



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

FACULTAD DE MEDICINA

Revisión de la literatura: Medicina personalizada en la diabetes mellitus tipo 2 a través de la implementación clínica de la farmacogenética; ventajas y limitaciones.

Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médica General

Autoras: Doménica Alondra Cano Quizhpi, Gabriela Nicole Fernández Carpio

Directora: Dra. Vivian Alejandra Neira Molina

Cuenca, junio de 2024

RESUMEN

Introducción: La medicina de precisión es un enfoque innovador que utiliza información detallada sobre la genética, la biología molecular y otros factores específicos de cada individuo para personalizar el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades. Un componente clave de esta, es la farmacogenética que se enfoca en comprender como el metabolismo de los fármacos varía en función de la expresión genética del paciente, sobre todo en enfermedades crónicas como lo es la Diabetes Mellitus tipo 2. **Objetivo:** Conocer las ventajas y las limitaciones del uso de la farmacogenética en la práctica clínica en la diabetes mellitus tipo 2. **Materiales y métodos:** La búsqueda de la literatura se realizó guiada por la guía PRISMA de publicaciones realizadas entre los años 2013 y 2023, en lenguaje español o inglés y que se pudieron acceder de forma gratuita, en las bases de datos Pubmed, Scielo, UpToDate, Dynamed, Google Académico y Biblioteca virtual en salud (BVS). Se encontraron un total de 136 estudios, de los cuales se analizaron 21 en texto completo. Finalmente se incluyeron 13 y se excluyeron 8. **Resultados:** Se encontraron genes con polimorfismos asociados con las variaciones en la concentración plasmática de los medicamentos, el efecto en la hemoglobina glicosilada y en la glucosa plasmática en ayunas. **Conclusiones:** La farmacogenética representa un avance significativo en la medicina personalizada para la DM2, sin embargo tiene ciertas limitaciones en la actualidad, como su alto costo, y la baja preparación en este ámbito por parte del personal médico.

Palabras clave: Diabetes Mellitus type 2; SNPs; Pharmacogenomics, Precision Medicine; Personalized Medicine

ABSTRACT

Background: Precision medicine is an innovative approach that uses detailed information about an individual's genetics, molecular biology, and other factors to tailor the diagnosis, treatment, and prevention of disease. A key component of this is pharmacogenetics, which focuses on understanding how drug metabolism varies depending on the patient's genetic expression, especially in chronic diseases such as diabetes mellitus type 2. **Objective:** To understand the advantages and limitations of pharmacogenetics use in clinical practice in type 2 diabetes mellitus. **Material and methods:** The literature search was conducted guided by PRISMA of publications made between the years 2013 and 2023, in Spanish or English and that can be accessed for free, in the databases Pubmed, Scielo, UpToDate, Dynamed, Google Scholar and Biblioteca virtual en salud (BVS). A total of 136 studies were found, 21 were analyzed in full text, 13 were included and 8 were excluded. **Results:** Genes with polymorphisms associated with variations in the plasma concentration of the drug, the effect on glycated hemoglobin, and fasting plasma glucose were found. **Conclusions:** Pharmacogenetics represents a significant advance in personalized medicine for DM2, however it has certain limitations at present, such as its high cost and the low level of training in this field among medical personnel.

Keywords: Diabetes Mellitus type 2; SNPs; Pharmacogenomics, Precision Medicine; Personalized Medicine



Dr. Vivian Neira

Director

Doménica Cano

Estudiante



Gabriela Fernández Carpio

Estudiante

INTRODUCCIÓN

La medicina de precisión, o también conocida como medicina personalizada, es un enfoque innovador en el campo de la atención médica que utiliza información detallada sobre la genética, la biología molecular y otros factores específicos de cada individuo para personalizar el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades (1). Para alcanzar esta meta, se necesita obtener información detallada sobre el perfil genético del paciente, así como otros datos moleculares y clínicos relevantes. Esta personalización se extiende también al ámbito farmacológico a través de la farmacogenética, que se enfoca en comprender cómo el metabolismo de los fármacos varía en función de la expresión genética del paciente (2). Al comprender estas variaciones genéticas, los profesionales de la salud pueden personalizar los tratamientos farmacológicos para maximizar la eficacia y minimizar los efectos adversos.

Para entender el concepto de la farmacogenética debemos entender que el ADN es un polímero formado por secuencias repetitivas de cuatro bases nitrogenadas: adenina, guanina, timina y citosina. La secuencia o el orden en el que se van leyendo las bases determina la producción de las proteínas. Cuando existen variaciones en estas secuencias, se las denomina polimorfismos genéticos, siendo uno de los polimorfismos más utilizados en la farmacogenética los polimorfismos de nucleótido sencillo o SNP. En este tipo de polimorfismo se cambia una sola base de una hebra del ADN y este cambio se relaciona comúnmente con las diferencias en la respuesta a los fármacos en diferentes individuos (3).

La farmacogenética se utiliza en el tratamiento de condiciones agudas y crónicas, en esta revisión nos centraremos en las opciones terapéuticas de la diabetes mellitus tipo 2.

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

La DM2 se define como un conjunto de alteraciones metabólicas que implican una hiperglucemia crónica secundaria a trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono como resultado principalmente de defectos en la secreción de insulina, de

insulinorresistencia o de la combinación de ambos procesos (4). Afecta a aproximadamente 530 millones de adultos en todo el mundo, su diagnóstico se basa en el cumplimiento alguno de los siguientes criterios (5):

- Hemoglobina glucosilada (A1C) $\geq 6,5\%$.
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) sin ingesta calórica durante ≥ 8 horas.
- Glucosa plasmática 2 horas posteriores a la administración oral de glucosa (durante una prueba de tolerancia) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
- Una glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia

El tratamiento es indispensable, ya que si no se trata es fácil que la enfermedad progrese y que se produzcan complicaciones graves. El tratamiento se basa principalmente en el control de la glucemia y además se requiere una modificación del estilo de vida sobre todo en la dieta y actividad física (6). Si con estas medidas no se consigue el control de la glucemia esperado, se procede a prescribir fármacos como los listados en la tabla 1 (7):

Tabla 1. Listado de fármacos más utilizados para DM2

Familia	Fármaco	Mecanismo de acción
Biguanida	Metformina	Reduce la producción hepática de glucosa
Sulfonilurea	Glibenclamida Gliclazida Glipizida	Aumenta la secreción de insulina
Meglitinidas	Repaglinida Nateglinida	Aumenta la secreción de insulina en el páncreas
Glitazonas	Rosiglitazona Pioglitazona	Aumentan la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos.
Agonistas del receptor de GLP-1	Liraglutida	Aumenta la secreción de insulina

Tomado y modificado de: Arroyo D, Diezandino MG. Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas (7)

Debido a que la diabetes es una enfermedad con alta prevalencia y uso amplio de fármacos, se ve beneficiada por la aplicación de la farmacogenética, una disciplina en auge. Diversos estudios han demostrado la utilidad de la farmacogenética para optimizar la terapia en pacientes con diabetes tipo 2, especialmente en la selección del fármaco de primera línea. Entre los medicamentos disponibles, la metformina se posiciona como la opción más favorable según la farmacogenética, debido a su alta eficacia y seguridad, avaladas por amplios estudios clínicos. Por lo que nos planteamos realizar una revisión de la literatura para conocer las ventajas y las limitaciones del uso de la farmacogenética en la práctica clínica en la diabetes mellitus tipo 2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Revisión de la literatura guiada por PRISMA.

Criterios de inclusión

En esta revisión se incluyeron artículos de tipo ensayo clínico y ensayo clínico controlado aleatorizado, realizados entre los años 2013 y 2023, tanto en lenguaje español o inglés y que se pudieron acceder de forma gratuita. Empleamos los descriptores de la base de datos MeSH (Medical Subject Headings) incluyendo: Diabetes Mellitus, type 2; SNPs; Pharmacogenomics; Precision Medicine y Personalized Medicine.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos de tipo: revisión sistemática, artículo de opinión y revisión de literatura, o publicados fuera del rango de años establecido. Además, se excluyeron artículos que no aportaron información para resolver la pregunta de investigación.

Fuentes de información

La búsqueda bibliográfica se realizó con bases de datos de ámbito científico; las bases de datos utilizados fueron:

- Pubmed
- Scielo
- UpToDate
- Dynamed
- Google Académico
- Biblioteca virtual en salud (BVS)

Estrategia de búsqueda

Para la investigación usamos descriptores de la base de datos MeSH, con las siguientes combinaciones: (SNPs) AND (diabetes type 2) OR (Diabetes Mellitus, type 2) AND (Pharmacogenomics) AND (Personalized medicine) OR (Precision medicine).

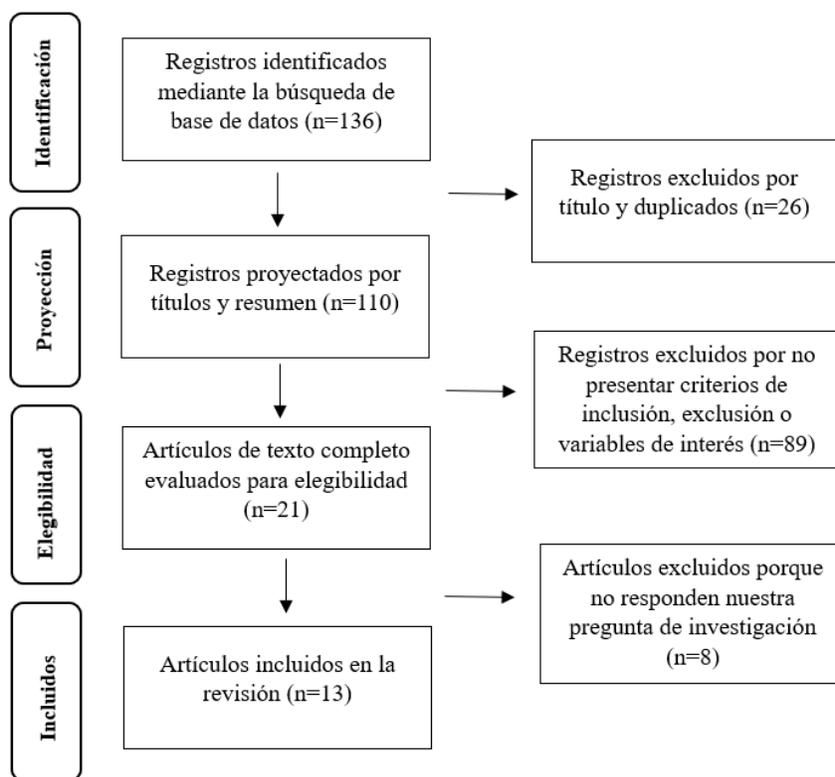
Proceso de recopilación de datos

Para la recopilación de datos, se realizó una primera lectura a ciegas independiente por parte de cada autor utilizando el programa Rayyan. Esta lectura inicial se la hizo considerando únicamente los títulos y resúmenes de los artículos. En esta fase se extrajeron los artículos que fueron de interés para ambas investigadoras, y con ayuda de un tercer investigador se decidió sobre los artículos en los que existió conflicto porque no existió consenso en su inclusión inicial. Después se realizó una segunda lectura de los artículos completos. Posteriormente, se creó una hoja de Google Sheet donde se colocaron todos los elementos de interés: número de artículo, autores, año de publicación, título, tipo de estudio, objetivo, población, intervención, comparación, resultados y las principales conclusiones. Luego de esta lectura también se excluyeron algunos artículos ya que no respondían nuestra pregunta de investigación.

Proceso de búsqueda de la literatura

El diagrama de flujo (Figura 1) muestra los resultados de la búsqueda bibliográfica y el proceso de selección de estudios. En total, se obtuvieron 136 artículos de las bases de datos antes mencionadas. Después de eliminar los duplicados y realizada la revisión de títulos y resúmenes, se consideraron potencialmente elegibles 110 estudios. Pasaron a la fase de evaluación completa del texto 21 de ellos, de estos 13 fueron incluidos y 8 excluidos.

Figura 1. Flujograma de los principales artículos utilizados en esta revisión de la literatura



RESULTADOS

Se incluyeron 13 estudios en total, de los cuales la media de la muestra de población participante fue de 282 individuos. De los estudios incluidos en la revisión 8 fueron de tipo ensayo clínico controlado aleatorizado y los cinco restantes fueron ensayo

clínico. La edad promedio de la revisión fue de 54 años, con una distribución por género de 44,92% y 55,07% para el género femenino y masculino respectivamente.

En 12 de los 13 estudios se incluyeron a pacientes con diagnóstico de DM2, solo un artículo incluyó pacientes sin diabetes.

En cuanto al tratamiento, aquellos estudios en los que los pacientes tenían un antecedente de DM2, 5 reportaron tratamiento previo con metformina mientras que en 7 no se registra ningún tratamiento. Por otro lado, el estudio en el que los pacientes no tenían DM2 tampoco se registra tratamiento previo.

Tabla 2. Artículos incluidos en la revisión

Artículo	Autores	Año publicado	Título	Tipo de estudio	Objetivos	Población	Intervención	Comparación	Resultados y conclusiones
1	Out M, Becker ML, van Schaik RH, Leher P, Stehouwer CD, Kooy A.	2018	A gene variant near ATM affects the response to metformin and metformin plasma levels: a post hoc analysis of an RCT	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Determinar la influencia de los polimorfismos en los efectos de la metformina sobre HbA1c, la dosis diaria de insulina y la concentración plasmática de metformina.	390 pacientes	Fueron asignados aleatoriamente: *196 pacientes recibieron metformina *194 recibieron placebo	Efecto de la metformina contra el placebo	Los polimorfismos genéticos, especialmente el rs11212617 del gen ATM, estuvo asociado con una concentración plasmática de metformina más baja. Una concentración plasmática de metformina más baja podría reflejar una mejor captación celular y acción de la metformina.
2	Tkáč I, Javorský M, Klimčáková L, Židzik J, Gafo I, Babjaková E, Schroner Z, Štořlová M, Hermanová H, Habalová V.	2015	A pharmacogenetic association between a variation in calpain 10 (CAPN10) gene and the response to metformin treatment in patients with type 2 diabetes	Ensayo clínico	Investigar posibles asociaciones de las variantes de un solo nucleótido en seis genes que codifican las moléculas clave que median el efecto farmacodinámico de la metformina con la respuesta al tratamiento con metformina en pacientes con diabetes tipo 2.	148 pacientes	Metformina durante 6 meses	No hay comparación específica.	El alelo G menor del polimorfismo CAPN10 rs3792269 se asoció significativamente con un menor éxito del tratamiento por alelo variante. Cuando la reducción de HbA1c se analizó como un rasgo cuantitativo, el alelo G se asoció con una reducción menor de HbA1c.
3	Chen M, Hu C, Zhang R, Jiang F, Wang J, Peng D, Tang S, Sun X, Yan J, Wang S, Wang T, Bao Y, Jia W.	2015	A variant of PSMD6 is associated with the therapeutic efficacy of oral antidiabetic drugs in Chinese type 2 diabetes patients	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Investigar la asociación de la variante rs831571 del gen PSMD6 con los efectos terapéuticos de los fármacos antidiabéticos orales en pacientes chinos con diabetes tipo 2 (T2DM).	209 pacientes	●104 -->repaglinida, ●105 --> rosiglitazona durante 48 semanas	Repaglinidina versus rosiglitazona	En la cohorte de rosiglitazona, los análisis de supervivencia mostraron que los homocigotos CC tenían más probabilidades de alcanzar un nivel estándar de FPG. En la cohorte de repaglinida, rs831571 se asoció significativamente con niveles reducidos de HbA1c después de 24 semanas de tratamiento.
4	Cheng Y, Wang G, Zhang W, Fan L, Chen Y, Zhou HH.	2013	Effect of CYP2C9 and SLCO1B1 polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in healthy Chinese male volunteers	Ensayo clínico	Evaluar la asociación entre los polimorfismos CYP2C9 y SLCO1B1 y el metabolismo de la nateglinida en voluntarios chinos sanos de sexo masculino	35 pacientes	Dosis única de 120 mg de nateglinida después de un ayuno nocturno.	Respuesta de los diferentes polimorfismos	Se encontró que el efecto del polimorfismo CYP2C93 era más pronunciado que el del polimorfismo SLCO1B1 521 T>C en la farmacocinética de la nateglinida. Glucosa en Plasma: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de glucosa en plasma después de la administración de nateglinida entre los diferentes genotipos de CYP2C9 y SLCO1B1.
5	de Luis DA, Diaz Soto G, Izaola O, Romero E.	2015	Evaluation of weight loss and metabolic changes in diabetic patients treated with liraglutide, effect of RS 6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor	Ensayo clínico	Investigar el papel del polimorfismo del receptor de GLP-1 (rs6923761) sobre los cambios metabólicos y la pérdida de peso secundarios al tratamiento con liraglutida.	90 pacientes	Tratamiento con liraglutida	Resultados obtenidos antes y después del tratamiento con liraglutida	●En pacientes con el genotipo GG, se observó una disminución en los niveles de glucosa en ayunas, el índice HOMA de resistencia a la insulina (HOMA-R) y la HbA1c después del tratamiento con liraglutida. ●Los portadores del alelo A también mostraron una disminución en estos parámetros, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de genotipos. *Se observó que la presencia del alelo A se correlacionaba directamente con una mayor pérdida de peso y reducción de la masa grasa después del tratamiento con liraglutida.
6	Ren Q, Xiao D, Han X, Edwards SL, Wang H, Tang Y, Zhang S, Li X, Zhang X, Cai X, Liu Z, Paul SK, Ji L.	2015	Genetic and Clinical Predictive Factors of Sulfonylurea Failure in Patients with Type 2 Diabetes	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Evaluar la utilidad potencial de combinar información de múltiples variantes y fenotipos para predecir la respuesta a las sulfonilureas.	365 pacientes	Dosis de glibenclámda, y dosis de metformina	Glibenclámda monoterapia versus glibenclámda mas metformina	Se identificaron cuatro genes (FMO2, FMO3, UGT2B15 y CYP51A1), se encontraron significativamente asociados con la probabilidad de logro glucémico medido por HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas (FPG).
7	Hou W, Zhang D, Lu W, Zheng T, Wan L, Li Q, Bao Y, Liu F, Jia W.	2015	Polymorphism of Organic Cation Transporter 2 Improves Glucose-Lowering Effect of Metformin via Influencing Its Pharmacokinetics in Chinese Type 2 Diabetic Patients	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Investigar cómo el polimorfismo de 2 nucleótidos del transportador de cationes orgánicos en el sitio 808 (G → T) afecta la farmacocinética de la metformina y su efecto antidiabético a largo plazo.	220 pacientes	Metformina	Comparación entre diferentes genotipos del transportador de cationes orgánicos.	La eficacia hipoglucemiante de la metformina puede mejorarse con las variantes SLC22A2 808G > T mediante el retraso de su transporte y su excreción urinaria.

8	Li Q, Tang TT, Jiang F, Zhang R, Chen M, Yin J, Bao YQ, Cheng X, Hu C, Jia WP.	2017	Polymorphisms of the KCNQ1 gene are associated with the therapeutic responses of sulfonylureas in Chinese patients with type 2 diabetes	Ensayo clínico	Examinar los efectos de las variantes de KCNQ1 en la respuesta terapéutica al tratamiento con gliclazida de liberación modificada (gliclazida MR) en pacientes chinos recién diagnosticados con diabetes tipo 2 (T2DM).	100 pacientes	Gliclazida	Pacientes sin medicación previa vs mismos pacientes medicados con gliclazida	La presión arterial, la glucosa en sangre, los niveles de hemoglobina glucosilada y los perfiles lipídicos disminuyeron significativamente después de 16 semanas de tratamiento con gliclazida MR en comparación con el valor inicial. El polimorfismo KCNQ1 está asociado con la respuesta terapéutica al tratamiento con sulfonilureas en pacientes chinos a los que se les diagnosticó recientemente diabetes tipo 2.
9	Pei Q, Huang Q, Yang GP, Zhao YC, Yin JY, Song M, Zheng Y, Mo ZH, Zhou HH, Liu ZQ.	2013	PPAR-γ2 and PTPRD gene polymorphisms influence type 2 diabetes patients' response to pioglitazone in China	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Explorar el efecto del polimorfismo del gen PPAR-γ2 rs1801282 y del gen PTPRD rs17584499 sobre la eficacia terapéutica de la pioglitazona en pacientes chinos con diabetes tipo 2.	197 pacientes con diabetes tipo 2 y 212 controles sanos.	Pioglitazona oral	Pacientes con DM2 con tratamiento con pioglitazona oral vs pacientes sanos	Los polimorfismos de los genes PPAR-γ2 rs1801282 y PTPRD rs17584499 se asociaron significativamente con la susceptibilidad a la diabetes tipo 2. Después del tratamiento con pioglitazona durante 3 meses, los pacientes con diabetes tipo 2 con genotipos PPAR-γ2 rs1801282 CG mostraron significativamente valores diferenciales más altos de glucosa plasmática posprandial y triglicéridos séricos en comparación con aquellos con genotipo rs1801282 CC. Los pacientes con genotipos PTPRD rs17584499 CT+TT mostraron un valor diferencial significativamente menor de glucosa plasmática posprandial en comparación con aquellos con genotipo rs17584499 CC.
10	Ren Q, Han X, Tang Y, Zhang X, Zou X, Cai X, Zhang S, Zhang L, Li H, Ji L.	2014	Search for genetic determinants of sulfonylurea efficacy in type 2 diabetic patients from China	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Investigar si la variación genética puede influir en la eficacia de la glibenclamida en pacientes con diabetes tipo 2	800 pacientes	Glibenclamida	No hay comparación específica.	CDKN2A/CDKN2B y la respuesta a la glibenclamida: La variante rs10811661 en CDKN2A/CDKN2B mostró una asociación con la disminución de la glucosa plasmática en ayunas (FPG) en las primeras 4 semanas de tratamiento. Los portadores del genotipo C/C tuvieron una mayor reducción en la FPG y una mejor función de las células beta, indicada por niveles más altos de insulina y péptido C en ayunas, en comparación con los portadores de otros genotipos. Variantes en CYP2C9 y la eficacia de la glibenclamida: Aunque se identificaron cuatro variantes en el gen CYP2C9, incluida una nueva variante (G98V), ninguna de ellas mostró asociación con el fracaso del tratamiento con glibenclamida.
11	He R, Zhang D, Lu W, Zheng T, Wan L, Liu F, Jia W.	2015	SLC47A1 gene rs2289669 G > A variants enhance the glucose-lowering effect of metformin via delaying its excretion in Chinese type 2 diabetes patients	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Este estudio tiene como objetivo clarificar la influencia de las variantes del gen SLC47A1 (rs2289669 G>A) en la farmacocinética de la metformina y su efecto hipoglucemiante a largo plazo.	220 pacientes	Metformina	Efecto hipoglucemiante de la metformina entre los tres grupos genotípicos	Después de un año de seguimiento, la disminución del nivel de HbA1c fue significativamente mayor en los sujetos con genotipo variante (AA) que en otros dos grupos. Los parámetros farmacocinéticos de metformina indicaron que los pacientes portadores de MATE1 homocigoto A tenían: *La metformina permaneció en la sangre de estos pacientes durante un período de tiempo más prolongado. *La metformina se eliminó del cuerpo de estos pacientes a un ritmo más lento, esto sugiere que la variante A del gen MATE1 reduce la capacidad del riñón para excretar metformina.
12	Aguilar-Salinas CA, Muñoz-Hernandez LL, Cobos-Bonilla M, Ramírez-Márquez MR, Ordoñez-Sanchez ML, Mehta R, Medina-Santillan R, Tusie-Luna MT.	2013	The R230C variant of the ATP binding cassette protein A1 (ABCA1) gene is associated with a decreased response to glyburide therapy in patients with type 2 diabetes mellitus	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Probar la hipótesis de que las personas con el alelo R230C de ABCA1 muestran una disminución de la respuesta glucémica a la gliburida. Este polimorfismo se encuentra exclusivamente en poblaciones amerindias y está asociado con la diabetes tipo 2	85 pacientes	Gliburida	Efecto hipoglucémico de la gliburida entre los dos grupos genéticos (R230C y R230R).	Los pacientes con diabetes tipo 2 que tienen el alelo R230C de ABCA1 necesitaron una dosis más alta de gliburida para lograr el mismo efecto de reducción de glucosa

13	<p>Walford GA, Colomo N, Todd JN, Billings LK, Fernandez M, Chamarthi B, Warner AS, Davis J, Littleton KR, Hernandez AM, Fanelli RR, Lanier A, Barbato C, Ackerman RJ, Khan SQ, Bui R, Garber L, Stolerman ES, Moore AF, Huang C, Kaur V, Harden M, Taylor A, Chen L, Manning AK, Huang P, Wexler D, McCarthy RM, Lo J, Thomas MK, Grant RW, Goldfine A, Hudson MS, Florez JC.</p>	2015	<p>The Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans (SUGAR-MGH): Design of a pharmacogenetic Resource for Type 2 Diabetes</p>	Ensayo clínico	<p>Caracterizar la respuesta fisiológica y genética a la glipizida y la metformina en individuos con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 o que ya tienen diabetes tipo 2 controlada por el estilo de vida.</p>	653 personas.	Glipizida y metformina	<p>Efectos de la glipizida y la metformina en la respuesta fisiológica y genética de los participantes</p>	<p>Después de la administración de glipizida, el pico de insulina se produjo a los 60 minutos y el pico de glucosa a los 120 minutos. El treinta por ciento de los participantes experimentó hipoglucemia sintomática no grave y requirió rescate con glucosa oral. Después de la administración de metformina, se redujeron la glucosa y la insulina en ayunas. Las variantes genéticas comunes se asociaron con los niveles de glucosa en ayunas.</p>
----	--	------	--	----------------	---	---------------	------------------------	--	---

Tabla 3. Análisis descriptivo de los artículos recopilados

Artículo	N. Población	Edad	Sexo	Diagnóstico DM2	Tratamiento	Tipo
Out M y cols. 2018	390	55	M : 178 F: 212	Si	Insulina	RCT
Tkáč I y cols. 2015	148	57,5	M:72 F:76	Si	No tratamiento previo	CT
Chen M y cols. 2015	209	53	---	Si	No tratamiento previo	RCT
Cheng Y y cols. 2013	35		M:35	No	No tratamiento previo (sanos)	CT
de Luis DA y cols. 2015	90	61,5	M:46 F:44	Si	Metformina	CT
Ren Q y cols. 2015	365	54	M: 287 F: 78	Si	Metformina 182, pacientes sin tratamiento o 183	RCT
Hou W y cols. 2015	220		H:127 M:93	Si	Metformina	RCT
Li Q y cols. 2017	100	55	91 terminaron el estudio M:60 F:31	Si	No tratamiento previo	CT
Pei Q y cols. 2013	409		---	197 con diabetes 212 px sanos	No tratamiento previo	RCT
Ren Q y cols. 2014	747	54,2	M:402 F:345	Si	---	RCT
He R y cols. 2015	220	55,97	H:125 M:95	Si	---	RCT
Aguilar-Salinas CA y cols. 2013	85	49,5	M: 40 F:55	Si	Metformina	RCT
Walford GA y cols. 2015	653	47,73	H:310 M:343	DM2 controlada por el estilo de vida, y personas con alto riesgo de desarrollar DM2	No tratamiento previo	CT
Promedio	282	54,34	F: 137,2 M: 152,91			

RCT: Ensayo clínico controlado aleatorizado, CT: Ensayo clínico.

El análisis de los datos muestra que existen polimorfismos de los genes relacionados con la respuesta al tratamiento como rs11212617 C, este fue asociado a una menor concentración plasmática del medicamento metformina, por otro lado los polimorfismos rs_2023_10 GT, TT; rs2289669 G/A, se asociaron a una mayor concentración plasmática del medicamento.

Tabla 4. Polimorfismos de los genes relacionados con la respuesta al tratamiento de DM2

Gen	SNP	SNP	Concentración plasmática del medicamento a probarse	Efecto en la hemoglobina glicosilada	Efecto en la glucosa plasmática en ayunas
<i>ATM</i>	rs11212617	A>C	Menor concentración	---	---
<i>CAPN 10</i>	rs3792269	A>G	---	---	No reducción
<i>PRKAA1</i>	rs249429	A>G	---	---	
<i>PCK1</i>	rs4810083	C>T	---	---	
<i>PPARGC1A</i>	rs10213440	T>C	---	---	
<i>HNF4A</i>	rs11086926	T>G	---	---	
<i>PSMD6</i>	rs831571	CC C	---	Reducción	Reducción
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056 *	T>C	---	No se encontraron diferencias significativas	---
<i>CYP2C9</i>	rs1057910 *	C/G/T	---		---
<i>GLP-1 R</i>	rs6923761	GG GA	---	Reducción	---
<i>FMO2</i>	rs7512785 rs7515157	C>T A/C/G	---	Reducción	---
<i>FMO3</i>	rs2266780	---	---		---
<i>UGT2B15</i>	rs4148269	T/C/G	---		---
<i>CYP51A1</i>	rs7793861	C/G	---		---
<i>BDKRB2</i>	rs5224	G/A/T/C	---		---
<i>SPLNK5</i>	rs2303070	G/A/T/C	---		---
<i>ESR1</i>	rs2077647	---	---		---
<i>SLC22A2</i>	rs_2023_10	GT TT	Mayor concentración		Reducción
<i>MATE 1/SLC47A1</i>	rs2289669	G/G	---	---	---

		G/A	Mayor concentración	----	----
		A/A	----	Reducción	----
KCNQ1	rs2237892	TT	----	Reducción	----
PPAR-γ2	rs1801282 Δ	CG	----	----	Reducción
PTPRD	rs17584499 \emptyset	CT	----	----	----
		TT	----	----	Reducción
CDKN2A/CDKN2B	rs10811661	C/C	----	----	Reducción

* Tienen una influencia significativa en la farmacocinética de la nateglinida. Δ Afecta significativamente la respuesta a la pioglitazona en cuanto a la disminución de los niveles de glucosa posprandial y triglicéridos. \emptyset niveles más bajos de glucosa en plasma posprandial

También existen polimorfismos que se relacionan con una reducción de la glucosa plasmática, y de la hemoglobina glucosilada, siendo los más significativos los polimorfismos de los genes *FMO2*, *FMO3*, *UGT2B15*, *CYP51A1*, *BDKRB2*, *SPINK5*, *ESR1* mencionados en la tabla 4, con una $p < 0,001$.

DISCUSIÓN

Dentro de la revisión realizada, uno de los objetivos principales fue conocer las ventajas y las limitaciones del uso de la farmacogenética en la práctica clínica para manejo y control de la diabetes mellitus tipo 2. Al analizar los resultados de nuestra investigación podemos deducir que existe información incompleta para poder aplicar esta herramienta en la actualidad en nuestro medio dado la poca disponibilidad de estudios genéticos, además de los altos costos que implican. Además, la DM2 es una patología de alta prevalencia por lo que realizar estudios de este tipo conllevarían un alto costo para el sistema de salud o el propio paciente, además de que aún no se ha generalizado la correcta interpretación de los estudios de farmacogenética en la población médica a cargo de estos pacientes. Sin embargo, a pesar de estos inconvenientes, la farmacogenética es una herramienta prometedora dada su especificidad ya que ayuda a predecir los resultados esperados de la respuesta al tratamiento de los fármacos y a elegir la mejor estrategia de tratamiento, logrando de esa manera un mejor control de la enfermedad reduciendo la tasa de complicaciones crónicas de la DM2 (8). Actualmente, contamos con poca información de alto rigor científico que respalde el uso generalizado de esta herramienta, sin embargo, la medicina personalizada tiene una gran capacidad de desarrollo y a medida de que los estudio de paneles de farmacogenética estén mayormente disponibles en nuestra región y país, se convertirá en una gran herramienta para manejo inicial de pacientes no respondedores a los medicamentos comúnmente utilizados para el tratamiento o incluso en aquellos en quienes se va a iniciar tratamiento, para evitar pérdida de tiempo en estrategias que por condicionamiento genético pudieran no ser útiles. Dentro de los resultados encontrados, podemos observar que existen polimorfismos relacionados directamente con las concentraciones plasmáticas de los medicamentos, su efecto sobre la hemoglobina glucosilada y el efecto en la glucosa plasmática en ayunas, por lo que definitivamente pueden ser en un futuro, incluidos

como estudios para evaluación de estrategias individuales y sociales en el control de la pandemia de Diabetes Mellitus tipo 2.

En cuanto a los polimorfismos con mayor influencia sobre la concentración plasmática de la metformina y su desenlace farmacológico en el control glucémico encontrados en nuestra revisión, observamos que la presencia del alelo menos frecuente del polimorfismo rs11212617 se asoció con una menor concentración de metformina en sangre y una mejor respuesta al tratamiento a corto y largo plazo, lo que podría influir en la captación de metformina dentro de las células, permitiendo un efecto más efectivo con menor concentración del medicamento en sangre, como lo menciona Mattijs Out et al (9).

En contraposición a lo mencionado por Wolin Hou et al (10) el polimorfismo rs_2023_10 con sus variantes GT y TT, están asociados a una mayor concentración plasmática de la metformina, lo que implica tanto efectos beneficiosos como una mayor exposición plasmática del fármaco, lo que podría traducirse en un mayor efecto hipoglucemiante y un mejor control de la azúcar en la sangre y disminuye el riesgo de presentar efectos adversos o secundarios asociados de la metformina como los trastornos gastrointestinales. También Rui He et al. (11) mencionan que el polimorfismo rs2289669, con su variante GA mejora el efecto hipoglucemiante de la metformina al ralentizar su excreción renal, por ende, tendrá una mayor concentración plasmática del medicamento.

Como se puede ver, estas conclusiones ayudarían a personalizar el tratamiento de cada paciente, dependiendo al polimorfismo que presenta, y así modificar la dosis y el tiempo de administración del fármaco.

De igual manera, como se pudo observar en los resultados, existen polimorfismos que se asocian a una reducción de la hemoglobina glucosilada para alcanzar objetivos glucémicos de valores óptimos por debajo o alrededor de 7 % en adultos diabéticos (12). Al igual que polimorfismos que nos muestran una reducción de la

glucosa plasmática en ayunas para llegar a los niveles de control óptimos, con los diferentes hipoglucemiantes utilizados.

Finalmente, podemos mencionar que la farmacogenética emerge como un campo prometedor en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ofreciendo la posibilidad de optimizar el tratamiento individualizado de pacientes. Si bien su aplicación generalizada en la actualidad se ve limitada por la disponibilidad de estudios genéticos, altos costos y la falta de familiarización entre el personal médico, su desarrollo futuro es altamente significativo.

La información que nos brinda la farmacogenética podría permitir ajustar la dosis y el tiempo de administración de los fármacos según el perfil genético del paciente, mejorando el control glucémico, reduciendo la tasa de complicaciones crónicas y optimizando el uso de recursos en el manejo de la DM2.

Sin embargo, para alcanzar el máximo potencial de la farmacogenética, se requiere aumentar la disponibilidad de estudios genéticos, reducir los costos y fomentar la capacitación del personal médico en esta área (13). La incorporación de la farmacogenética en las guías de práctica clínica y el sistema de salud podría llevarnos a una atención médica más precisa y efectiva para pacientes con DM2.

CONCLUSIONES

La farmacogenética representa un avance importante en la medicina personalizada para la DM2.

A medida que la tecnología y el conocimiento continúen evolucionando, esta herramienta puede convertirse en un componente fundamental para el manejo personalizado y optimizado de esta enfermedad altamente prevalente, abriendo un futuro prometedor para la salud de millones de personas.

Actualmente es una herramienta de difícil acceso, por su alto costo y una baja capacitación del personal médico en este tema.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo no recibió ningún tipo de financiamiento.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

ACCESO A MATERIAL COMPLEMENTARIO

https://docs.google.com/spreadsheets/d/1nRuPI0HN_u02RiklXXLmmhVB738oAfXEbkL5nl3eupE/edit?usp=sharing

AGRADECIMIENTOS

Con profunda emoción y sincero aprecio, queremos expresar nuestra más profunda gratitud a las personas que han sido pilares fundamentales en nuestro camino hacia este logro.

En primer lugar, a nuestra familia, fuente inagotable de cariño y apoyo. Les agradecemos por creer en nosotras desde el principio, animarnos en los momentos difíciles y celebrar cada triunfo.

A mis profesores, quienes han sido fuentes de conocimiento y guías en nuestra formación profesional. Gracias por sus enseñanzas, en las materias académicas, y por los valores que nos han inculcado como profesionales. De manera especial, queremos agradecer a la Dra. Vivian Neira por su invaluable apoyo y colaboración durante el desarrollo este trabajo final. Su dedicación y disposición han sido inestimables para nosotras.

A nuestros amigos por brindarnos su apoyo en los momentos difíciles en esta etapa, sobretodo nos agradecemos mutuamente, por culminar este proceso juntas dando lo mejor de cada una.

Finalmente, a la Universidad del Azuay y a sus autoridades. Gracias por proporcionarnos las herramientas y recursos necesarios para nuestro aprendizaje y por crear un ambiente propicio.

Este logro no habría sido posible sin el apoyo y la guía de cada una de estas personas. A todos ellos, les expreso mi más sincero y profundo agradecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nakanishi M. Precision medicine. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. Mayo de 2018 [consultado el 21 de noviembre de 2023];84(3):263-4. Disponible en: <http://www.bjorl.org//en-precision-medicine-articulo-S1808869418300272>
2. Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. Genes [Internet]. 22 de junio de 2020 [consultado el 18 de diciembre de 2023];11(6):679. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes11060679>
3. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 18 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/basic-genetics-concepts-chromosomes-and-cell-division?search=adn&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. Redgdps.org. [citado el 3 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia%20de%20enfermeria_2%C2%AAed_web.pdf)
5. Evidence-Based Clinical Decision Support System| UpToDate | Wolters Kluwer [Internet]. UpToDate; [consultado el 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults?search=diabetes%20mellitus%20tipo%20&topicRef=1771&source=see_link#disclaimerContent
6. Fauci, Wilson, Harrison TR. Harrison Principios de Medicina Interna (2 T.). 20a ed. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Professional Publishing; 2018.
7. Arroyo D, Diezandino MG. Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas [Internet]. Elsevier.es. [citado el 3 de junio de 2024]. Disponible en: <https://static.elsevier.es/nefro/monografias/pdfs/nefrologia-dia-330.pdf>

8. Schulz P. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17969862/>. Chronobiol Psychiatry [Internet]. Septiembre de 2007 [consultado el 18 de diciembre de 2023];9(3):237-55. Disponible en: <https://doi.org/10.31887/dcms.2007.9.3/pschulz>
9. Out M, Becker ML, van Schaik RH, Lehert P, Stehouwer CD, Kooy A. A gene variant Near0 ATM affects the response to metformin and metformin plasma levels: A post hoc analysis of an RCT. Pharmacogenomics [Internet]. 2018;19(8):715–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/pgs-2018-0010>
10. Hou W, Zhang D, Lu W, Zheng T, Wan L, Li Q, et al. El polimorfismo del transportador de cationes orgánicos 2 mejora el efecto hipoglucemiante de la metformina al influir en su farmacocinética en pacientes chinos con diabetes tipo 2. Mol Diagn Ther [Internet]. 2015;19(1):25–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40291-014-0126-z>
11. He R, Zhang D, Lu W, Zheng T, Wan L, Liu F, et al. Las variantes del gen SLC47A1 rs2289669 G>A mejoran el efecto hipoglucemiante de la metformina al retrasar su excreción en pacientes chinos con diabetes tipo 2. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2015;109(1):57–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2015.05.003>
12. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Introduction and methodology: *standards of care in diabetes—2023*. Diabetes Care [Internet]. 2023;46(Supplement_1):S1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc23-sint>
13. Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, La Russa R, Santurro A, Scopetti M, Simmaco M, Frati P. Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. Curr Pharm Biotechnol [Internet]. 16 de abril de 2017 [consultado el 21 de noviembre de 2023];18(3):194-203. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1389201018666170224105600>