



MESA TABAQUISMO

Farmacogenética en la deshabituación tabáquica

C. Cortijo

CEO of ITIN spin-off UPV/EHU, Bilbao, España

Con cerca de 1 billón de fumadores en el mundo, el consumo de tabaco es uno de los mayores problemas de salud pública de nuestros días¹. En España, 500.000 personas al año enferman por tabaquismo pasivo, el 65% de ellas niños de corta edad. El humo de tabaco es asimismo responsable de bronquitis y neumonía en menores de 18 meses: entre 25.300 y 50.600 casos al año, que obligan a 1.288 hospitalizaciones. Por otro lado, el promedio de adultos no fumadores fallecidos por cáncer de pulmón ha venido siendo de unos 400 casos anuales, a lo que hay que agregar el alto número de afectados (entre 5.980 y 10.580) de infarto de miocardio o angina de pecho que también han requerido hospitalización.

A pesar de esto, en España el 31,8% de los adultos son fumadores actuales, y esta tasa se ha mantenido estable durante los últimos años². En los países con educación establecida contra el tabaco, como hoy en día España, más del 80% de los fumadores están interesados en abandonar el consumo de tabaco con más un 40% de personas que intentan dejar de fumar cada año³.

Con los fármacos aprobados por los organismos reguladores tales como la Food and Drug Administration (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA), se consigue el doble de éxito en los intentos de abandonar el consumo de tabaco y por lo tanto pueden contribuir sustancialmente a mejorar la salud y a un menor riesgo de mortalidad prematura^{4,5}. El apoyo psicológico, terapia de reemplazo de nicotina (TSN), bupropión, vareniclina y nortriptilina han demostrado tener un efecto clínicamente significativo⁶. Hoy en día la eficacia de todos los tratamientos puede considerarse idéntica a las 52 semanas^{7,8}. Desafortunadamente, sin tratamiento, aproximadamente el 3-5% logra tasas de abstinencia de 1 año, pero muchos de los que logran una abstinencia al año recaerán en los próximos 2 años⁹.

El tabaquismo representa un comportamiento complejo que incluye el inicio en el consumo, la progresión al uso regular, la dependencia, el abandono y la recaída. Junto con los factores ambientales, hay evidencia de las influencias genéticas en el establecimiento, mantenimiento y cesación del consumo de tabaco. Los estudios de asociación refieren una influencia del genotipo del 40-60%¹⁰. Estos estudios son un método poderoso para identificar variantes genéticas que contribuyen a establecer las bases de las enfermedades complejas como las adicciones (Detera-Wadleigh et al, 2004). Los polimorfismos más frecuentes conocidos hoy en día son los SNP (polimorfismos de un solo nucleótido). Estos polimorfismos son muy eficaces para la detección de variaciones en el genoma. Los SNP se producen a lo largo de todo el genoma, tanto en regiones extragénicas como en regiones codificantes o sus secuencias reguladoras. El cambio de un solo nucleótido puede causar:

1. La sustitución de un aminoácido, si está en una secuencia exónica, y variar la función de la proteína.
2. Modificar la cantidad de la proteína, si el SNP está en una región reguladora.
3. Cambiar la estructura de la proteína si el cambio está en una zona de *splicing*.

Estas diferencias individuales proporcionan la base del modelo de la farmacogenética.

La información acerca de las variantes genéticas ayuda a identificar a las personas que dejaron de fumar con éxito frente a los que no. De hecho, se ha descrito que los polimorfismos en genes específicos contribuyen a la variabilidad en las respuestas de comportamiento a la nicotina, que influyen en los procesos del inicio, la adicción, y la cesación.

Dado que la nicotina es el principal compuesto psicoactivo en el tabaco, la mayoría de los genes candidatos analizados en estudios de farmacogenética se han centrado en los receptores nicotínicos y genes implicados en el metabolismo de la nicotina. Entre los genes implicados en la vulnerabilidad a nicotina se encuentran aquellos vinculados a las vías de neurotransmisión dopaminérgica, especialmente los del receptor D2 (DRD2) y el transportador de dopamina (DAT o SLC6A3). Igualmente, las enzimas del metabolismo dopaminérgico COMT y MAO-B presentan variabilidad interindividual que podría contribuir a las diferentes respuestas ante sustancias con potencial adictivo (Barrueco et al, 2005). Por otro lado, el metabolismo de la nicotina está sujeto a variantes genéticas en el citocromo P450, encargado de su metabolismo a cotinina.

En el caso de la TSN, se ha sugerido que variantes en las subunidades del receptor colinérgico nicotínico pueden afectar a la intensidad de los efectos de la misma. El tipo más frecuente de receptor colinérgico nicotínico (CHRN) presente en el SNC es el a4b2. El consumo de tabaco modifica la expresión de otras subunidades como la a7 y la a5, modificando así la estructura del receptor y de sus funciones acopladas. Por otro lado, el metabolismo de nicotina es muy sensible a los SNP en el CYP2A6. Ciertas variantes como la *2 y la *4 son menos activas, lo que supone mayor sensibilidad a los efectos adversos de los parches de nicotina.

El bupropión es un fármaco que utiliza el DAT y la consecuente modulación dopaminérgica como mecanismo de ayuda en la deshabituación tabáquica. Ciertas variantes del DAT podrían representar una resistencia a los efectos del mismo. Por otro lado, se ha descrito en uno de los pocos estudios metodológicamente bien diseñados (Berrettini et al, 2007) que las respuestas a bupropión pueden variar en función de la mayor o menor disponibilidad sináptica de dopamina controlada por variantes de la COMT. También el metabolismo de bupropión es dependiente del CYP2B6, alguna de cuyas variantes (*4) supone un mayor aclaramiento de bupropión y, como consecuencia, una menor eficacia del mismo.

En el caso de la vareniclina, dada su reciente introducción comercial, no se han publicado estudios de asociación con variantes genéticas. Sin embargo, al tratarse de un agonista parcial del CHRN, son esperables variantes en la sensibilidad a la misma.

Otras dianas de interés vinculadas indirectamente a la respuesta deshabituadora podrían ser los DRD2 y el transportador de serotonina (SERT). En este último caso se ha sugerido que los alelos con menor actividad se asocian a variaciones en el consumo de cigarrillos, implicando posibles mecanismos genéticos relacionados con el estrés.

Sin embargo, otras importantes funciones biológicas no nicotínicas con variaciones fenotípicas y genotípicas han demostrado que pueden afectar a la eficacia y efectos secundarios de los fármacos para dejar de fumar. Así, un estudio de asociación genómica ha identificado un conjunto de diferentes genes implicados en la abstinencia de terapias con mecamilamina y TSN¹¹. Una reciente revisión sistemática ha descrito 75 genes asociados a 13 diferentes rutas metabólicas que parecen influir a la hora de abandonar el consumo de tabaco¹².

Por lo tanto, las variaciones genéticas influyen en las respuestas farmacoterapéuticas a los medicamentos actualmente utilizados para dejar de fumar. La mejora de estas

probabilidades de abandono presenta un escenario prometedor en el que la farmacogenómica podría proporcionar mejoras sustanciales para la salud.

El futuro de la farmacogenética en la cesación tabáquica incluye:

- Mejorar la comprensión del proceso de abandono del consumo de tabaco mediante la identificación de los genes en los que las variantes alélicas contribuyan al éxito del tratamiento.
- Proporcionar controles para añadir al poder de los estudios las influencias ambientales, farmacológicas o de otro tipo en el éxito del tratamiento.
- Proporcionar los controles para la estratificación en los ensayos clínicos.
- Permitir en clínicos valorar la toxicidad de los fármacos.
- Personalización del tratamiento, de modo que se personalice la estrategia con la que es más probable conseguir el éxito del tratamiento.

Como conclusión, la farmacogenética nos reporta:

- Medicina personalizada: del arte a la ciencia.
- Eficiencia de los sistemas sanitarios.
- Mejor conocimiento del mecanismo de acción.
- Predicción de toxicidad.
- Nuevas dianas, nuevos tratamientos, individualizar terapia.
- Identificación de biomarcadores y su efecto.
- Predecir la respuesta al tratamiento.
- Identificación de poblaciones susceptibles.
- Nuevas consecuencia éticas y jurídicas.

Disponer de la información farmacogenética en la clínica diaria permitiría una selección más precisa del tipo de medicación y la dosis óptima para cada paciente, mejorando la eficacia y reduciendo la toxicidad y los efectos secundarios durante el tratamiento.

Bibliografía

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. The MPOWER package. Geneva: World Health Organization, 2008.
2. Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España. Observatorio Español sobre Drogas. PNSD, 2009.
3. Shiffman S, Brockwell SE, Pillitteri JL, Gitchell JG. Use of smoking-cessation treatments in the United States. *Am J Prev Med*. 2008;34:102-11.
4. Fant RV, Buchhalter AR, Henningfield JE. Pharmacotherapy for tobacco dependence. En: Henningfield JE, London ED, Pogun S, eds. *Nicotine Psychopharmacology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009: 488-510.
5. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2008.
6. West R. New approaches to smoking cessation, 2006. Available at: www.ucl.ac.uk/clinical-psychology/pdfFiles/Temp/robert_west.pdf
7. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB Jr, Gong J, Williams KE, Reeves KR. Varenicline versus transdermal

- nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax*. 2008;63:717-24.
8. U.S. Public Health Service report. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. *Am J Prev Med*. 2008;35(2):158-76.
 9. World Health Organization. The millennium development goals and tobacco control. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004.
 10. Uhl GR, Liu QR, Drgon T, Johnson C, Walther D, Rose JE, David SP, Niaura R, Lerman C. Molecular genetics of successful smoking cessation: convergent genome-wide association study results. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:683-93.
 11. Uhl GR, Liu QR, Drgon T, Johnson C, Walther D, Rose JE. Molecular genetics of nicotine dependence and abstinence: whole genome association using 520,000 SNPs. *BMC Genet*. 2007;8:10.
 12. Wang J, Li MD. Common and unique biological pathways associated with smoking initiation/progression, nicotine dependence, and smoking cessation. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:702-19.
 13. CDC. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, 2004.
 14. Sambrook and Russell. Molecular Cloning: a laboratory manual, 3.^a ed. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 2001.