

Universidad de Chile  
Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas  
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica  
Laboratorio Carcinogénesis Química y Farmacogenética



# Prevalencia de reacciones adversas a opioides y su relación con polimorfismos genéticos en *CYP3A4* y *CYP2D6*, en pacientes con cáncer colorrectal etapa avanzada

Memoria de Título para optar al título de Químico Farmacéutico

**Mauricio Andrés Menares Salcedo**

**Directora: QF. Carolina Gutiérrez Cáceres PhD(c)**

**Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile**

**Patrocinante: Dr. Luis Quiñones Sepúlveda**

**Departamento de Oncología Básico-Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.**

**Santiago de Chile  
2023**

## Índice

1. Introducción .....	1
1.1 Magnitud del cáncer colorrectal a nivel mundial y nacional .....	1
1.2 Tratamiento del dolor .....	2
1.3 Reacciones adversas de los opioides. ....	3
1.4 Metabolismo de los opioides y enzimas involucradas. ....	5
1.5 Farmacogenética y polimorfismos de los genes <i>CYP3A4</i> y <i>CYP2D6</i> .....	5
2. Objetivos .....	8
2.1 Objetivo general .....	8
2.2 Objetivos específicos .....	8
3. Metodología.....	8
3.1 Diseño del estudio .....	9
3.2 Población de estudio .....	8
3.3 Fuentes de información y recolección de datos .....	10
3.4 Equilibrio de <i>Hardy-Weinberg</i> .....	12
3.5 Extracción del ADN y genotipificación .....	13
3.6 Análisis estadístico y de asociación.....	15
3.7 Consideraciones éticas .....	17
4. Resultados.....	17
4.1 Caracterización de la población con cáncer colorrectal en etapa avanzada .....	17

4.2 Análisis de RT-PCR en la población general .....	19
4.3 Análisis de RT-PCR en pacientes con Cáncer Colorrectal en etapa avanzada .....	20
4.4 Asociación de las RAM con los polimorfismos de <i>CYP3A4</i> y <i>CYP2D6</i> .....	24
5. Discusión .....	28
6. Conclusiones .....	34
7. Referencias.....	35
8. Anexo .....	44

## Resumen

**Introducción.** El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de muerte en Chile. Los pacientes con CCR pueden presentar dolor moderado a intenso, utilizando fármacos opioides para obtener una acción analgésica. Sin embargo, no están exentos de riesgos, ya que pueden surgir reacciones adversas a medicamentos.

La farmacogenética juega un rol importante en la variación genética que puede afectar en la aparición de reacciones adversas a medicamentos. El citocromo P450 es la enzima predominante en el metabolismo de los opioides. En particular, los polimorfismos genéticos rs1065852 y rs2740574, están asociados con las enzimas CYP2D6 y CYP3A4, respectivamente. Estos polimorfismos se asocian con un metabolismo reducido de los opioides, incidiendo directamente en la dosificación necesaria del fármaco opioide para lograr el alivio analgésico deseado, disminuyendo el riesgo de aparición de reacciones adversas a medicamentos.

**Objetivo.** Establecer una asociación entre las variaciones genéticas de los genes *CYP2D6* (rs1065852) y *CYP3A4* (rs2740574), involucrados en la farmacocinética de los medicamentos opioides, en relación con la respuesta en términos de toxicidad, en pacientes con cáncer de colon avanzado.

**Metodología.** Se realizó un estudio observacional tipo transversal durante un periodo de 6 meses en pacientes con CCR avanzado que han sido tratados con fármacos opioides en el Instituto Nacional del Cáncer de Chile y el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Se utilizó PCR en tiempo real para determinar los genotipos de *CYP2D6* y *CYP3A4*. Se analizaron los registros clínicos para evaluar la prevalencia de reacciones adversas.

Para establecer una asociación entre las variantes genéticas y la respuesta en términos de toxicidad, se realizó un análisis estadístico inferencial.

**Resultados.** En este estudio se abordaron 19 pacientes que cumplieron con los criterios. Los polimorfismos de *CYP2D6* y *CYP3A4* están en equilibrio de *Hardy-Weinberg*. La variante genética tipo *wild type* del gen *CYP2D6* se asoció con un aumento en la toxicidad en pacientes con CCR, con un 5% de significancia. Específicamente, los pacientes con genotipo mutado o doble mutado tienen un riesgo relativo de 0,24 de experimentar reacciones adversas en comparación con los pacientes con genotipo *wild type*. Además, se asoció las reacciones adversas de somnolencia, anorexia y apetito reducido con el genotipo C/T para el gen *CYP2D6*.

**Conclusión.** Se ha observado una asociación significativa entre la presencia del alelo *wild type* del SNP rs1065852 y un incremento en la aparición de reacciones adversas a los fármacos opioides en pacientes con CCR. Estos hallazgos preliminares sugieren que las variaciones genéticas podrían tener un papel importante en la respuesta a los fármacos opioides en pacientes con CCR.

## **Abstract**

**Introduction.** Colorectal cancer (CRC) is a major cause of mortality in Chile. CRC patients may suffer from moderate to severe pain and often use opioid medications for analgesic relief. However, these drugs are not without hazards, as they can induce adverse drug reactions.

Pharmacogenetics is a key factor in the genetic variation that can impact the prevalence of adverse drug reactions. Cytochrome P450 is the main enzyme involved in the metabolism of opioids. In particular, two genetic polymorphisms, rs1065852 and rs2740574, are associated to CYP2D6 and CYP3A4 enzymes, respectively. These polymorphisms are related with impaired opioid metabolism, affecting the necessary dosage for achieving desired analgesic relief, thereby reducing the risk of occurrence of adverse drug reactions.

**Objective.** To establish an association between the genetic variations of the *CYP2D6* (rs1065852) and *CYP3A4* (rs2740574) genes involved in the pharmacokinetics of opioid medications and their impact on the toxicity response in patients with advanced colon cancer.

**Methodology.** A cross-sectional observational study was conducted over a period of 6 months in patients with advanced CRC who have been treated with opioid drugs at the National Cancer Institute of Chile and the Clinical Hospital of the University of Chile. Real-time PCR was used to determine the genotypes of *CYP2D6* and *CYP3A4*. Clinical records were examined to evaluate the prevalence of adverse reactions. To determine an association between genetic variants and toxicity, an inferential statistical analysis was performed.

**Results.** This study included 19 patients who met the criteria. The polymorphisms of *CYP2D6* and *CYP3A4* are in *Hardy-Weinberg* equilibrium. The wild-type genetic variant of

the *CYP2D6* gene was associated to an increase in toxicity in CRC patients, with a significance of 5%. Specifically, patients with mutated or double-mutated genotype have a relative risk of 0.24 of experiencing adverse reactions compared to patients with wild type genotype. Additionally, adverse reactions such as drowsiness, anorexia, and reduced appetite were associated to the C/T genotype for the *CYP2D6* gene.

**Conclusion.** A significant association was observed between the presence of the wild-type allele of the SNP rs1065852 and an increase in the prevalence of adverse reactions to opioid drugs in CRC patients. These preliminary findings suggest that genetic variations could have a significant impact on the response to opioid drugs CRC patients.

# 1. Introducción

## 1.1 Magnitud del cáncer colorrectal a nivel mundial y nacional

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. La plataforma “*Global Cancer Observatory*” (GLOBOCAN) estimó que en el año 2020 hubo cerca de 10 millones de defunciones por esta causa. Además, en un periodo de 3 años se observó que el cáncer afectó a una población de 30 millones de personas, siendo los tipos de cáncer más comunes el de mama (5 millones), el colorrectal (3,6 millones) y el de próstata (3,2 millones) (1).

Según GLOBOCAN, la situación actual en Chile es similar a la del resto del mundo; esto se refleja en que los tipos de cáncer con más incidencia son el de próstata (15%), el colorrectal (11,5%) y el de mama (9,8%) (1). El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad prevalente, con una tasa cruda de 35,2 casos por cada 100.000 habitantes, que puede tener un impacto significativo en la vida de los pacientes. El estudio del CCR desde una perspectiva clínica implica el análisis de los factores que influyen en su diagnóstico, tratamiento y pronóstico (2).

El CCR se clasifica en varias etapas, desde la etapa 0 hasta la etapa 4. En la etapa 1, se encuentra limitado a las células del revestimiento interno del colon o recto. En la etapa 2, ha crecido y se ha extendido más profundamente hacia o a través de las paredes. En la etapa 3, el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos. En la etapa 4, el cáncer se ha diseminado a otros órganos o partes del cuerpo (3).

En pacientes con CCR, el dolor es uno de los síntomas más comunes y debilitantes. La prevalencia del dolor es alta, con un 66% en enfermedad avanzada, metastásica o terminal, 55% antitumoral y 33% en pacientes curados de cáncer (3-4). Además del dolor,



los pacientes con CCR experimentan una variedad de síntomas, que incluyen dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, molestias y/o cólicos persistentes, debilidad y fatiga (5).

## **1.2 Tratamiento del dolor**

En el contexto de los pacientes con cáncer, el manejo inadecuado del dolor puede tener un impacto significativo en su calidad de vida y bienestar psicológico. La presencia de dolor no controlado puede manifestarse de diversas formas, incluyendo angustia, interferencia en actividades diarias, depresión, trastornos de ánimo, ansiedad y dificultad para concentrarse (6-7).

La percepción del dolor en el paciente se relaciona con las clasificaciones de intensidad, tipo y localización del dolor. En este contexto, la escala de intensidad del dolor varía entre leve, moderado y severo. Para su evaluación se utilizan diferentes métodos, como la descripción verbal, una escala numérica de 11 puntos o la escala visual analógica (EVA). Esta última es la más comúnmente empleada en el ámbito clínico y se valora por medio de una escala del 0 al 10 (8).

Entre los tipos de dolor que pueden presentar los pacientes se encuentra el nociceptivo (visceral o somático), neuropático o psicogénico, ya sea como resultado del propio cáncer o del tratamiento utilizado (9). El dolor nociceptivo es el resultado de estímulos nocivos y el dolor neuropático se produce a nivel del sistema nervioso central (SNC) o periférico (10).

La “*World Health Organization*” (WHO) propone un enfoque escalonado de tres pisos para el tratamiento de la analgesia, dependiendo de la intensidad del dolor experimentada por el paciente. Para el dolor leve (EVA inferior a 4), se comienza con el paso 1 de la escalera del tratamiento, el cual consiste en la administración de un no-opioide, generalmente

paracetamol, además de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno (11-12).

Si el dolor es moderado (EVA entre 4-6), se inicia el paso 2. Consiste en la administración de un opioide débil por vía oral como codeína, dihidrocodeína, tapentadol o tramadol. En caso de dolor intenso (EVA mayor a 6), el tratamiento comienza con el paso 3, el cual se aborda con la administración de un opioide fuerte, entre los cuales se encuentran la morfina, fentanilo, buprenorfina, oxycodona y metadona. En el paso 2 y 3, la terapia se debe acompañar con un no-opioide para potenciar el efecto analgésico (11-13).

Aunque estos medicamentos pueden ser efectivos para el manejo del dolor, la evidencia clínica ha demostrado que su eficacia puede ser limitada con el tiempo. El uso prolongado de opioides puede aumentar el riesgo de fracturas, caídas, anomalías endocrinas, inmunomodulación, hiperalgesia inducida por opioides y dependencia (13). Sin embargo, en ocasiones, el desafío en el tratamiento del dolor con opioides no radica en la resistencia al tratamiento, sino que puede residir en la tolerancia del paciente a las reacciones adversas a estos medicamentos.

### **1.3 Reacciones adversas de los opioides.**

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son respuestas no intencionadas y perjudiciales que se producen a dosis normales utilizadas en el tratamiento de enfermedades (14). La aparición de RAM puede depender de varios factores, entre los que se incluyen la dosis del fármaco, la vía de administración, la forma farmacéutica y cómo se metaboliza. Es importante destacar que no todas las RAM son dependientes de la dosis (15).

Para evaluar la probabilidad de que un medicamento sea la causa de una RAM, se utilizan diversas herramientas, como el algoritmo de Naranjo (Anexo 1), el método

logístico y el sistema de la Organización Mundial de la Salud-Centro de Monitoreo de Uppsala (WHO-UMC) (16). El algoritmo de Naranjo destaca por su uso generalizado en la investigación de las RAM, así como por su simplicidad y rapidez de implementación (17).

Existen tres categorías para evaluar la causalidad de una RAM, las cuales son definitiva, probable y posible. Estas categorías se refieren a una reacción que ocurre en una secuencia temporal razonable tras la administración del medicamento, por la enfermedad concurrente o ambas situaciones (15).

Entre los distintos opioides, las RAM más frecuentes incluyen depresión respiratoria, constipación, sedación, náuseas, vómitos y prurito. Además, cada opioide puede producir RAM específicas. Por ejemplo, la metadona se asocia con diaforesis, sedación, letargo y prolongación del intervalo QT (16). El tramadol puede causar taquicardia, hipertensión, anorexia, depresión del SNC, astenia, dolor de cabeza o abdominal.

En cuanto a otros opioides, la codeína puede provocar euforia, mareos, fatiga y depresión respiratoria. Por su parte, la buprenorfina puede ocasionar efectos anticolinérgicos, como boca seca, visión borrosa y un umbral de convulsión más bajo (18-20). Asimismo, el fentanilo puede inducir euforia, confusión, perturbaciones visuales, discinesia, delirio, rigidez muscular y pérdida de la memoria (21-22).

Un estudio de Cochrane encontró que el 78% de los pacientes a los que se les administró un opioide para el dolor experimentaron al menos una RAM (23). Esto resalta la importancia de comprender los factores involucrados en estas RAM, como el genotipo de los pacientes.

#### **1.4 Metabolismo de los opioides y enzimas involucradas.**

El metabolismo de los opioides es de vital importancia para garantizar la seguridad de los pacientes, ya que una metabolización adecuada tiene un impacto directo en la aparición de RAM. Este aspecto adquiere aún más relevancia en pacientes que reciben múltiples fármacos, ya que la interacción entre los opioides y otros medicamentos puede alterar su metabolismo, aumentando así el riesgo de RAM (24).

La farmacocinética estudia cómo el cuerpo absorbe, distribuye, metaboliza y excreta un fármaco, lo que influye en la respuesta clínica de cada paciente. Algunos opioides, como la codeína y el tramadol, son profármacos, lo que significa que requieren ser metabolizados para ejercer su acción terapéutica. Por otro lado, opioides como la morfina, la codeína y la metadona experimentan un metabolismo extenso en el hígado tras su absorción, antes de llegar a la circulación sistémica (25).

Este proceso de metabolización es llevado a cabo por las enzimas del citocromo P450 (CYP), en particular, las enzimas CYP3A4 y CYP2D6, en el metabolismo de los opioides. La enzima CYP3A4 es responsable del metabolismo de más del 50% de los fármacos, mientras que CYP2D6 metaboliza aproximadamente un 20-25% de los fármacos (25-26).

Un metabolismo alterado puede provocar que un opioide sea eliminado rápidamente, impidiendo que alcance su objetivo terapéutico, o que permanezca en el organismo durante un tiempo prolongado, intensificando las RAM (25). Los factores genéticos desempeñan un papel importante en este proceso, ya que pueden afectar la actividad de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6.

#### **1.5 Farmacogenética y polimorfismos de los genes *CYP3A4* y *CYP2D6***

La farmacogenética se dedica al estudio de las variaciones genéticas que influyen en los efectos de los fármacos, abarcando aspectos como la farmacocinética. Los genotipos,

que representan la combinación específica de alelos que un individuo posee para un gen determinado, pueden afectar la forma en que responde un fármaco (27).

Cada gen alberga diferentes polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), y cada SNP puede estar asociado con una respuesta clínica particular. En el caso específico de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6, los SNPs rs2740574 y rs1065852, respectivamente, han sido relacionados con un cambio en la actividad hacia los fármacos opioides (28).

El rs2740574 es una variante de secuencia ubicada en el gen *CYP3A4*, correspondiente a la variación de la enzima CYP3A4 conocida como *CYP3A4\*1B*. Este cambio genómico implica -392A>G y se clasifica como una transición, que representa una sustitución en el promotor intragénico (“5-prima”). El alelo *wild type* (WT) es A, mientras que el alelo variante es G. La ubicación de este cambio es en el cromosoma 7 del genoma, en la posición 99784473 (29-30).

La enzima CYP3A4, que es la principal responsable del metabolismo del fentanilo y la buprenorfina, también interviene en el metabolismo del tramadol y la metadona (31-35). Se ha asociado el polimorfismo *CYP3A4\*1B* con una disminución de la actividad enzimática (36).

Este polimorfismo provoca una disminución de la unión de proteínas nucleares al promotor proximal de CYP3A4, lo que resulta en una menor actividad enzimática, teniendo un impacto significativo en el metabolismo de la metadona (36). En el caso del fentanilo, la presencia de *\*1B* altera la cinética del fármaco, resultando en concentraciones séricas más altas en pacientes portadores de este gen, debido a un deterioro en el aclaramiento del fármaco (37).

Por otro lado, el rs1065852 es un polimorfismo localizado en el gen *CYP2D6*. Este polimorfismo implica un cambio en la posición 100C>T que resulta en una sustitución de prolina por serina en el aminoácido. Esta sustitución es característica de la variante *CYP2D6\*10*. El alelo WT para este SNP es C, mientras que el alelo variante es T. Su ubicación se encuentra en el cromosoma 22, en la posición 42130692 (29,30).

La enzima *CYP2D6* tiene una relevancia significativa en el metabolismo de varios opioides, incluyendo la codeína, el tramadol y la metadona (34-35, 38). La evidencia clínica indica que los pacientes con el polimorfismo \*10 experimentan una disminución en la actividad metabólica de los fármacos opioides. Esta disminución se debe a una alternación en la conformación de la proteína causada por el polimorfismo (39). Como resultado, los pacientes con un fenotipo de metabolizador intermedio o lento pueden necesitar un ajuste en la dosificación para codeína, tramadol, fentanilo o metadona para lograr una respuesta analgésica adecuada (40-45).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es comprender la relación entre las variantes genéticas de los genes *CYP3A4* y *CYP2D6* y las RAM que surgen de la administración de fármacos opioides en pacientes con CCR. El fin último es optimizar su tratamiento y mejorar su calidad de vida.

De acuerdo a lo anteriormente señalado, la presente tesis plantea la siguiente hipótesis de trabajo:

“Variaciones genéticas de los genes *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852), involucrados en la farmacocinética de fármacos opioides, se relacionan con la toxicidad, en pacientes con cáncer de colon en etapa avanzada”

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo general**

Establecer una asociación entre las variaciones genéticas de los genes *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852), involucrados en la farmacocinética de fármacos opioides, con la respuesta en términos de toxicidad en pacientes con cáncer de colon en etapa avanzada.

### **2.2 Objetivos específicos**

2.2.1 Determinar frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes genéticas *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852) en población general.

2.2.2 Determinar frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes genéticas *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852) en un grupo de pacientes con cáncer de colon en etapa avanzada.

2.2.3 Determinar las prevalencias de reacciones adversas a medicamentos opioides presentes en pacientes con cáncer de colon en etapa avanzada.

2.2.4 Establecer la asociación entre las variables genéticas *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852) y la presencia de reacciones adversas a fármacos opioides en pacientes con cáncer de colon en etapa avanzada.

## **3. Metodología**

### **3.2 Diseño de estudio**

En este estudio, se llevó a cabo un estudio observacional transversal retrospectivo. Participaron pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de colon en etapa avanzada

(etapa 3 y 4), los cuales dieron su consentimiento informado por escrito en los centros del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) y en el Instituto Nacional de Cáncer de Chile (INC) (Anexo 2 y 3). Los pacientes fueron sometidos a una biopsia de tejido fresco y se almacenaron en criotubos a -80°C.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados con cáncer de colon en etapa avanzada.
- Pacientes que presentaron dolor después de haber sido diagnosticado con cáncer de colon en etapa avanzada.
- Pacientes que recibieron un tratamiento con fármacos opioides para el manejo del dolor.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes sin muestra de biopsia disponible en el centro clínico donde se realizó la identificación.
- Pacientes con muestras no apropiadas para el análisis molecular (por ejemplo, por la calidad del tejido fijados en formol e incluidos en parafina [FFPE], sin reconfirmación del diagnóstico por patologías con discordancia o cualquier otro motivo).

### **3.2 Población de estudio**

El tamaño de la muestra de 52 pacientes se determinó mediante un diseño transversal descriptivo, utilizando la investigación de Camacho-Sandoval (46). Se consideró un margen de error del 8%, una potencia del 80% y un nivel de confianza del 95 %. Se utilizó la frecuencia alélica menor (MAF) del polimorfismo correspondiente al gen *CYP3A4* (rs2740574), con una prevalencia del 23% obtenida del sitio web *Ensembl*.



Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la fórmula 1. En donde  $n_0$  es el tamaño de muestra para una población infinita,  $Z_\alpha$  es un valor asociado al nivel de confianza,  $p$  es la prevalencia de MAF para la variante genética del gen *CYP3A4* (rs2740574) y  $d$  es el error máximo permitido.

*Fórmula 1 Tamaño de muestra para población infinita*

$$n_0 = \frac{Z_\alpha^2 * p(1 - p)}{d^2}$$

Se realizó un ajuste para reducir el tamaño de muestra para una población finita, en la cual se utilizó la fórmula 2. Donde  $N$  representa el tamaño de la población, en el cual se supuso una población de 180 pacientes con CCR que se podría recolectar.

*Fórmula 2 Tamaño de muestra para población finita*

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$$

### **3.3 Fuentes de información y recolección de datos**

Para garantizar que los pacientes cumplieran con los criterios de selección, se realizó una revisión exhaustiva de sus historiales médicos. Además, se recopiló en la plataforma “REDCap” la información de cada paciente, incluyendo las características sociodemográficas, la presencia de dolor, los fármacos opioides utilizados y las respectivas RAM.

Para analizar la distribución del uso de fármacos opioides en pacientes con CCR, se revisaron las fichas clínicas, prestando especial atención a la presencia de dolor. Se calculó la proporción de pacientes tratados con cada opioide dividiendo el número de pacientes que recibieron cada opioide por el total de pacientes. Además, se determinó la proporción de pacientes con RAM para cada opioide, dividiendo el número de pacientes

que experimentaron RAM con cada opioide por el total de pacientes que recibieron ese opioide.

Las RAM asociadas a fármacos opioides se determinaron en base a literatura. No se consideraron las RAM de morfina, debido a que se metaboliza por la enzima uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT), ya que es un gen que no se aborda en el estudio. Se examinó la ficha clínica electrónica de cada paciente en la plataforma Ticares® para detectar las RAM relacionadas a la administración de los opioides, incluyendo la fecha de administración para el análisis de causalidad de RAM.

La evaluación de causalidad de las RAM, es decir, la probabilidad de que los fármacos opioides fueran la causa de las RAM observadas en cada paciente con CCR, fue evaluado utilizando el algoritmo de Naranjo (47). Esta herramienta consiste en analizar una serie de preguntas relacionadas con la secuencia temporal de la administración del fármaco y la aparición de la RAM. El investigador fue el responsable de asignar el puntaje de causalidad para cada paciente, clasificándolos en posible, probable, definitiva o dudosa.

Las RAM se clasificaron en 9 categorías, de acuerdo con el sistema afectado por la RAM, utilizando la herramienta de clasificación internacional de Enfermedades (CIE-11) que consiste en una norma global que ayuda a la comprensión y el seguimiento de la salud a nivel mundial, proporcionando una base sólida para la identificación de tendencias y estadísticas de enfermedades.

Las 9 categorías son trastornos de insomnio (7A0), insuficiencia cardíaca (BD1), trastornos hemorrágicos menstruales (GA2), condiciones relacionadas con la mente, el comportamiento y el sistema nervioso (MB), condiciones relacionadas con el aparato circulatorio (MC), condiciones anormales relacionadas con el aparato respiratorio (MD1),

condiciones anormales relacionadas con el sistema digestivo o el abdomen (MD-ME), condiciones anormales en general (MG) y condiciones anormales relacionadas con el aparato urinario (MF).

### **3.4 Equilibrio de *Hardy-Weinberg***

Antes de analizar la población con CCR, se verificó el cumplimiento del equilibrio de *Hardy-Weinberg* (HWE) en una población general compuesta por un grupo de 101 individuos. Aunque es cierto que los estudios de HWE a menudo se realizan en muestras más grandes, se estableció un número mínimo de 100 individuos para garantizar que los resultados fueran representativos y minimizar el error en el análisis de la población general. Esta decisión se tomó considerando las limitaciones logísticas y los recursos disponibles para el estudio.

En el Laboratorio Carcinogénesis Química y Farmacogenética, se reclutaron los individuos para el estudio. El único criterio de exclusión era padecer cualquier tipo de cáncer. Se tomaron muestras de sangre para la extracción de ADN con fines de genotipificación. Además, los participantes debían firmar un consentimiento escrito (Anexo 4) para formar parte de los estudios. A partir de estos individuos, obtuvimos las frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes genéticas *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852).

La verificación se realizó mediante una prueba exacta, que ofrece una menor probabilidad de error tipo I y utilizando un 0,05 de significancia (48). En este contexto, la hipótesis nula asume que la población mantiene las proporciones de HWE. El uso de esta población general permitió evaluar si las frecuencias observadas en nuestra población de estudio, compuesta por pacientes con CCR en etapa avanzada, se desviaba de las expectativas bajo el HWE.

### 3.5 Extracción del ADN y genotipificación

La extracción del ADN a partir de tejidos FFPE se realizó utilizando el *EZ2 AllPrep DNA/RNA FFPE Kit* en el equipo de extracción automatizada de ácidos nucleicos *EZ2 Connect* (QIAGEN, Hilden, Alemania), siguiendo el protocolo estándar. Este protocolo consistió en agregar 320 µL de solución desparafinante y cerrar la tapa, realizar un vórtex de 10 segundos seguido de un *spin-down*, se incubó a 56°C por 3 minutos y se centrifugó a 20.000 g por 2 minutos, se retiró el sobrenadante sin tocar el *pellet*, luego se resuspendió el *pellet* agregando 150 µL de *Buffer PKD* y se movió el tubo para aflojar el sedimento, se añadió 10 µL de Proteinasa K y se realizó un vórtex, se colocaron los tubos en el termobloque a 56°C por 15 minutos a 500 rpm, se incubó en hielo por 3 minutos, se centrifugó a 20.000 g por 15 minutos y se guardó el sedimento para la preparación del ADN.

La preparación del ADN se llevó a cabo siguiendo un protocolo específico. Este proceso comenzó con la re-suspensión del sedimento de ADN en 180 µL de *Buffer ATL*, seguido de la adición de 40 µL de Proteinasa K. Posteriormente, se realizó un vórtex para mezclar los componentes y el sedimento resuspendido se transfirió a un tubo de muestra de 2 mL, que se cubrió con 200 µL de PRS.

Una vez preparado el ADN, se midió la concentración y se evaluó la calidad del ADN extraído, utilizando el espectrofotómetro *Denovix DS-11* (Denovix Inc., Wilmington, DE, United States). Para determinar la pureza del ADN, se utilizó la relación de absorbancia 260/280, donde un valor en el rango de 1,8 a 2,0 indica que el ADN está relativamente libre de proteínas y otros contaminantes que absorben a 280 nm.

La genotipificación de cada paciente se realizó para los genes *CYP2D6* (rs1065852) y *CYP3A4* (rs2740574), utilizando la técnica de real-time *Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) asociada a sondas *TaqMan®* (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, United States).

States). Este proceso se llevó a cabo en los termocicladores *AriaMX Real-Time PCR System* (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, United States) y *Stratagene Mx3000p Real-Time PCR System* (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, United States).

El protocolo utilizado para la estandarización de las sondas y la genotipificación de los genes incluyó la preparación de un *mix* para cada sonda, que consistía en 5  $\mu\text{L}$  de *Master Mix*, 3,5  $\mu\text{L}$  de agua de biología molecular y 0,5  $\mu\text{L}$  de la sonda correspondiente para cada gen. Para la estandarización, se utilizó ADN de prueba con tres distintas concentraciones, de 30 ng/mL, 40 ng/mL y 50 ng/mL. Para los pacientes con CCR, se utilizó una concentración de 20 ng/mL.

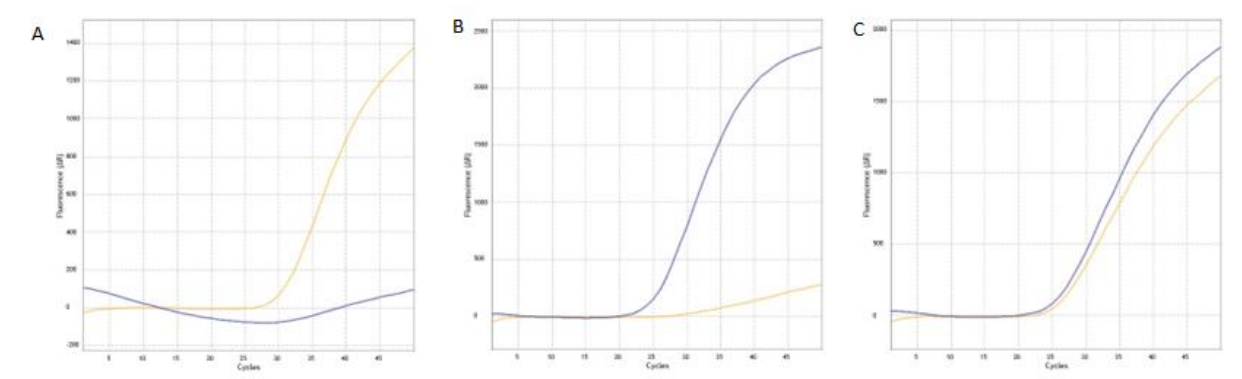
Una vez realizado el *mix*, se sometió a vórtex para homogenizar los reactivos. Luego, para la genotipificación se agregaron 9  $\mu\text{L}$  de *mix* y 1  $\mu\text{L}$  de ADN en las tiras de 0,1 ó 0,2  $\mu\text{L}$ , dependiendo del termociclador utilizado. Se añadió un control negativo que reemplazaba el ADN por 1  $\mu\text{L}$  del agua de biología molecular utilizada, con el propósito de descartar la contaminación en el experimento. Finalmente, las tiras se sometieron a vórtex y *spin-down*, asegurándose de no tener burbujas, y se agregaron al termociclador.

Los resultados proporcionados por los termocicladores se presentan de tres maneras distintas. Estas maneras se basan en la amplificación de dos tipos de tintes fluorescentes, FAM (carboxifluoresceína) y HEX (hexacloro-fluoresceína), que emiten luz a diferentes longitudes de ondas cuando son excitados. Estas características permiten distinguir entre diferentes fragmentos de ADN durante la amplificación.

Cuando detectamos una señal de FAM para el gen *CYP3A4*, indica la presencia del homocigoto A/A, es decir, el paciente tiene dos copias del alelo A. Para el gen *CYP2D6*, la señal FAM indica la presencia del homocigoto C/C, es decir, el paciente tiene dos copias del alelo C. Ambos casos se conocen como *wild type* (Figura 1-A).

Cuando detectamos una señal de HEX para el gen *CYP3A4*, indica la presencia del homocigoto G/G, es decir, el paciente tiene dos copias del alelo G. Para el gen *CYP2D6*, la señal HEX indica la presencia del homocigoto T/T, es decir, el paciente tiene dos copias del alelo T. Ambos casos se conocen como doble mutado (Figura 1-B).

Por último, cuando detectamos señales tanto de HEX como de FAM, esto indica que estamos ante un heterocigoto G/A para el gen *CYP3A4*, es decir el paciente presenta una copia del alelo G y una copia del alelo A. Para el gen *CYP2D6*, corresponde al heterocigoto C/T, es decir, el paciente presenta una copia del alelo C y una copia del alelo T. Ambos casos se conocen como mutados (Figura 1-C).



**Figura 1:** Resultados de amplificación por RT-PCR.

La figura A representa la amplificación de FAM, la figura B representa la amplificación de HEX, la figura C representa la amplificación de HEX sobre FAM. Línea amarilla: señal FAM, línea azul: señal HEX

### 3.6 Análisis estadístico y de asociación

Se efectuó un análisis estadístico utilizando los resultados obtenidos de los pacientes con CCR en etapa avanzada. Se realizaron análisis descriptivos y de asociaciones.

En el análisis descriptivo, se llevó a cabo un análisis exploratorio de las variables de interés. Para las variables cualitativas, se emplearon medidas de frecuencias absolutas y porcentajes. Los datos del análisis descriptivo se presentaron mediante tablas, gráficos y

tablas de frecuencias para la genotipificación, así como en la presentación de las RAM a los fármacos opioides.

En lo que respecta al análisis de asociación, se elaboró una tabla de contingencia para demostrar la asociación entre la aparición de RAM y los genotipos y alelos de las variantes genéticas *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852). La asociación se determinó a través de la prueba exacta de *Fisher* con un 95% de intervalo de confianza para las tablas de contingencia 3x2 para genotipos y 2x2 para los alelos.

Además, se llevó a cabo un modelo de herencia dominante para la variante genética *CYP2D6* (rs1065852), ya que se relaciona al alelo mutado con un cambio en la actividad enzimática (39). Este modelo consistió en una tabla de contingencia 2x2 que relacionaba la aparición de RAM con el genotipo WT y la agrupación de un genotipo mutado y doble mutado para la variante genética *CYP2D6* (rs1065852). La asociación entre estos factores se determinó mediante la prueba exacta de *Fisher*, con un intervalo de confianza del 95%.

Además, se evaluó la relación entre la aparición de RAM y el modelo dominante de la variante genética *CYP2D6* (rs1065852), se utilizó el Riesgo Relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95%. Se calculó la probabilidad de no experimentar RAM para cada genotipo. En el caso de los pacientes con mutado y doble mutado, esta probabilidad representa el número de pacientes que no experimentaron RAM dividido por el total de pacientes con genotipo WT. Posteriormente, se obtuvo el RR como la razón entre estas dos probabilidades.

Para profundizar en el análisis de la asociación entre los genotipos de ambos polimorfismos y cada subgrupo de RAM debido a la administración del fármaco opioide, se utilizó la prueba de *Fisher*. Todos los análisis estadísticos mencionados se realizaron a través del software *R Studio 4.3.0*.

### **3.7 Consideraciones éticas**

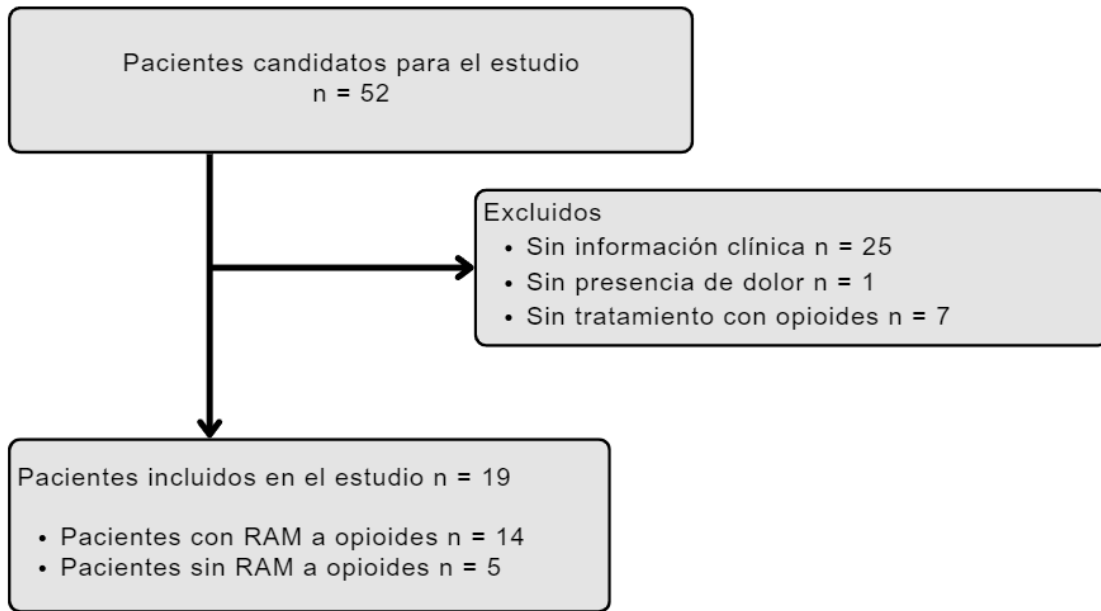
El estudio se encuentra autorizado por el comité Ético - científico del Servicio de Salud Metropolitano Norte, contempló el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas (GCP). Los procedimientos que realizamos en este estudio se hicieron en cumplimiento de la declaración de Helsinki (Declaración de Helsinki, 1964) y las leyes nacionales N°20.120, N°20.584 y N°19.628.

## **4. Resultados**

### **4.1 Caracterización de la población con cáncer colorrectal en etapa avanzada**

El tamaño de muestra inicial fue de 52 pacientes diagnosticados con CCR, a los cuales se les realizó una genotipificación para los genes *CYP3A4* y *CYP2D6*. Sin embargo, el análisis de asociación se llevó a cabo únicamente con 19 pacientes con CCR. Estos 19 pacientes no sólo presentaban dolor, sino que también se les administró al menos un opioide como tratamiento de analgesia. La Figura 2 muestra un flujograma adaptado de STROBE que detalla la selección de estos pacientes.





**Figura 2:** Flujograma de la selección de participantes según STROBE.

*CCR: Cáncer colorrectal, RAM: reacciones adversas a medicamentos.*

La caracterización de la población que presentaron dolor después del diagnóstico del CCR se muestra en la Tabla 1. La distribución por sexo fue de 14 hombres (53,8%) y 12 mujeres (46,2%). Por otra parte, 15 de los pacientes (57,7%) fueron diagnosticados con CCR entre los 61-75 años de edad. El dolor se presentó en 26 pacientes, con localización principalmente en la zona abdominal (53,5%), siendo 23 dolor tipo somático (56,1%). Además, 15 pacientes que presentaron dolor (57,7%) tuvieron un EVA mayor o igual 6, lo que se traduce en un dolor de intensidad moderada a intensa.

**Tabla 1:** Caracterización de pacientes que presentaron dolor.

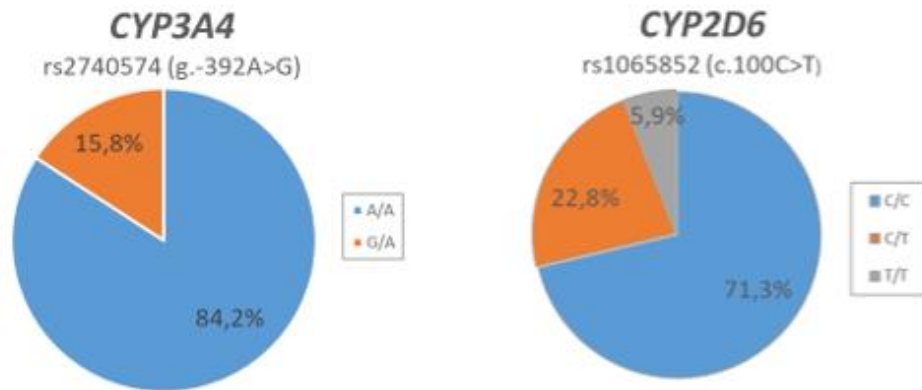
Categoría	N° de pacientes (n=26) n (%)
Sexo	
Hombres	14 (53,8%)
Mujeres	12 (46,2%)
Edad de diagnóstico	
30-45	3 (11,5%)
46-60	6 (23,1%)
61-75	15 (57,7%)
76-90	2 (7,7%)
Localización de dolor	
Abdominal	22 (53,7%)
Cabeza	3 (7,3%)
Extremidades superiores	2 (4,9%)
Extremidades inferiores	1 (2,4%)
Tórax	7 (17,1%)
Otro	6 (14,6%)
Tipo de dolor	
Somático	23 (56,1%)
Visceral	17 (41,5%)
Neuropático	1 (2,4%)
EVA máximo	
1-5	2 (7,7%)
6-10	15 (57,7%)
Sin información	9 (34,6%)

Otros: *pelvis, lumbar, fosa iliaca, zona de operación o cicatriz del catéter*. EVA: *escala visual analógica*

#### 4.2 Análisis de RT-PCR en la población general.

Para iniciar el análisis de genotipificación, se examinó la presencia de las variantes genéticas *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852) en una población general de 101 individuos. En el caso del polimorfismo *CYP3A4*, el homocigoto *A/A* se presentó en 85 individuos de la población (84,2%). En cuanto al polimorfismo de *CYP2D6*, el homocigoto

C/C se presentó en 73 individuos de la población (71,3%), como se muestra en la Figura 3.



**Figura 3:** Genotipificación en población general (n=101).

Para el análisis del HWE, se demostró en el Anexo 5 que ambos polimorfismos obtuvieron un valor superior a 0,05, lo que nos lleva a aceptar la hipótesis nula. Esto significa que, con un 5% de significancia, las variantes genéticas *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852) están en equilibrio de HWE.

#### 4.3 Análisis de RT-PCR en pacientes con Cáncer Colorrectal en etapa avanzada

En este estudio, se examinó la distribución de las variantes genéticas de *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852) en pacientes diagnosticados con CCR, tal como se demuestra en la tabla 2. El análisis se realizó en un total de 26 pacientes para cada polimorfismo. En el caso del polimorfismo *CYP3A4* (rs2740574), 22 pacientes (84,6%) presentaron el genotipo A/A, 3 pacientes (11,5%) presentaron el genotipo G/A y 1 paciente (3,8%) el genotipo G/G. En cuanto al polimorfismo *CYP2D6* (rs1065852), 18 pacientes (69,2%) presentaron el genotipo C/C, 4 pacientes (15,4%) presentaron el genotipo C/T y 4 pacientes (15,4%) presentaron el genotipo T/T.

**Tabla 2:** Genotipificación en pacientes con cáncer colorrectal (n=26).

Variante genética	Frecuencia genotípica (%)			Frecuencia alélica (%)	
	A/A	G/A	G/G	A	G
<i>CYP3A4</i> (rs2740574)	18 (69,2)	4 (15,4)	4 (15,4)	40 (76,9)	12 (23,1)
	C/C	C/T	T/T	C	T
<i>CYP2D6</i> (rs1065852)	22 (84,6)	3 (11,5)	1 (3,8)	47 (90,4)	5 (9,6)

La tabla 3 muestra la genotipificación de los pacientes que experimentaron RAM en relación con los polimorfismos *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852). En el caso del polimorfismo *CYP3A4*, se observó que el 85,7% de los pacientes con CCR presentaban el genotipo A/A, correspondiente al tipo WT para este polimorfismo. De manera similar, para el polimorfismo *CYP2D6*, el 85,7% de los pacientes presentaban el genotipo C/C, que también es el WT para este polimorfismo.

**Tabla 3:** Genotipificación en pacientes que presentaron RAM causadas por fármacos opioides (n=14).

Variante genética	Frecuencia genotípica (%)			Frecuencia alélica (%)	
	A/A	G/A	G/G	A	G
<i>CYP3A4</i> (rs2740574)	12 (85,7)	1 (7,1)	1 (7,1)	25 (89,3)	3 (10,7)
	C/C	C/T	T/T	C	T
<i>CYP2D6</i> (rs1065852)	12 (85,7)	1 (7,1)	1 (7,1)	25 (89,3)	3 (10,7)

*RAM: reacciones adversas a medicamentos*

En relación con el tratamiento con opioides, la Tabla 4 caracteriza el uso de fármacos opioides y las RAM. De los 26 pacientes que presentaron dolor, los tres fármacos opioides más utilizados fueron tramadol en 14 pacientes (53,8%), morfina en 12 pacientes (46,2%) y fentanilo en 9 pacientes (34,6%). Cabe destacar que de los 19 pacientes que recibieron tratamiento con opioides, solo 14 pacientes (53,8%) experimentó al menos una RAM relacionada a los fármacos opioides.

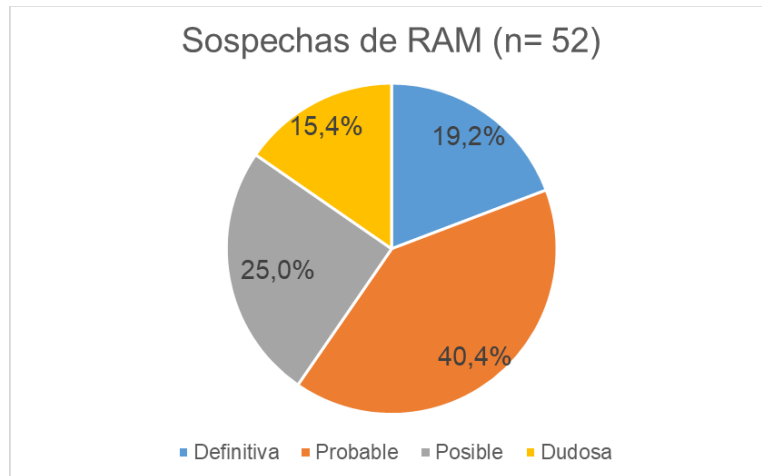
**Tabla 4:** Distribución de la utilización de fármacos opioides en pacientes con CCR (n=19).

Categoría	Cantidad de pacientes (%)	
	Nº de pacientes tratados (n=19)	Nº de pacientes con RAM (n=14)
Fármacos opioides		
Tramadol	14 (73,7)	11 (78,6)
Morfina	12 (63,2)	6 (50,0)
Fentanilo	9 (47,4)	2 (22,2)
Buprenorfina	4 (21,1)	3 (75,0)
Codeína	2 (10,5)	2 (100,0)
Metadona	2 (10,5)	1 (50,0)

*CCR: cáncer colorrectal.*

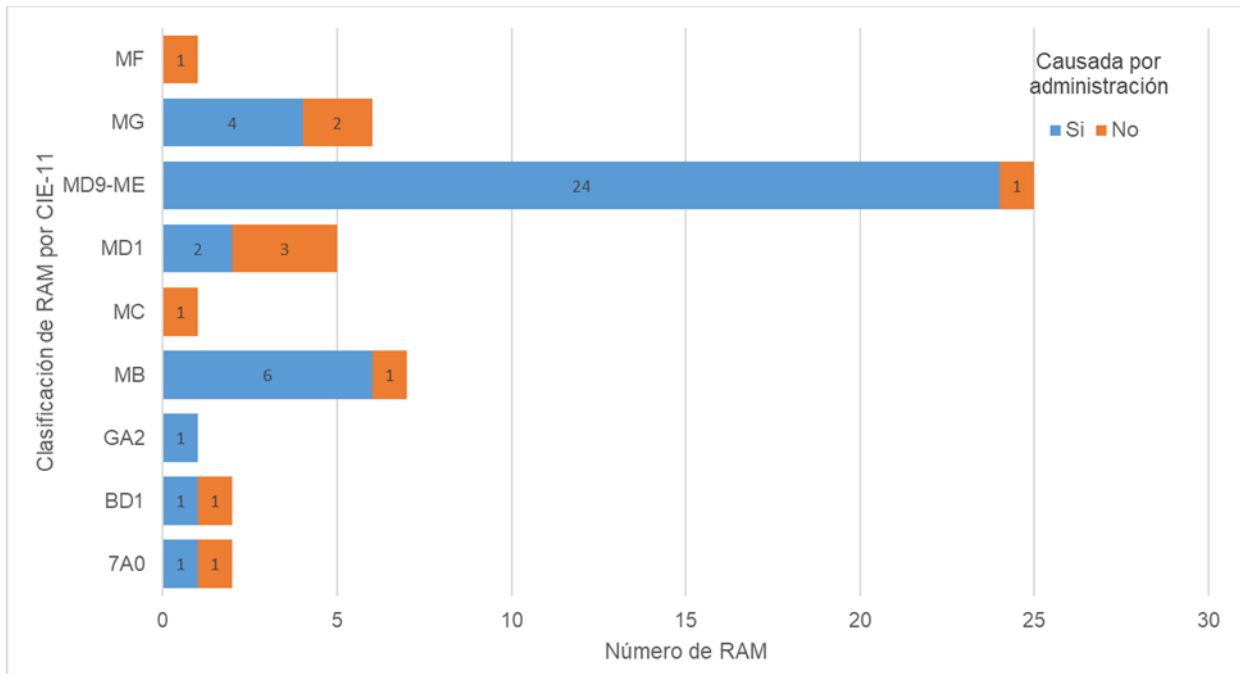
Un análisis detallado reveló que el 78,6% de los pacientes tratados con tramadol experimentaron al menos una RAM. De manera similar, la prevalencia de RAM fue del 100% en los pacientes que recibieron codeína, del 75% en aquellos tratados con buprenorfina y del 50% en los pacientes a los que se les administró morfina, como se detalla en la Tabla 2.

En relación a las causalidades de las sospechas de RAM utilizando el Algoritmo de Naranjo, se encontró que de los 14 pacientes que presentaron RAM debido a la administración de fármacos opioides, el 17,3% de las RAM se clasificó como definitiva, el 40,4% como probable, el 26,9% como posible y el 15,4% como dudosa. Estos resultados se ilustran en la Figura 4.



**Figura 4:** Evaluación de causalidad de las sospechas de RAM en 14 pacientes con cáncer colorrectal.

Al caracterizar las RAM según CIE-11, se identificaron 24 RAM asociadas con el sistema digestivo o el abdomen, incluyendo náuseas, vómitos, constipación, diarrea y dolor abdominal. Además, se destacaron 6 RAM asociadas con el comportamiento y el sistema nervioso, entre las que se incluyen mareo, ansiedad, fatiga y dolor de cabeza. Las 52 RAM fueron provocadas por la administración de fármacos opioides, como se muestra en la Figura 5.



**Figura 5:** Reacciones adversas por sistema afectado debido a la administración de fármacos opioides en pacientes con cáncer colorrectal (n=14).

*Nota: 7A0: insomnio. BD1: astenia. GA2: genitorragia. MB: mareos, ansiedad, dolor de cabeza, fatiga. MC: taquicardia. MD1: polipnea, disnea. MD9-ME: náuseas, vómitos, constipación, diarrea, dolor abdominal. MG: somnolencia, apetito reducido, anorexia. MF: retención urinaria. RAM: reacciones adversas a medicamentos.*

#### 4.4 Asociación de las RAM con los polimorfismos de *CYP3A4* y *CYP2D6*

Se analizó la asociación entre la aparición de RAM y la presencia de polimorfismos en los genes *CYP3A4* y *CYP2D6*. En el caso del polimorfismo *CYP3A4* (rs2740574), el p-valor de la prueba de *Fisher* es 0,6244. Esto indica que, con un nivel de significancia del 5%, no se encontró una asociación significativa entre los genotipos A/A, G/A y G/G y la aparición de RAM debido a los fármacos opioides (Tabla 5).

**Tabla 5:** Asociación entre la aparición de reacciones adversas con el genotipo *CYP3A4* (rs2740574).

<b><i>CYP3A4</i> (rs2740574)</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
A/A	4	12	16	0,6244
G/A	1	1	2	
G/G	0	1	1	
Total	5	14	19	

*Nota:* Los genotipos se presentan en las filas, y la presencia o ausencia de reacciones adversas en las columnas. Para el p-valor se empleó la prueba exacta de Fisher.

En contraste, para el polimorfismo de *CYP2D6* (rs1065852), el p-valor de la prueba exacta Fisher fue 0,1157. Esto sugiere que, con un nivel de significancia del 5%, no existe una asociación significativa entre los genotipos C/C, C/T y TT con la aparición de RAM debido a los fármacos opioides (Tabla 6).

**Tabla 6:** Asociación entre la aparición de reacciones adversas con el genotipo *CYP2D6* (rs1065852).

<b><i>CYP2D6</i> (rs1065852)</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
C/C	2	12	14	0,1157
C/T	1	1	2	
T/T	2	1	3	
Total	5	14	19	

Además se realizó un análisis de asociación entre la aparición de RAM y los alelos para cada polimorfismo en los genes *CYP3A4* y *CYP2D6*. Para los alelos del polimorfismo de *CYP3A4*, el p-valor de la prueba de Fisher es 1. Esto indica que, con un nivel de significancia del 5%, no se encontró una asociación significativa entre los alelos A y G con la aparición de RAM debido a los fármacos opioides (Tabla 7).



**Tabla 7:** Asociación entre la aparición de reacciones adversas con los alelos de *CYP3A4* (rs2740574).

<b><i>CYP3A4</i> (rs2740574)</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
A	9	25	34	1
G	1	3	4	
Total	10	28	38	

Por otro lado, para los alelos del polimorfismo de *CYP2D6*, el p-valor de la prueba de Fisher es 0,01857. Se puede afirmar que, con un significancia del 5%, existe una asociación significativa entre los alelos C y T con la aparición de RAM debido a los fármacos opioides (Tabla 8).

**Tabla 8:** Asociación entre la aparición de reacciones adversas con los alelos de *CYP2D6* (rs1065852).

<b><i>CYP2D6</i> (rs1065852)</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
C	5	25	30	<b>0,01857*</b>
T	5	3	8	
Total	10	28	38	

\*diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

En el análisis del modelo de herencia dominante para la aparición de RAM en la variante genética *CYP2D6* (rs1065852), el p-valor de la prueba de Fisher es 0,0463. Por lo tanto, se puede afirmar que, con una significancia del 5%, existe una asociación significativa entre el genotipo *WT* (C/C) y la agrupación de genotipo mutado (C/T) y doble mutado (T/T), con la aparición de RAM debido a los fármacos opioides.

**Tabla 8:** Modelo de herencia dominante para la asociación de reacciones adversas en la variante genética *CYP2D6* (rs1065852).

<b><i>CYP2D6</i> (rs1065852)</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
C/C	2	12	14	<b>0,0463*</b>
C/T+T/T	3	2	5	
Total	5	14	19	

Según el análisis de riesgo relativo, los pacientes con un genotipo mutado o doble mutado tienen un riesgo de 0,24 de experimentar RAM en comparación los pacientes con un genotipo *WT*. Aunque el intervalo de confianza incluye el valor 1, no se considera estadísticamente significativo. No obstante, se observa una tendencia hacia la significancia (Tabla 9).

**Tabla 9:** Riesgo Relativo para el genotipo *WT* con la agrupación del genotipo mutado y doble mutado para *CYP2D6* (rs1065852).

Riesgo relativo	Estimado	IC 95%
Genotipo <i>Wild type</i> / (Genotipo mutado y doble mutado)	0,24	0,06 – 1,18

Además, se evaluó la asociación entre los genotipos de ambos polimorfismos y cada subgrupo de RAM debido a la administración de fármacos opioides. En el caso del polimorfismo *CYP3A4*, los dos casos más relevantes son MD90 un p-valor de 0,4444, que representa las RAM de náuseas y vómitos y ME05 con un p-valor de 0,7758, que representa las RAM de constipación y diarrea. Para ambos, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los genotipos de *CYP3A4* (rs2740574) y la presencia de las RAM MD90 y ME05 por la administración de fármacos opioides en pacientes con CCR en etapa avanzada (Tabla 10).

**Tabla 10:** Asociación entre los genotipos de *CYP3A4* (rs2740574) y la presencia de MD90 y ME 05 en pacientes con cáncer colorrectal (n=14).

Presencia de RAM por subgrupo	Frecuencia genotípica <i>CYP3A4</i> (rs2740574)			p-valor	
	A/A	G/A	G/G		
MD90	Si	10	2	1	0,4444
	No	14	0	1	
ME05	Si	9	1	0	0,7758
	No	15	1	2	

*Nota:* Representación de 14 pacientes que presentaron RAM causada por la administración de fármacos opioides. MD90 incluye náuseas y vómitos, ME05 incluye constipación y diarrea.

Por otro lado, para el polimorfismo *CYP2D6*, se observó que los dos subgrupos más destacable son MB22-24, que representa las RAM de ansiedad y fatiga, y MG42-43, que incluye somnolencia, apetito reducido y anorexia. Se obtuvo un p-valor de 0,2698 para MB22-24 y un p-valor de 0,04034 para MG42-43. Esto indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los genotipos de *CYP2D6* (rs1065852) y la aparición de somnolencia, apetito reducido y anorexia debido a la administración de fármacos opioides en pacientes con CCR en etapa avanzada (Tabla 11).

**Tabla 11:** Asociación entre los genotipos de *CYP2D6* (rs1065852) y la presencia de MB22-24 y MG42-43 en pacientes con cáncer colorrectal (n=14).

Presencia de RAM por subgrupo		Frecuencia genotípica <i>CYP2D6</i> (rs1065852)			p-valor
		C/C	C/T	T/T	
MB22-24	Si	1	1	0	0,2698
	No	23	1	2	
MG42-43	Si	2	2	0	<b>0,04034*</b>
	No	34	1	3	

*Nota: Representación de 14 pacientes que presentaron RAM causada por la administración de fármacos opioides. MB22-24 incluye ansiedad y fatiga, MG42-43 incluye somnolencia, apetito reducido y anorexia. \*diferencia estadísticamente significativa (p<0,05)*

## 5. Discusión

Esta investigación ha aportado nuevos antecedentes sobre los genotipos *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852), mostrando preliminarmente que estos influyen en la toxicidad de los fármacos opioides. Los hallazgos contribuyen a la comprensión de cómo las variantes genéticas pueden estar asociadas con las RAM provocadas por los fármacos opioides, ampliando así nuestra comprensión sobre la seguridad de los fármacos opioides.

En este sentido, se observó la asociación entre la presencia de RAM y subgrupos específicos de RAM para los polimorfismos de *CYP3A4* y *CYP2D6*, de manera independiente. Esta observación es crucial para entender la variabilidad en la seguridad de los fármacos opioides.

Para comenzar, se ha demostrado que las variantes genéticas en los polimorfismos *CYP3A4* y *CYP2D6* están en equilibrio de HWE en la población general, predominando el alelo A y del alelo C, respectivamente. Los resultados se correlacionan con los del Proyecto de los Mil Genomas en el sitio *Ensembl* (28), lo que respalda la afirmación de que las frecuencias alélicas de ambos polimorfismos se mantienen constantes en la población chilena. Es importante recordar que la población chilena tiene rasgos mestizos y presenta una ligera heterogeneidad genética (49).

Según el Proyecto de los Mil Genomas, los datos demográficos de América más cercanos a Chile provienen de Perú. Al comparar la composición genética de la población chilena con la peruana, se observa que los resultados del HWE se asemejan más a la población de América que a la población peruana. Esto se debe a que en Perú existe una menor proporción de población caucásica que en Chile, debido a factores históricos (50).

En los análisis de asociación para el gen *CYP3A4*, no se encontró evidencia de una asociación entre la aparición de RAM por la administración de fármacos opioides con el genotipo o alelos del *CYP3A4\*1B* en pacientes con CCR en etapa avanzada. Al comparar estos resultados con la literatura existente, encontramos algunas controversias. Por lo tanto, creemos que es necesaria una evaluación diferenciada para cada fármaco opioide, ya que no existen estudios que engloben a todo el grupo terapéutico.

Un estudio de Levrán O. *et al.* (51) sobre la metadona señala que la variante genética *CYP3A4\*1B* no tiene un impacto clínico significativo en el metabolismo de la metadona (p-

valor = 0,48). Por otro lado, diversos estudios han demostrado que esta variante genética se ha asociado con un aumento en los niveles plasmáticos de metadona (52-53). Específicamente, el estudio de Kringen MK. *et al.* (54) mencionan que los portadores del homocigoto \*1B tienen una concentración corregida por dosis de 13,7 nmol/L/mg en comparación con otros, que tienen una dosis promedio de 9,5 nmol/L/mg (p-valor = 0,009).

En estudios sobre buprenorfina, se informa que los pacientes que poseen la variante del alelo \*1B del gen *CYP3A4* (homocigoto o heterocigoto) presentan un estado de metabolización ultrarrápido, por lo tanto, el medicamento aumenta su excreción disminuyendo la efectividad, y requiriendo una dosificación mayor de buprenorfina para estos pacientes (55-57).

En relación al fentanilo, un estudio de Grimsrud KN. *et al.* (37) reportó que la presencia de un alelo mutado en la variación genética *CYP3A4\*1B* se asocia con una disminución en el aclaramiento del fármaco en comparación con el genotipo WT, lo que resulta en un metabolismo más lento. Por lo tanto, los pacientes podrían requerir una dosificación menor. Sin embargo, es importante considerar que según *PharmGKB*, esta evidencia se clasifica como de nivel 3, lo que indica un grado de respaldo científico relativamente bajo para esta asociación (58).

Aunque la literatura ofrece cierta información sobre los fármacos opioides, los datos que vinculan el SNP rs2740574 con los opioides son limitado. Se ha encontrado que la variante genética *CYP3A4\*1B* puede dar lugar a un metabolismo rápido de metadona, buprenorfina y fentanilo. No obstante, en este estudio, se observó que los distintos genotipos no mostraban cambios significativos en la aparición de RAM. Esto contrasta con lo reportado en la literatura, donde se esperaría encontrar cambios en la aparición de RAM si se presenta un metabolismo rápido para la variante genética *CYP3A4\*1B*.

La distinción respecto a la literatura existente puede deberse a varios factores. De los 19 pacientes analizados en relación con la aparición de RAM, sólo 3 presentaron genotipo A/G o G/G. Aunque esto debería haber influido en la presencia o ausencia de RAM, el tamaño de la muestra puede no haber sido suficiente para detectar una asociación. Además, la morfina que tuvo mayor presencia de RAM no fue abordada en este estudio.

En el caso del polimorfismo *de CYP2D6*, se demostró una asociación entre la aparición de RAM por la administración de fármacos opioides y los alelos del polimorfismo *CYP2D6* (rs1065852) en la población con CCR en etapa avanzada. Al comparar los resultados con los hallazgos de estudios realizados en otras poblaciones, estos demuestran que los individuos que poseen la variante genética en el alelo \*10 presentan un metabolismo intermedio, es decir, presentan una reducción del 0,5 de la actividad metabolizadora en tramadol, codeína y metadona (40,44,59-61).

En un estudio de Yu H. *et al.*, se examinaron las fases I y II del metabolismo del tramadol, con un enfoque particular en las variantes genéticas de *CYP2D6*. Los hallazgos revelaron que los pacientes con alelos doble mutado presentaba una concentración más alta de tramadol y su metabolito, N-desmetiltramadol (62).

Los resultados obtenidos de la asociación con el gen *CYP2D6* representan un hallazgo relevante en comparación con la literatura existente. Contrariamente a lo que se podría esperar, los pacientes con ambos alelos WT, que presentan un metabolismo normal de los fármacos opioides, no mostraron una menor probabilidad de aparición de RAM. De hecho, los resultados indicaron que los pacientes con al menos un alelo mutado tenían una menor probabilidad de presentar RAM por los fármacos opioides.

Esto se puede explicar en que la mayoría de los pacientes en este estudio recibieron tramadol, un profármaco cuyo metabolito es el responsable de la acción analgésica. Por lo

tanto, los pacientes que presentan al menos un alelo mutado tendrían un comportamiento de metabolizadores intermedios. Esto se traduciría en una concentración menor del metabolito activo en comparación con un metabolismo normal y, en consecuencia, una menor aparición de RAM.

Mirando más a fondo la investigación, se observó que la codeína tiene un 100% de aparición de RAM y el tramadol un 73,6% en los pacientes analizados. Estos hallazgos son consistentes con la literatura y lo obtenido en esta investigación sugieren que, para los opioides que son profármacos, como el tramadol y la codeína, podría haber un aumento en la aparición de RAM para los pacientes que no presentan mutación en sus alelos (56-59). Por lo tanto, estos resultados podrían implicar la necesidad de una menor dosificación para reducir la exacerbación de las RAM en pacientes con CCR en etapa avanzada.

En relación con los subgrupos de RAM según el sistema involucrado, se encontró asociación entre la presencia de RAM del subgrupo MG42-43 (incluye somnolencia, anorexia y apetito reducido) y los genotipos de la variante genética *CYP2D6*. Los resultados para la variante genética *CYP2D6* se correlacionan parcialmente con la literatura, ya que existe un estudio previo realizado por Saruwatari J. *et al.* que analizó el efecto y las RAM de los fármacos antihistamínicos H1 en la variante genética *CYP2D6*. En dicho estudio se demostró que la presencia del alelo mutado en el genotipo del paciente se asociaba con un mayor riesgo de desarrollo de hipersomnolia. Esta hipersomnolia se identificó como una RAM causada por los antihistamínicos H1 (63).

Aunque los fármacos analizados en esta investigación son opioides, y ambos tipos de fármacos se metabolizan a través de la enzima *CYP2D6*, se observó que los pacientes con genotipo C/T experimentaban somnolencia. Contrariamente, no se registró somnolencia en ningún paciente con genotipo doble mutado (T/T).

En relación con la RAM de desorden alimenticio, no se encontró estudios que demuestren una asociación con la variante genética *CYP2D6*. Aunque existen investigaciones que relacionan la actividad de la enzima *CYP2D6* con síntomas de bulimia, estos estudios se centran en la diferencia entre los metabolizadores ultrarrápidos y los metabolizadores pobres (64). Sin embargo, en el contexto de las RAM, no se puede deducir si la presencia de una mutación en el genotipo de un paciente conlleva un mayor riesgo de desarrollar desorden alimenticio como RAM.

A pesar de las fortalezas de este estudio, también se reconocen ciertas limitaciones. La primera limitación reconocida en este estudio es la recolección de datos de los pacientes. Se logró analizar el genotipo de 52 muestras, sin embargo, no se tuvo acceso a las fichas clínicas de 25 de ellas. Además, se identificó un sesgo en la información proporcionada por el equipo clínico tratante, debido a la falta de información detallada sobre las RAM experimentadas por los pacientes.

Otra limitación fue la disponibilidad de muestras. Muchas de ellas fueron extraídas hace varios años y algunas no estaban en condiciones óptimas para el procesamiento del ADN. Esto se puede deber a que habían sido utilizadas por varios investigadores, lo que resultó en un deterioro de las muestras obteniendo baja concentración de ADN, baja pureza en cuanto a la relación de absorbancia 260/280nm, o bien, agotamiento del stock de la muestra.

Dadas las dificultades mencionadas, el tamaño muestral analizado fue disminuyendo, resultando en un número de pacientes menor al contemplado. Esto conlleva a que las asociaciones entre las variantes genéticas y las RAM no tenga la potencia estadística necesaria para un resultado representativo de una población mayor. Esta limitación subraya la necesidad de continuar con la investigación en los fármacos opioides,



especialmente considerando que los resultados obtenidos podrían ser relevantes para futuros estudios.

A futuro se espera aumentar el tamaño de pacientes, con el fin de determinar con mayor precisión la asociación entre las RAM causadas por los fármacos opioides y las variantes genéticas *CYP3A4* (rs2740574) y *CYP2D6* (rs1065852). Es importante destacar que, si bien esta investigación está enfocada en la farmacocinética, el análisis de la farmacodinamia de los fármacos opioides también es crucial para abordar de forma completa la farmacología en el manejo del dolor de pacientes con CCR.

Como propuesta para futuros estudios, se sugiere crear un algoritmo para la dosificación de los fármacos opioides, no sólo considerando las variaciones genéticas, sino también englobando los factores que afectan en gran medida la metabolización de los opioides, como la presencia de comorbilidades, la edad, el peso, la talla, niveles plasmáticos del fármaco, entre otras variables. Además, se propone explorar otras enzimas que se involucren en la metabolización de los fármacos opioides, como el transportador ABCB1 y la enzima COMT.

Mirando hacia el futuro, esta investigación presenta varias oportunidades emocionantes para su expansión. En este contexto, los hallazgos de este estudio podrían tener aplicaciones potenciales en el área clínica. Al personalizar la dosificación de los fármacos opioides, basándonos en las variantes genéticas de cada paciente, podríamos mejorar la calidad de vida del paciente por medio de la minimización de las RAM.

**Financiamiento:** Es proyecto de tesis fue financiado por el proyecto Fondecyt #1211948

## **6. Conclusiones**

- En relación con la asociación entre la variante genética *CYP2D6*, los resultados obtenidos muestran que los pacientes que presentan un genotipo mutado (C/T) o

doble mutado (T/T) del rs1065852 tiene un menor riesgo (0,24) de experimentar RAM después de recibir opioides en comparación con aquellos con el genotipo WT (C/C). Esto sugiere que la variante genética *CYP2D6*, específicamente la mutación de la enzima, podría ser un factor protector importante contra la aparición de RAM en pacientes tratados con opioides.

- Para la variante genética *CYP3A4*, no se encontró asociación entre la aparición de RAM debido a la administración de fármacos opioides con respecto a su genotipo o los alelos del rs2740574. Además, no se halló una asociación entre el genotipo del rs2740574 y los 9 subgrupos de RAM.
- Se encontró asociación entre el sistema MG42-43 (caracterizado por síntomas como somnolencia, anorexia y apetito reducido) y los genotipos del rs1065852. Esto resalta la relevancia de la farmacogenética en la personalización del tratamiento con opioides. Sugiere que los pacientes con la variante genética *CYP2D6* pueden necesitar un monitoreo más cuidadoso y posibles ajustes en el tratamiento para minimizar el impacto de estas RAM, otorgando una buena calidad de vida al paciente.
- En conclusión, el estudio demuestra que la variante genética *CYP2D6* puede influir la aparición de RAM en los pacientes con CCR tratados con opioides. Sin embargo, se necesita una investigación más detallada para comprender completamente su impacto en las RAM relacionadas con opioides.

## 7. Referencias

1. Cancer today [Internet]. [citado 18 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med*. septiembre de 2015;17(9):702–12.

3. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*. 7 de abril de 2018;391(10128):1391–454.
4. Rodriguez C, Ji M, Wang HL, Padhya T, McMillan SC. Cancer Pain and Quality of Life. *J Hosp Palliat Nurs*. abril de 2019;21(2):116–23.
5. Colon Cancer Treatment (PDQ®) - NCI [Internet]. 2023 [citado 18 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq>
6. Li XM, Xiao WH, Yang P, Zhao HX. Psychological distress and cancer pain: Results from a controlled cross-sectional survey in China. *Sci Rep*. 11 de enero de 2017;7(1):39397.
7. Donovan KA, Thompson LMA, Jacobsen PB. Pain, Depression, and Anxiety in Cancer. En: *Handbook of Pain and Palliative Care*. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 615–37.
8. Cluxton C. The Challenge of Cancer Pain Assessment. *Ulster Med J*. enero de 2019;88(1):43–6.
9. Money S, Garber B. Management of Cancer Pain. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 22 de diciembre de 2018;6(4):141–6.
10. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. febrero de 2012;153(2):359–65.
11. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents [Internet]. Geneva:

World Health Organization; 2018 [citado 19 de octubre de 2023]. 138 p. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/279700>

12. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Anesth Analg.* abril de 2010;110(4):1170–9.

13. Palliative-Care-Pain-and-Symptom-Control-Guidelines.pdf [Internet]. [citado 9 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/north-west/wp-content/uploads/sites/48/2020/01/Palliative-Care-Pain-and-Symptom-Control-Guidelines.pdf>

14. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet.* octubre de 2000;356(9237):1255–9.

15. Jiang H, Lin Y, Ren W, Fang Z, Liu Y, Tan X, et al. Adverse drug reactions and correlations with drug–drug interactions: A retrospective study of reports from 2011 to 2020. *Front Pharmacol.* 22 de agosto de 2022;13.

16. Durrani M, Bansal K. Methadone. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 19 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562216/>.

17. Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM): 2003-2009. *Rev Med Chil.* julio de 2015;143(7):880–6.

18. Dean L, Kane M. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editores. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US);

2012 [citado 20 de octubre de 2023]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100662/>

19. Leppert W, Woron J. Dihydrocodeine: safety concerns. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2 de enero de 2016;9(1):9–12.

20. Kumar R, Viswanath O, Saadabadi A. Buprenorphine. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>

21. Ramos-Matos CF, Bistas KG, Lopez-Ojeda W. Fentanyl. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459275/>

22. Sadiq NM, Dice TJ, Mead T. Oxycodone. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482226/>

23. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 de octubre de 2017;10(10):CD012509.

24. Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy Management in Older Patients. *Mayo Clin Proc*. enero de 2021;96(1):242–56.

25. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc*. julio de 2009;84(7):613–24.

26. Miranda-G E, Ostrosky-Wegman P. Bases científicas de las respuestas idiosincráticas en la terapéutica. I. El papel del gen CYP2D6. *Acta Med*. 2004;2(1):59-63.

27. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Rev Med Chil.* abril de 2017;145(4):483–500.
28. Freiermuth CE, Kisor DF, Lambert J, Braun R, Frey JA, Bachmann DJ, et al. Genetic Variants Associated With Opioid Use Disorder. *Clin Pharmacol Ther.* mayo de 2023;113(5):1089–95.
29. Ensembl genome browser 110 [Internet]. [citado 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.ensembl.org/index.html>
30. Life Technologies - CL [Internet]. [citado 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.thermofisher.com/cl/es/home.html>
31. Pharmaceutica J. Duragesic (fentanyl transdermal system) [package insert]. Titusville (NJ): Janssen Pharmaceutica Products, LP. 2001.
32. Ditropan XL. Extended-Release Tablets [package insert]. Raritan, NJ: Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2009.
33. Picard N, Cresteil T, Djebli N, Marquet P. In vitro metabolism study of buprenorphine: evidence for new metabolic pathways. *Drug Metabolism and Disposition.* mayo de 2005;33(5):689–95.
34. Pharmaceutical OM. Ultram® (tramadol hydrochloride) tablets prescribing information. Raritan, New Jersey. 2001.
35. Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol.* abril de 1999;47(4):403–12.

36. Richards-Waugh LL, Primerano DA, Dementieva Y, Kraner JC, Rankin GO. Fatal methadone toxicity: potential role of CYP3A4 genetic polymorphism. *J Anal Toxicol.* octubre de 2014;38(8):541–7.
37. Grimsrud KN, Ivanova X, Sherwin CM, Palmieri TL, Tran NK. Identification of Cytochrome P450 Polymorphisms in Burn Patients and Impact on Fentanyl Pharmacokinetics: A Pilot Study. *Journal of Burn Care & Research.* 1 de enero de 2019;40(1):91–6.
38. Purdue Pharma. Codeine Contin (codeine controlled-release tablets) [product monograph]. Pickering, Ontario, Canada. 2006.
39. Hassen LM, Daghestani MH, Omair MA, Althomali AK, Almukaynizi FB, Almaghlouth IA. CYP2D6 genetic polymorphisms in Saudi systemic lupus erythematosus patients: A cross-sectional study. *Saudi Med J.* marzo de 2023;44(3):237–45.
40. Matic M, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone). *Eur J Hum Genet.* octubre de 2022;30(10):1105–13.
41. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain.* septiembre de 2003;105(1–2):231–8.
42. Suzuki K, Naito T, Tanaka H, Shibata K, Yamada Y, Itoh K, et al. Impact of CYP2D6 activity and cachexia progression on enantiomeric alteration of plasma tramadol and its demethylated metabolites and their relationships with central nervous system symptoms in head and neck cancer patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* marzo de 2021;128(3):472–81.

43. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics*. octubre de 1997;7(5):375–9.
44. Wu SB, Cai LN, Yang XH, Fu HG, Sun K, Yuan F, et al. Impact of CYP2D6 Polymorphisms on Postoperative Fentanyl Analgesia in Gastric Cancer Patients. *Genet Test Mol Biomarkers*. mayo de 2015;19(5):248–52.
45. Eap CB, Broly F, Mino A, Hämmig R, Déglon JJ, Uehlinger C, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol*. abril de 2001;21(2):229–34.
46. Camacho Sandoval J. Tamaño de muestra en estudios clínicos. *AMC*. 21 de mayo de 2009;52(6):20–1.
47. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. agosto de 1981;30(2):239–45.
48. Graffelman J. The Number of Markers in the HapMap Project: Some Notes on Chi-Square and Exact Tests for Hardy-Weinberg Equilibrium. *The American Journal of Human Genetics*. mayo de 2010;86(5):813–8.
49. Homburger JR, Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Nelson D, Sanchez E, Ortiz-Tello P, et al. Genomic Insights into the Ancestry and Demographic History of South America. *PLoS Genet*. 4 de diciembre de 2015;11(12):e1005602.
50. Fuentes M, Pulgar I, Gallo C, Bortolini MC, Canizales-Quinteros S, Bedoya G, et al. Geografía génica de Chile: Distribución regional de los aportes genéticos americanos, europeos y africanos. *Rev Med Chil*. marzo de 2014;142(3):281–9.



51. Levrán O, Peles E, Hamon S, Randesi M, Adelson M, Kreek MJ. CYP2B6 SNPs are associated with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction. *Addiction biology*. julio de 2013;18(4):709–16.
52. Richards-Waugh LL, Primerano DA, Dementieva Y, Kraner JC, Rankin GO. Fatal methadone toxicity: potential role of CYP3A4 genetic polymorphism. *J Anal Toxicol*. octubre de 2014;38(8):541–7.
53. Ahmad T, Valentovic MA, Rankin GO. Effects of cytochrome P450 single nucleotide polymorphisms on methadone metabolism and pharmacodynamics. *Biochem Pharmacol*. julio de 2018;153:196–204.
54. Kringen MK, Chalabianloo F, Bernard JP, Bramness JG, Molden E, Høiseth G. Combined Effect of CYP2B6 Genotype and Other Candidate Genes on a Steady-State Serum Concentration of Methadone in Opioid Maintenance Treatment. *Ther Drug Monit*. octubre de 2017;39(5):550–5.
55. Ettienne EB, Ofoegbu A, Maneno MK, Briggs J, Ezeude G, Williams S, et al. Pharmacogenomics and Opioid Use Disorder: Clinical Decision Support in an African American Cohort. *J Natl Med Assoc*. diciembre de 2019;111(6):674–81.
56. Seguí HA, Melin K, Quiñones DS, Duconge J. A review of the pharmacogenomics of buprenorphine for the treatment of opioid use disorder. *J Transl Genet Genom*. 2020;4:263–77.
57. Kusic D, Heil J, Zajic S, Brangan A, Dairo O, Smith G, et al. Patient Perceptions and Potential Utility of Pharmacogenetic Testing in Chronic Pain Management and Opioid Use Disorder in the Camden Opioid Research Initiative. *Pharmaceutics*. 3 de septiembre de 2022;14(9).

58. Jin M, Gock SB, Jannetto PJ, Jentzen JM, Wong SH. Pharmacogenomics as Molecular Autopsy for Forensic Toxicology: Genotyping Cytochrome P450 3A4\*1B and 3A5\*3 for 25 Fentanyl Cases. *J Anal Toxicol.* 1 de octubre de 2005;29(7):590–8.
59. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* octubre de 2021;110(4):888–96.
60. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 23 de abril de 2014;95(4):376–82.
61. Fonseca F, de la Torre R, Díaz L, Pastor A, Cuyàs E, Pizarro N, et al. Contribution of Cytochrome P450 and ABCB1 Genetic Variability on Methadone Pharmacokinetics, Dose Requirements, and Response. *PLoS One.* 12 de mayo de 2011;6(5):e19527.
62. Yu H, Hong S, Jeong CH, Bae JW, Lee S. Development of a linear dual column HPLC-MS/MS method and clinical genetic evaluation for tramadol and its phase I and II metabolites in oral fluid. *Arch Pharm Res.* marzo de 2018;41(3):288–98.
63. Saruwatari J, Matsunaga M, Ikeda K, Nakao M, Oniki K, Seo T, et al. Impact of CYP2D6\*10 on H1-antihistamine-induced hypersomnia. *Eur J Clin Pharmacol.* 17 de noviembre de 2006;62(12):995–1001.
64. Penas-Lledo E, Gonzalez I, Dorado P, Perez B, Calzadilla L, Alvarez M, et al. Eating Disorder Symptoms and CYP2D6 Variation in Cuban Healthy Females: A Report from the Ibero-American Network of Pharmacogenetics. *Curr Pharmacogenomics Person Med.* 6 de noviembre de 2012;10(4):288–92.

## 8. Anexo

### Anexo 1: Cuestionario del algoritmo de Naranjo

Algoritmo Naranjo		Si	No	No Sabe	Puntos
1. ¿Existen Notificaciones concluyentes sobre esta reacción?		1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?		2	-1	0	
3. ¿Mejoro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?		1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras re administración del fármaco?		2	-1	0	
5. Existen alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por si misma?		-1	2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar placebo?		-1	1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en		1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?		1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?		1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?		1	0	0	
<b>PUNTUACION TOTAL</b>					
<b>Puntuación:</b>	Definitiva (≥ 9 pts)	Probable (5-8 pts)	Posible (1-4 pts)	Dudosa (≤0 pts)	

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drugs reactions. Clin. Pharmacol. Ther. 1981; 30(2):239-245.

## Anexo 2: Documento del consentimiento informado HCUCH

### **DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **TÍTULO DEL PROYECTO**

#### **“VARIACIONES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS COMO MODIFICADORES DE LA RESPUESTA CLÍNICA DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA EN BASE A 5-FLUOROURACILO EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON”**

Nombre del Investigador Principal: Dr. Luis Quiñones Sepúlveda  
Institución: Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
Teléfono(s): 09-90158341  
Departamento: Oncología Básico-Clínico

Nombre del Investigador Clínico: Dra. Olga Barajas B.  
Institución: Hospital Clínico de la Universidad de Chile  
Teléfono(s): 229788917  
Servicio: Oncología

**Invitación a participar:** Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación “Variaciones genéticas y epigenéticas como modificadores de la respuesta clínica después de la quimioterapia en base a 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer de colon”, debido a que usted cumple con los criterios de inclusión.

Antes de tomar la decisión de participar lea atentamente este documento.

**Objetivos:** Este estudio tiene como objetivo obtener información que en un futuro permitirá diseñar un perfil genético y molecular que facilite la predicción de la respuesta a la quimioterapia en cáncer colorrectal, de tal manera que permita optimizar las dosis de los medicamentos utilizados en la quimioterapia, para que se presenten menores efectos secundarios y mejor eficacia.

**Procedimientos:** Su colaboración en este proyecto puede consistir en dos formas:

-Si usted es considerado como parte del grupo de pacientes de la cohorte retrospectiva, se le solicitará su autorización para acceder a su muestra de biopsia tumoral fijada en formalina e embebida en parafina (FFPE). Esta muestra será utilizada para obtener material genético (ADN) con el objetivo de estudiar los genes y moléculas relacionados con la respuesta a la quimioterapia en cáncer colorrectal y las mutaciones tumorales presentes.

-Si usted es considerado como parte del grupo de pacientes de la cohorte prospectiva, la donación voluntaria de una muestra sanguínea del tamaño de una cucharada de sangre (12-15ml), la cual será extraída con un sistema estéril por personal calificado del centro de salud donde Ud. es atendido, de tal manera de evitar cualquier riesgo. La muestra será utilizada para obtener derivados de la sangre y material genético (ADN) con el objetivo de estudiar los genes y moléculas relacionados con la respuesta a la quimioterapia en cáncer colorrectal.

Adicionalmente, el proyecto contempla tomar parte del remanente de la biopsia del tumor extraído en la cirugía para obtener ADN (material genético) y así estudiar las mutaciones tumorales. Las muestras serán procesadas y almacenadas por el Biobanco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile, de tal manera que el remanente de sus muestras y material genético que no sean usadas para este estudio, si Ud acepta, podrían ser utilizadas en el futuro en investigaciones científicas que cuenten con la debida autorización ética y que ayuden a comprender mejor esta enfermedad u otras patologías relacionadas. Si usted forma parte de este grupo, se le solicitará, de forma voluntaria, participar en el seguimiento durante su tratamiento quimioterapéutico.

De forma adicional, se le solicitará su autorización para acceder a los datos clínicos relevantes para este estudio: datos demográficos y antropométricos, exámenes físicos al momento de ingreso al hospital de tratamiento, antecedentes mórbidos, exámenes bioquímicos, hematológicos e imagenológicos, datos de anatomía patológica correspondientes a la muestra tumoral, observaciones clínicas en cada ciclo de quimioterapia, y datos farmacológicos asociados al tratamiento quimioterapéutico y del manejo del dolor (si corresponde). Todos estos datos serán resguardados y codificados para mantener la anonimidad correspondiente.

Todos los datos y muestras biológicas obtenidas, serán manejadas bajo las normas de clínicas de un biobanco. Un biobanco colecta, procesa, almacena y distribuye muestras y datos para que sean utilizados en investigación científica con la finalidad de acelerar el descubrimiento de nuevas herramientas diagnósticas y tratamiento para diferentes patologías. Si sus datos o muestras fuesen de utilidad para un estudio distinto al descrito en este documento, antes de utilizarlos los investigadores deberán obtener una aprobación del Comité de Ética de la institución en que se realice dicho estudio.

Para oficializar su colaboración voluntaria en este estudio, usted deberá llenar una breve ficha clínica de la investigación que incluye datos de identificación personal y médica a la cual sólo el equipo investigador y el personal del Biobanco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile tendrán acceso. Estos datos serán almacenados para este estudio y también para investigaciones futuras.

Los estudios genéticos de este proyecto serán realizados (análisis de las muestras de ADN y su almacenamiento transitorio) en el laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética (CQF) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, ubicado en Carlos Schachtebeck (ex Las Palmeras) 299 - Quinta Normal.

Es importante que sepa que las futuras investigaciones realizadas no necesariamente tendrán beneficios para usted y que podría ser necesario re-contactarlo. No se pagará ni se dará otro incentivo por las muestras que sean entregadas para investigación. Además, es muy importante que sepa que, si no desea que se utilicen sus muestra y datos para futuras investigaciones, tiene la libertad de decir que no, sin afectar de manera alguna la atención de salud que habitualmente recibe en los establecimientos primarios y secundarios a los que accede. Es decir, no habrá ninguna sanción ni menoscabo en la atención médica que en la actualidad o a futuro necesite.



**Riesgos:** La única molestia eventual puede ser la aparición de un pequeño hematoma (moretón) en la zona de toma de muestra sanguínea lo cual es infrecuente y no representa un riesgo relevante.

**Costos:** Este estudio no tiene costo alguno para Ud. Todo análisis o examen propio del proyecto y que no son necesarias para el estudio o tratamiento habitual de su enfermedad serán financiados por el presente proyecto de investigación.

**Beneficios:** No existirá un beneficio directo a su persona, sin embargo, los resultados obtenidos con su muestra a futuro podrían permitir en pacientes en tratamiento de quimioterapia utilizar esquemas terapéuticos más personalizados, con menos reacciones adversas y más efectivos.

**Alternativas:** Si Ud. decide no participar en esta investigación y/o ser donante del Biobanco no tendrá ningún impacto en su atención de salud.

**Compensación:** Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio. El estudio no considera reembolso por concepto de movilización.

**Confidencialidad:** Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o el Biobanco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima.

**Información adicional:** Ud. o su médico tratante serán informados si durante el desarrollo de este estudio surgen nuevos conocimientos o complicaciones que puedan afectar su voluntad de continuar participando en la investigación.

**Voluntariedad y Revocación:** Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador (mediante un formulario de revocación del consentimiento opcional) y a su médico tratante, sin que ello signifique sanciones o pérdida de beneficios en nuestra institución o modificaciones en el tratamiento habitual de su enfermedad. De igual manera su médico tratante o el investigador podrán determinar su retiro del estudio si consideran que esa decisión va en su beneficio.

**Complicaciones:** En el improbable caso de que Ud. presente complicaciones por la toma de muestra de sangre, Ud. recibirá el tratamiento médico completo de dicha complicación, financiado por el investigador principal, y sin costo alguno para Ud. o su sistema previsional. Esto no incluye las complicaciones propias de su enfermedad y de su curso natural.

**Derechos del participante:** Usted recibirá una copia de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con:

Dr. Luis Quiñones Sepúlveda, investigador científico (F: 09-90158341, e-mail: [lquinone@med.uchile.cl](mailto:lquinone@med.uchile.cl)) y Dra. Olga Barajas B. investigador Clínico (F: 229788917, e-mail: [olbeba@gmail.com](mailto:olbeba@gmail.com)).



17-05-2023

Versión 2.0 Hospital Clínico Universidad de Chile, Fecha 15.05.23

Página 3 de 6

Si usted requiere más información sobre su participación como donante del Biobanco puede comunicarse con la Dra. Alicia Colombo, Directora Científica, (F: 229789570, e-mail: [acolombo@hcuch.cl](mailto:acolombo@hcuch.cl))

### **Otros Derechos del participante**

En caso de duda sobre sus derechos comunicarse con el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico Universidad de Chile, Teléfono: 229789008, Email: [comiteetica@hcuch.cl](mailto:comiteetica@hcuch.cl), ubicado en Dr. Carlos Lorca Tobar N° 999, 4 Piso Sector D, Comuna de Independencia, Santiago.

### **Conclusión:**

Después de haber leído y comprendido la información de este documento, de haber podido aclarar todas mis dudas, entiendo que me puedo retirar cuando lo desee. Otorgo mi consentimiento libre, informado y voluntario para participar en el proyecto "Variaciones genéticas y epigenéticas como modificadores de la respuesta clínica después de la quimioterapia en base a 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer de colon"

Consentimiento del participante:

Yo \_\_\_\_\_, RUT \_\_\_\_\_, entiendo que mi participación es completamente voluntaria, puedo elegir no donar datos y muestras, y revocar mi permiso para que estos sean empleados. Si retiro mi autorización, mis muestras serán destruidas. Como participante del estudio, tengo derecho a hacer preguntas sobre el tipo de investigación que se está realizando. Por lo tanto:

- a) Estoy de acuerdo con el uso de los datos y muestras para la investigación "Variaciones genéticas y epigenéticas como modificadores de la respuesta clínica después de la quimioterapia en base a 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer de colon":

SÍ \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

- b) Autorizo a que se me contacte nuevamente frente a las situaciones que se consideren necesarias:

SÍ \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Teléfono y mail de contacto: \_\_\_\_\_

- c) Estoy de acuerdo con que el remanente de mis muestras sea almacenado en el Biobanco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile y que mis datos y muestras sean utilizadas en investigaciones futuras de esta patología o relacionadas.



SÍ \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

d) Autorizo a que se me tomen nuevas muestras en caso de ser necesario o para el seguimiento del estudio.

SÍ \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

e) Estoy de acuerdo con que se acceda a mi ficha clínica o información de salud relacionada con mi enfermedad.

SÍ \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Se me ha informado de que se me entregará una copia de este documento, así como de que mi participación no implica un gasto económico para mí.

He leído la información y he tenido la oportunidad de hacer preguntas, siendo estas respondidas satisfactoriamente.

\_\_\_\_\_  
Nombre del sujeto  
Run.

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha y Hora

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador  
Run.

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha y Hora

\_\_\_\_\_  
Nombre del Director o Delegado  
Run.

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha y Hora

*Si se trata de un sujeto iletrado, no vidente u otra situación, registrar nombre del sujeto y de su apoderado (Testigo).*

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo  
Run.

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha y Hora





### **Revocación del Consentimiento Informado**

Yo \_\_\_\_\_ suscribo REVOCAR voluntariamente el consentimiento firmado anteriormente. Con fecha de hoy..... dando por finalizada mi participación.

- a) Solicito eliminación de las muestras biológicas: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
b) Solicito sólo eliminación de mis datos personales: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre del sujeto  
Run.

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha y Hora

*Si se trata de un sujeto iletrado, no vidente u otra situación, registrar nombre del sujeto y de su apoderado (Testigo).*

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo  
Run.

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha y Hora

A completar por el profesional designado por el investigador principal o del Biobanco de tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile.

Con fecha \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_, se revoca el consentimiento informado, firmado por el(la)

Sr(a): \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nombre Investigador o su delegado  
RUT.

\_\_\_\_\_  
Firma

*Nota: Enviar este formulario al investigador responsable de su muestra o al Biobanco de tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile.*



### Anexo 3: Documento del consentimiento informado para INC.

PROTOCOLO CQF-EC-002

CÓDIGO DE PACIENTE: \_\_\_\_\_

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

El objetivo de este documento es entregar la información necesaria para que Usted decida voluntariamente si desea participar en esta investigación.

Estimado Señor(a)

Nos dirigimos a usted con el propósito de solicitar su colaboración en el proyecto de investigación "VARIACIONES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS COMO MODIFICADORES DE LA RESPUESTA CLÍNICA DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA EN BASE A 5-FLUOROURACILO EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON"

#### **OBJETIVO**

Este estudio tiene como objetivo obtener información que en un futuro permitirá diseñar un perfil genético y molecular que facilite la predicción de la respuesta a la quimioterapia en cáncer colorrectal, de tal manera que permita optimizar las dosis de los medicamentos utilizados en la quimioterapia, que se presenten menores efectos secundarios y mejor eficacia.

#### **PROCEDIMIENTOS**

Su colaboración en este proyecto consiste en la donación voluntaria de una muestra sanguínea del tamaño de una cucharada de sangre (12-15ml), la cual será extraída con un sistema estéril por personal calificado del centro de salud donde Ud. es atendido, de tal manera de evitar cualquier riesgo. Esta muestra será utilizada para obtener derivados de la sangre y material genético (ADN) con el objetivo de estudiar los genes y moléculas relacionados con la respuesta a la quimioterapia en cáncer colorrectal. Adicionalmente, el proyecto contempla tomar parte del remanente de la biopsia del tumor extraído en la cirugía para obtener ADN (material genético) y así estudiar las mutaciones tumorales. Las muestras serán procesadas y almacenadas por el Biobanco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile de tal manera que el remanente de sus muestras y material genético que no sean usadas para este estudio, si Ud acepta, podrían ser utilizadas en el futuro en investigaciones científicas que cuenten con la debida autorización ética y que ayuden a comprender mejor esta enfermedad u otras patologías relacionadas.

Un biobanco colecta, procesa, almacena y distribuye muestras y datos para que sean utilizados en investigación científica con la finalidad de acelerar el descubrimiento de nuevas herramientas diagnósticas y tratamiento para diferentes patologías. Si sus datos o muestras fuesen de utilidad para un estudio distinto al descrito en este documento, antes de utilizarlos los investigadores deberán obtener una aprobación del Comité de Ética de la institución en que se realice dicho estudio.

Para oficializar su colaboración voluntaria en este estudio, usted deberá llenar una breve ficha clínica de la investigación que incluye datos de identificación personal y médica a la cual sólo el equipo investigador y el personal del Biobanco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile tendrán acceso. Estos datos serán almacenados para este estudio y también para investigaciones futuras.

Los estudios genéticos de este proyecto serán realizados (análisis de las muestras de ADN y almacenamiento transitorio) en el laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética (CQF) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, ubicado en Carlos Schachtebeck (ex Las Palmeras) 299 - Quinta Normal.



Carlos Schachtebeck (ex Las Palmeras) 299 - Quinta Normal - PO Box 70111 Santiago 7 - Chile,  
Teléfono: (56-9) 90158341

1 de 4

07 OCT 2022

Es importante que sepa que las futuras investigaciones realizadas no necesariamente tendrán beneficios para usted y que podría ser necesario re-contactarlo. No se pagará ni se dará otro incentivo por las muestras que sean entregadas para investigación. Además, es muy importante que sepa que, si no desea que se utilicen sus muestra y datos para futuras investigaciones, tiene la libertad de decir que no, sin afectar de manera alguna la atención de salud que habitualmente recibe en los establecimientos primarios y secundarios a los que accede. Es decir, no habrá ninguna sanción ni menoscabo en la atención médica que en la actualidad o a futuro necesite.

#### RIESGOS/BENEFICIOS

La única molestia eventual puede ser la aparición de un pequeño hematoma (moretón) en la zona de toma de muestra sanguínea lo cual es infrecuente y no representa un riesgo relevante.

No existirá un beneficio directo a su persona, sin embargo, los resultados obtenidos con su muestra a futuro podrían permitir en pacientes en tratamiento de quimioterapia utilizar esquemas terapéuticos más personalizados, con menos reacciones adversas y más efectivos.

#### COSTOS

Este estudio no tiene costo alguno para Ud. Todo análisis o examen propio del proyecto y que no son necesarias para el estudio o tratamiento habitual de su enfermedad serán financiados por el presente proyecto de investigación. El estudio no considera reembolso por concepto de movilización.

#### CONFIDENCIALIDAD

Se le asegura que tanto el investigador principal como los demás integrantes del grupo de investigación garantizarán la privacidad de la información que surja por su participación en el estudio. De la misma forma el Biobanco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile le garantiza la privacidad, seguridad e integridad de información asociada a sus muestras y datos que quedarán almacenados en el Biobanco para estudios futuros.

La muestra será almacenada mediante un código, el cual no revelará información personal y a la cual sólo tendrán acceso los investigadores del mencionado proyecto y el personal del Biobanco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile. Los resultados obtenidos en este estudio pueden ser dados a conocer a usted, solamente una vez que estos se encuentren disponibles y en la forma y formato que el comité de ética pertinente lo establezca.

Además, es necesario extraer datos clínicos relevantes desde su ficha clínica, para esto, su identidad será codificada igual que sus muestras sanguíneas. Sólo el equipo de investigación y el personal del Biobanco tendrán acceso a su ficha clínica.

Sus muestras serán almacenadas por un periodo de 5 años en el laboratorio CQF, bajo la responsabilidad del Dr. Luis Quiñones Sepúlveda y serán utilizadas exclusivamente para los fines de este estudio en caso que no acepte a donar el remanente para el Biobanco. En el caso que acepte que el remanente de sus muestras y sus datos sean almacenados en el Biobanco de Tejidos y Fluidos, el almacenamiento será de forma indefinida o hasta que se agoten, para el caso de la muestras.

**VOLUNTARIEDAD**

Su decisión de participar en el estudio es absolutamente voluntaria. Si usted decide no participar en el estudio o del almacenamiento de sus muestras y datos en el Biobanco, la atención de salud no se verá afectada en ningún caso.

Ud. tiene el derecho de negarse a participar en el estudio o en el Biobanco. También, puede solicitar la destrucción de sus muestra biológicas, sin expresar razón ni causa y sin que esto signifique perjuicio alguno para usted.

**DERECHOS DEL PARTICIPANTE**

Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con el Dr. Luis Quiñones Sepúlveda, investigador científico (F: 09-90158341, e-mail: [lquinone@med.uchile.cl](mailto:lquinone@med.uchile.cl)) y Dra. Bettina Müller investigador Clínico (F: 225757251, e-mail: [bettina.muller@incancer.cl](mailto:bettina.muller@incancer.cl)).

Si usted requiere más información sobre su participación como donante del Biobanco puede comunicarse con la Dra. Alicia Colombo, Directora Científica, (F: 229789570, e-mail: [acolombo@hcuch.cl](mailto:acolombo@hcuch.cl))

*Nota: Este consentimiento informado puede contener palabras que usted no comprenda. Por favor, consulte al médico responsable o a cualquiera de los colaboradores, cualquier palabra o información que usted no comprenda claramente, antes o durante el estudio*

**CEL-SSM.NORTE**  
Organismo Asesor de la Dirección  
Servicio de Salud  
Metropolitano Norte

Carlos Schachtebeck (ex Las Palmeras) 299 - Quinta Normal - PO Box 70111 Santiago 7 - Chile,  
Teléfono: (56-9) 90158341

67 OCT 2022

3 de 4



**HOJA DE CONSENTIMIENTO**

Fecha: ...../...../.....

Yo \_\_\_\_\_, RUT \_\_\_\_\_  
 entiendo que mi participación es completamente voluntaria, puedo elegir no donar datos y muestras, y revocar mi permiso para que estos sean empleados. Si retiro mi autorización, mis muestras serán destruidas. Como participante del estudio, tengo derecho a hacer preguntas sobre el tipo de investigación que se está realizando. Por lo tanto:

<b>Indique: SI o NO</b>	<b>Aspectos o ámbitos</b>
	Conozco y entiendo el OBJETIVO del estudio.
	Conozco y entiendo el OBJETIVO de un Biobanco
	Comprendo y acepto los PROCEDIMIENTOS a los cuales debo someterme.
	Conozco los posibles RIESGOS y BENEFICIOS asociados a mi participación en este estudio.
	Acepto los resguardos sobre la CONFIDENCIALIDAD de mis datos personales, resultados médicos, análisis clínicos de laboratorio.
	Estoy totalmente informado sobre la VOLUNTARIEDAD de mi participación en este estudio, y completamente consciente de la posibilidad de retirarme del estudio si yo así lo determino.
	He sido instruido sobre mi DERECHO a consultar cualquier duda referente al presente estudio y el DERECHO a retirarme del estudio si yo así lo determino cuando desee y el DERECHO de retirar cualquier muestra biológica.
	Estoy de acuerdo con el uso de los datos y muestras para la investigación "VARIACIONES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS COMO MODIFICADORES DE LA RESPUESTA CLÍNICA DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA EN BASE A 5-FLUOROURACILO EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON".
	Estoy de acuerdo con que el remanente de mis muestras sea almacenado en el Biobanco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile y que mis datos y muestras sean utilizadas en investigaciones futuras de esta patología o relacionadas.
	Autorizo a que ser contactado nuevamente por el Biobanco de tejidos y Fluidos frente a las situaciones que se consideren necesarias .

**Se me ha informado de que se me entregará una copia de este documento, así como de que mi participación no implica un gasto económico para mí.  
 He leído y comprendido la información entregada para mi consentimiento informado, y se me han explicado todas mis dudas.**

<b>RUT y Firma Voluntario</b>	<b>RUT Y Firma Investigador Responsable o Delegado</b>	<b>RUT y Firma Delegado del Director del Centro</b>

*\*Esta investigación fue evaluada y aprobada por el comité de ética en investigación en seres humanos CEISH de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, en caso de dudas sobre sus derechos favor consultar al Fono: +56 22-9789536 o via email: ccish.med@uchile.cl*



Carlos Schachtebeck (ex Las Palmeras) 299 - Quinta Normal - PO Box 70111 Santiago 7 - Chile,  
 Teléfono: (56-9) 90158341

4 de 4

67 OCT 2022

**Anexo 4:** Consentimiento informado para población general.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**PROYECTO: CONFIGURACIÓN DE UN BANCO DE COLECCIÓN DE ADN  
PARA ESTUDIOS FARMACOGENÓMICOS EN POBLACIÓN GENERAL  
CHILENA**

PATROCINANTE: Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética  
Nombre del Investigador principal: Luis Quiñones S. / Matías Martínez O.  
Institución: Facultad de medicina, Universidad de Chile  
Teléfonos: 29770741-29770744.

**Invitación a participar:** Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación "**Configuración de un banco de colección de ADN para estudios farmacogenómicos en población general chilena**", debido a la alta tasa de variabilidad de respuesta a los tratamientos farmacológico y la falta de conocimiento de los factores de relevancia clínica involucrados en esta respuesta.

**Objetivos:** Este proyecto tiene por objetivo generar una colección física de material genético, anónima para el análisis de variantes genéticas (polimorfismos) y no genéticas de factores asociados a la respuesta a medicamentos, en la población general chilena. Con ello se podrá contar con una base de datos y un sistema informático para estudios farmacológicos en Chile, lo que será relevante para mejorar la terapia en numerosas enfermedades.

**Procedimientos:** Si Ud. acepta participar será sometido, solamente una vez a:

- Extracción de una muestra de sangre de 10 mL aproximadamente, la cual será realizada con un sistema estéril y por personal calificado, de tal manera de evitar cualquier riesgo. Si usted presenta problemas con la extracción de sangre, podemos brindarle la posibilidad de que su donación sea a través de un sistema de extracción de mucosa oral.
- Llenado de una ficha clínica que incluye datos de identificación personal e historia médica. Tanto la información de la ficha, como los resultados obtenidos en este estudio son absolutamente confidenciales y pueden ser dados a conocer solamente a usted, una vez se encuentren disponibles.
- La muestra obtenida y toda documentación asociada a ella tendrá un plazo máximo de almacenamiento de 15 años, luego de lo cual será eliminado del biobanco, a menos que en dicha fecha usted vuelva a consentir su uso y/o la extracción de una nueva muestra.

**Riesgos:** La única molestia eventual que se prevé derivado de su participación la constituye la eventual aparición de hematoma en la zona de toma de muestra. El equipo de investigación tomará las medidas necesarias para minimizar la aparición de cualquier problema.

CEI-SSM.NORTE  
Organismo Asesor de la Dirección  
Servicio de Salud  
Metropolitano Norte

  
20 MAY 2016

Página 1 de 3 versión 3.0

Cualquier otro efecto que Ud. considera que puede derivarse de la toma de la muestra deberá comunicarlo a Dr. Luis A. Quiñones en el teléfono 29770741 o 90158341.

**Costos:** El procedimiento se realizará sin costo alguno para Ud. durante el desarrollo de este proyecto. El proyecto no contempla la toma de exámenes para alguna patología en particular.

**Beneficios** Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento y el mejor tratamiento de futuros pacientes, su participación en este estudio no contempla otros beneficios directos que el de aumentar la información con respecto a su posible respuesta a ciertos tratamientos con medicamentos.

**Compensación:** Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

**Confidencialidad:** Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima. Las muestras serán analizadas utilizando solo un código y el listado que relaciona nombres con códigos se mantendrá guardada con acceso solo al investigador principal.

**Usos potenciales de los resultados de la investigación:** los resultados de esta investigación podrán ser utilizados para en un futuro modificar las pautas terapéuticas de diversas enfermedades.

**Información adicional:** Ud. o su médico tratante para cualquier tratamiento farmacológico que a futuro pudiese tener, podrán ser informados si lo requieren, con objeto de disponer de nuevos conocimientos o cautelar potenciales complicaciones que puedan afectar sus tratamientos con medicamentos.

**Voluntariedad:** Se reitera que su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y puede solicitar de manera escrita que se retire su muestra y datos personales de la base de datos generada. Ello no significará ningún perjuicio a su persona.

**Derechos del participante:** Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con:

Investigador: Luis Quiñones S. Teléfono: 29770741 o 90158341, mail: [lquinone@med.uchile.cl](mailto:lquinone@med.uchile.cl)

**CEI-SSM.NORTE**  
Organismo Asesor de la Dirección  
Servicio de Salud  
Metropolitano Norte



Página 2 de 3 versión 3.0

20 MAY 2016

**Otros Derechos del participante**

En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Comité de Ética del Servicio Metropolitano de Salud Norte al Teléfono: 25758506, Email: [lorena.carrasco@redsalud.gov.cl](mailto:lorena.carrasco@redsalud.gov.cl), cuya oficina se encuentra ubicada al interior del Hospital San José, Comuna de Independencia.

**Conclusión:**

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto "**Configuración de un banco de colección de ADN para estudios farmacogenómicos en población general chilena**".

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

RUT \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Nombre del Investigador designado \_\_\_\_\_

RUT \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Nombre del Delegado del Director o Ministro de Fe \_\_\_\_\_

RUT \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**CEI-SSM.NORTE**  
Organismo Asesor de la Dirección  
Servicio de Salud  
Metropolitano Norte



**20 MAY 2016**



**Anexo 5:** Equilibrio Hardy-Weinberg en la población general (n=101) para las variantes genéticas *CYP3A4* rs2740574 y *CYP2D6* rs1065852; valor de referencia p-valor > 0,05.

Variantes genéticas	Frecuencia genotípica			Frecuencia alélica		p-valor
	A/A	G/A	G/G	A	G	
rs2740574	0,84	0,16	0,00	0,92	0,08	1,00
	C/C	C/T	T/T	C	T	
rs1065852	0,72	0,23	0,05	0,84	0,16	0,13

**Anexo 6:** Resultados de Causalidad de RAM según el Algoritmo de Naranjo para cada paciente.

Pacientes	RAM observada (Causalidad)	Fármaco opioide involucrado
Paciente 1	Vómito (Posible)	Morfina
Paciente 2	Náuseas (Probable) Vómito (Probable) Diarrea (Probable)	Tramadol
Paciente 3	Constipación (Definitiva) Fatiga (Definitiva) Astenia (Definitiva) Náuseas (Probable) Vómito (Probable) Disnea (Posible)	Tramadol, Codeína, Morfina, Buprenorfina
Paciente 4	Náuseas (Definitiva) Mareo (Definitiva) Somnolencia (Probable) Dolor de cabeza (Probable) Diarrea (Probable) Fatiga (Probable) Apetito reducido (Posible)	Tramadol
Paciente 5	Constipación (Definitiva) Taquicardia (Probable) Apetito reducido (Posible) Astenia (Dudosa) Disnea (Dudosa) Ansiedad (Dudosa) Retención urinaria (Dudosa) Genitorragia (Dudosa)	Tramadol, Codeína, Morfina
Paciente 6	Constipación (Probable) Diarrea (Probable) Disnea (Posible) Náuseas (Posible) Insomnio (Posible) Polipnea (Dudosa) Taquicardia (Dudosa) Apetito reducido (Dudosa)	Metadona, Morfina
Paciente 7	Náuseas (Probable) Vómito (Posible) Constipación (Posible)	Fentanilo
Paciente 8	Vómito (Definitiva)	Tramadol

Paciente 9	Náuseas (Definitivo) Diarrea (Probable) Dolor de cabeza (Probable) Disnea (Probable) Fatiga (Probable) Anorexia (Posible) Tos (Posible) Insomnio (Posible)	Tramadol, Buprenorfina
Paciente 10	Dolor abdominal (Probable)	Tramadol
Paciente 11	Constipación (Probable) Vómito (Probable) Dolor abdominal (Posible)	Tramadol, Fentanilo, Morfina
Paciente 12	Náuseas (Posible)	Tramadol, Morfina
Paciente 13	Náuseas (Probable)	Tramadol, Buprenorfina
Paciente 14	Vómito (Definitiva)	Tramadol

**Anexo 7:** Asociación entre los genotipos de *CYP3A4* (rs2740574) y la presencia de RAM por subgrupo en pacientes con cáncer colorrectal (n=14).

Presencia de RAM por subgrupo	Frecuencia genotípica <i>CYP3A4</i> (rs2740574)			p-valor	
	A/A	G/A	G/G		
MD90	Si	10	2	1	0,4444
	No	14	0	1	
ME05	Si	9	1	0	0,7758
	No	15	1	2	
MB22-24	Si	2	0	0	1
	No	22	2	2	
MG42-43	Si	4	0	0	1
	No	32	3	3	
MD11	Si	2	0	0	1
	No	22	2	2	

*Representación de 14 pacientes que presentaron RAM causada por la administración de fármacos opioides. MD90 incluye náuseas y vómitos, ME05 incluye constipación y diarrea, MB22-24 incluye ansiedad y fatiga, MG42-43 incluye somnolencia, apetito reducido y anorexia, MD11 incluye polipnea y disnea. RAM: reacciones adversas.*

**Anexo 8:** Asociación entre los genotipos de *CYP2D6* (rs1065852) y la presencia de RAM por subgrupo en pacientes con cáncer colorrectal (n=14).

Presencia de RAM por subgrupo		Frecuencia genotípica <i>CYP2D6</i> (rs1065852)			p-valor
		C/C	C/T	T/T	
MD90	Si	11	1	1	1
	No	13	1	1	
ME05	Si	9	1	2	0,7758
	No	15	1	0	
MB22-24	Si	1	1	0	0,2698
	No	23	1	2	
MG42-43	Si	2	2	0	<b>0,04034*</b>
	No	34	1	3	
MD11	Si	2	2	0	1
	No	22	2	2	

*Representación de 14 pacientes que presentaron RAM causada por la administración de fármacos opioides. MD90 incluye náuseas y vómitos, ME05 incluye constipación y diarrea, MB22-24 incluye ansiedad y fatiga, MG42-43 incluye somnolencia, apetito reducido y anorexia, MD11 incluye polipnea y disnea. RAM: reacciones adversas. \*diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ )*