



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Medicina de precisión, algo está cambiando en la reumatología

Precision medicine: something is changing in rheumatology

Francisco J. Blanco-García

Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. España. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña. España.

Autor para correspondencia

Francisco J. Blanco García
Servicio de Reumatología
Complejo Hospitalario Universitario
A Coruña
Xubias, 84
15006 A Coruña, España.Correo electrónico:
fblagar@sergas.esRecibido el 25 de octubre de 2020;
aceptado el 29 de octubre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11584

Cómo citar este trabajo

Blanco-García FJ. Medicina de precisión, algo está cambiando en la reumatología. *Farm Hosp.* 2020;44(6):241-2.

La medicina "clásica" o de los fenotipos ha conseguido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades utilizando la información clínica (signos y síntomas) además de la información de las pruebas complementarias clásicas (hemograma, bioquímica e inmunología de sangre e imagen). El avance en la biología molecular y el desarrollo tecnológico para el estudio de la misma han constatado la gran complejidad de la biología humana poniendo de manifiesto que cada persona, e incluso algunas veces la enfermedad, es única. Asimismo, nos ha permitido darnos cuenta de que las enfermedades se desarrollan mucho antes de que se manifiesten con los síntomas y los signos que las caracterizan. Hoy también sabemos que el riesgo de padecer una enfermedad y la probabilidad de respuesta a los tratamientos médicos están condicionados en los genes y el ambiente al que estamos expuestos. Todo esto está ocasionando la transformación de la medicina del fenotipo en la medicina del endotipo o molecular, de la medicina del diagnóstico a la medicina de predicción y pronóstico o también llamada personalizada¹. De esta forma, la medicina personalizada de precisión consiste en la práctica clínica que integra el conocimiento molecular con el conjunto de datos clínicos del paciente y su entorno y que permite, por tanto, realizar un diagnóstico más temprano y un tratamiento adaptado a las características individuales de cada paciente. En resumen, lo que se busca con la aplicación de esta medicina es favorecer la prevención y el tratamiento más acertado y seguro para el paciente^{1,2}.

El artículo de Ramudo *et al.* describe el desarrollo y la validación analítica de una plataforma de secuenciación masiva en paralelo o NGS (del inglés: *next generation sequencing*) para la farmacogenética clínica³. Desarrollan un panel que cubre un total de 12.794 pares de bases comprendidas en 389 genes, superando el número de genes de los paneles que se usan en la actualidad. Esto ha sido posible gracias a la aplicación de la NGS, la cual permite analizar miles de variantes en un único estudio. El panel incluye regiones genómicas de gran interés farmacogenético como CYP2D6 y HLA-B. La región CYP2D6 es responsable del metabolismo de aproximadamente un 25% de los fármacos comercializados y su genotipo es esencial para individualizar tratamientos como antidepresivos. La región HLA está asociada a la prevalencia de enfermedades autoinmunes y con las reacciones de hipersensibilidad a fármacos utilizados en estas enfermedades⁴.

En los últimos años el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y, en concreto, las enfermedades reumatológicas ha sufrido importantes avances principalmente con la aparición de las terapias biológicas (bFAME)⁵. Sin embargo, los reumatólogos todavía no disponemos de una herramienta válida para predecir la posibilidad de remisión o fracaso terapéutico tras la instauración del tratamiento con bFAME. El proceso de selección y ajuste terapéutico se basa en ensayo-error y los criterios actuales de evaluación de la respuesta terapéutica son clínicos. La búsqueda de biomarcadores para personalizar y optimizar la terapia en pacientes con enfermedades reumáticas está dando sus primeros resultados^{6,7}. Un reciente metaanálisis⁸ que incluye más de 47 estudios propone que las regiones donde se encuentran los genes CHUK, PTPRC, TRAF1/C5, NFKB1B, FCGR2A e IRAK3, así como IgG Gm1, CD84, SLC9A7, CLEC2D, KCNIP1, ENOX1, GALNTL4, CD69, IL10 y PDE3A-SLCO1C1, se asocian con respuesta terapéutica en la artritis reumatoide. Además, aquellos pacientes con un mayor número de alelos de riesgo tienen un riesgo mayor de falta de respuesta al tratamiento. El desarrollo de herramientas, como la que proponen Ramudo *et al.*³, incluyendo el estudio de estos genes y ampliándolo a otros potenciales candidatos, probablemente permitiría mejorar el tratamiento de nuestros pacientes, haciendo de la medicina personalizada una realidad en el día a día.

Los biomarcadores que se han encontrado asociados a respuesta terapéutica no son exclusivamente genéticos, también se han identificado biomarcadores proteómicos⁹. La presencia de anticuerpos antipeptidos citrulinados (ACPA) se asocia con mejor respuesta al rituximab en los pacientes con artritis reumatoide¹⁰. Recientemente hemos publicado un biomarcador proteico que predice la respuesta a tratamiento con infliximab en los pacientes con AR¹¹ y otro que predice respuesta a la combinación



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

de condroitín sulfato y glucosamina en pacientes con artrosis de rodilla¹². El biomarcador predictor de respuesta a infliximab es el anticuerpo anti-CENPF (antiproteína centromérica F) y tiene una precisión cuantificada por área bajo la curva (AUC) de 0,756. El biomarcador predictor de respuesta en la artrosis es la proteína orosomucoide 2 (ORM2) con una AUC de 0,806. Estos resultados tienen una gran relevancia clínica porque la eficacia de los SYSDOAS en la artrosis es controvertida. Estos resultados apoyan la existencia de un grupo de pacientes que son respondedores, y lo importante es seleccionar la población que se beneficiaría de este tratamiento, porque mejorarán clínicamente y porque se evitará el uso de otros fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos, que tienen importantes efectos secundarios en estos pacientes.

En resumen, la medicina y también la reumatología en los últimos años, gracias a los avances en la biología molecular, ha experimentado importantes avances en el tratamiento de las enfermedades. El conocimiento generado por las ómicas como la genómica, proteómica, transcriptómica, epigenómica, y con la ayuda de la bioinformática, nos permitirá combinar gran cantidad de datos de los pacientes (*big data*) y crear herramientas que nos ayudarán a usar la medicina personalizada de precisión y predicción. Es nuestra responsabilidad garantizar que cada paciente reciba el tratamiento que necesita en el momento adecuado, ofreciendo la oportunidad de evitar gastos innecesarios y contribuyendo a la sostenibilidad del sistema sanitario. Para ello es necesario aplicar e implantar la medicina personalizada en la rutina clínica.

Bibliografía

1. Pitzalis C, Choy EHS, Buch MH. Transforming clinical trials in rheumatology: towards patient-centric precision medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):590-9. DOI: 10.1038/s41584-020-0491-4
2. Blanco FJ, Ruiz-Romero C. Osteoarthritis: Metabolomic characterization of metabolic phenotypes in OA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:130-2.
3. Ramudo-Cela L, López-Martí JM, Colmeiro-Echeberría D, de-Uña-Iglesias D, Santomé-Collazo JL, Monserrat-Iglesias L. Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica. *Farm Hosp*. 2020;44(6):243-53. DOI: 10.7399/fh.11353
4. Barbarino JM, Kroetz DL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for human leukocyte antigen B. [Internet]. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(4):205-21 [consultado 15/10/2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25647431>
5. Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chazidionysion K, Dougados M, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210715
6. Emery P, Dorer T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2063-70.
7. Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C, Genant HK, Chamberlain Ch, *et al*. Rheumatoid arthritis: a case for personalized health care? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1273-80.
8. Tarnowski M, Paradowska-Gorycka A, Dabrowska-Zamojcin E, Czerewaty M, Sluczanska-Glabowska S, Pawlik A. The effect of gene polymorphisms on patient responses to rheumatoid arthritis therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:41-55.
9. Ruiz-Romero C, Rego-Pérez I, Blanco FJ. What did we learn from 'omics' studies in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):114-20.
10. Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, Lauper K, Mariette X, Morel J, *et al*. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa393>
11. Lourido L, Ruiz-Romero C, Picchi F, Diz-Rosales N, Vilaboa-Galán S, Fernández-López C, *et al*. Association of serum anti-centromere protein F antibodies with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):1101-8.
12. Blanco FJ, Camacho-Encina M, González-Rodríguez L, Rego-Pérez I, Mateos J, Fernández-Puente P, *et al*. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate/glucosamine hydrochloride in knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019. DOI: 10.1177/2040622319870013