

CARTA AL EDITOR

# Gen *TPMT* en la práctica clínica: transformando la investigación en aplicación clínica

Kelly Franco-Bustamante<sup>1</sup>, Julio A. Poterico<sup>2</sup>, Gioconda Manassero-Morales<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

<sup>2</sup> Facultad de Medicina Humana, Universidad de Piura, Lima, Perú

<sup>3</sup> Instituto de Medicina Genética, Lima, Perú

Sr. Editor,

Quisiera aprovechar este espacio para destacar la relevancia de la variación farmacogenética del gen que codifica la enzima tiopurina metiltransferasa (*TPMT*). Esta enzima se encarga de metabolizar los fármacos tiopurínicos, ampliamente utilizados en la práctica clínica, especialmente en el contexto del tratamiento de las leucemias, enfermedades autoinmunes y la prevención del rechazo de trasplantes. La actividad de la enzima *TPMT* varía entre individuos según su genotipo. Algunas personas presentan variantes genéticas que resultan en niveles bajos o nulos de actividad enzimática, otras en niveles intermedios y otras en niveles normales. Aquellas con niveles bajos de actividad enfrentan un mayor riesgo de experimentar reacciones adversas medicamentosas (RAMs) graves como la mielosupresión o la hepatotoxicidad (1).

El gen *TPMT* presenta una diversidad de polimorfismos genéticos que generan más de 40 variantes alélicas. Estas variantes deben ser registradas en diplotipos (combinación de dos haplotipos o alelos) para una predicción precisa del fenotipo del paciente (2–4) (figura 1).

El Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (Clinical Pharmacogenetics

**Citar como:**

Franco-Bustamante K, Poterico JA, Manassero-Morales G. Gen *TPMT* en la práctica clínica: transformando la investigación a la aplicación clínica. *Investig Innov Clin Quir Pediatr.* 2024;2(2):70-2. doi:10.59594/iicqp.2024.v2n2.105

**Autor correspondiente:**

Kelly Cinthia Franco Bustamante  
Dirección: Av. Ignacio Merino 1512, Departamento N° 208  
Teléfono: +51993337842  
Correo electrónico: kfranco@insnsb.gob.pe

**ORCID iDs**

Kelly Franco-Bustamante  
 <https://orcid.org/0000-0002-7480-4832>  
Julio A. Poterico  
 <https://orcid.org/0000-0001-7838-3505>  
Gioconda Manassero-Morales  
 <https://orcid.org/0000-0002-0466-8548>

**Recibido :** 04/06/2024

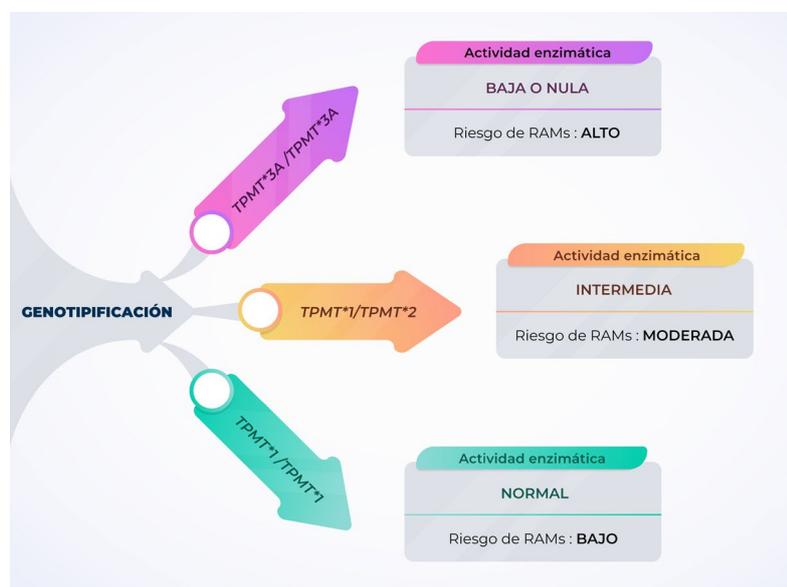
**Aprobado :** 20/07/2024

**Publicado :** 31/07/2024



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

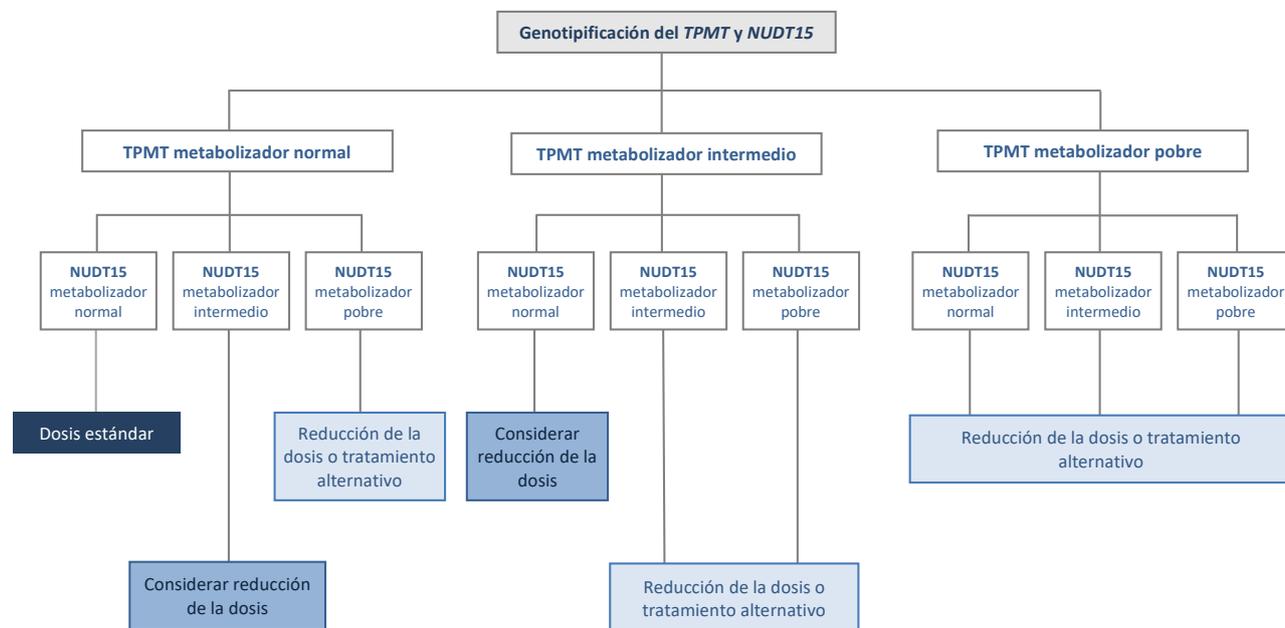
Copyright © 2024, Investigación e Innovación Clínica y Quirúrgica Pediátrica.



**Figura 1.** El genotipo del *TPMT* en cada individuo está asociado con el fenotipo (nivel de actividad enzimática) y el riesgo de desarrollar RAMs

Implementation Consortium-CPIC, por sus siglas en inglés,) es una organización que reúne a expertos en farmacogenética, farmacogenómica, farmacología clínica, genética y otras disciplinas relevantes. El objetivo principal del CPIC es mejorar la seguridad y la eficacia de los tratamientos farmacológicos al personalizar la medicina según la información genética

individual de cada paciente. El CPIC elabora directrices que se actualizan periódicamente a medida que surge nueva evidencia científica y tecnológica en el campo de la farmacogenómica. Por ejemplo, el CPIC recomienda ajustar las dosis de tiopurinas o considerar otras alternativas terapéuticas en pacientes con variantes genéticas que reducen la actividad de las enzimas *TPMT* o *NUDT15*, con el objetivo de prevenir posibles complicaciones asociadas. En contraste, aquellos individuos con actividad enzimática normal pueden recibir la dosis estándar de tratamiento farmacológico (figura 2) (4,5).



**Figura 2.** Algoritmo recomendado para la dosificación de fármacos tiopurínicos de acuerdo al fenotipo predictivo combinado, establecido en base al diplotipo de los genes *TPMT* y *NUDT15* (5)

En publicaciones científicas de América Latina, se han documentado los diplotipos del *TPMT* en pacientes con leucemias, observándose una variabilidad significativa en las frecuencias. Los posibles metabolizadores intermedios representan entre el 8,7 % y 27,2 %, de la población estudiada, mientras que los posibles metabolizadores pobres, hasta el 0.8 % (6–10).

En el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSN-SB), se realizó un análisis de los polimorfismos del gen *TPMT* en 112 pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda tipo B. Este estudio empleó técnicas de PCR alelo específico y PCR-RFLP utilizando muestras de sangre periférica. Los resultados preliminares indican que el 35.7 % de los pacientes presentaban fenotipos compatibles con una actividad enzimática intermedia, mientras que no se identificaron fenotipos compatibles con una actividad enzimática baja. Estos descubrimientos han motivado nuevas iniciativas de investigación en colaboración con la Sub-Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos-Hematología Clínica en el campo de la farmacogenética. Además, en nuestra institución, fue posible implementar la tipificación del gen *TPMT* en la rutina clínica en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

En conclusión, destacamos la importancia de realizar la genotipificación del *TPMT* antes de iniciar el tratamiento con fármacos tiopurínicos. Esta práctica nos permite tomar decisiones informadas sobre la dosificación de medicamentos y garantizar la seguridad del tratamiento mediante un monitoreo eficaz. Confiamos en que esta recomendación mejorará significativamente los resultados clínicos y la calidad de vida de nuestros pacientes.

**Contribución de los autores**

Todos los autores confirman su responsabilidad sobre la conceptualización y diseño, colección de datos, análisis, interpretación y preparación del manuscrito final.

**Financiamiento**

El presente estudio fue autofinanciado.

**Aspectos éticos**

No aplica.

**Conflictos de interés**

Los autores no tienen ningún conflicto de interés asociado con el material presentado en el manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Relling M, Gardner E, Sandborn W, Schmiegelow K, Pui CH, Yee S, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Thiopurine Methyltransferase Genotype and Thiopurine Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):387-91. doi: 10.1002/cpt.1304
2. Appell ML, Berg J, Duley J, Evans WE, Kennedy MA, Lennard L, et al. Nomenclature for alleles of the thiopurine methyltransferase gene. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(4):242-8. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835f1cc0
3. PharmGKB [Internet]. [citado el 21 de octubre de 2022]. Gene-specific Information Tables for TPMT. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/page/tpmtRefMaterials>
4. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-7. doi: 10.1038/clpt.2010.279
5. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1095-105. doi: 10.1002/cpt.1651
6. Taja-Chayeb L, Vidal-Millán S, Gutiérrez O, Ostrosky-Wegman P, Dueñas-González A, Candelaria M. Thiopurine S-methyltransferase gene (TMPT) polymorphisms in a Mexican population of healthy individuals and leukemic patients. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 2008;25(1):56-62. doi: 10.1007/s12032-007-9002-6
7. Moreno-Guerrero SS, Ramírez-Pacheco A, Dorantes-Acosta EM, Medina-Sanson A. Análisis de los polimorfismos génicos de Tiopurina S-Metiltransferasa (TPMT) en pacientes pediátricos mexicanos con cáncer. *Rev Invest Clin [Internet].* 2013 [citado el 21 de octubre de 2022];65(2): 156-64. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=43713>
8. Garrido C, Santizo VG, Müllers P, Soriano DR, Avila GB, Dean M, et al. Frequency of thiopurine S-methyltransferase mutant alleles in indigenous and admixed Guatemalan patients with acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol.* 2013;30(1):474. doi: 10.1007/s12032-013-0474-2
9. Farfan MJ, Salas C, Canales C, Silva F, Villarroel M, Kopp K, et al. Prevalence of TPMT and ITPA gene polymorphisms and effect on mercaptopurine dosage in Chilean children with acute lymphoblastic leukemia. *BMC Cancer.* 2014;14(1):299. doi: 10.1186/1471-2407-14-299
10. Jiménez-Morales S, Ramírez-Florencio M, Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Bekker-Mendez C, Torres-Escalante JL, et al. Analysis of thiopurine S-methyltransferase deficient alleles in acute lymphoblastic leukemia patients in Mexican patients. *Arch Med Res.* 2016;47(8):615-22. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.018