

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS CON EL METABOLISMO  
DE QUIMIOTERÁPICOS USADOS PARA EL CÁNCER: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA.**

**GENETIC POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH THE METABOLISM OF  
CHEMOTHERAPIES USED FOR CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW.**

**MARÍA CAROLINA GARCÍA YANCE**

**LUIS ENRIQUE MANOTAS ESPITIA**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**2020**

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS CON EL METABOLISMO DE  
QUIMIOTERÁPICOS USADOS PARA EL CÁNCER: REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**GENETIC POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH THE METABOLISM OF  
CHEMOTHERAPIES USED FOR CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW.**

**FARITH DAMIAN GONZALEZ MARTINEZ.**

**PhD en Toxicología Ambiental. Universidad de Cartagena, Cartagena,  
Colombia**

**MEISSER VIDAL MADERA ANAYA  
Asesor metodológico**

**MARÍA CAROLINA GARCÍA YANCE**

**LUIS ENRIQUE MANOTAS ESPITIA**

**Estudiante de Odontología, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.**

**TRABAJO DE GRADO**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**2020**

## CONTENIDO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

INTRODUCCIÓN

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
2. JUSTIFICACIÓN
3. OBJETIVOS
  - 3.1 OBJETIVO GENERAL
  - 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS
4. MARCO TEÓRICO
5. METODOLOGÍA
6. RESULTADOS
7. DISCUSIÓN
8. CONCLUSIÓN
9. BIBLIOGRAFÍA
10. ANEXOS

## Resumen

**Objetivo.** Revisar en la literatura la relación entre la presencia de genes polimórficos codificantes de las enzimas que participan en la metabolización de quimioterapéuticos y su eficacia en pacientes con cáncer. **Métodos.** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, 20 estudios fueron incluidos por texto completo en idioma inglés y español, que relacionaran fármacos y polimorfismos, que su fecha de publicación no fuera mayor a 18 años anteriores y por calidad metodológica para alcanzar el objetivo del estudio. Estos estudios evaluaron la relación entre la acción de Metotrexato, Vincristina, Carboplatino, Fluorouracilo, Cisplatino, Bleomicina y Antraciclina y polimorfismos involucrados en su metabolismo. **Resultados.** Se reportaron 51 genes y 100 polimorfismos en la literatura revisada. El mayor número de polimorfismos asociados fue para el Metotrexato (40 %) y no hubo evidencia de polimorfismos relacionados con la Bleomicina. El 79,8 % de estas asociaciones perjudicaban la acción medicamentosa y el 19,2 % corresponden a efectos beneficiosos para la terapéutica. Esta última solo se reportó en Carboplatino, Metotrexato, y Vincristina. 3435TT (ABCB1) y rs10106 (FPGS) se vincularon a dos efectos opuestos. El mayor número de polimorfismos relacionados se reportaron en el Gen SLCO1B1 (11). **Conclusiones.** Existe una vinculación probada entre mutaciones genéticas y la acción de los quimioterapéuticos Metotrexato, Cisplatino, Carboplatino, 5-fluorouracilo, Doxorubicina y Vincristina. Aunque algunas de estas asociaciones son beneficiosas para el tratamiento, la mayoría de estas favorecen la aparición de efectos adversos graves por lo que se hace necesario un mayor abordaje de la medicina personalizada y el uso de quimioterápicos.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, Farmacogenética, Quimioterapia.

## Abstract

**Objective:** To review in the literature the relationship between the presence of polymorphic genes encoding the enzymes that participate in the metabolism of chemotherapeutic agents and their efficacy in cancer patients. **Methods:** A systematic search of the literature was carried out, 29 studies were included in full text in English and Spanish, which related drugs and polymorphisms, that their publication date was not older than 18 years before and due to methodological quality to achieve the objective. of the study, these studies evaluated the relationship between the action of Methotrexate, Vincristine, Carboplatin, Fluorouracil, Cisplatin, Bleomycin and Anthracycline and polymorphisms involved in their metabolism. **Results:** 51 genes and 100 polymorphisms were reported in the reviewed literature. The highest number of associated polymorphisms was for Methotrexate (40%) and there was no evidence of bleomycin-related polymorphisms. 79.8% of these associations impaired drug action and 19.19% correspond to beneficial effects for therapeutics. The latter was only reported in Carboplatin, Methotrexate, and Vincristine. 3435TT (ABCB1) and rs10106 (FPGS) were linked to two opposite effects. The highest number of related polymorphisms were reported in the SLCO1B1 Gene (11). **Conclusions:** there is a proven link

between genetic mutations and the action of the chemotherapeutics Methotrexate, Cisplatin, Carboplatin, 5-fluorouracil, Doxorubicin and Vincristine. Although some of these associations are beneficial for treatment, most of them favor the appearance of serious adverse effects, which is why a greater approach to personalized medicine and the use of chemotherapy is necessary.

**Keywords:** Cancer, Pharmacogenomics, Chemotherapy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer indiscriminadamente de su localización es considerado como una enfermedad catastrófica y con alto potencial de mortalidad, cuyo tratamiento no siempre resulta satisfactor y generan un sin número de efectos secundarios sobre las personas que padecen esta enfermedad lo cual reduce significativamente su calidad de vida.

Existe un amplio número de fármacos utilizados en el tratamiento de cáncer, que muchas ocasiones son complementados con radioterapia según sea la necesidad del paciente; el objetivo principal de dichos fármacos quimioterapéuticos es la eliminación de células malignas causantes de la enfermedad cuyo crecimiento y replicación debe ser frenado con el fin de limitar el daño que puedan causar en el organismo pero mientras se intenta llegar a este objetivo durante la administración de estos fármacos células sin ningún potencial maligno sufren la acción de dichos medicamentos quimioterapéuticos ya que estos no pueden hacer una diferenciación entre una célula maligna y otra benigna, lo cual se ve reflejado en la aparición de efectos secundarios que clínicamente se manifiestan en los tejidos y estructuras anatómicas sanos, producto de la no especificidad de dichos fármacos.

Así como cada caso de cáncer es diferente, también lo es la respuesta individual a la terapia farmacológica administrada, debido a que cada individuo posee características particulares que intervienen en la acción de los fármacos quimioterapéuticos sobre el organismo. Existen factores geográficos, ambientales, étnicos, genéticos, nutricionales, hormonales, entre otros, que inciden en la respuesta que tienen las personas ante la administración de medicamentos de acción quimioterapéutica no solo desde el punto de vista terapéutico sino también en la aparición de efectos secundarios.

Lo que busca la investigación farmacogenómica es predecir la respuesta del paciente a la farmacoterapia y, posteriormente, adaptar la estrategia posológica según la patología a tratar, en este caso el cáncer bucal, con el fin de lograr mejores resultados terapéuticos que le garanticen al paciente mayor tasa de éxito al recibir tratamiento quimioterapéutico de igual forma este trabajo tiene como objetivo busca realizar una revisión de las literaturas que estudien la relación entre los quimioterapéuticos usados en el tratamiento del cáncer y las variantes genéticas presentes en los individuos objetos de estudio.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer oral al igual que los demás cánceres se estratifica como enfermedad catastrófica con altos cambios en el estilo de vida de quien la padece y es el causante a nivel mundial de 130000 muertes anuales.<sup>1</sup> El cáncer oral en países de alto desarrollo como los Estados Unidos representa el 3% de todos los tipos de cánceres que afectan al organismo, por otra parte en India las cifras demuestran que el cáncer oral representa el 16 % de este tipo de patologías, en países latinoamericanos el porcentaje de aparición es del 1.6%.<sup>1</sup>

En el siglo XX la esperanza de vida aumentó entre 30 y 40 años en promedio para la población mundial, gracias a la reducción de algunos riesgos para la salud asociados con las enfermedades infecciosas. Estos cambios han dado como resultado un fenómeno de transición demográfica en el que se pasa de sociedades tradicionalmente jóvenes a familias en las que crece rápidamente el número de personas de edad madura y anciana. Además, los cambios en los hábitos de consumo y estilo de vida, junto con el envejecimiento de la población, se asocian con enfermedades como el cáncer, las cardiopatías, los accidentes cerebrovasculares, la enfermedad mental y la diabetes. El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; en 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer.<sup>1</sup>

Otro hecho conocido es que los pacientes responden en forma diferente frente a la farmacoterapia y que ningún medicamento es 100% eficaz en todos los pacientes. Esta respuesta variable se debe a factores genéticos, epigenéticos y ambientales, que afectan a las proteínas que metabolizan o transportan los fármacos, sus blancos terapéuticos (receptores) o ambos, influenciando tanto su eficacia como su seguridad.<sup>1</sup> La farmacogenómica estudia estos factores genéticos que influyen en la respuesta al fármaco durante la terapia química, su objetivo es poder definir el tratamiento farmacológico personalizado según el perfil genético de cada paciente, idea base para el concepto de Medicina Personalizada.<sup>1</sup> Actualmente se sabe que existen 20.296 genes codificantes, 148.892.479 SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido) y 4.363.564 variantes estructurales, junto con los blancos terapéuticos, que actúan como biomarcadores farmacodinámicos llevando a diferencias en la eficacia farmacológica,<sup>2</sup> como lo es la VKOCR cuyo polimorfismo reduce la unión de factores de transcripción, llevando a una menor cantidad de

---

<sup>1</sup> LUIS QUIÑONES ET AL. **Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica.** En: Rev. méd. Chile. abr. 2017 vol.145 no.4

<sup>2</sup> Disponible en: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/Genome](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Genome).

enzima, requiriéndose dosis menores de warfarina o acenocumarol para obtener el efecto farmacológico deseado<sup>3</sup> o el polimorfismo del TYMS que afecta el tratamiento de quimioterapias con 5-fluorouracilo.<sup>4 5</sup>

Muchas investigaciones se han realizado para encontrar biomarcadores genéticos asociados con la susceptibilidad, el diagnóstico, el pronóstico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Para este objetivo, los estudios han utilizado una

1. OMS (Organización Mundial de la Salud)

2. Food and Drug Administration [Internet]. Table of Pharmacogenomic Biomarker in Drug Labeling.

variantes polimórficas con un impacto clínicamente significativo y reproducible.<sup>6 7</sup>

Aunque este enfoque terapéutico genera innovaciones y expectativas altas, su paso de las asociaciones genéticas a la práctica clínica ha sido lento, con algunas excepciones notables, tales como la identificación del genotipo HLA-B\*57:01 antes de administrar la terapia anti-retroviral abacavir, variante que aumenta significativamente la hipersensibilidad al medicamento.<sup>8</sup> Otra excepción notable sucede en el ámbito del cáncer, donde hay un creciente arsenal de terapias genotipo-dependientes con licencia. Por ejemplo, el tamoxifeno está indicado sólo en las pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos. Más recientemente vemurafenib, aprobado para el tratamiento del melanoma no

---

<sup>3</sup> Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90 (4): 625-9.

<sup>4</sup> Da Silva Nogueira J, de Lima Marson FA, Sílvia Bertuzzo C. Thymidylate synthase gene (TYMS) polymorphisms in sporadic and hereditary breast cancer. *BMC Res Notes* 2012; 5: 676

<sup>5</sup> Rosmarin D, Palles C, Pagnamenta A, Kaur K, Pita G, Martin M, et al. A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at DPYD and a putative role for ENOSF1 rather than TYMS. *Gut* 2015; 64 (1): 111-20.

<sup>6</sup> Gladding PA. Clinical applications of pharmacogenetics: present and near future. *Cleve Clin J Med* 2013; 80 (8): 477-82.

<sup>7</sup> Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95 (5): 499-500.

<sup>8</sup> Crews KR, Hicks JK, Pui C-H, Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92 (4): 467-75.



resecable o metastásico, actúa cuando está presente la mutación BRAF E600, pero no el tipo silvestre (BRAF V600).<sup>viii</sup>

En la actualidad la FDA (*Food and Drug administration*), ha validado y aprobado el estudio de biomarcadores farmacogenéticos para ser utilizados en la práctica clínica. A la fecha se sugieren 178 biomarcadores para su uso en el control de concentraciones de medicamentos.<sup>2</sup>

En USA existe controversia, algunos médicos utilizan la farmacogenómica en su trabajo diario y afirman que es una herramienta de gran utilidad para mayor eficacia y seguridad de medicamentos, en cambio, otro grupo de médicos, no recomiendan aún su aplicación por la falta de conocimiento acabado del área.<sup>i</sup>

En un estudio realizado entre los años 2011-2012, en Estados Unidos, los autores concluyeron que existe deficiencia en el conocimiento de la farmacogenómica en la práctica clínica, sobre todo en poblaciones rurales. Otros estudios señalan que menos de 13% de los médicos solicita la realización de pruebas farmacogenómicas en su quehacer diario.<sup>3</sup>

En América Latina obtuvimos resultados similares en un estudio realizado en 9 países, observando que existe una subestimación de la utilidad de los genes polimórficos asociados a medicamentos en comparación con resultados de encuestas realizadas en Estados Unidos de Norteamérica y España. En estos estudios hubo coincidencia tan sólo en la utilidad de tres biomarcadores farmacogenómicos.<sup>4</sup>

Debido a esta controversia existente, surge la pregunta, ¿Cuáles son los

- p 3. Stanek EJ, et al. Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91 (3): 450-8. 4 Quinones LA, Lavanderos MA, Cayun JP, Garcia-Martin E, Agundez JA, Caceres C DD, et al. Perception of the usefulness of drug/gene pairs and barriers for pharmacogenomics in Latin America. *Curr Drug Metab* 2014; 15 (2): 202-

## 2. JUSTIFICACIÓN

El fin de la medicina personalizada es definir perfiles genéticos individuales y poblacionales para predecir la respuesta a los fármacos y la progresión de las enfermedades

Aunque existen limitaciones para ser aplicada en la práctica clínica y que deben abordarse, como lo es la falta de análisis costo-efectividad, necesidad de identificación de nuevos biomarcadores de toxicidad de medicamentos y su respuesta, limitaciones técnicas, variaciones étnicas y el más importante: la falta de estudios a realizar; pero debemos dar un paso a este tipo de estudios que podrían abrir nuevas puertas a la forma en como actualmente vemos el campo farmacoterapéutico.

La pobre investigación sobre farmacogenes en las poblaciones de América Latina, impide la extrapolación directa de estudios clínicos realizados en otros grupos étnicos. Por lo que es evidente que hay una necesidad de desarrollar más estudios y mejor diseñados, en nuestra región.

Por eso se hace imprescindible realizar estudios de recopilación sobre las investigaciones de farmacogenómica realizadas sobre otras poblaciones y de esta forma elaborar guías para nuestra práctica clínica o estudios clínicos propios sobre nuestra población.

### 3. OBJETIVOS

**3.1 Objetivo General:** Revisar en la literatura la eficacia de la terapia farmacológica en pacientes con cáncer y su relación con la presencia de genes polimórficos codificantes de las enzimas que participan en su metabolización

**3.2 Objetivos específicos:**

- Describir los diferentes quimioterápicos para el cáncer y las variantes genéticas que se asocian a estos
- Analizar la relación existente entre variación genética y la aparición de efectos adversos y benéficos de los quimioterapéuticos.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 Cáncer

El cáncer es definido por la OMS como un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células que puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo y también puede ser definidos como tumores malignos» o «neoplasias malignas», cuya característica definitoria es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, en un proceso denominado «metástasis» que corresponde a la principal causa de muerte por cáncer.<sup>1</sup>

En Colombia, el cáncer es considerado un problema importante de salud pública. El número de enfermos y personas muertas por esta causa ha ido aumentando en los últimos años; las cifras dictan que cerca de 96 personas mueren cada día en el país por causa del cáncer.<sup>5</sup>

Múltiples son los factores involucrados en la etiología del cáncer, los cuales son divididos en factores extrínsecos e intrínsecos.<sup>9</sup> El riesgo intrínseco no modificable se refiere a mutaciones espontáneas inevitables que surgen como resultado de errores aleatorios en la replicación del ADN y el riesgo no intrínseco incluye a factores exógenos o externos modificables (p. Ej., radiación, carcinógenos químicos, virus, malos estilos de vida como fumar, falta de ejercicio, desequilibrio de nutrientes); y factores endógenos que son parcialmente modificables y están relacionados con las características de un individuo (factores inmunológicos, predisposición genética, maquinaria de reparación de ADN, factores hormonales, factores de crecimiento, inflamación) e influyen en aspectos clave del control del crecimiento celular y la integridad del genoma.<sup>10 11</sup>

### 4.2 Tipos de cáncer

Los diferentes tipos de cáncer reciben su nombre según el órgano en el que aparecen y según el tipo celular, estos segundos son clasificados por el Instituto Nacional del cáncer de la forma siguiente:

---

<sup>9</sup> Ames, B. N. Mutagenesis and carcinogenesis - endogenous and exogenous factors. *Environ. Mol. Mutagen.* 14, 66–77 (1989).

<sup>10</sup> Wu, S., Zhu, W., Thompson, P., & Hannun, Y. A. (2018). Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nature communications*, 9(1), 1-12.

<sup>11</sup> Hussain, S. P. & Harris, C. C. Molecular epidemiology and carcinogenesis: endogenous and exogenous carcinogens. *Mutat. Res-Rev. Mutat.* 462, 311–322 (2000).

**4.2.1 Carcinoma:** Estos son los más comunes y se forman en las células epiteliales y se subclasifican según la célula epitelial específica que atacan (adenocarcinoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición)<sup>6</sup>

**4.2.2 Sarcoma:** es un cáncer del tejido mesenquimatoso (tejido de sostén), que se caracteriza por tener escaso estroma de tejido conectivo y se forman en el hueso y en los tejidos blandos.<sup>12</sup>

**4.2.3 Leucemia:** son procesos neoplásicos del tejido hematopoyético de origen clonal que se caracterizan por la ausencia de la regulación fisiológica con

5. Ministerio de salud de Colombia

6. Instituto Nacional del cáncer

**4.2.4 Linfoma:** son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de los tejidos linfoides que se originan en diversos progenitores de células B, células T o células T N/K.<sup>14</sup>

**4.2.5 Mieloma múltiple:** neoplasia conformada por clonas de células plasmáticas. Se distingue por plasmocitosis en la médula ósea, producción de proteínas monoclonales, lesiones en el hueso de tipo osteolítico, enfermedad renal, anemia, hipercalcemia e inmunodeficiencia.<sup>15</sup>

**4.2.6 Melanoma:** neoplasia maligna producto de la degeneración y atipia del melanocito (célula formadora del pigmento melanina).<sup>16</sup>

---

<sup>12</sup> n Cano, R. G. A. Sarcomas: etiología y síntomas Sarcomas: etiology and symptoms. julio 2012 | Volumen 2 | Numero 2

<sup>13</sup> González Gilart, G., Salmon Gainza, S. L., Querol Betancourt, N., Jiménez Portuondo, N., & Sell Lluveras, M. (2011). Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño. *Medisan*, 15(12), 1714-1719.

<sup>14</sup> Pérez-Zúñiga, J. M., Aguilar-Andrade, C., Álvarez-Vera, J. L., Augusto-Pacheco, M., Báez-Islas, P. E., Bates-Martín, R. A., ... & Fermín-Caminero, D. J. (2018). Generalidades sobre linfomas. *Revista de Hematología*, 19(4), 174-188.

<sup>15</sup> Alvarado-Ibarra, M., Álvarez-Vera, J. L., Anaya-Cuéllar, I., de la Peña-Celaya, A., García-Fernández, L., Hernández-Ruiz, E., ... & Medina-Coral, J. E. (2016). Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Revista de Hematología*, 16(4), 306-332.

<sup>16</sup> Avello Canisto, F., & Avello Peragallo, A. (2015, April). Melanoma en la región de cabeza y cuello. In *Anales de la Facultad de Medicina* (Vol. 76, No. 2, pp. 187-192). UNMSM. Facultad de Medicina.

Según cifras de mortalidad del año 2010 en Colombia, entre las mujeres el cáncer de mama fue la primera causa de muerte (2.381), seguido por el cáncer de cuello uterino (1.892), estómago (1.709), pulmón (1.606) y colon y recto (1.456). Entre los hombres la mortalidad por cáncer para este mismo año fue encabezada por los tumores malignos del estómago (2.796), seguido por los de próstata (2.431), pulmón (2.357), colon y recto (1.261) y las leucemias (890).<sup>5</sup>

A nivel mundial, más de 630000 personas son diagnosticadas anualmente por cáncer de cabeza y cuello. Más del 90% de ellos son de histología escamosa, 2% son sarcomas y el 7% corresponde a adenoescamosos, melanomas y no especificados.<sup>17</sup>

### 4.3 Estadificación del cáncer

La estadificación del cáncer es el proceso de descubrir cuánto cáncer hay en el cuerpo de una persona y cuánto se ha propagado, existen dos tipos de esta, la estadificación clínica que es una estimación de la extensión del cáncer en base a los resultados de exámenes médicos, estudios por imágenes y las biopsias del tumor; y la estadificación patológica.<sup>18</sup>

#### 4.3.1 Sistemas de Estadificación

Estadificación TNF: Este sistema se actualiza cada 6 a 8 años El *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, para incluir avances en la comprensión acerca del cáncer.<sup>19</sup>

<b>T</b>	<b>Tamaño del tumor</b>
T <sub>1s</sub>	Carcinoma in situ
T <sub>1</sub>	Tumor <2cm
T <sub>2</sub>	Tumor >2cm y <4cm
T <sub>3</sub>	Tumor >4cm
T <sub>4</sub>	Tumor grande con invasión profunda de hueso, músculo, piel, etc
<b>N</b>	<b>Afectación de los ganglios linfáticos regionales</b>

<sup>17</sup> Cárcamo, M. (2018). Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. *Revista médica clínica las condes*, 29(4), 388-396.

<sup>18</sup> Antón, M. S., & Somacarrera Pérez, M. L. (2015). Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. *Avances en Odontostomatología*, 31(4), 247-259.

<sup>19</sup> Caribé Gomes, F., Chimenos Küstner, E., López López, J., Finestres Zubeldia, F., & Guix Melcior, B. (2003). Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Medicina Oral*, 2003, vol. 8, num. 3, p. 178-187.

N <sub>0</sub>	Sin ganglios palpables
N <sub>1</sub>	Ganglio único, homolateral, palpable, con diámetro < 3cm
N <sub>2</sub>	Ganglio único, homolateral, palpable, de 3-6 cm, Ganglios múltiples, homolaterales, >6 cm
N <sub>3</sub>	Ganglios homolaterales, únicos o múltiples, con al menos uno >6 cm, Ganglios bilaterales, Ganglios contralaterales
<b>M</b>	<b>Metástasis</b>
M <sub>0</sub>	Sin metástasis a distancia conocidas
M <sub>1</sub>	Metástasis a distancia: PUL (pulmonares), OSS (óseas), HEP (hepáticas), BRA (cerebrales)

Una vez que se determinan los valores para la T, N y M, éstos se combinan para asignar una etapa general. Para la mayoría de los cánceres, la etapa es un número romano del I al IV, donde la etapa IV (4) es la más alta y significa que el cáncer está más avanzado que en las etapas más bajas.<sup>20</sup>

Estadío	TNM
I	T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
II	T <sub>3-4</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
III	Cualquier T, N <sub>1-2</sub> , M <sub>0</sub>
IV	Cualquier T, cualquier N, M <sub>1</sub>

#### 4.4 Cáncer bucal

Se entiende por cáncer bucal a aquellas neoplasias malignas desarrolladas a partir de la mucosa oral, la cual comprende labios y comisura labial, mejillas, piso de boca, lengua, paladar duro e istmo de las fauces. El carcinoma oral de células escamosas es el tumor maligno más frecuente que nos podemos encontrar en la cavidad oral, con una frecuencia del 90% y su localización más frecuente es borde lateral y superficie ventral de la lengua, seguido de piso de boca y son 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres.<sup>xviii</sup>

El cáncer bucal compromete funciones como lo son la alimentación, fonación, reconocimiento de los sabores y olores y la respiración, por lo cual en muchas ocasiones se requiere de una traqueotomía para complementar la función.

<sup>20</sup> López-Köstner, F., Carrillo, K., Zárate, A., Brien, A. O., & Ladrón de Guevara, D. (2012). Cáncer de recto: diagnóstico, estudio y estadificación. *Revista chilena de cirugía*, 64(2), 199-209.

Este tipo de cáncer representa del 2 al 4% de todos los cánceres, sin embargo, son los que menor tasa de supervivencia tienen.<sup>21</sup> Los factores de riesgo asociados incluyen el consumo de alcohol, tabaco y uso prolongado de prótesis desadaptadas e infecciones por VPH, factores genéticos, malnutrición y de factores hormonales.<sup>22</sup>

Uno de los principales inconvenientes del tratamiento del cáncer bucal es su detección tardía en un 68-72% de los casos, lo cual en muchas ocasiones producirá consecuencias devastadoras para el paciente, por lo que los protocolos terapéuticos son complejos, agresivos y radicales.<sup>23</sup>

## 4.5 Tratamiento

El tratamiento del cáncer depende esencialmente del estadiaje del tumor y de otros factores pronósticos dependientes del enfermo, del tumor y del tratamiento.<sup>24</sup> La terapéutica es primariamente la cirugía y la radioterapia. La quimioterapia actúa como coadyuvante y paliativa en los estadios más avanzados, combinadas o no con la radioterapia.<sup>25</sup>

**4.5.1 Radioterapia:** Consiste en la utilización de radiaciones ionizantes, La radiación impide el crecimiento y división de las células e incluso llega a la

---

<sup>21</sup> García García, V., González-Moles, M. A., & Bascones Martínez, A. (2005). Bases moleculares del cáncer oral: Revisión bibliográfica. *Avances en odontostomatología*, 21(6), 287-295.

<sup>22</sup> Díez-Pérez, R., Campo-Trapero, J., Cano-Sánchez, J., López-Durán, M., González-Moles, M. A., Bascones-Ilundain, J., & Bascones-Martínez, A. (2011). Methylation in oral cancer and pre-cancerous lesions. *Oncology reports*, 25(5), 1203-1209.

<sup>23</sup> NAJEEB, T. Clinicopathological presentation of tongue cancers and early cancer treatment. En: *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006. vol.16, no.3, p.179- 82.

<sup>24</sup> Larriba-González JL, Pérez-Segura P. Factores pronósticos en el carcinoma de cabeza y cuello. *Rev Cancer* 1997;4:135-40

<sup>25</sup> Ord RA, Blanchaert RH Oral cancer: the dentist's role in diagnosis, management, rehabilitation and prevention. Illinois: Quintessence Books; 2000. p. 3-7



destrucción de las mismas; al irradiar una parte del organismo se producirá una destrucción de células tanto tumorales como sanas.<sup>26</sup>

Las células tumorales crecen y se dividen más rápidamente que las células sanas, son más radiosensibles y no son capaces de reparar las lesiones producidas por la radiación y por tanto mueren en mayor cantidad que las células normales. Este efecto diferencial entre ambos tipos celulares es la base biológica que explica cómo la radioterapia puede curar un cáncer.<sup>27</sup>

**4.5.2 Quimioterapia:** consiste en la administración de sustancias químicas para el tratamiento de distintas afecciones, cuando se emplea frente al cáncer, se denomina quimioterapia antineoplásica o antitumoral. Los quimioterapéuticos más empleados en los cánceres de cabeza y cuello son el cisplatino, el metotrexato, el 5-fluoruracilo, y la vinblastina.<sup>xix</sup>

**4.5.2.1 Metotrexato:** es un antagonista del ácido fólico, usado inicialmente como agente quimioterápico en las neoplasias hematológicas (principalmente leucemias). Posteriormente empezó a utilizarse con buenos resultados por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio en el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>28</sup>

El metotrexato compite con el ácido fólico y con el folato sérico para penetrar en la célula. Una vez en el interior, la enzima folato-poliglutamasa sintasa transforma al metotrexato en poliglutamatos, metabolitos de larga vida media, causantes de su actividad antifolato y de sus efectos

---

<sup>26</sup> Verdú Rotellar J. M., Algara López M., Foro Arnalot P., Domínguez Tarragona M., Blanch Mon A.. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. Medifam [Internet]. 2002 Jul [citado 2020 Oct 14]; 12(7): 16-33

<sup>27</sup> Jung H, Beck-Bonhold HP, Svoboda VH, Alberti W, Hermann T. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol* 2001; 61: 233-46

<sup>28</sup> Te HS, Schiano TD, Khuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95 (11): 3150-6.

citotóxicos. Intracelularmente, el metotrexato y sus metabolitos inhiben diferentes enzimas dependientes de folatos.<sup>29</sup>

**4.5.2.2 Bleomicina:** son una familia de glicopéptidos aislados del hongo *Streptomyces verticillus*, y son un agente antineoplásico atractivo debido a que tiene un efecto mínimo como mielosupresor e inmunosupresor; sin embargo, su eficacia terapéutica se ve limitada por su toxicidad pulmonar pues induce neumonitis y fibrosis pulmonar en forma dosis–dependiente.<sup>30</sup>

**4.5.2.3 Cisplatino:** su mecanismo de acción ha sido objeto de extensiva investigación teórica y experimental, pues sus bases moleculares aún no han sido completamente elucidadas.<sup>31</sup>

Tradicionalmente, se ha aceptado que el mecanismo de acción de cisplatino transcurre en dos etapas; una etapa inicial que corresponde a la hidrólisis, considerada la etapa de activación, y una segunda etapa que involucra su interacción con el ácido desoxirribonucleico (ADN), induciendo importantes cambios sobre la estructura helicoidal de este, lo que trae como consecuencia que se inhiban los procesos celulares de replicación y transcripción, conduciendo finalmente la célula tumoral a un proceso de apoptosis o muerte celular programada.<sup>32</sup>

**4.5.2.4 Carboplatino:** Los compuestos de platino, mencionados anteriormente, son ampliamente utilizados en distintos tumores, estando carboplatino indicado en carcinoma de pulmón de células pequeñas, de vejiga, de ovario, y de cabeza y cuello. Todos estos compuestos poseen perfiles farmacocinéticos y mecanismos

---

<sup>29</sup> Igualada Quintanilla Jesús, Romero Candel Gregorio, Tejada Cifuentes Francisco. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Rev Clin Med Fam* [Internet]. 2016 Oct [citado 2020 Oct 14]; 9(3): 159-166

<sup>30</sup> Cabrera Benítez Sandra. Bleomicina: un modelo de fibrosis pulmonar. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.* [revista en la Internet]. 2006 Mar [citado 2020 Oct 14]; 19(1): 53-61.

<sup>31</sup> Lopes, J.F., W.R. Rocha, H.F. Dos Santos y W.B. De Almeida, *Theoretical study of the potential energy surface for the interaction of cisplatin and their aquated species with water*, *J. Chem. Phys*: 128(16), 165103–165103 (2008)

<sup>32</sup> López, Jesús M, Ensuncho, Adolfo E, & Robles, Juana. (2013). Estudio Teórico de la Reactividad Química y Biológica de Cisplatino y algunos Derivados con Actividad Anticancerosa. *Información tecnológica*, 24(3), 3-14

de acción similares, si bien las diferencias en su estructura molecular, son las principales responsables de su distinta toxicidad y actividad antitumoral. La toxicidad limitante de dosis de carboplatino es la trombopenia, sin embargo, en ocasiones presenciamos reacciones de hipersensibilidad que, aunque no es un hecho demasiado frecuente sí puede ser grave.<sup>33</sup>

**4.5.2.5 5-fluorouracilo:** es un agente antineoplásico inhibidor de la síntesis de DNA. Se utiliza ampliamente en el tratamiento de los cánceres epiteliales, en particular en el cáncer de mama, de cabeza y cuello y del tubo digestivo.<sup>34</sup>

**4.5.2.6 Doxorubicina:** Hay dos mecanismos propuestos por los cuales esta actúa en la célula cancerosa: la intercalación en el ADN y la interrupción de la reparación del ADN mediada por la topoisomerasa-II, y la generación de radicales libres y su daño a las membranas celulares, el ADN y las proteínas.<sup>35</sup> En resumen, la doxorubicina se oxida a semiquinona, un metabolito inestable, que se convierte nuevamente en doxorubicina en un proceso que libera especies reactivas de oxígeno.<sup>36</sup>

**4.5.2.7 Vincristina:** La vincristina es un fármaco de quimioterapia que pertenece al grupo de los alcaloides de la vinca, que también incluye la vinblastina y la vindesina.<sup>37</sup> La vincristina ejerce su efecto antineoplásico al inhibir la

---

<sup>33</sup> Gómez de Rueda Felix, Gordon Santiago María del Mar, Tena Sempere María Eugenia. Reacción de hipersensibilidad a carboplatino no reversible mediante protocolo de desensibilización. *Ars Pharm* [Internet]. 2015 [citado 2020 Oct 14]; 56( 1 ): 32-35.

<sup>34</sup> (García Fernández V., Garrido Arévalo M., Labrada González E., Hidalgo Correas F. J.. Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina. *Farm Hosp.* [Internet]. 2013 Feb [citado 2020 Oct 14]; 37( 1 ): 72-73.)

<sup>35</sup> Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol.* 1999;57:727–741.

<sup>36</sup> Thorn, C. F., Oshiro, C., Marsh, S., Hernandez-Boussard, T., McLeod, H., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2011). Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics and genomics*, 21(7), 440–446.  
<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833ffb56>

<sup>37</sup> Yang L, Yu L, Chen X, Hu Y, Wang B. Clinical analysis of adverse drug reactions between vincristine and triazoles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Sci Monit.* 2015;21:1656–1661

polimerización de la tubulina y su incorporación a los microtúbulos, lo que evita el ensamblaje del huso mitótico, lo que conduce a la extensión de la mitosis y, por lo tanto, a la apoptosis.<sup>38</sup>

**4.5.2.8 Vinblastina:** Esta inhibe la angiogénesis, se asocia con la secreción de hormonas antidiuréticas, y se aplica para tratar la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin y el cáncer de mama mayormente, así como también en algunos tumores de cabeza y cuello.<sup>39</sup>

## 4.6 Farmacogenómica

La farmacogenómica es el estudio de cómo la herencia genética de un individuo afecta la respuesta del cuerpo a los medicamentos, correlacionado con su farmacocinética y farmacodinamia. El término proviene de las palabras farmacología y genómica, por lo tanto, es la intersección de los fármacos y la genética y su finalidad es que se pueda proporcionar una farmacoterapia adecuada según las predisposiciones genéticas de cada individuo; a largo plazo busca que algún día los medicamentos puedan hacerse a la medida de las personas y adaptarse a la estructura genética de cada una de estas.<sup>40</sup>

La variación en cómo se expresan los genes y las diferencias en la estructura y función de los productos finales de las proteínas son el resultado de la variabilidad genética entre individuos. El tipo más común de variación genética es el polimorfismo de un solo nucleótido, o SNP, donde un solo par de bases común dentro de un gen, o "tipo salvaje", se reemplaza por otro par de bases menos

---

<sup>38</sup> Madsen, M. L., Due, H., Ejkskjær, N., Jensen, P., Madsen, J., & Dybkær, K. (2019). Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 84(3), 471–485. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03884-5>

<sup>39</sup> Mhaidat, N. M., Alzoubi, K. H., Khabour, O. F., Alawneh, K. Z., Raffee, L. A., Alsatari, E. S., ... & Bani-Hani, K. E. (2016). Assessment of genotoxicity of vincristine, vinblastine and vinorelbine in human cultured lymphocytes: a comparative study. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 19(1), 13-20.

<sup>40</sup> T P, A., M, S. S., Jose, A., Chandran, L., & Zachariah, S. M. (2009). Pharmacogenomics: the right drug to the right person. *Journal of clinical medicine research*, 1(4), 191–194. <https://doi.org/10.4021/jocmr2009.08.1255>

comunes. La forma en que los fármacos y los medicamentos interactúan con esta variabilidad intrínseca es responsable de la amplia gama de respuestas a los fármacos administrados en la medicina perioperatoria; Los mecanismos por los cuales estos polimorfismos de genes conducen a diferencias en la respuesta al fármaco radica en cambios en la eliminación, el transporte y los receptores del fármaco.<sup>41</sup>

**4.6.1 Medicina Personalizada:** consiste en adaptar los tratamientos a cada paciente, en base al perfil molecular y genético del individuo, constituyendo uno de los aspectos más promisorios de la medicina moderna. Un elemento fundamental de ésta es la Farmacogenómica.<sup>42</sup>

**4.6.2 Mutación y polimorfismo:** Se entiende por mutación cualquier cambio nucleotídico en el ADN, que implique una alteración de la función de la proteína para la que codifica y esté presente en menos del 1% de la población general. A diferencia del polimorfismo, en que el cambio nucleotídico que puede resultar en una funcionalidad anómala (o no) de dicha proteína, se encuentra presente en más del 1% de la población. Mientras que las mutaciones se asocian a enfermedades, los polimorfismos pueden tener un efecto neutral, un efecto fenotípico no patológico (cambio de color de pelo o altura) o incluso beneficioso para la población que lo porta.<sup>43</sup>

**4.6.3 Farmacocinética:** se refiere al cambio de concentración del fármaco mediante su absorción, distribución, metabolismo y excreción.<sup>44</sup>

---

<sup>41</sup> Kaye, A. D., Koress, C. M., Novitch, M. B., Jung, J. W., Urits, I., Viswanath, O., ... & Cornett, E. M. (2020). Pharmacogenomics, Concepts for the Future of Perioperative Medicine and Pain Management, a Review. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*.

<sup>42</sup> Mrazek, F. (2019). Systemic biomarkers of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation outcome—Brief introduction. *HLA*, 94, 25-29.

<sup>43</sup> Ortiz, L. L., & Tabak, N. R. (2012). Farmacogenómica en la práctica clínica. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(5), 616-621.

<sup>44</sup> Carrillo Esper Raúl, Zavaleta Bustos Miriam, Álvarez Alcántara Haidee, Carrillo Córdova Dulce María, Carrillo Córdova Carlos Alberto. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2013 Jun [citado 2020 Oct 14] ; 56( 3 ): 5-11.

**4.6.4 Farmacodinamia:** Refiere al estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos así como su mecanismo de acción, es decir, analiza la interacción de la molécula del fármaco con el receptor.<sup>45</sup>

---

<sup>45</sup> Arriola Riestra I., Santos Marino J., Martínez Rodríguez N., Barona Dorado C., Martínez-González J.M.. Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en los tratamientos habituales del paciente gerodentológico. Av Odontoestomatol [Internet]. 2009 Feb [citado 2020 Oct 14]; 25( 1 ): 29-34.

## 5. METODOLOGÍA

### *Tipo de estudio*

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, siguiendo las recomendaciones PRISMA<sup>46</sup>.

### *Estrategias de búsqueda*

Se realizó una búsqueda en PubMed, EBSCOhost y Clinical Key (buscadores). Como palabras claves se usaron los medicamentos mencionados, "pharmacogenomics", "mutation", "cancer", combinadas con los operadores booleanos "AND y OR".

### *Proceso de selección*

Los artículos fueron revisados por dos investigadores de forma independiente empezando por los títulos, posteriormente se revisaron los resúmenes y se finalizó con el texto completo. La búsqueda de artículos en las bases de datos y la revisión de estos para su selección fue realizada conjuntamente por los dos estudiantes investigadores, una vez obtenidos el total de artículos a incluir se dividió de forma equitativa para la revisión de estos y luego fueron intercambiados para una segunda revisión.

### *Criterios de selección*

Fueron incluidos estudios clínicos que evaluaban el efecto de los polimorfismos asociados en la efectividad y seguridad terapéutica de los quimioterápicos Metotrexato, Bleomicina, Cisplatino, Carboplatino, 5-fluorouracilo, Doxorubicina, Vincristina, Vinblastina en el manejo del cáncer y fueron excluidos los artículos de revisión narrativa, sistemática y los metanálisis. Se incluyeron artículos en los idiomas inglés y español, publicados desde el año 2000 hasta el 2019 y publicaciones académicas.

### *Evaluación metodológica de estudios*

Esta medición se realizó a través de la herramienta AXIS para la evaluación de la calidad metodológica, que consistía en 20 puntos en total, donde se evaluó cada capítulo (*Introducción, métodos, resultados, discusiones y conclusiones*) para una evaluación y puntaje individual de cada artículo<sup>47</sup>.

Una vez realizada la evaluación de cada artículo se realizó una tabulación de todos los puntajes obtenidos y así determinar qué artículos serían sometidos a revisión; esta herramienta no proporciona una escala numérica para la evaluación individual de cada estudio, por lo cual esta fue realizada por los autores de esta

revisión, donde se estableció que se marcaba un (1) punto para las respuestas afirmativas “sí” y 0 para respuestas negativas “no”, a excepción de los incisos 13 y 19, cuyo punto se otorgaba si la respuesta era negativa y si la respuesta era “sí” correspondía a 0.

Se definió por parte de los investigadores como de alta calidad metodológica (A) a los estudios con resultados iguales o superiores a 17, de calidad moderada (M) a los puntajes entre 13 y 16, y baja calidad (B) a los puntajes inferiores o iguales a 12.

#### *Extracción de datos*

Se diseñó un formato donde se recopiló la información de cada artículo según los genes y polimorfismos de estos, asociados a un quimioterapéutico y el efecto que producen. Posterior a ello en el programa Microsoft Excel 2010, se tabuló el número de genes y polimorfismos totales por medicamento. Con una regla de tres simple se obtuvo el % de cada grupo según los medicamentos.

$n \text{ genes} \times 100 / \text{total de genes} = \%$

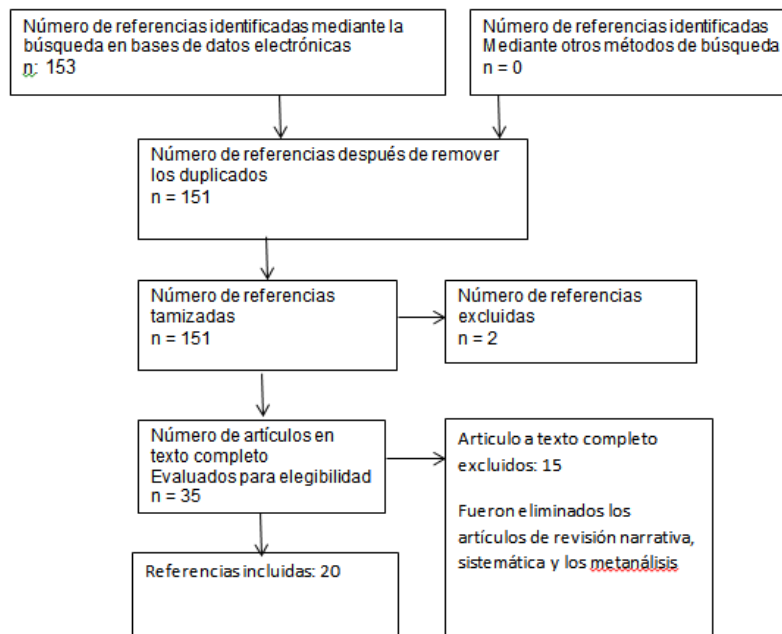
$n \text{ polimorfismos} \times 100 / \text{total de polimorfismos} = \%$

Con la misma regla se obtuvo el porcentaje del daño vs beneficio.



## 6. RESULTADOS

La búsqueda inicial de artículos arrojó un total de 153 artículos, de los cuales se eliminaron los duplicados, dejando un total de 151 artículos; a partir de estos, fueron eliminados todos aquellos que hablaban de medicamentos diferentes a los quimioterapéuticos mencionados, dejando un total de 35 artículos; Finalmente fueron eliminados los artículos de revisión narrativa, sistemática y los metaanálisis limitando la búsqueda a 20 estudios para hacer la evaluación de su calidad. (Fig 1.)



**Fig 1. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.**

Entre los estudios revisados, 8 estudios se calificaron de “alta calidad” y 12 se calificaron de “calidad moderada” (Tabla 1).

**Tabla 1.** Calidad metodológica de los estudios revisados.

AUTOR/AÑO	PUNTAJE	RANGO	AUTOR/AÑO	PUNTAJE	RANGO
Garcia	17	A	Guerrero	16	M
Hagleitner	17	A	Diouf	14	M
YJ He	15	M	Huang	16	M
Lei Hu	15	M	Amstutz	17	A
Huang <sup>15</sup>	13	M	Aslibekyan	15	M
Drögemöller	18	A	Lambrechts	16	M
Galen E	13	M	Salgado	20	A
Moya	15	M	Sala-Icardo	17	A
Nuver	19	A	Gregers	16	M
Seck	15	M	Ramsey	17	A

A: Alta calidad

M: Calidad Moderada

B: Baja calidad

Las características de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 2. Seis de los estudios eran prospectivos, cuatro retrospectivos y cinco eran ensayos clínicos; los otros incluyen estudios de casos y controles, de cohorte y transversales. La mayor parte de los estudios fueron realizados en Europa (11), de estos el país donde más estudios se reportaron fue España. Los estudios siguientes fueron efectuados en Norteamérica (4), Asia (1) y África (1). Un estudio no informó la ubicación donde se ejecutó y dos estudios evaluaron grupos de dos continentes simultáneamente (Europa-Norteamérica, Norteamérica y África). 4 estudios se realizaron en niños, 7 en adultos y 2 combinados (Niños y adultos); 7 estudios no describieron las edades de sus participantes.

**Tabla 2.** Características de estudios revisados

Autor	Año	Tipo de estudio	Muestra	Edad	sexo	Población	Cáncer	Genotipificación
Garcia <sup>48</sup>	2019	Estudio retrospectivo	213	172adultos 41 niños	M-F	España Reino unido USA	Cáncer hematológico, de mama u otro cáncer de tumor sólido, leucemia mieloide aguda	Kit Illumina TruSight Cardio Sequencing y una matriz Agilent personalizada
Hagleitner <sup>49</sup>	2014	Estudio de casos	148	ND	M-F	Holandia España	Osteosarcóma	kit QIAamp DNA Blood Midi
YJ He <sup>50</sup>	2015	Ensayo clínico aleatorizado de fase III	1077	ND	F: 1077	ND	Cáncer de ovario	Illumina GoldenGate (Illumina, San Diego, CA, EE. UU. Y con pirosecuenciación (Biotage, Uppsala, Suecia;
Lei Hu <sup>51</sup>	2016	Estudio prospectivo	75	52.7+- 12.1	F: 75	China	Cáncer de ovario	Mini kits de ADN QIAamp

Huang <sup>52</sup>	2008	Estudio Transversal	90	ND	ND	Nigeria	ND	International HapMap database
Drögemöller <sup>53</sup>	2017	Estudio retrospectivo	188	>17	M: 188	Canadá	Cáncer testicular	Panel Infinium de Illumina personalizado
Galen E <sup>54</sup>	2018	Estudio de casos y controles no emparejados	224	Niños	M-F	ND	Leucemia linfoblástica	TaqMan (C__8292459_20; ThermoFisher, Waltham, MA) y un Infinium Panel personalizado (Illumina, San Diego, CA).
Moya <sup>55</sup>	2016	Estudio prospectivo	194	adultos 51.6 (13.4)	M-F	España	AR	PCR en tiempo real utilizando una matriz dinámica en el sistema BioMark™ (Fluidigm, CA, EE. UU.) Y se leyó con el software Fluidigm SNP Genotyping Analysis v.4.1.2.
Nuver <sup>56</sup>	2005	Estudio prospectivo	418	Adultos	M: 418	Holanda	Tumor de células germinales diseminado	Qiagen Mini Kits (Qiagen GmbH, Hilden, Alemania)
Seck <sup>57</sup>	2005	Estudio de cohorte	157	ND	M-F	ND	ND	Expand High Fidelity PCR System suministrado por Roche GmbH (Mannheim, Alemania)
Guerrero <sup>58</sup>	2019	Estudio de cohorte	152	Niños	F: 66 M: 86	España	Leucemia linfoblástica aguda	El ADN se cuantificó utilizando PicoGreen (Invitrogen Corp., Carlsbad)
Diouf <sup>59</sup>	2015	Ensayos clínicos prospectivos	321	Niños y adultos (0,1 a 23,8 años)	M= 187 F= 134	Estados Unidos	Leucemia linfoblástica aguda	Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K
Huang <sup>60</sup>	2007	Estudio prospectivo	180	ND	ND	EE.UU y Nigeria	ND	Matriz Affymetrix GeneChip Human Exon 1.0 ST
Amstutz <sup>61</sup>	2009	Ensayos clínicos prospectivos	111	32 a 89 años	F: 40 M: 71	Suiza	ND	BioRobot EZ1 (Qiagen [Hilden, Alemania]) y el kit EZ1 DNA Blood 350 µl (Qiagen).
Aslibekyan <sup>62</sup>	2014	Ensayo clínico de control activo y doble ciego	471	49.6±12.6	F: 340 M: 131	ND	AR	Sistema PureGene (Gentra Systems, Minneapolis, MN, EE. UU.).
Lambrechts <sup>63</sup>	2015	Estudio prospectivo	322	ND	F: 322	Bélgica y Luxemburgo	ND	Kit de sangre y tejido Qiagen DNeasy.
Salgado <sup>64</sup>	2013	Estudio retrospectivo	94	ND		España	ND	Prueba farmacogenética TS-DPD
Sala-Icardo <sup>65</sup>	2017	Estudio retrospectivo	350	39-68	F: 277 M: 73	España	AR indiferenciada	Sondas TaqMan específicas (Applied Biosystems)
Gregers <sup>66</sup>	2015	Estudio prospectivo	522	1,0 a 14,9	F: 246 M: 317	Dinamarca	Leucemia linfoblástica aguda	Precipitación con, mezcla maestra HotStar-Taq amplificación por PCR y gradiente Mastercycler (Eppendorf, Hamburgo, Alemania)
Ramsey <sup>67</sup>	2012	Ensayo clínico con análisis farmacológico	699	0.1-18.9	F: 391 M: 308	EE.UU	Leucemia linfoblástica aguda	Conjuntos de matriz de 500K de cartografía humana de GeneChip o la matriz de SNP de genoma humano de todo el genoma 6.0 (Affymetrix).

ND: No declara

AR: Artritis Reumatoide

F: Femeninas evaluada

M: Masculinos evaluados

El tipo de cáncer más común examinado fue leucemia (6), de los cuales 5 eran leucemia linfoblástica aguda, los otros cánceres estudiados incluían cáncer de ovario (3), gastrointestinal (2), testicular (1), de mama (1), pulmón (1) y óseo (1); tres estudios incluyeron a pacientes con Artritis Reumatoide y tres no reportaron la patología de la población estudiada. Los quimioterápicos más comúnmente examinadas fueron el Metotrexato (4), Vincristina (4) y Carboplatino (4); los otros quimioterápicos incluidos fueron Fluorouracilo (3), Cisplatino (3), Bleomicina (1) y antraciclina (1). No se reportaron estudios en Cáncer Bucal o de cabeza y cuello.

Se encontró que son muchos los polimorfismos asociados a los quimioterapéuticos usados para el tratamiento del cáncer. En total fueron 51 genes y 100 polimorfismos reportados en la literatura revisada (Tabla 3). De estos 51 genes dos se asociaron a quimioterapéuticos diferentes, ABCB1 (Vincristina, metotrexato y carboplatino) y ABCC1 (Carboplatino y Vincristina) (Tabla 4).

**Tabla 3. Total de genes y polimorfismos revisados**

Medicamento	#Genes involucrados		#Polimorfismos involucrados	
	n	%	n	%
Vincristina	4	<b>7,41</b>	7	<b>7</b>
Cisplatino	17	<b>31,48</b>	20	<b>20</b>
fluorouracilo	3	<b>5,56</b>	10	<b>10</b>
Metotrexato	14	<b>25,93</b>	40	<b>40</b>
Carboplatino	15	<b>27,78</b>	22	<b>22</b>
Antraciclina	1	<b>1,85</b>	1	<b>1</b>
Bleomicina	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>
	54	100	100	100

**Tabla4. Polimorfismos asociado a la acción quimioterapéutica**

<b>Autor</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Gen</b>	<b>Polimorfismos encontrados</b>	<b>Polimorfismos asociados (comprobados)</b>	<b>Efecto</b>
Martin-Guerrero	Vincristina	<i>TUBB3</i>	<i>rs4395073;</i> <i>rs4558416</i> <i>rs4395073;</i> <i>rs4558416</i>		
		<i>MAPT</i>	<i>rs1001945;</i> <i>rs11867549</i> <i>rs1800547,</i> <i>rs17651549,</i> <i>rs17651754,</i> <i>rs10445337,</i> <i>rs17652121</i>		
		<i>TUBB1</i>	<i>rs6070697</i> <i>rs10485828</i>		
		<i>MIR202</i>	<i>rs12355840</i>		
Barthelemy Diouf	Vincristina	<b><i>CEP72</i></b>	<b><i>rs924607</i></b>	<i>rs924607</i>	neuropatía periférica
		<i>ETAA1</i>	<i>rs17032980</i>		
		<i>MTNR1B</i>	<i>rs12786200</i>		
		<i>TMEM215</i>	<i>rs4463516</i>		
		<i>NDUFAF6</i>	<i>rs7818688</i>		
Stephanie Huang	Cisplatino	<b><i>NRG3</i></b>	<b><i>rs1649942</i></b>	<i>rs1649942</i>	Citotoxicidad
		<b><i>LOC644852</i></b>	<b><i>rs7550918</i></b>	<i>rs7550918</i>	
		<b><i>EBF3</i></b>	<b><i>rs4751143</i></b>	<i>rs4751143</i>	
		<b><i>NBEAL2</i></b>	<b><i>rs2305638</i></b>	<i>rs2305638</i>	
		<b><i>PARD6B</i></b>	<b><i>rs6512670</i></b>	<i>rs6512670</i>	
		<b><i>GALNTL4</i></b>	<b><i>rs12278731</i></b> <b><i>rs9988868</i></b>	<i>rs12278731</i> <i>rs9988868</i>	
		<b><i>ATP8B4</i></b>	<b><i>rs935196</i></b>	<i>rs935196</i>	
		<b><i>TMEM37</i></b>	<b><i>rs2587708</i></b>	<i>rs2587708</i>	
		<b><i>LRRC32</i></b>	<b><i>rs11236836</i></b>	<i>rs11236836</i>	
		<b><i>C10orf64</i></b>	<b><i>rs6537571</i></b>	<i>rs6537571</i>	
		<b><i>PQLC3</i></b>	<b><i>rs3732103</i></b>	<i>rs3732103</i>	
		<b><i>FCHSD1</i></b>	<b><i>rs456998</i></b> <b><i>rs173683,</i></b>	<i>rs456998</i> <i>rs173683,</i>	
		<b><i>MYO5B</i></b>	<b><i>rs8094647,</i></b> <b><i>rs7244679</i></b>	<i>rs8094647,</i> <i>rs7244679</i>	
		<b><i>SORBS2</i></b>	<b><i>rs1566347</i></b>	<i>rs1566347</i>	
<b><i>CDCA1</i></b>	<b><i>rs2136241</i></b>	<i>rs2136241</i>			

<u>Ursula Amstutz</u>	5 fluorouracilo	<b>DPYD</b>	c.85T> C c.496A> G c.1601G> A c.1627A> G c.1679T> G IVS14 + 1G> A c.2194G> A c.3025A> C <b>IVS5 + 18G&gt; A</b> <b>IVS6 + 139G&gt; A</b> <b>IVS9-51T&gt; G</b>	IVS5 + 18G> A IVS6 + 139G> A IVS9-51T> G	Toxicidad: leucopenia (fiebre neutropénica y anemia, trombocitopenia), mucositis oral e intestinal, diarrea, náuseas y vómitos, síndrome mano-pie, caída del cabello y piel seca.
S Aslibekya	metotrexato	<b>CYP1A2</b>	<b>rs2069514</b>	<b>rs2069514</b>	Eficacia
		<b>ORM2</b>	<b>rs2636889</b>	<b>rs2636889</b>	
		<b>SLCO4A1</b>	<b>rs2236553</b>	<b>rs2236553</b>	
		<b>CHST11</b>	<b>rs903247</b> <b>rs2463437</b> <b>rs2463018</b> <b>rs2468110</b> <b>rs7847</b>	<b>rs903247</b> <b>rs2463437</b> <b>rs2463018</b> <b>rs2468110</b> <b>rs7847</b>	
		<b>UGT1A3</b>	<b>rs6706232</b>	<b>rs6706232</b>	Toxicidad
		<b>SLC22A2</b>	<b>rs624249</b> <b>rs316019</b> <b>rs624249</b>	<b>rs624249</b> <b>rs316019</b> <b>rs624249</b>	
		<b>CYP20A1</b>	<b>rs2043449</b>	<b>rs2043449</b>	
		<b>ALDH2</b>	<b>rs886205</b> <b>rs671</b>	<b>rs886205</b> <b>rs671</b>	
		<b>CYP39A1</b>	<b>rs9369629</b> <b>rs2277119</b> <b>rs953062</b> <b>rs7761731</b> <b>rs953062</b>	<b>rs9369629</b> <b>rs2277119</b> <b>rs953062</b> <b>rs7761731</b> <b>rs953062</b>	
		<b>SLC28A2</b>	<b>rs10519020</b> <b>rs1060896</b>	<b>rs10519020</b> <b>rs1060896</b>	
Sandrina Lambrechts	paclitaxel-carboplatino o carboplatino	<b>ABCB1</b>	<b>rs1128503</b>	<b>rs1128503</b>	Mayor riesgo de anemia
		<b>ABCA1</b>	<b>rs363717</b>	<b>rs363717</b>	
		<b>ERCC1</b>	<b>rs11615</b>	<b>rs11615</b>	
		<b>ABCC2</b>	<b>rs12762549</b>	<b>rs12762549</b>	Menor riesgo de anemia
		<b>CYP3A4</b>	<b>rs4986910</b>	<b>rs4986910</b>	aumento del riesgo de trombocitopenia
		<b>ABCC2</b>	<b>rs2073337</b>	<b>rs2073337</b>	asociados con el uso de factores estimulantes de colonias
		<b>ABCC1</b>	<b>rs1695</b>	<b>rs1695</b>	
			<b>rs2074087</b>	<b>rs2074087</b>	se correlacionó con el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis
		<b>ERCC2</b>	<b>rs1799793</b>	<b>rs1799793</b>	asociados con el uso de factores estimulantes de colonias e intervalo libre de platino prolongado
		<b>ABCG2</b>	<b>rs2231142</b>		
<b>SCLO1B3</b>	<b>rs4149117</b>				

		<i>CYP1B1</i>	<i>rs1056836</i> <i>rs4986910</i>		
		<i>CYP3A5</i>	<i>rs776746</i>		
		<i>TP53</i>	<i>rs1042522</i>		
		<i>MAPT</i>	<i>rs11568305</i>		
		<i>GSTP1</i>	<i>rs1695</i>		
		<i>SLC12A6</i>	<i>rs7164902</i>		
		<i>SERPINB2</i>	<i>rs6104</i>		
		<i>PPARD</i>	<i>rs2076169</i>		
		<i>ICAM1</i>	<i>rs1799969</i>		
Josefa Salgado	fluorouracilo	<b>TS</b>	<b>TSER3</b>	<i>TSER3</i>	No respuesta al tratamiento
		<b>DPD</b>	<b>IVS14+1G&gt;A</b>	<i>IVS14+1G&gt;A</i>	
Garcia-Pavia	Antraciclina trastuzumab	<b>TTN</b>	<b>TTNtv</b>	<i>TTNtv</i>	Cardiomiopatía
Melanie M. Hagleitner	Cisplatin	<i>TPMT</i>	<i>rs12201199</i> <i>rs1800460</i> <i>rs1142345</i>		
		<i>COMT</i>	<i>rs4646316</i> <i>rs9332377</i>		
YJ He	carboplatino / taxano	<b>ATP7B</b>	<b>Rs1061472</b> <b>rs1801249</b>	<i>Rs1061472</i> <i>rs1801249</i>	Toxicidad gastrointestinal
		<b>GSR</b>	<b>rs3594</b>	<i>rs3594</i>	
		<b>VEGFA</b>	<b>rs6900017</b> <b>rs879825</b> <b>rs9369421</b>	<i>rs6900017</i> <i>rs879825</i> <i>rs9369421</i>	
		<b>SCN10A</b>	<b>rs9825762</b>	<i>rs9825762</i>	
LeiHu	Paclitaxel/Car boplatino	<b>CYP3A5</b>	<b>CYP3A5*3</b>	<b>CYP3A5*3</b>	myelosuppression
			<b>CYP3A5*3/*1</b>	<b>CYP3A5*3/*1</b>	leukopenia
			<i>CYP3A5*3/*3</i>		
Huang	carboplatino	<b>GPC5</b>	<b>rs1031324</b> <b>rs1993034</b>	<i>rs1031324</i> <i>rs1993034</i>	Citotoxicidad
		<b>MAPK1</b>	<b>rs3821666</b>	<i>rs3821666</i>	porcentaje de supervivencia después del tratamiento
		<i>BRAF</i>	<i>rs11993726</i>		
		<i>MYC</i>	<i>rs17074644</i>		
		<i>BCL2L1</i>	<i>rs187006</i>		
		<b>HMBOX1</b>	<b>rs11993726</b>	<i>rs11993726</i>	porcentaje de supervivencia después del tratamiento
		<i>XRCC2</i>	<i>rs17001543</i>		
Britt I. Drögemöller	Cisplatino	<b>SLC16A5</b>	<b>rs4788863</b> <b>rs4789134</b>	<i>rs4788863</i>	Ototoxicidad
		<b>GSTP1</b>	<b>rs1695</b>	<i>rs1695</i>	
Patricia Moya	metotrexato	<i>SLC19A1</i>	<i>rs1051266</i> <i>rs4818789</i> <i>rs2838957</i>		
		<b>ABCB1</b>	<b>rs868755,</b> <b>rs10280623</b> <b>rs1858923</b> <i>rs10267099</i> <i>rs13233308</i>	<i>rs868755,</i> <i>rs10280623</i> y <i>rs1858923</i>	toxicidad

			rs17327624 rs1202181 rs1202184 rs10264990 rs4148734 rs1202170 rs6961419 rs11983225 rs4437575 rs1045642 rs3842		
		<b>FPGS</b>	<b>rs10106</b>	rs10106	supervivencia de MTX y toxicidad
		FPGS	rs10987742 rs10760502		
		GGH	rs1800909 rs11545077 rs13248452 rs3780130 rs7010484 rs11995525		
Janine Nuver	bleomicina	<i>bleomycin hydrolase gene</i>	1450A>G		
Katharina Seck	5-Fluorouracilo	<b>DPYD</b>	85T>C 295delTCAT IVS5+14g>a IVS5-8c>t <b>496A&gt;G</b> IVS8+113c>t IVS9+36a>g IVS9-51t>g IVS10-15t>c IVS10-28g>t 1218G>A 1236G>A <b>IVS11-106t&gt;a</b> IVS11-119a>g <b>1601G&gt;A</b> 1627A>G 1896T>C IVS15+16g>a <b>IVS15+75a&gt;g</b> 2194G>A IVS18-39g>a <b>2846A&gt;T</b> 3067C>T	IVS15+75 G IVS11-106	actividad de DPD media más baja.
				496A>G	Toxicidad
				1601G> A 2846A> T	Reducción de la actividad enzimática
Galen E.B.	Vincristine	<b>CEP72</b>	<b>rs924607</b>	rs924607	Neuropatía periférica
		<b>ABCC1</b>	<b>rs3784867</b>	rs3784867	
		<b>SLC5A7</b>	<b>rs1013940</b>	rs1013940	
Luis Salacardo	metotrexato	<b>MTHFR</b>	rs1801131 y <b>rs1801133</b>	rs1801133	Uso de menores dosis
		<b>ABCB1</b>	<b>rs1045642</b>	rs1045642	niveles mayores de GPT
		<b>ATIC</b>	rs2372536		
		<b>FPGS</b>	<b>rs1544105</b>	rs1544105	Niveles menores de leucocitos, hemoglobina, y de plaquetas. Uso de menores dosis



J Gregers (29)	doxorubicina , vincristina y prednisolona	<b>ABCB1</b>	<b>1199GA</b> <b>3435CT</b> <b>3435TT</b> <b>3435CC</b> 1199GG 1199AA 2677G4AT 1236C4T RFC80G4A 2677GG 1236CC 2677GT 1236CT 2677TT 1236TT	1199GA	Mayor riesgo de recaída
				3435CT	Menor riesgo de recaída
				3435TT	Menor riesgo de recaída Más toxicidad de la médula ósea
				3435CC	más toxicidad hepática
		SLC19A1	80GA 80GG		
Ramsey	metotrexato	<b>SLCO1B1</b>	<b>Exon_3_602</b> <b>Exon_3_560</b> <b>rs2306283</b> rs11045819 <b>rs4149056</b> Exon_7_51 rs11045852 rs11045853 Exon_10_289 rs59113707 Exon_10_400 <b>rs59502379</b> <b>rs34671512</b> Exon_15_250 Exon_15_263 <b>rs79661732</b> <b>rs2306283</b>	Exon3_560 Exon3_602 rs59502379 rs79661732	Aclaramiento reducido de Metotrexato
				rs4149056 rs2306283 Exon_3_560 rs59502379	baja depuración de Metotrexato
				rs2306283 rs1104581 rs34671512	alto aclaramiento

El quimioterapéutico relacionado con el mayor número de genes reportado fue el Cisplatino con el 31,5 % de los totales y el menor número de reportes se evidenció en la Antraciclina (1,9 %). No se reportaron genes polimórficos estadísticamente significativos asociados con la Bleomicina. El mayor número de polimorfismos asociados al efecto de los medicamentos revisados fue para el Metotrexato (40 %) y el menor número de polimorfismos correspondieron a la Antraciclina (1 %), excluyendo a Bleomicina.

Al revisar los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos en asociación con polimorfismos genéticos, se encontró que el 79,8 % de estos efectos perjudicaban la acción medicamentosa, generando en la mayoría de los

casos toxicidad. El 19,2 % restante corresponden a efectos beneficiosos para la terapéutica, entre ellos el aumento de la eficacia y la reducción del riesgo de anemia.

La acción beneficiosa se reportó en tres polimorfismos asociados al Carboplatino, en quince polimorfismos relacionados al Metotrexato, y para uno en relación a vincristina.

*3435TT (ABCB1)* se vinculó a dos efectos opuestos: un menor riesgo de recaída pero de mayor toxicidad durante el tratamiento; al igual que *rs10106 (FPGS)*, mientras ayuda a la resolución de la patología, aumenta su toxicidad.

El mayor número de polimorfismos de un mismo gen revisado se encontró en el Gen *SLCO1B1* (11) relacionado con el aclaramiento del metotrexato.

El gen mayormente estudiado fue *ABCB1* incluido en cuatro estudios: Metotrexato (2), Vincristina (1) y Carboplatino (1). El gen *ABCC1* también se reportó en dos estudios para quimioterapéuticos diferentes (carboplatino y vincristina), mientras que los genes *CEP72* (vincristina), *DPYD* (fluorouracilo), *ABCC2* (carboplatino) y *FPGS* (metotrexato) se reportaron en dos estudios donde se evaluaban los mismos medicamentos.

## 7. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática de la literatura buscó establecer la relación existente entre polimorfismos genéticos en individuos tratados con quimioterapéuticos comúnmente usados en el tratamiento del cáncer, y los efectos (significancia clínica) de dichos fármacos.

La quimioterapia sigue siendo uno de los tratamientos más usados y más eficaces para la resolución de distintos tipos de cánceres debido a la capacidad de esta para eliminar las células afectadas, sin embargo, las concentraciones de estos fármacos, ligados a factores del paciente y a la disminuida competencia de estos para no eliminar células sanas, trae consigo un sin número de efectos secundarios y complicaciones por la toxicidad causada<sup>68</sup>. No obstante, diversos estudios demuestran que mutaciones aisladas en la genética del individuo pueden potenciar y/o propiciar la aparición de estos efectos tóxicos del quimioterapéutico<sup>69</sup>.

La mayoría de artículos sugieren que existe una asociación entre la acción medicamentosa y un variado número de polimorfismos genéticos<sup>48,50-55,57,59-67</sup>, sin embargo, algunos estudios no mostraron esta asociación<sup>49,56,58</sup>, por lo tanto, podemos inferir que es necesaria una mayor evidencia científica que establezca la relación farmacogenómica de los quimioterápicos revisados y que esta no está presente en todos los individuos, sino en los poseedores de mutaciones específicas que deben ser ampliamente estudiadas.

Esta asociación no solo se evidencia en un aumento de la toxicidad de los quimioterápicos, sino también en potencializar su acción beneficiosa, aunque el número de reportes fue menor para esta última. Este resultado se asimila a los encontrados por Ariza Márquez et al, quienes reportaron una menor proporción de efectos beneficiosos en los quimioterápicos revisados, aunque en mayor proporción (40 %) que nuestro estudio; posiblemente por el menor número de mutaciones genéticas (n=15) reportadas en sus estudios revisados<sup>70</sup>.

Los resultados que exponen los estudios analizados en esta revisión sistemática refieren que es baja la relación genómica con la Antraciclina y son escasos los estudios realizados para este quimioterápico, lo que difiere con lo expuesto por Lian Leong et al., en 2017 quien evidenció 147 polimorfismos asociados a la acción de la Antraciclina en la revisión de 28 estudios; este mayor número de polimorfismos revelados está ligado a que fue un estudio exclusivo para la farmacogenómica en relación a la Antraciclina y a ningún otro fármaco; no obstante, demostró que el estudio de esta relación es mayor y existen variados estudios realizados acerca de esta. Al igual que nuestra revisión, la patología mayormente reportada en esta revisión fue la Leucemia<sup>71</sup>.

Aunque el mayor número de estudios no refirieron a Cisplatino, este fue el quimioterapéutico en el que se reportaron el mayor número de genes asociados a los efectos del tratamiento; sin embargo, aun cuando el Metotrexato tuvo un número menor de genes asociado que el Cisplatino, fue en el que se evidenciaron más mutaciones relacionadas con la acción farmacológica. El Metotretaxo es un medicamento ampliamente usado en el tratamiento del cáncer y es el agente terapéutico más utilizado en la modificación del curso de enfermedades inflamatorias crónicas en los últimos 20 años, pero el valor predictivo de su eficacia y toxicidad es determinado por las concentraciones plasmáticas de este principalmente, dejando de lado el factor de riesgo predisponente genético demostrado<sup>72</sup>.

A diferencia de los anteriores, la Vincristina reportó uno de los más altos números de estudios realizados pero el número de genes y polimorfismos asociados a su acción fue inferior a los demás quimioterapéuticos evaluados.<sup>19,23,24,31</sup>.

Como se mencionó anteriormente, los resultados no solo se tradujeron en aumento de la toxicidad y efectos adversos, también existió relación con un mejor rendimiento del tratamiento. La acción beneficiosa se reportó en 19 de los 100 polimorfismos revelados; los polimorfismos asociados a esta acción fueron *rs12762549 (ABCC2)*, *rs3821666 (MAPK1)*, *rs11993726 (HMBOX1)* asociados al Carboplatino, en los polimorfismos *rs2069514 (CYP1A2)*, *rs2636889 (ORM2)*,

*rs2236553 (SLCO4A1), rs903247, rs2463437, rs2463018, rs2468110, rs7847 (CHST11), rs6706232 (UGT1A3), rs10760502, rs10987742 (FPGS), rs1801133 (MTHFR); rs2306283, rs1104581, rs34671512 (SLCO1B1)* relacionados al Metotrexato, y para *3435CT (ABCB1)* y la vincristina. <sup>55,60,62,63,65-67.</sup>

Es importante que los profesionales de la salud realicen un abordaje más completo en la genética de los pacientes, determinando las variantes que predisponen a estos a desarrollar mayores efectos adversos o beneficiosos para el tratamiento del cáncer y otras patologías; la integración de un especialista en genética en el tratamiento integral del cáncer ayudaría a determinar una terapia individualizada e idónea para cada paciente.

Para este estudio es una limitante la poca evidencia científica registrada que describa una relación farmacogenómica de los quimioterapéuticos revisados, además la información revisada está basada en estudios realizados en poblaciones diferentes de américa latina (ASIA, EUROPA, AMÉRICA DEL NORTE, ÁFRICA ), haciendo que estos resultados no sean generalizados para nuestra población.

Esta revisión permite su reproducción gracias a que la búsqueda se realizó de manera sistemática incluyendo artículos en más de un idioma (español e inglés) disminuyendo el riesgo de selección y sesgo de idioma. La calidad de los artículos fue evaluada con un instrumento previamente calibrado el cual permitió darle puntuación a cada uno de los artículos incluidos en esta revisión sistemática brindándole mayor confiabilidad a los resultados plasmados al incluir solo aquellos que tuvieran puntajes de moderado a alto en la escala de calidad. Además, en la gran mayoría se incluyeron ensayos clínicos disminuyendo el riesgo de sesgo comparado con estudios observacionales.

Aunque la evidencia científica estudiada demuestra una asociación existente entre los quimioterapéuticos estudiados y los polimorfismos expuestos, se requieren más investigaciones en el campo de la farmacogenómica y los quimioterápicos evaluados, debido a que son pocos los estudios realizados, pero con un gran valor

clínico que abrirán nuevas puertas a tratamientos más eficaces y menos riesgosos.

Para América Latina los avances de la genómica personalizada avanzan a paso a lento y no se reportaron estudios de genética personalizada y los quimioterápicos evaluados para nuestra población en las bases de datos consultadas, por lo cual se hace necesaria una mayor divulgación y un mayor número de estudios de estas asociaciones en diferentes poblaciones para así lograr un tratamiento ideal y más eficaz para cada individuo.

## **8. CONCLUSIÓN**

Tras haber revisado los estudios seleccionados, se puede concluir que existe una vinculación probada entre mutaciones genéticas y la acción de los quimioterapéuticos Metotrexato, Cisplatino, Carboplatino, 5-fluorouracilo, Doxorrubicina y Vincristina. Aunque algunas de estas asociaciones son beneficiosas para el tratamiento, la mayoría de estas favorecen la aparición de efectos adversos graves por lo que se hace necesario un mayor abordaje de la farmacogenómica y el uso de quimioterápicos. También se evidenció que la Leucemia Linfoblástica Aguda es uno de los cánceres donde más evaluación farmacogenómica se han realizado, demostrando que para esta patología se están dando grandes avances en la medicina personalizada.

## 9. REFERENCIAS

46. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin*. 2010;135(11): 507-511.
47. Downes M. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open*. 2016;6:e011458.
48. García P. Genetic Variants Associated with Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140(1):31-41.
49. Hagleitner M. Influence of Genetic Variants in TPMT and COMT Associated with Cisplatin Induced Hearing Loss in Patients with Cancer: Two New Cohorts and a Meta-Analysis Reveal Significant Heterogeneity between Cohorts. *PLoS One*. 2014;9(12)
50. He YJ. Carboplatin/taxane-induced gastrointestinal toxicity: a pharmacogenomics study on the SCOTROC1 trial. *Pharmacogenomics J*. 2016 Jun;16(3):243-8
51. Hu L. Genetic variation of CYP3A5 influences paclitaxel/carboplatin-induced toxicity in Chinese epithelial ovarian cancer patients. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(3):349-54
52. Huang RS. Genetic variants associated with carboplatin-induced cytotoxicity in cell lines derived from Africans. *Mol Cancer Ther*. 2008;7(9):3038-46
53. Drögemöller BI. Association Between SLC16A5 Genetic Variation and Cisplatin-Induced Ototoxic Effects in Adult Patients With Testicular Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(11):1558-1562.
54. Wright GEB. Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. Pharmacogenomics of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy Implicates Pharmacokinetic and Inherited Neuropathy Genes. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(2):402-410.
55. Moya P. Methotrexate pharmacokinetic genetic variants are associated with outcome in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. 2016;17(1):25-9.
56. Nuver J. Genetic variation in the bleomycin hydrolase gene and bleomycin-induced pulmonary toxicity in germ cell cancer patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(6):399-405.
57. Seck K. Analysis of the DPYD gene implicated in 5-fluorouracil catabolism in a cohort of Caucasian individuals. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5886-92.
58. Guerrero M. Variants in vincristine pharmacodynamic genes involved in neurotoxicity at induction phase in the therapy of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2019; 564–569.
59. Diouf B. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2015;313(8):815-23
60. Huang RS. Identification of genetic variants contributing to cisplatin-induced cytotoxicity by use of a genomewide approach. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):427-37



61. Amstutz U. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variation and severe 5-fluorouracil toxicity: a haplotype assessment. *Pharmacogenomics*. 2009;10(6):931-44
62. Aslibekyan S. Genetic variants associated with methotrexate efficacy and toxicity in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(1):48-53
63. Lambrechts S. Genetic variability in drug transport, metabolism or DNA repair affecting toxicity of chemotherapy in ovarian cancer. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015;16:2
64. Garrido J. Estudio de coste-efectividad de la prueba farmacogenética TS-DPD en pacientes con cáncer de colon metastásico que reciben quimioterapia basada en fluorouracilo. *Gest y Eval Cost Sanit*. 2013;14(1):193-206
65. Sala-Icardo L. Impact of genetic variants of ATP binding cassette B1, AICAR transformylase/IMP cyclohydrolase, folyl-polyglutamatesynthetase, and methylenetetrahydrofolate reductase on methotrexate toxicity. *Reumatol Clin*. 2017 ;13(6):318-325
66. Gregers J. Polymorphisms in the ABCB1 gene and effect on outcome and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(4):372-9
67. Ramsey LB. Rare versus common variants in pharmacogenetics: SLCO1B1 variation and methotrexate disposition. *Genome Res*. 2012;22(1):1-8
68. Ferreiro J. Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Med Bilbao*. 2003; 100: 69-74
69. Wheeler HE. Cancer pharmacogenomics: strategies and challenges. *Nat Rev Genet*. 2013;14(1):23-34.
70. Ariza Márquez YV. Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. *Rev. Colomb. Biotecnol*. 2016; 18(1):121-134
71. Leong SL. Candidate Gene Association Studies of Anthracycline-induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):39.
72. Igualada J. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *REV CLÍN MED FAM*. 2016; 9(3): 159-166

## 10. ANEXOS

### Anexo 1

n	Criterio	Si	No	No se describe	Comentarios
	<b>Introducción</b>				
1	¿Fueron claros los objetivos del estudio?				
	<b>Los métodos</b>				
2	¿El diseño del estudio fue apropiado para los objetivos indicados?				
3	¿Se justificó el tamaño de la muestra?				
4	¿Se definió claramente la población objetivo/referencia?				
5	¿Se tomó el marco muestral de una base poblacional apropiada para que se esté representara a la población objetivo / referencia investigada?				
6	¿Fue probable que el proceso de selección seleccionara sujetos / participantes que fueran representativos de la población objetivo / referencia investigada?				
7	¿Se tomaron medidas para abordar y clasificar a los no respondedores?				
8	¿Fueron los factores de riesgo y las variables de resultado medidos apropiadamente para los objetivos del estudio?				
9	¿Se midieron correctamente el factor de riesgo y las variables de resultado utilizando instrumentos /mediciones que habían sido probadas, pilotadas o publicadas previamente?				
10	¿Está claro lo que se utilizó para determinar la significación estadística y / o la precisión estimados (p. ej., valores p, IC).				
11	¿Se describieron suficientemente los métodos (incluidos los métodos estadísticos) para permitir ser repetidos?				
	<b>Resultados</b>				
12	¿Se describieron adecuadamente los datos básicos?				
13	¿La tasa de respuesta genera inquietudes sobre el sesgo de no respuesta?				
13	De ser apropiado, ¿se describió información sobre los no respondedores?				
14	¿Fueron los resultados internamente consistentes?				
15	¿Se presentaron los resultados para los análisis descritos en los métodos?				
	<b>Discusión</b>				
17	¿Las discusiones y conclusiones de los autores fueron justificadas por los resultados?				
18	¿Se discutieron las limitaciones del estudio?				
	<b>Otros</b>				
19	¿Hubo alguna fuente de financiación o conflicto de intereses que pueda afectar a los autores en la interpretación de los resultados?				
20	¿Se logró la aprobación ética o el consentimiento de los participantes?				

--	--	--	--	--	--

## Anexo 2

Enzima	Mutación	Fármaco	Significado clínico