Análisis para prever en mama la respuesta con tamoxífeno - Diario Médico - 20/04/2015

INNOVACIÓN

Cuantifica tamoxifeno y endoxifeno al mes del tratamiento, con niveles estacionarios

Análisis para prever en mama la respuesta con tamoxifeno

Investigadores de la universidad y el hospital de Castellón y una universidad de La India desarrollan un método que sólo necesita una muestra de sangre

VALENCIA
ENRIQUE MEZQUITA
dmredaccion@diariomedico.com

El éxito del tratamiento para el cáncer de mama basado en el tamoxifeno depende en gran medida de la capacidad de una de las enzimas de la familia del citocromo P450 para metabolizar el tamoxifeno y convertirlo en su metabolito más activo, el endoxifeno, cuya actividad antitumoral es muy superior a la del profármaco.

En este contexto, investigadores del Departamento de Química Física y Analítica de la Universidad Jaime I de Castellón (UJI), del Departamento de Criminología y Ciencias Forenses de la Dr. H.S. Gour University (Sagar, India) y del Laboratorio de Biopatología Molecular del Hospital Provincial de Castellón han desarrollado un nuevo método que permite, a través de un simple análisis de sangre, conocer en un corto espacio de tiempo cómo metaboliza cada paciente el fármaco.

AJUSTAR MEJOR LA DOSIS

Este método, que emplea la cromatografía líquida micelar (MLC) junto con la detección mediante fluorescencia (FLD), otorga una información de gran utilidad para conocer la posible respuesta al tratamiento, y en función de ésta, ajustar la dosis del profármaco.

Según ha explicado a DM Enrique Ochoa de Aranda, jefe del Laboratorio de Biopatología Molecular del Hospital Provincial de Castellón, la familia del citocromo P450 consta de muchos genes, uno de los cuales -el CYP2D6- contiene muchas variantes genéticas (polimorfismos), unas más activas que otras para el metabolismo de múltiples fármacos, entre los cuales destaca el tamoxifeno.

El médico normalmente carece de esta información genética y por tanto no sabe la capacidad de respuesta del paciente. También hay que tener en cuenta que existen otros factores que influyen en la capacidad de respuesta como la dieta o la interacción con otros medicamentos: "En este escenario, una posible vía para evaluar la respuesta individual al tamoxifeno es medir los niveles de este profármaco y su principal metabolito activo (endoxifeno) en sangre periférica del paciente", comenta Ochoa.

El método desarrollado aplica la cromatografía líquida micelar (MLC) y la detección de fluorescencia (FLD) para cuantificar el tamoxifeno y endoxifeno en muestras de suero tomadas a pacientes de cáncer de mama al menos un mes después de que se les administrara el tratamiento, cuando se supone que los niveles alcanzan su estado estacionario.

Para comprobar su eficacia, se realizaron y compararon determinaciones de 40 muestras de suero de pacientes con cáncer de mama, que a su vez fueron determinadas mediante HPLC acoplada a espectrometría de masas (MS).

Enrique Ochoa, del Laboratorio de Biopatología Molecular del Hospital Provincial de Castellón, con Juan Peris y Josep Esteve, de la Universidad Jaime I de Castellón.

METABOLIZADORAS POBRES

"Se observó que la técnica MLC-FLD fue menos sensible que LC-MS, pero suficiente para este tipo de estudios. Los niveles más bajos de endoxifeno correspondieron a pacientes genéticamente clasificadas como metabolizadoras pobres e intermedias para CYP2D6 (17 por ciento)", añade.

En definitiva, este análisis permite conocer la capacidad metabólica del tamoxifeno por parte de los pacientes al comprobar las variaciones en los niveles de tamoxifeno y endoxifeno, que a su vez fueron correlacionadas mediante el análisis genético con los polimorfismos del gen CYP2D6, que clasificaban a los pacientes en metabolizadores ultrarrápidos, extensivos, intermedios y pobres (en orden decreciente de actividad metabolizadora).

"Con ello se comprobó tal asociación, lo que permitiría mediante un simple análisis por MLC, ajustar mejor la dosis del fármaco, incrementando las posibilidades de éxito del tratamiento", expone Ochoa. Por otra parte, la detección del tamoxifeno informa del grado de adherencia de las pacientes al tratamiento.

VENTAJAS

La ventaja principal de esta metodología consiste en que el coste y el tiempo de análisis son significativamente menores que mediante la determinación genética con el sistema de Amplichip Cyp450 de Roche.

Con esta última técnica, "el coste por paciente es de 700 euros y el tiempo de análisis es de un mínimo de 48 horas; mediante MLC-FLD, el coste por análisis es de alrededor de 5 euros, y el tiempo de análisis es de cerca de 45 minutos. Además, la concentración de endoxifeno en sangre es un marcador más fiable de respuesta, al ser una medida más directa que el análisis genético del CYP2D6".

Conclusión: el método basado en MLC-FLD mide la capacidad metabolizadora específica para cada paciente, mientras que el análisis genético sólo considera este parámetro basándose en el polimorfismo.

PROBAR UTILIDAD

Para comprobar la utilidad de la técnica, "haría falta un estudio prospectivo, largo y con muchos pacientes, para validar que los niveles de endoxifeno se asocian a la respuesta con tamoxifeno, analizando medianas de supervivencia sin enfermedad y global", según Enrique Ochoa

COLABORACIÓN

La técnica de MLC es una variante de la cromatografía líquida, que utiliza disoluciones acuosas que contienen tensioactivo libre y agrupado en micelas, como fases móviles y diluyente, y que pueden desnaturalizar y solubilizar proteínas y compuestos hidrófobos