos los artículos publicados en inglés y español

- Artículos publicados en el periodo 2015 al 2022
- Monografías sobre los efectos y prevalencia de polimorfismos genéticos en los genes CYP2D6, CYP19A1, MTHFR, TPMT en la farmacogenética en cáncer de mama, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda
- Artículos o monografías que expongan la prevalencia de los polimorfismos genéticos en los genes CYP2D6, CYP19A1, MTHFR, TPMT

Criterios de exclusión

- Artículos y monografías sin detalle científico sobre os efectos de los polimorfismos en los genes CYP2D6, CYP19A1 y MTHFR, TPMT en la farmacogenética del tratamiento de cáncer de mama, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda
- Artículos a los cuales no se tengan acceso al texto completo.

4.4. Variables

Variable independiente

- Efectos de polimorfismos genéticos

Variables dependientes

- Respuesta farmacocinética
- Respuesta farmacodinamia

Operacionalización de las variables

Nombre de la variable	Definición operacional	Valores	Indicadores	Escala
Efectos de polimorfismos genético	Es el resultado de como los polimorfismos pueden influir de forma leve en la susceptibilidad a presentar distintas enfermedades(Sandra Torrades, 2002)	Cuantitativo	Presencia del polimorfismo Ausencia del polimorfismo	0-100%
Respuesta farmacocinética	Respuesta del organismo al interactuar con un fármaco (Palomares C.&Vera G, 2013)	Cualitativo	Aumento o disminución del metabolismo del fármaco	Si No
Respuesta farmacodinamia	Respuesta del fármaco en el organismo (Sierra J & Hernández C, 2014).	Cualitativo	Apertura o disminución de canales iónicos Activación o inhibición de enzimas	Existe No existe

4.5. Materiales y métodos

Materiales para recolectar la información

- Libros
- Tesis de grado y doctorales
- Artículos científicos
- Base de datos digitales

Materiales para procesar la información

En la presente investigación se utilizaron los siguientes programas:

- Microsoft Word 2016 y Microsoft Excel 2016, para la realización del informe final.

Método

El método empleado de esta investigación es observacional, empleando una técnica de análisis documental; puesto que se realiza a partir de una investigación cualitativa donde se recopila y selecciona información a través de la revisión de documentos y bibliografías disponible.

Para dar inicio a la etapa de investigación, se realizó primeramente la detección del problema en cuestión con su respectiva pregunta a la cual se debe dar respuesta al finalizar este documento y se llevó a cabo la selección de los estudios anteriores que se llevaron al proceso de análisis, estos documentos fueron seleccionados utilizando como guía los criterios de inclusión previamente establecidos.

Los criterios de selección permitieron evaluar los documentos elegibles para ser analizados; dichos criterios abordan todos los artículos en inglés y español publicados a partir del año 2015 al año 2022, estos artículos incluyen información científica sobre polimorfismos genéticos, específicamente de los genes CYP2D6; CYP19A1, MTHFR Y TPMT. Además, se seleccionaron aquellos artículos donde los polimorfismos en genes anteriormente mencionados tienen relación con el cáncer de mama, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, así también se incluyen documentos donde se expone la prevalencia de estos polimorfismos genéticos (Fig.1 Diagrama de búsqueda bibliográfica).

La búsqueda de documentos se centró en la base de datos PubMed, las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron: CYP2D6, CYP19A1, MTHFR, Gen MTHFR y TPMT. Finalizada la búsqueda se realizó la selección mediante la lectura del título y, resumen logrando así identificar los documentos potenciales para ser sometidos al análisis.

Al realizar la búsqueda en PubMed con las palabras claves los resultados fueron los siguientes:

Se inició la búsqueda bajo la palabra “CYP2D6” obteniendo 2,468 resultados (247 páginas), considerando que se obtuvo una cifra grande y estos incluían títulos que no cumplen con los criterios de selección, se realizó una previa selección de los primeros 50 resultados correspondientes, tras haber revisado se recopilaron 7 artículos de interés.

La búsqueda bajo la palabra “CYP19A1” arrojó un total de 2,482 datos recopilados en PubMed, posteriormente fueron excluidos en su totalidad, ya que los resultados no concuerdan con el objetivo, puesto que incluyen al Gen CYP1A1, el cual no se encuentra dentro de la investigación. Se procedió a examinar archivos bajo el término “Gen CYP19A1”, los resultados totales fueron 24, de los cuales tan solo 2 fueron seleccionados para someterse al análisis.

Siguiendo con la síntesis de datos, se procedió a buscar la palabra clave “MTHF Leucemia” y dicho termino arrojó una cifra de 92 resultados, se sometieron a proceso de selección donde 7 de ellos cumplieron con los criterios de búsqueda.

De 389 resultados, se revisaron los primeros 50 bajo la palabra “TPMT”, de estos resultados se seleccionaron 10 artículos académicos que cumplieron el enfoque del presente estudio.

También se incluyen 10 artículos recomendados por la base de datos PubMed como “artículos de interés”, que después de una previa lectura de título y resumen se consideraron relevantes para el desarrollo de la investigación, quedando así un total de 36 documentos sometidos a análisis.

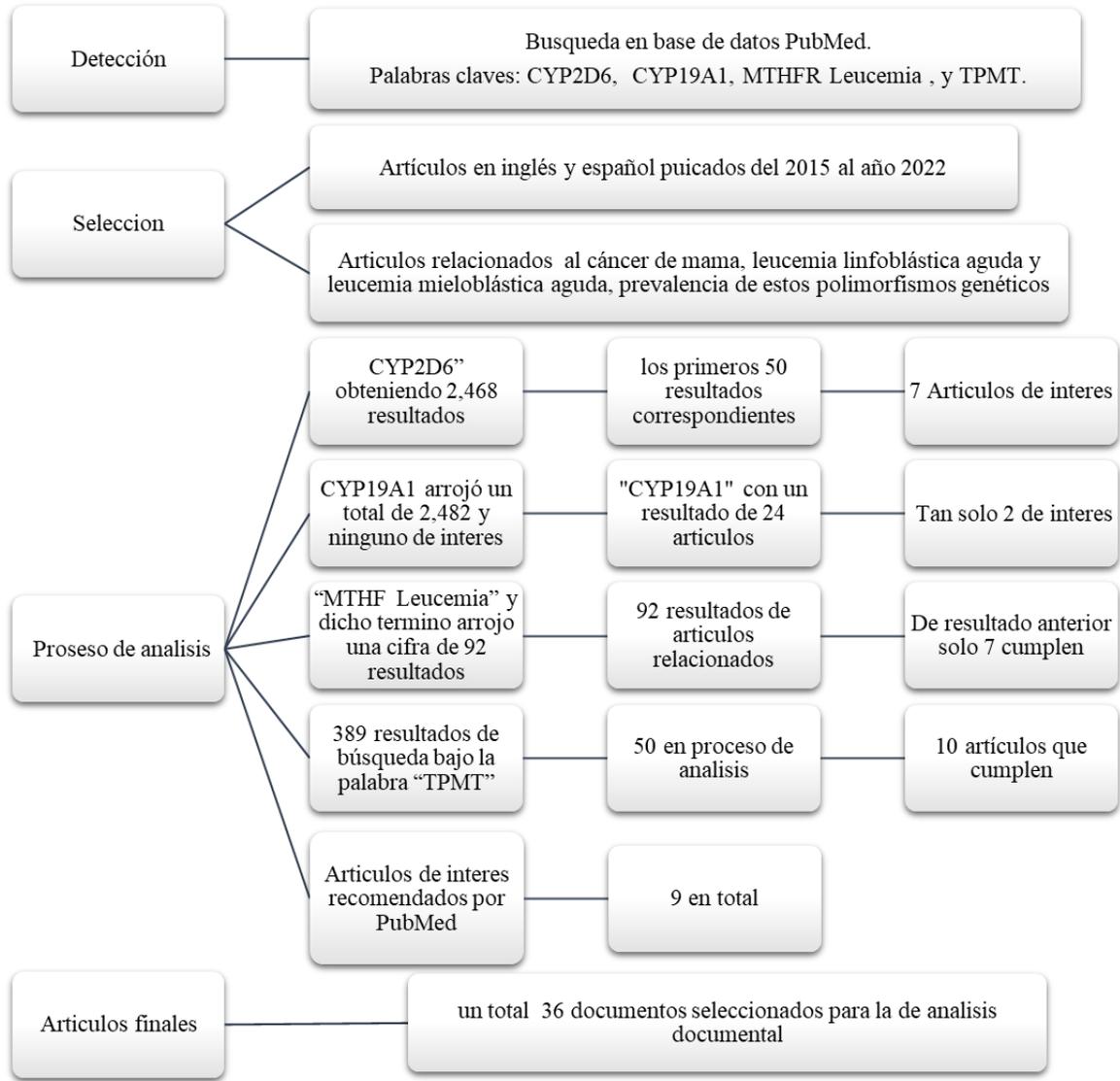


Figura 1: recopilación y selección de información a través de la revisión de documentos y bibliografías disponible

Capítulo V: Análisis y discusión de resultados

5.1 Análisis y discusión de resultados

Distribución por a nivel continental

Los artículos sometidos al análisis fueron de distintos países pertenecientes a 4 continentes, la mayor parte de los artículos se publicaron en el continente europeo (Alemania, Austria, Bélgica, Bosnia, España, Inglaterra, Países Bajos, Polonia, Reino Unido) con 13 publicaciones, seguido con el continente asiático (China, Corea, India, Indonesia, Líbano, Siria, Tailandia, Taiwán) de donde se recopilaron 11 artículos, igualmente con 11 documentos sometidos a análisis tenemos al continente de América (Brasil, Colombia, México, Perú, Uruguay) y, por último el continente de Oceanía (Nueva Zelanda) con una publicación revisada únicamente.

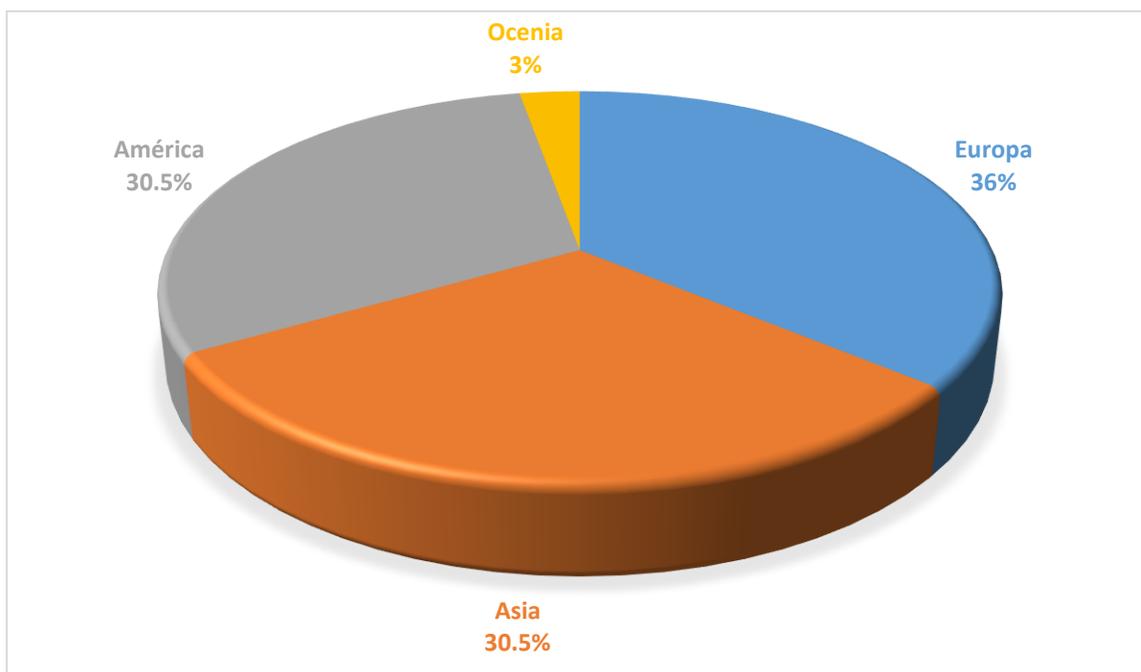


Figura 2: distribución en porcentaje de los continentes con más publicación. Fuente: Gudiel & Poveda

Países con mayor porcentaje de publicación

España y México encabezan la lista con mayor cantidad de publicaciones, cinco artículos cada uno (14%), seguido de China con cuatro artículos (11%). Por su parte, Colombia y Brasil reportan dos publicaciones cada uno (5.5%).

Así mismo, se identificaron y revisaron 18 artículos de países como: Austria, Alemania, Bélgica, Bosnia, Corea, India, Indonesia, Inglaterra, Líbano, Nueva Zelanda, Países Bajos, Perú, Polonia, Reino Unido, Siria, Tailandia, Taiwán y Uruguay, cabe destacar que estos países contaban con una publicación cada uno, lo que corresponde a un 50 % de los artículos en estudio.

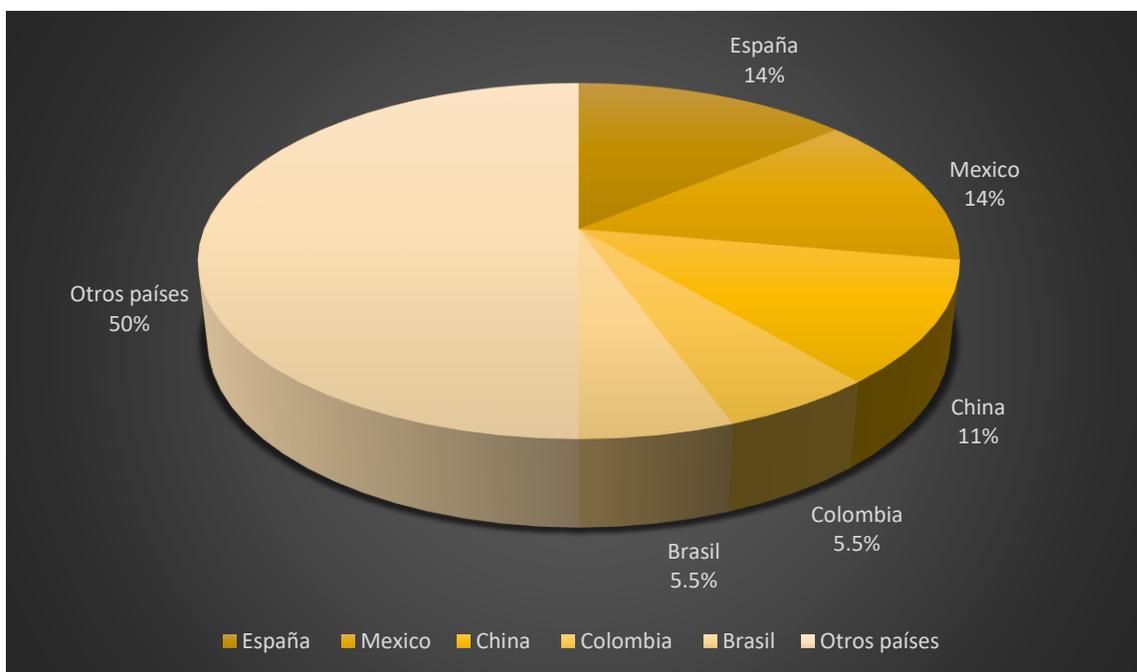


Figura 3: Los países con mayor número de publicaciones. Fuente: Gudiel & Poveda

Clasificación por Idioma

En cuanto al idioma, se recopilaron artículos tanto en inglés como en español; 26 artículos en inglés equivalente al 72.2% de la totalidad y, 10 artículos en idioma español 27.8%.

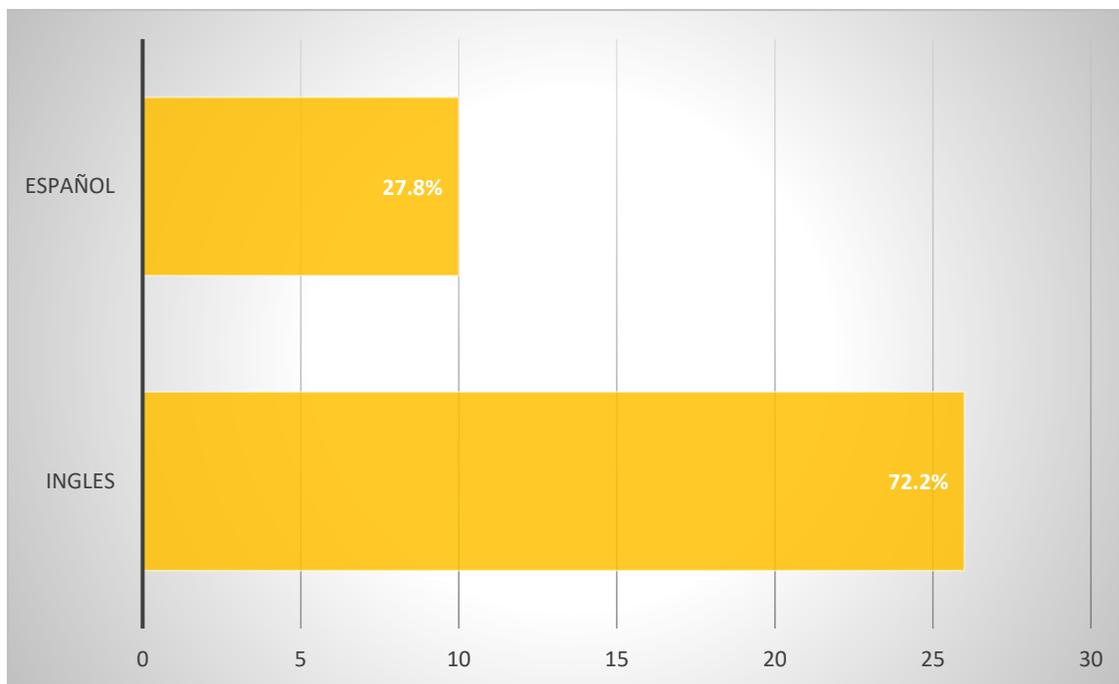


Figura 4: clasificación de artículos por idioma. Fuente: Gudiel & Poveda

Clasificación por tipo de estudio

En relación al diseño de los estudios analizados el 58% eran de análisis experimental, tanto descriptivo como observacional, el 25% fueron estudios documentales o revisiones bibliográficas, estudio transversal 6%, estudio de cohorte retrospectivo 5%, también se encontró un estudio de metanálisis con 3% y un ensayo de tipo experimental equivalente al 3%.



Figura 5: clasificación por tipo de estudio. Fuente: Gudiel & Poveda

Porcentaje de individuo

De aquellos estudios donde se involucraron individuos, se identificó que 4,265 personas participaron en dichos estudios, de los cuales el 15% corresponden a pacientes pediátricos, el 9% a mujeres que fueron sometidas a estudios según los artículos revisados, y el 76 % fueron personas adultas de las cuales no se brinda detalle sobre el sexo.

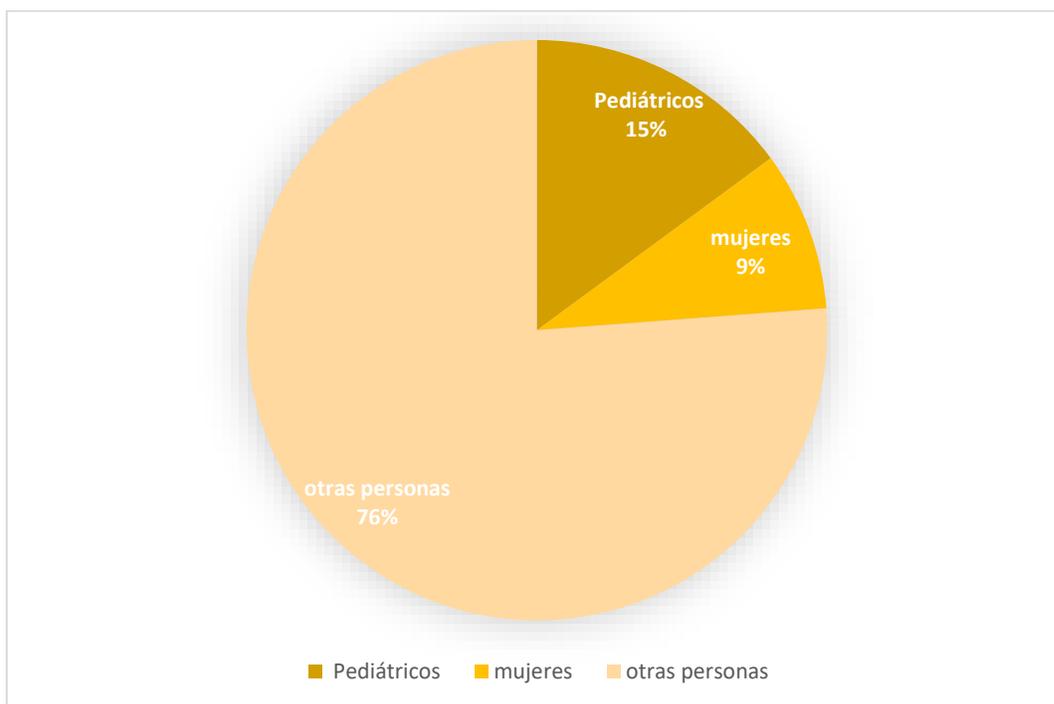


Figura 6: distribución por individuos. Fuente: Gudiel & Poveda

5.2 Discusiones de resultado

En este documento se examinan los estudios publicados entre 2015 - 2022 en relación a la prevalencia de polimorfismos en los genes CYP2D6, CYP19A1, MTHFR y TPMT, sobre el tratamiento de cáncer de mama, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda.

Resulta difícil generalizar los resultados de esta revisión bibliográfica debido a la multiplicidad de tipos de estudio, tamaños de muestra, diversidad de los países en que fueron realizados. Por lo tanto, se destacan los siguientes aspectos:

Gen CYP2D6:

La presencia de polimorfismos CYP2D6 en especial de aquellos cuyo fenotipo metabolizador lento, es mucho más frecuente en países árabes en comparación a aquellos países del continente americano. El fenotipo de tipo metabolizador lento o nulo es debido a la duplicación de alelos no funcionales, estos alelos son de importancia clínica, ya que a menudo se asocian a la alteración en el proceso de eliminación y la respuesta al fármaco.

En los países del continente europeo es mucho más común encontrar personas cuyas copias del gen corresponden a alelos funcionales con fenotipo metabolizadores rápido o ultrarrápido. Las investigaciones demuestran que los individuos con múltiples copias del gen CYP2D6 metabolizan los fármacos más rápidamente, por lo cual no se alcanzarían los niveles plasmáticos terapéuticos con las dosis ordinarias de fármacos.

Tamoxifeno es considerado el principal fármaco para tratamiento de cáncer de mama, es por estos que los diferentes estudios se centran en su metabolismo, tomando en cuenta que es metabolizado por las vías del gen CYP2D6.

Es muy probable que los metabolizadores lentos de CYP2D6 experimenten una respuesta deficiente al tamoxifeno, medida a través de la reducción de la densidad mamográfica. Por el contrario, los metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 corren el riesgo de una respuesta exagerada con efectos adversos pronunciados que pueden conducir a la interrupción del tratamiento que incluyen; sudores fríos, sofocos, cambios de humor, irritabilidad.

Considerando los datos estudiados se destaca que la concentración de endoxifeno (metabolito activo de tamoxifeno) disminuyó de mayor a menor en el siguiente orden alélico *41, *10, *5, *9, *6, *4 y *3 para la variante CYP2D6*1. En todos ellos, la concentración estaba muy por debajo del valor de endoxifeno para una óptima supresión tumoral.

En relación a otros tratamientos utilizados para cáncer de mama como las antraciclinas, los polimorfismos del gen fueron asociados con reacciones adversas medicamentosas, tales como: anemia, neutropenia, mucositis, náuseas y vómitos.

Gen CYP19A1:

Existe poca información sobre la distribución de frecuencias alélicas de polimorfismos farmacológicamente relevantes del gen CYP19A1, por lo tanto, no se podría hacer una comparación entre poblaciones de distinta ascendencia.

Por otro lado, no se encontró evidencia de una asociación significativa de los niveles de CYP19A1 con los genotipos rs10046, aunque la expresión tendió a ser mayor en pacientes con tumores de mama y líneas celulares con el genotipo de riesgo homocigoto TT.

Tampoco se encontró evidencia de una asociación significativa de los genotipos rs10046 con el pronóstico del cáncer de mama. La expresión alta de CYP19A1 se asoció de manera muy significativa con una supervivencia general deficiente, libre de enfermedad y libre de metástasis en pacientes con cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo.

Este Gen, no se relaciona con interferencias en el metabolismo de fármacos oncológicos en el tratamiento de cáncer de mama, por lo tanto, su estudio no sería un predictor en la respuesta terapéutica, así mismo, no se relaciona a la presencia de reacciones adversas medicamentosas.

Gen MTHFR:

Los resultados de los estudios de asociación de polimorfismos del gen MTHFR y la leucemia mieloblástica y linfoblástica aguda son inconsistentes. Se presenta cierta heterogeneidad significativa en cuanto a la distribución de este gen en distintos grupos de poblaciones, los grupos estudiados varían en edad, región o el tipo de leucemia.

Las variaciones pueden asociarse con diferentes mecanismos y vías para los efectos de los polimorfismos del gen MTHFR en leucemia, en especial el polimorfismo MTHFR C677T relacionado a la ubicación geográfica.

Por lo general, se utiliza metotrexato como fármaco de primera selección en el tratamiento de leucemia, tanto en leucemia linfoblástica y mieloblástica. Este agente quimioterapéutico actúa retardando o disminuyendo la cantidad de células cancerígenas que se producen en la médula ósea.

Dentro de los polimorfismos más estudiados se encuentran el MTHFR C677T y A1298C, de estas variables genéticas no se encuentra muestra significativa que pueda relacionarse con toxicidad, o que pueda interferir en el resultado terapéutico, o que por alguna razón pudiera provocar efecto contrario. Dicho esto, los polimorfismos antes indicados no pueden ser tomados o considerados como marcadores de resultados para leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda.

Cabe destacar que los estudios resaltan que aquellos individuos sometidos a estudio con el genotipo MTHFR C677T TT podían tolerar una dosis de metotrexato significativamente mayor que aquellos con el genotipo CC/CT, mientras que los pacientes con genotipos C677T TT tendrían un mayor riesgo de hipopotasemia, y aquellos con el genotipo A1298C AA tenían un riesgo de hepatotoxicidad.

Gen TPMT

Existe una variedad de resultados en cuanto al gen TPMT, la mayoría de los estudios analizados destacan la presencia de dicho gen en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, tanto en pacientes en la edad adulta y pacientes pediátricos.

Esto quiere decir que: el TPMT 2*, 3^{a*} y 3C*, representan el 80-95 % de la actividad enzimática intermedia y baja en diferentes poblaciones del mundo, el 90 % de los individuos heredan homocigotos de TPMT de tipo salvaje, por lo que comparten una actividad alta, el 10 % comparten una actividad intermedia debido a la heterocigosidad y el 0,3 % tienen una actividad enzimática baja o no detectable porque heredan ambos alelos de TPMT no funcionales. Si los pacientes con deficiencia de TPMT son tratados con dosis estándar de medicamentos de tiopurina, es decir, azatioprina o 6 mercaptopurina, tienen un alto riesgo de reacciones adversas graves al medicamento (RAM) y, a veces, toxicidad hematológica fatal

Los alelos TPMT*2, (c.238G>A, Arg80Pro) provocan una reducción de la actividad de la enzima; los pacientes que son heterocigotos para un alelo mutante tienen riesgo intermedio de toxicidad, mientras que los homocigotos y los heterocigotos compuestos muestran una actividad enzimática muy baja o indetectable, y el riesgo de un efecto tóxico es muy alto. Por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados con dosis más bajas de mercaptopurina para disminuir la toxicidad o abandonar el tratamiento el tratamiento.

En niños con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda la presencia de polimorfismos de TPMT exige una ampliación de estudios, puesto que algunos documentos presentan que tienden a mayor prevalencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia. Los estudios proponen que aquellos niños con el genotipo TPMT*1/*3C tendrían un mayor riesgo de leucopenia en comparación con el tipo salvaje (TPMT*1 /*1) pacientes. El TPMT*3C heterocigoto se asoció significativamente con neutropenia grave con un mayor riesgo durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Tras el análisis a diferentes artículos, los resultados arrojaron que aquellos individuos que presentaban polimorfismo rs1142345 del gen TPMT con genotipo CC tenían aproximadamente 25,5 veces más riesgo de morir durante el tratamiento de la enfermedad que los pacientes con otros genotipos. Se añade que la variante rs1142345 del gen TPMT podría usarse como un marcador potencial para estratificar de manera temprana a los pacientes con alto riesgo de muerte en el tratamiento de la LLA infantil en la población investigada.

Se encontraron variantes genéticas mapeadas en el cromosoma 6, incluida la región del gen TPMT, que se asociaron significativamente con la actividad de TPMT, con consecuencias para la toxicidad relacionada con la tiopurina lo que refuerza la justificación de las pruebas genéticas de los alelos de TPMT en la práctica clínica habitual para individualizar la dosis de mercaptopurina.

CAPITULO VI:

Conclusión

6.1 Conclusiones

La prevalencia de los polimorfismos en los genes CYP2D6 y CYP19A1 en el tratamiento de cáncer de mama es de especial importancia, ya que estos genes son los responsables de los efectos y actividad terapéutica de la mayoría de fármacos indicados en este tipo de tumor maligno.

Mientras que los genes MTHFR y TPMT, sobre el tratamiento leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, inciden en el nivel de respuesta de los fármacos indicados, y también son predictores para los posibles efectos adversos, que van desde leves a graves, incluyendo la muerte.

La prevalencia de los polimorfismos en los genes presentados en este estudio tiene a ser mucho más frecuente en la población europea, siguiendo este mismo ritmo aquellas poblaciones ascendentes de pueblos árabes, no por esto quiere decir que en poblaciones latinoamericana no se presenten dichos polimorfismos, pero se necesitan estudios que abarquen grupos poblacionales más grandes en la región.

La evidencia presentada en cada uno de los artículos de carácter científicos consultados, destaca la necesidad de la realización de nuevos estudios especializados guiados a la detección de polimorfismos prevalecientes entre la población, más aún de la interacción de estos polimorfismos en tratamientos oncológicos, que estén dirigidos a la terapia individualizada.

Referencia bibliográfica

1. Castro R, Rivera I, Ravasco P, Camilo ME, Jakobs C, Blom HJ, et al, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C-T and 1298 A-C mutations are associated with DNA hypomethylation, *J Med Genet* 2004; 41: 454-458.
2. Chessells JM. Recent advances in Management of acute leukaemia. *Arch Dis Child*; 82:438-442. 2000
3. Coulthard SA, Howell C, Robson J, Hall AG. The relationship between Thiopurin Methyltransferase activity and genotype in blasts from patients with acute leukemia. *Blood* 1998; 92: 2856-62.
4. Cupisti, S., Fasching, P. A., Ekici, A. B., Strissel, P. L., Loehberg, C. R., Strick, R., ... Goecke, T. W. (2009). Polymorphisms in estrogen metabolism and estrogen pathway genes and the risk of miscarriage. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 280(3), 395- 400.
5. Dunning, A. M., Dowsett, M., Healey, C. S., Tee, L., Luben, R. N., Folkard, E. Ponder, B. A. J. (2004). Polymorphisms associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(12), 936-945.
6. Evert B, Ernst-Ulrich G, Eichelbaum M. A Missense mutation in exon 6 of the CYP2D6 allele gene leading to a histidine 324 to proline Exchange is associated with the poor metabolizer phenotype of sparteine, *Naunyn-Schneidebergs Arch Pharmacol*. 1994; 350(4):434-439.
7. Fasching, P. A., Loehberg, C. R., Strissel, P. L., Lux, M. P., Bani, M. R., Schrauder, M., ... Strick, R. (2008). Single nucleotide polymorphisms of the aromatase gene (CYP19A1), HER2/neu status, and prognosis in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 112(1), 89-98.
8. Farmacogenética. Conceptos generales. Palomares C.&Vera G(Eds.) (2013). Fichero farmacológico. McGraw Hill.
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1510§ionid=98017078>

9. Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M. y Boyle, P. (2007). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology*, 18,3, pp. 581-592. DOI: mdl498 [pii]10.1093/annonc/mdl498.
10. Gaedigk A, Bradford LD, Alander SW, Lee-der JS. CYP2D6*36 gene arrangements within the cyp2d6 locus: association of CYP2D6*36 with poor metabolizer status. *Drug Metab Dispos.* 2006; 34(4):563-569.
11. Gemmati D, Ongaro A, Scapoli GL, Della-Porta M, Tognazzo S, Serino ML, et al, Common gene polymorphisms in the metabolic folate and methylation pathway and the risk of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adults, *cancer epidemiol biomarkers prev* 2004; 13 (5): 787-794.
12. Ghandour H, Zhoutao C, Selhub J, and Rozen R. Mice Deficient in Methylenetetrahydrofolate Reductase Exhibit Tissue-Specific Distribution of Folates. *J. Nutr.* 2004; 134: 2975–2978.
13. Giles FJ. Troxacitabine-based therapy of refractory leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*; 2:261-6. 2002
14. Guenther BD, Sherppard CA, Tran P, Rozen R, Matthews RG, Ludwig ML. The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat Struct Biol* 1999; 6(4): 359-365.
15. Hamaguchi, M., Nishio, M., Toyama, T., Sugiura, H., Kondo, N., Fujii, Y., & Yamashita, H. (2008). Possible difference in frequencies of genetic polymorphisms of estrogen receptor alpha, estrogen metabolism and P53 genes between estrogen receptor-positive and -negative breast cancers. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 38(11), 734-742.
16. Hanioka N, Kimura S, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human CYP2D locus associated with a common genetic defect in drug oxidation: A G1934 -> A base change in intron 3 of mutant CYP2D6 allele results in an aberrant 3-splice recognition site. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 994-1001.
17. Hongbing S, Spitz M.R., Wang L-E, Hong W. H, Wel Q. Polymorphism of methylene-tetrahydrofolate reductase and risk of lung cancer: a case-control study. 2001. *Cancer Epidemiology, biomarkers & prevention.* 10, 397-401.

18. Iniesta, Raquel, Guinó, Elisabet, & Moreno, Víctor. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, 19(4), 333-341. Recuperado en 31 de mayo de 2022.
19. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahi ML, Sjoquist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1825-1829.
20. Kimura S, Umena M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez Fj. The human debrisoquine-hydroxylase (CYP2D6) gene, a related gene, and pseudogene. *Am J Hum Genet* 1989; 45:889-904.
21. Krytnetski EY, Schutz JD, Gapin AJ, Evans WE, et al. A single mutation leading to loss of catalytic in human thiopurine s-methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 949-53.
22. Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinshilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1990; 336: 225-9.
23. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, Meyer UA, Broly F. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a european population: characterization of the 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997; 7(3):193-202
24. Masimirembwa C, Person I, Bertilsson L, Hasler J, Ingelman-Sundberg M. A novel mutant variant of the CYP2D6 gene (CYP2D6*17) common in a black african population: association with diminished debrisoquine hydroxylase activity. *Br J Clin Pharmacol* 1996 42; 713-719.
25. Margolin J, Poplack D. Acute lymphoblastic Leukemia. En Pizza DG, editores. *Principies and Practice of Oncology*. 3ra ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1 raed. 409-462. 1997. 32.
26. McLeod HL, Coulthards S, Thomas AE, Richards SM, et al. Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukemia. *British Journal Haematol* 1999; 105: 696-700.

27. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 567-72
28. Milale J. *Hematologia Medicina de Laboratorio*. 6ta edición, Editorial Reverte España, p.811-821.1995.
29. Nativelle-Serpentini, C., Lambard, S., Séralini, G. E., & Sourdain, P. (2002). Aromatase and breast cancer: W39R, an inactive protein. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 146(4), 583-589.
30. Pullen J, Boyett J, Shuster J, Crist W, Land V, Frankel L, Iyer R, Backstrom L, van Eys J, Harris M. Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor55 risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*; 11: 839-849. 1993
31. Raskin, L., Lejbkowicz, F., Barnett-Griness, O., Dishon, S., Almog, R., & Rennert, G. (2009). BRCA1 breast cancer risk is modified by CYP19 polymorphisms in Ashkenazi Jews. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(5), 1617-1623.
32. Rivera G, ZhouY, Hancock M, Gajjar A, Rubnitz J, Ribeiro R, Sandlund JT, Hudson M, Relling M, Evans WE, Pui CH. Recurrence After Initial Intensive Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic leukemia. *Cancer*; 103:368-376. 2005.
33. Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D, Schwab M, et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of GermanCaucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 407-17.
34. Schaeffler E, Zanger UM, Eichelbaum M, et al. Highly Multiplexed Genotyping of Thiopurine S-Methyltransferase Variants Using MALDI-TOF Mass Spectrometry: Reliable Genotyping in Different Ethnic Groups. *Clin Chem* 2008; 54: 1637-47.
35. Seki T, Tanaka T, Nakamura Y. Genomic structure and multiple single-nucleotide polymorphisms (SNP's) of the thiopurine S-methyltransferase (TPMT) gene. *Journal Human Genetic* 2000; 45: 299-302.

36. Shimodaira, M., Nakayama, T., Sato, I., Sato, N., Izawa, N., Mizutani, Y., ... Yamamoto, T. (2012). Estrogen synthesis genes CYP19A1, HSD3B1, and HSD3B2 in hypertensive disorders of pregnancy. *Endocrine*, 42(3), 700-707. <http://doi.org/10.1007/s12020-012-9699-7>
37. Shufeng Z. Clinical Pharmacogenomics of Thiopurine S-methyltransferase. *Current Clinical Pharmacology* 2006; 1: 119-28.
38. Skibola CF, Smith MT, Kane E, Román E, Rollinson S, Raymond A, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *PNAS* 1999, 96:22, 12810-12815.
39. Sierra J, & Hernández C (2014). Farmacodinamia. Chávez A(Ed.), *Farmacología general. Una guía de estudio*. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1489§ionid=9695102>
40. Stocco G, Cheok MH, Relling MV, Evans WE, et al. Genetic polymorphism of Inosine Triphosphate Pyrophosphatase is a determinant of Mercaptopurine metabolism and toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Pharmacol Ther* 2009; 85(2): 164-72
41. Tai HL, Krynetski EY, Yates CR, and Evans WE, et al. Thiopurine S-methyltransferase deficiency: Two nucleotide transitions define the most prevalent mutant allele associated with loss of catalytic activity in Caucasians. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 694-702?
42. Tubergen D, Gilchrist G, O'Brien R, Coccia P, Sather H, Waskervvitz M, Hammond GO. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy a Children Cancer Group report. *J Clin Oncol*; 11: 520-526. 1993
43. Veiga-Pereira T, Rudnicki M, Costa-Pereira A, Pombo-de-Oliveira MS, Rendrik-Franca F. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15 (10): 1956-1963.

44. Weinshilboum R. Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001; 29: 601-05.
45. Wiemels JL, Smith RN, Taylor M, Eden OB, Alexander FE. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *PNAS*, 98;7, 4004-4009.
46. Yokoi T, Kosaka Y, Chida M, Chiba K, Nakamura H, Ishizaki T, Kinoshita M, Sato K, Gonzalez FJ, Kamataki T. A new CYP2D6 allele with a nine base insertion in exon 9 in a Japanese population associated with poor metabolizer phenotype. *Pharmacogenetics* 6: 395-401.
47. Yokota H, Tamura S, Furuya H, Kimura S, Watanabe M, Kanazawa I, Kondo I, Gonzalez FJ. Evidence for a new variant CYP2D6 allele CYP2D6J in a Japanese population associated with lower in vivo rates of sparteine metabolism 1993 *Pharmacogenetics*.3:256-263.

Glosario

A

alelos

Un alelo es cada una de las dos o más versiones de un gen

aromatasa

La aromatasa es una enzima del grupo de la familia citocromo P450 que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos (androstenediona a estrona y testosterona a estradiol) mediante su hidroxilación y posterior aromatización

B

biopsia

es una extracción de tejido de alguna parte del cuerpo para examinar en el mismo la presencia de una enfermedad

blastos

Los blastos son precursores inmaduros de los glóbulos blancos, estos se forman dentro de la médula ósea de los huesos y normalmente NO deben encontrarse en los estudios de sangre periférica (biometría hemática).

C

caucásicas

Caucásico se refiere a personas de piel blanca

cefalorraquídeo

líquido que circula por los espacios huecos del cerebro y la médula espinal entre las dos meninges

citocromo

Constituye el mayor complejo enzimático involucrado en el metabolismo de los fármacos en nuestro organismo, al jugar un papel fundamental en la fase oxidativa del metabolismo

citogenéticos

La citogenética es la rama de la Genética que estudia el material hereditario dentro de la célula.

F

fenotipo

Características físicas, bioquímicas y del comportamiento que se pueden observar ·

fibroides

Tumor benigno del músculo liso, generalmente en el útero o el aparato digestivo ·

folato

El folato es una vitamina B que se encuentra naturalmente presente en muchos alimentos

G

genomas

El genoma es el conjunto de instrucciones genéticas que se encuentra en una célula

L

linfoide

tejidos y órganos que producen, almacenan y transportan los globulos blancos que combaten las infecciones y otras enfermedades ·

M

metástasis

proceso de propagacion de un foco cancerígrno a un organo distinto de aquel en que se inicio ·

mieloide

adjetivo de la médula ósea, espinal o relacionado con ella ·

N

neoplasia

masa anormal de tejido que aparecen cuando las células se multiplican más de lo debido

neutrófilos

Tipo de glóbulo blanco (célula sanguínea) que cumple una función importante en el sistema inmunitario y ayuda a combatir las infecciones en el cuerpo

Q

quimioterapia

técnica terapéutica que consiste en la administración de sustancias químicas para el encogimiento de distintas afecciones, comunmente asociada al cancer de mama

R

receptores

son los encargados de captar la información del medio externo e interno y de transmitirla al sistema nervioso. Pueden ser simples terminaciones nerviosas o, con más frecuencia, células especiales que se agrupan formando órganos sensoriales u órganos de los sentidos ·

T

termolabilidad

La termolabilidad es la pérdida de sus cualidades por acción térmica de una entidad química o biológica

Tumorectomía

técnica quirúrgica para la resección de una masa tumoral o de un tumor localizado

variabilidad

La variabilidad genética se refiere a la diversidad en las frecuencias de los genes. La variabilidad genética puede referirse a las diferencias entre individuos o las diferencias entre poblaciones

Anexos

Fuente	Lugar	Diseño	Objetivo	Muestra
Pramod & Himani Kuntal India, 2015	University of Allahabad	Descriptivo documental	Analizar la existencia y distribución de diversas variantes de la TPMT en diferentes grupos étnicos y el riesgo de reacciones adversas a los medicamentos, y cómo pueden evitar este riesgo de efectos secundarios.	34 referencias bibliográficas
Jiménez-Morales et al. México, 2016	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Revisión documental	Proporcionar una visión global de la genómica de la LLA, describiendo algunas estrategias que contribuyen a la identificación de biomarcadores con potencial utilidad en la práctica clínica. Identificación de polimorfismos de TPMT asociados a hematoxicidad.	No específica
Shin-Yu et al. Taiwán, 2016	Revista Impact Journals, Oncotarget	Revisión documental	Examinar la asociación entre los polimorfismos de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y el riesgo de varios tipos de leucemias a lo largo de la vida de niños y adultos mediante el uso de técnicas metapredictivas	97 estudios
Zubiaur & Saiz Rodríguez et al. España, 2016	Hospital universitario la Princesa	Descriptivo e investigativo	Ajuste de dosis de azatioprina y 6-mercaptopurina de acuerdo con el genotipo de TPMT y NUDT15	646 personas
Ossyneyde Gutiérrez <<<Álvarez, México, 2016	Centro Interdisciplinario de Investigación Para el Desarrollo Integral Regional	Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y de asociación.	Determinar la asociación de los Polimorfismos de la TPMT *1,*2,*3A,*3B,*3C y la MTHFR (677C>T y 1298A>C) con la Farmacocinética de 6-Mercaptopurina, las reacciones adversas y la susceptibilidad a Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos.	39 pacientes pediátricos
Bosó Virginia. España, 2016	Hospital Universitari i Politècnic la Fe	Estudio Observacional	Analizar la asociación y potencial papel predictivo de variantes genéticas con el desarrollo de toxicidad en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas y taxanos	157 pacientes
Tamm et al. Alemania, 2017	Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie (IKP)	Análisis cuantitativo y experimental	Examinar hematotoxicidad con la tiopurina en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica y las enfermedades inflamatorias del intestino relacionadas con la variabilidad definida genéticamente en la actividad de la tiopurina S metiltransferasa (TPMT)	844 individuos 245 pediátricos 123 muestras hepáticas
Umerez et al. España, 2017	Revista Pharmacogenomics and Personalized Medicine	Revisión bibliográfica	Estudiar los polimorfismos MTHFR , C677T y A1298C, y su posible afectación en la actividad de MTHFR, como posibles marcadores de toxicidad de MTX y/o resultados en la LLA pediátrica	15 textos completos incluidos
Thiesen et al. Reino Unido, 2017	Revista Europe PMC Funders Group	Cohorte retrospectivo	Investigar las variantes genéticas de catecol-O-metiltransferasa (COMT), tiopurina metiltransferasa (TPMT) y AYCP2 se asociadas con ototoxicidad en una cohorte cuidadosamente fenotipada de niños del Reino Unido y	149 niños

			realizar una revisión sistemática y un metanálisis.	
Guerrero Diana. Colombia, 2017	Universidad Nacional de Colombia	Análisis estadístico y experimental	Establecer las frecuencias alélicas de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) del gen CYP19A1 implicados en la respuesta a tratamiento hormonal con inhibidores de aromatasa en una muestra de población colombiana.	302 personas
González Belén. España, 2017	Universidad complutense	Revisión bibliográfica	Proporcionar una visión global de la influencia de la farmacogenética en los tratamientos oncológicos	Desconocido
Bezerra et al. Brasil, 2018	Revista Bras Ginecol Obstet	Revisión bibliográfica	Realizar una revisión narrativa de la presencia de polimorfismos CYP2D6 y cómo afectan los resultados de la terapia TMX para el cáncer de mama.	No disponible
Hilada Nefic. Bosnia, 2018	Department of Biology, Faculty of Science, University of Sarajevo	Analítico y experimental	Investigar la duplicación del gen CYP2D6 y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) 100C>T no sinónimos en el gen CYP2D6 en miembros de la población bosnia.	151 personas
Friesenhengst et al. Austria, 2018	Medical University of Vienna	Analítico y experimental	Analizar la expresión del ARN mensajero (ARNm) CYP19A1 intratumoral y los genotipos de rs10046, un polimorfismo de un solo nucleótido bien caracterizado en CYP19A1, en 138 pacientes con cáncer de mama y 15 líneas celulares de cáncer de mama.	138 pacientes
Rojas et al. México, 2018	Universidad Autónoma de San Luis Potosí	Prospectivo de diseño experimental	Estudiar la revalencia de los polimorfismos TPMT*2, TPMT*3B, TPMT*3C y MTHFR C677T en una población de San Luis Potosí.	153 personas
Lyons Jessica. Colombia, 2018	Universidad del Rosario	Analítico explicativo	Realizar genotipificación de los polimorfismos MTHFR 677C>T y 1298 A>C en una población colombiana.	380 muestras
Helsby Nuala. Nueva Zelanda, 2018.	University of Auckland	Revisión bibliográfica	Estudiar las variantes farmacogenéticas en poblaciones que residen en Oceanía centradas principalmente en CYP2C19 y CYP2D6	No disponible
Gómez et al. México, 2019.	Instituto Estatal de Cancerología Dr. Arturo Beltrán Ortega	Analítico y experimental	Analizar la asociación entre los polimorfismos 5,10-MTHFR 677C>T y RFC1 80G>A y la leucemia linfoblástica aguda	60 pacientes
Xiaolei et al. China, 2019.	Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine	Experimental	Identificación de Rs4846049 Polimorfismo en el 3'-UTR del gen MTHFR: asociación con susceptibilidad a la leucemia linfoblástica aguda infantil	110 paciente
Moradveisi et al. Líbano, 2019.	Department of Pediatrics and Adolescent Medicine and Children's Cancer Center of Lebanon	Experimental	Medir la frecuencia de polimorfismos en genes candidatos involucrados en la disposición de 6-mercaptopurina (6-MP) en una cohorte combinada de niños del Medio Oriente con LLA, y evaluar si estos polimorfismos predicen la intolerancia y la toxicidad de 6-MP durante TODO tratamiento de mantenimiento.	210 niños

Lunas Aliaga. España, 2019.	Universidad Complutense de Madrid	Estudio transversal	Estudiar los polimorfismos del gen CYP2D6 en un grupo de pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, así como los niveles plasmáticos del fármaco y sus metabolitos.	384 mujeres
Taylor et al. Inglaterra, 2020.	Wolfson Centre for Personalised Medicine, University of Liverpool	Revisión bibliográfica	Realizar una revisión del papel importante de CYP2D6 en la farmacogenómica	No disponible
Cwklinska et al. Polonia, 2020.	Department of Oncology and Hematology, University Children's Hospital, Kraków, Poland	Experimental	Determinar la relación entre las variantes de los genes relacionados con el metabolismo del folato y la frecuencia de las toxicidades agudas de HD-Mtx.	133 pacientes
Burgueño et al. Uruguay, 2020	Laboratorio de Genética Molecular Humana, Centro Universitario Regional (CENUR)	Análítico y experimental	Determinar la ascendencia y polimorfismo TPMT-VNTR: relación con toxicidad hematológica en pacientes uruguayos con leucemia linfoblástica aguda	130 pacientes
Cardoso et al. Brasil, 2020	Oncology Research Nucleus, Universidade Federal do Pará	Experimental	Investigar la asociación de 16 polimorfismos genéticos con las vías celulares y metabólicas de los agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de la LLA con el riesgo de muerte en el tratamiento de la LLA infantil en pacientes con alto aporte de ascendencia amerindia, provenientes de la Amazonía Brasileña	121 pacientes
Trujillo et al. México, 2020	Revista de Senología y Patología Mamaria	Revisión bibliográfica	Analizar la evidencia científica del efecto de los polimorfismos funcionales en los genes del citocromo p450 sobre la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global y sus implicaciones para las mujeres jóvenes con cáncer de mama.	19 estudios
Xiaoyan et al. China, 2021	Department of Hematology, The Affiliated Children's Hospital of Kunming Medical University	Análítico y experimental	Estudiar los efectos de las variantes genéticas TPMT, NUDT15 e ITPA sobre la toxicidad de la 6-mercaptopurina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en Yunnan, China	149 pacientes
Lee et al. Korea, 2021	Department of Pediatrics, Yeungnam University College of Medicine	Estudio experimental y analítico	Evaluar el efecto de las principales variantes de los genes NUDT15, TPMT, APEX1 e ITPA en las intolerancias y toxicidades de 6-MP en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA)	83 pacientes
Jantararongtong et al. Tailandia, 2021	Division of Pharmacogenomics and Personalized Medicine	Experimental	Estudiar al gen TPMT*3C como predictor de mielotoxicidad inducida por 6-mercaptopurina en niños tailandeses con leucemia linfoblástica aguda	No expuesto
Dewi et al. Indonesia, 2021	Department of Pharmacology and	Estudio transversal	Determinar la variabilidad en los genotipos y fenotipos de TPMT y su asociación con la aparición de	106 pacientes

	Therapeutics, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia		hematotoxicidad en niños con LLA en terapia de mantenimiento.	
Ellens et al. Bélgica, 2021	Laboratory of Biological Psychology, KU Leuven, Leuven, Belgium	Estudio retrospectivo de correlación	Determinar la influencia de los polimorfismos de la metilentetrahidrofolato reductasa A1298C en las secuelas adultas de la quimioterapia en sobrevivientes de leucemia infantil	31 personas
He W et al. China, 2021	Institute, The Children's Hospital, Zhejiang, China	Ensayo experimental	Investigar si el estado del metabolizador CYP2D6 está asociado con los síntomas endocrinos relacionados con el tamoxifeno, la suspensión del tamoxifeno y el cambio de densidad mamográfica.	1440 datos
Koopmans et al. Países Bajos, 2021	Parnassia Academy, Parnassia Psychiatric Institute, The Hague	Metaanálisis	Analizar los estudios que reportan información clínicamente útil sobre CYP2D6 y CYP2C19 frecuencias genotípicas, entre poblaciones y grupos étnicos en todo el mundo	318 informes
Shen et al. China, 2021	Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College	Análisis descriptivo, experimental y analítico	Determinar la relación entre el polimorfismo genético MTHFR y la eliminación y toxicidad del metotrexato (MTX)	145 pacientes
Huaymacari Ruiz. Perú, 2021	Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica	Descriptivo y de diseño no experimental transversal	Determinar los polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) en el exón 7 del gen CYP2D6, en pobladores étnicos de la Comunidad de Tempestad, Loreto.	24 individuos
Alali et al. Siria, 2022	Damascus University	Revisión bibliográfica	Revisar las frecuencias de los alelos CYP2D6 clínicamente más relevantes en los países árabes	15 artículos

Mutaciones alélicas más frecuentes detectadas en el gen CYP2D6		
Alelo CYP2D6	Nucleótido cambiante	Actividad enzimática
*1	Alelo silvestre	Normal
*2	2850 C/T	Normal
*3	2548 A/delección	Ninguna
*4	1934 G/A	Ninguna
*5	Delección del gen	Ninguna
*6	T707 T/ delección	Ninguna
*7	2935 A/C	Ninguna
*8	1758 G/T	Ninguna
*9	2613-2615 del AGA	Intermedia

*10	100 C/T	Intermedia
*11	883 G/C	Ninguna
*12	124 G/A	Ninguna
*17	1023 C/T	Intermedia
Duplicación del gen	Multiplicación del gen	Incrementada