

## FARMACOGENÓMICA Y PERSONALIZACIÓN DE TRATAMIENTOS EN OBSTETRICIA: HACIA UN ENFOQUE MÁS PRECISO

### PHARMACOGENOMICS AND PERSONALIZATION OF TREATMENTS IN OBSTETRICS: TOWARDS A MORE PRECISE APPROACH

Daisy Flores-Cortez  <sup>1,a,b,c</sup>

#### Filiación:

<sup>1</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Sección de Farmacología, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico cirujano

<sup>b</sup> Magíster en Farmacología

<sup>c</sup> Doctora en Ciencias de la Salud

#### Cómo citar el artículo:

Flores-Cortez D. Farmacogenómica y personalización de tratamientos en obstetricia: Hacia un enfoque más preciso. Revista Internacional de Salud Materno Fetal. 2024; 9(3): e1-e2. DOI: 10.47784/rismf.2023.8.4.350

**Financiamiento:** No financiado.

**Conflictos de interés:** No existen conflictos de interés.

#### Correspondencia:

Daisy Flores Cortez  
Correo electrónico:  
dfloresc@unmsm.edu.pe

Recibido: 22-08-2024

Aprobado: 27-08-2024

Anticipada: 03-09-2024

Publicado: 03-09-2024



Durante mucho tiempo, las pacientes obstétricas han sido una población marginada en cuanto a los avances médicos farmacológicos debido a las restricciones éticas que limitan su participación en ensayos clínicos. La variabilidad en la respuesta de estas pacientes a los medicamentos, que se manifiesta de manera más acentuada durante el embarazo, ha generado una mayor percepción de riesgo en este período. Un ejemplo destacado es el caso de la betametasona, utilizada para promover la madurez fetal en casos de parto prematuro previsto; sin embargo, los efectos no son uniformes en todos los fetos tratados y se han identificado variaciones genéticas que pueden influir en el éxito de esta intervención (1,2).

Además de la variabilidad genética inicial, los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo pueden acentuar las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos y en su efectividad. Esto se resume en las alteraciones fisiológicas que se producen durante el embarazo y que afectan la farmacocinética de los medicamentos, lo cual afecta la eficacia. Durante el embarazo, debemos considerar a dos pacientes: la madre y el feto, ambos con genotipos diferentes. Es crucial recordar esto, ya que es común recetar medicamentos a mujeres embarazadas con el propósito de prevenir resultados adversos para su feto. La fisiología cambia al menos cada trimestre, y la farmacodinámica y farmacocinética también se ven alteradas debido a factores como los cambios en el volumen de distribución y la unión a proteínas, entre otros (3,4). Los efectos precisos de algunos de estos cambios fisiológicos en cada fármaco individual son difíciles de cuantificar, ya que los estudios son limitados y muchos se realizan solo en el tercer trimestre, cuando se considera que el riesgo fetal es menor. Así también, la imprevisibilidad de las reacciones adversas relacionadas con esta variabilidad puede generar consecuencias no deseadas tanto para el feto como para la madre.

La FDA ha incorporado información farmacogenómica en más de 130 etiquetas de medicamentos, involucrando a más de 50 genes relacionados con la eficacia o seguridad de los medicamentos; esta lista se actualiza continuamente en línea (5).

Gran parte de los polimorfismos genéticos están relacionados con las enzimas del complejo citocromo P450 (CYP), que metabolizan los medicamentos, pero también se pueden encontrar polimorfismos en los receptores farmacológicos, que son determinantes de la eficacia de los fármacos. Es aconsejable que los obstetras que recetan medicamentos revisen la información farmacogenómica de los medicamentos comúnmente indicados durante la gestación. Esta información proporciona datos farmacogenéticos relevantes, incluyendo información sobre el uso de narcóticos para el manejo del dolor intenso, el tratamiento de la hipertensión y el parto prematuro entre otros.

El parto prematuro sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal. Un parto prematuro previo es el mayor factor de riesgo de recurrencia, y por lo tanto, las mujeres con antecedentes de parto prematuro han sido el foco de muchos ensayos de intervención durante el embarazo. Existe evidencia de que los polimorfismos en el receptor adrenérgico  $\beta 2$  (ADRB2) se relacionan con la eficacia y seguridad de medicamentos agonistas beta en el parto prematuro. Además, se han realizado dos estudios farmacogenómicos específicos para examinar la relación entre el genotipo y la respuesta al 17-hidroxiprogeterona en la prevención de parto pretérmino (6).

De esta manera, la farmacogenética contribuye potencialmente al ajuste de la dosis, que podría requerir un aumento para mejorar la eficacia o una disminución para prevenir eventos adversos. También se han realizado investigaciones genéticas sobre el parto prematuro, la progresión del trabajo de parto, la hipotensión inducida por la anestesia espinal y la respuesta a los medicamentos utilizados para tratar la hipotensión, así como el efecto de las variantes genéticas en el dolor y las respuestas analgésicas en obstetricia (7).

Aunque la literatura actual sobre el estudio de la farmacogenómica durante el embarazo es limitada, los investigadores han sugerido un papel del genotipo materno y/o fetal en las respuestas a medicamentos para la epilepsia y la depresión/ansiedad (8,9). Así también se ha

sugerido que el genotipo debería considerarse al estudiar la teratogenicidad inducida por medicamentos. Precisamente el etiquetado de la FDA en los insertos está diseñado para alertar a los médicos y obstetras sobre posibles preocupaciones de tratamiento basadas en información farmacogenómica y, en algunos casos, para aconsejar cuándo realizar pruebas genéticas antes de recetar un medicamento.

Actualmente, existen pruebas farmacogenéticas que podrían realizarse a las gestantes para determinar su perfil farmacogenómico frente a un determinado fármaco. Sin embargo, las pruebas son costosas en el sector privado y no están al alcance de la población en general, por lo que sería necesario que las entidades prestadoras de salud públicas las cubran. Esto permitirá mejorar la calidad de la atención y ahorrar costos al reducir el importante daño humano y económico provocado por las reacciones adversas a los medicamentos y garantizar que se administren las terapias adecuadas a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse.

Por el momento, la farmacogenómica aún no está lista para su implementación clínica en obstetricia. El desarrollo de modelos que integren la composición farmacogenética de un individuo con los cambios fisiológicos asociados al embarazo podría eventualmente guiar hacia la individualización de la selección y dosificación de fármacos durante el embarazo para optimizar el beneficio en la paciente obstétrica.

Una de las iniciativas implementadas ha sido el proyecto para el Manejo Óptimo de Medicamentos para Madres con Depresión (OPTI-MOM), que tiene como objetivo investigar más a fondo los cambios farmacocinéticos durante el embarazo y el impacto de la farmacogenómica, con el propósito de generar pautas de tratamiento para el manejo proactivo durante el embarazo (10). Estudios de investigación como OPTI-MOM contribuirán a reducir la carga de enfermedades maternas y, por extensión, disminuirán las tasas de enfermedades fetales e infantiles relacionadas con los medicamentos al comprender mejor cómo tratar adecuadamente a las mujeres durante el embarazo, avanzando hacia la implementación de la medicina personalizada en pacientes obstétricas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Haas DM, Lai D, Sharma S, Then J, Kho A, Flockhart DA, et al. Steroid Pathway Genes and Neonatal Respiratory Distress After Betamethasone Use in Anticipated Preterm Birth. *Reprod Sci.* 2016;23(5):680–6. doi: 10.1177/1933719115612129
2. Haas DM, Dantzer J, Lehmann AS, Philips S, Skaar TC, McCormick CL, et al. The impact of glucocorticoid polymorphisms on markers of neonatal respiratory disease following antenatal betamethasone administration. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):215.e1. doi: 10.1016/J.AJOG.2012.12.031
3. Eke AC. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021;33(5):581–98. doi: 10.1515/JBCPP-2021-0312
4. Pinheiro EA, Stika CS. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Semin Perinatol.* 2020;44(3). doi: 10.1016/J.SEMPERI.2020.151221
5. FDA. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [Internet]. 2023.
6. Manuck TA. Pharmacogenomics of Preterm Birth Prevention and Treatment: A Review. *BJOG.* 2016;123(3):368. doi: 10.1111/1471-0528.13744
7. Landau R, Smiley R. Pharmacogenetics in obstetric anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(1):23–34. doi: 10.1016/J.BPA.2017.01.004
8. Brummelte S, Galea LAM, Devlin AM, Oberlander TF. Antidepressant use during pregnancy and serotonin transporter genotype (SLC6A4) affect newborn serum reelin levels. *Dev Psychobiol.* 2013;55(5):518–29. doi: 10.1002/DEV.21056
9. Sankar R, Lerner JT. Teratogenicity of antiepileptic drugs: role of pharmacogenomics. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:215–25. doi: 10.1016/S0074-7742(08)00012-3
10. Optimizing Medication Management for Mothers With Depression - ClinicalTrials.gov [Internet].