

Siponimod (BAF312): Características generales e implicancias clínicas de la dosificación farmacogenómica en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple secundaria progresiva

SUSAN CALFUNAO^{1,a}, MATÍAS CARRASCO^{1,b}, CAROLINA GUTIERREZ^{1,2,c},
LESLIE CERPA^{1,3,d}, NELSON VARELA^{1,3,e}, LUIS QUÍÑONES^{1,2,3,f}

Siponimod (BAF312): General Characteristics and Clinical Implications of Pharmacogenomic Dosage in the Treatment of Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis

*Siponimod is a selective immunosuppressive medication, developed as the first oral therapy for active secondary progressive multiple sclerosis. This medication acts by modulating the sphingosine 1 phosphate (S1P) receptor, as an antagonist of S1P1 and S1P5, thus preventing the egress of lymphocytes from lymph nodes and preventing inflammatory processes in the Central Nervous System that trigger demyelination. There is extensive scientific knowledge regarding the administration of the medication to patients, which will depend on their pharmacogenetic characteristics. Therefore, the FDA strongly recommends conducting a genotyping study of the enzyme that metabolizes siponimod, CYP2C9, whose genetic variants *2 and *3 classify patients as poor, extensive, or rapid metabolizers. Siponimod is completely contraindicated for patients who are homozygous for CYP2C9*3. Additionally, before prescribing it, an electrocardiogram, assessments of antibody status, ophthalmic evaluation, varicella vaccination status, and peripheral lymphocyte count should be conducted, as the medication's effect is dose-dependent. Therefore, a titration process is carried out starting from 0.25mg up to 2 mg. The pharmacotherapeutic protocol of siponimod is a reliable reflection of the utility of pharmacogenetics in personalized medicine.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 1375-1384)

Key words: Chronic Progressive; Multiple sclerosis; Multiple Sclerosis, sphingosine 1 phosphate; Pharmacogenetics.

RESUMEN

Siponimod es un medicamento inmunosupresor selectivo, desarrollado como la primera terapia oral para la esclerosis múltiple secundaria progresiva activa. Este medicamento actúa modulando el receptor de esfingosina 1 fosfato

¹Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética (CQF), Departamento de Oncología Básico-Clínica (DOBC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica, Facultad de ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías Clínicas Farmacogenómicas (RELIVAF). Santiago, Chile.

^aTecnólogo Médico, MSc(c).

^bLicenciado en Bioquímica, MSc(c).

^cQuímico Farmacéutico, PhD(c).

^dBioquímico. MSc, PhD(c).

^eTecnólogo Médico, PhD, MSc.

^fBioquímico, PhD.

Recibido el 11 de agosto de 2022, aceptado el 30 de octubre de 2023.

Correspondencia a:

Luis Quiñones

lquinone@uchile.cl

y/o Nelson Varela

nvarela@med.uchile.cl

(S1P), como antagonista de S1P1 y S1P5, evitando así la salida de linfocitos desde los nódulos linfáticos y previniendo procesos inflamatorios en el Sistema Nervioso Central que desencadenan una desmielinización. Existe amplio conocimiento científico respecto a que la administración del medicamento a pacientes va a depender de sus características farmacogenéticas, por lo que la FDA recomienda fuertemente realizar un estudio de genotipificación de la enzima que metaboliza siponimod, CYP2C9, cuyas variantes genéticas *2 y *3 clasifican a pacientes como metabolizadores pobres, extensivos o rápidos. Para pacientes homocigotos de CYP2C9*3 siponimod está totalmente contraindicado. Adicionalmente, antes de su prescripción se debe realizar un electrocardiograma, evaluaciones del estado de anticuerpos, oftálmica, estado de vacunación contra varicela y recuento de linfocitos periféricos, ya que el efecto del medicamento es dependiente de la dosis administrada, por lo que se realiza un proceso de titulación en dosis desde los 0,25mg hasta los 2 mg. El protocolo farmacoterapéutico de siponimod es reflejo fidedigno de la utilidad de la farmacogenética en la medicina personalizada..

Palabras clave: Esclerosis Múltiple; Esclerosis Múltiple Crónica Progresiva; Farmacogenética; Moduladores de los Receptores de fosfatos y esfingosina 1.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central (SNC) a través de un proceso inflamatorio produciendo, en efecto, lesiones desmielinizantes en el cerebro y médula espinal debido a la infiltración de células inflamatorias que reconocen la mielina como cuerpo extraño¹. La mayoría de los casos son identificados por resonancia magnética². Esta enfermedad se presenta mayormente en adultos jóvenes entre 20 y 40 años, siendo más de dos millones de personas afectadas en el mundo asociándose con un alto costo económico y social³. La prevalencia de EM en Chile es de 14 por cada 100.000 habitantes, siendo aproximadamente 2.400 casos en nuestro país⁴.

El desarrollo de esta enfermedad está influenciado por diferentes factores medioambientales y genéticos, convirtiéndola en una enfermedad multifactorial con un curso heterogéneo. Al comienzo, la mayoría de las y los pacientes tienen episodios de déficits neurológicos reversibles por días o semanas identificándose como síndrome clínico aislado cuando hay recuperación completa o parcial. Sin embargo, aproximadamente 85% de estas personas vuelve a tener síntomas en cualquier momento durante días o semanas, convirtiéndose en esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) donde no hay progreso de la

enfermedad. Si estos déficits neurológicos progresan gradualmente desde el inicio con síntomas como debilidad en extremidades, sensaciones de choques eléctricos, temblores, pérdida de la visión, fatiga, etc., se clasifica entonces como esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), en cambio, si progresan con el tiempo, se clasifica como esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)^{2,5}. De este modo, hasta el 80% de los pacientes con EMRR desarrollarán EMSP. En ellos, el fármaco siponimod (Mayzent®), recientemente desarrollado, ofrece una respuesta en pacientes con EMSP en fases tempranas de la progresión y en aquellos con EMSP activa⁶.

Siponimod es metabolizado principalmente por CYP2C9, enzima del tipo citocromo P450, altamente polimórfica de fase I del metabolismo de fármacos⁷ cuya actividad genera una respuesta variable a siponimod, que incluso puede ser letal⁸. Por esta razón, la comunidad científica y agencias regulatorias mundiales como la *Food and Drug Administration* (FDA), recomiendan, fuertemente, la realización de perfiles genéticos antes de su administración⁹.

De acuerdo con estos antecedentes, el objetivo de esta revisión es entregar la recopilación de los antecedentes generales del medicamento con foco en la relevancia del estudio farmacogenómico para un adecuado tratamiento farmacoterapéutico.

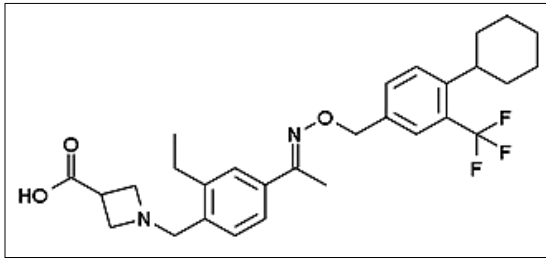


Figura 1. Estructura química de siponimod (C₂₉H₃₅F₃N₂O₃). (Nombre IUPAC: ácido 1-[[4-[E-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]-C-metilcarbo-nimidoil]-2-etilfenil]metil]azetidina-3-carboxílico).

SIPONIMOD: Aspectos generales

Siponimod (ácido 1-[[4-[E-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]-C-metilcarbo-nimidoil]-2-etilfenil]metil]azetidina-3-carboxílico) (Figura 1), es un derivado de la alcoxiamina, desarrollado y patentado por Novartis A.G (Mazzynt®), aprobado por la FDA en marzo del año 2019, aplicación n°209884, ingresado a Chile bajo el nombre de Kiendra el 23 de noviembre del año 2020, n° de registro F-25783/20, para la dosis de 2 mg y F-25782/20 para la dosis de 0,25 mg. Co-

responde a la primera terapia oral para el tratamiento de EMSP activa, en pacientes adultos que presentan características típicas de un proceso inflamatorio⁷. Éste es el segundo medicamento que actúa como modulador del receptor esfingosina 1-fosfato (S1P) tipo 1 y fue desarrollado usando al medicamento Fingolimod como referencia, mejorando su potencia moduladora y minimizando sus efectos secundarios al no ser selectivo para S1P3, además de optimizar la farmacocinética para una mejor administración diaria y rápida recuperación del recuento de linfocitos periféricos luego de su suspensión¹⁰.

Mecanismo de acción

Siponimod, antagoniza dos de los cinco receptores de esfingosina (S1P1 y S1P5) y de esta forma previene la salida de los linfocitos desde los ganglios linfáticos, lo que se traduce en la prevención del proceso inflamatorio^{11,12} (Figura 2).

Se conocen cinco subtipos de esfingosina 1P, que además actúan como mensajeros intracelulares reguladores del crecimiento celular, la proliferación y apoptosis, por lo que el receptor tiene cinco subunidades denominadas receptores

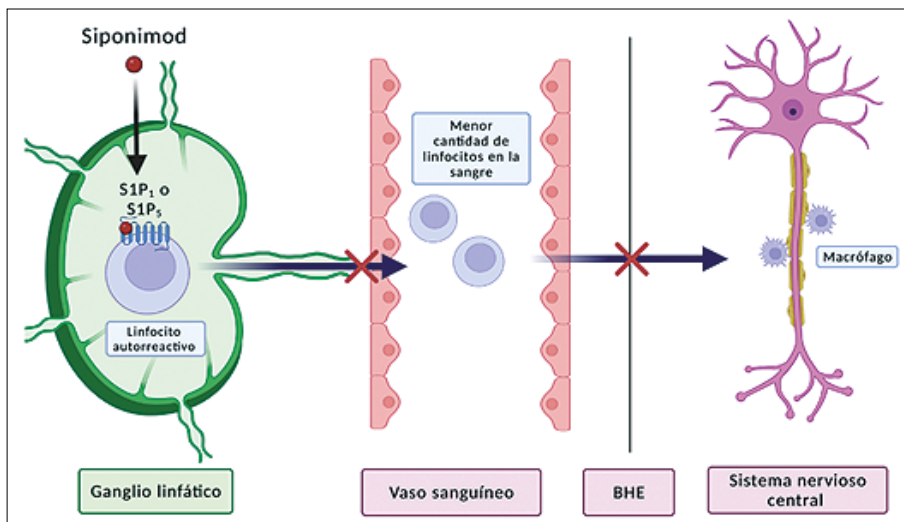


Figura 2. Mecanismo de acción de siponimod. El fármaco ejerce su efecto antagonista sobre los receptores S1P1 o S1P5 acoplados a la proteína G. La vía de señalización desencadena el bloqueo de la salida de los linfocitos autorreactivos desde los nodos linfáticos hacia el torrente sanguíneo. Esto a su vez disminuye su entrada en la barrera hematoencefálica (BHE), y, por ende, se observa una reducción en la infiltración de dichos linfocitos en el sistema nervioso central (SNC), disminuyendo de este modo la reacción inflamatoria y neurodegenerativa (Imagen realizada en Biorender). S1P1: receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; S1P5: receptor 5 de esfingosina-1-fosfato.

S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 y S1P5 con diferencias en la respuesta fisiológica luego de su activación y también en su expresión tisular¹³.

Por otra parte, la circulación de linfocitos T y B entre la sangre y los sistemas linfáticos, está controlada por las células endoteliales linfáticas que secretan S1P, que se une al receptor de S1P, activando el subtipo S1P1 expresado en la superficie celular de los linfocitos, provocando su salida desde el linfonodo e incluso superando las señales de retención mediadas por otros receptores cuando el proceso fisiológico lo requiere¹⁴.

A diferencia de la primera generación de moduladores de S1P, siponimod no requiere fosforilación y se une selectivamente a los receptores S1P1 y S1P5, modulando la salida de los linfocitos desde los ganglios linfáticos e induciendo una reducción de su circulación y su recuento clínico en sangre periférica, lo que se traduce en la reducción de la infiltración de linfocitos al SNC^{13,14}. Además, al atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica¹⁵ siponimod actúa modulando el receptor S1P1 en astrocitos y S1P5 en oligodendrocitos, que son fundamentales en la mielinización y reparación del SNC¹⁶, sugiriendo que siponimod proporciona una función neuroprotectora del SNC y promueve la remielinización^{17,18}.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de siponimod lo clasifican en el grupo farmacoterapéutico como inmunosupresor selectivo (código ATC: L04AA42). Estudios de fase III demuestran que presenta una absorción de media a lenta y una moderada distribución en dosis de 2 mg. El tiempo máximo (T_{max}) para alcanzar su concentración plasmática máxima (C_{máx}) es de 4 h, en un rango de 2 a 12 h; tiene una vida media de 22 a 38 h y una biodisponibilidad de aproximadamente 84%, absorbiéndose ampliamente después de su administración oral ($\geq 70\%$)^{8,19}. La distribución a los tejidos corporales es de aproximadamente 124 litros, con una fracción en el plasma del 68% y una unión a proteínas plasmáticas mayor al 99,9%. Es metabolizado en fase I aproximadamente en un 79,3% por la enzima citocromo P450 2C9 (CYP2C9) y en 18,5% por CYP3A4, posteriormente sufre sulfatación y glucuronidación⁸. La eliminación de siponimod es realizada principalmente vía excreción biliar/fecal, estimándose un

aclareamiento sistémico aparente (CL/F) de 3,11 L/h con una vida media aproximada de 30 h. Los estudios realizados en humanos demuestran que aproximadamente el 3,6% de una dosis administrada de 10 mg se elimina vía renal y 73% por las heces; la parte absorbida de la dosis oral se elimina principalmente como C-hidroxilaciones (M5, M6 y M7). Estos metabolitos hidroxilados experimentan sulfatación en una segunda fase (M4a, M4b y M4c) y glucuronidación (M3 y M12), escisión o hidrólisis en el enlace éter-oxima (M1 y M2) y en una vía menor una reducción adicional (M8) (Figura 3). Las concentraciones plasmáticas de siponimod en el estado estacionario se alcanzan después de aproximadamente 6 días de dosis diarias, utilizando una pauta de incremento de dosis²⁰.

Seguridad

El perfil de seguridad y tolerancia de siponimod se observó en el estudio EXPAND, que comparó el medicamento con placebo²¹, observando que los eventos adversos más frecuentes fueron: infecciones e infestaciones (49%), hipertensión (12%), signos y síntomas hepáticos (12%), edema periférico (5%), bradicardia al inicio del tratamiento (4%) y linfopenia (1%), entre otros¹⁹. De acuerdo con este perfil, se sugiere controlar la presión arterial durante todo el tratamiento, obtener exámenes de enzimas hepáticas y bilirrubina de referencia al iniciar tratamiento y monitorearlas para suspender el tratamiento si se confirma lesión hepática¹⁹. La linfopenia es dependiente de la dosis en 20 a 30% de los valores basales de linfocitos periféricos debido al secuestro reversible de los linfocitos en los tejidos linfoides, por lo que el uso del fármaco puede aumentar el riesgo de infecciones. Por su parte, la bradicardia se asocia al inicio de tratamiento (1 a 4 h) por lo que para minimizar efecto se debe titular gradualmente la dosis. Así mismo, el edema macular, se presenta normalmente en los primeros 4 meses de tratamiento, por lo que los pacientes pueden presentar visión borrosa, disminución de la agudeza visual o ser asintomáticos, con mayor riesgo para aquellos con antecedentes de diabetes mellitus o uveítis, debido a ello se deben realizar exámenes oftalmológicos (fondo de ojo y la mácula) al inicio y si la visión cambia, se justifican exámenes periódicos de seguimiento. También se

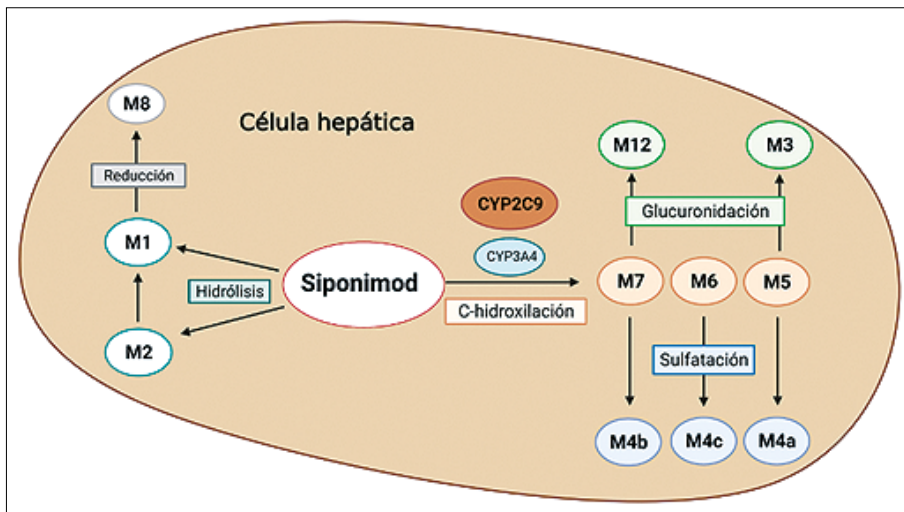


Figura 3. Biotransformación de siponimod. Donde "MX" representa cada metabolito con su respectivo número. Siponimod es metabolizado mayoritariamente en reacciones de fase I por la enzima CYP2C9 y en una menor proporción por CYP3A4 obteniéndose por C-hidroxilación los metabolitos M7, M6 y M5. Estos metabolitos hidroxilados sufren reacciones de fase II que incluyen: sulfatación, generando los isómeros posicionales M4a, M4b y M4c y glucuronidación, formando M12 y M3. Por su parte, la hidrólisis del enlace éter-oxima del fármaco produce los metabolitos M2 y M1, donde la reducción de este último forma M8 (Imagen realizada en Biorender). CYP2C9: citocromo P450, familia 2, subfamilia C, isoenzima 9. CYP3A4: citocromo P450, familia 3, subfamilia A, isoenzima 4. S1PR: receptor de esfingosina-1-fosfato.

ha descrito reactivación del virus varicela zóster (VZV), por lo que se debe realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV antes de iniciar tratamiento. En pacientes con anticuerpos negativos se recomienda la vacunación e iniciar el tratamiento con siponimod 4 semanas después para permitir el efecto completo de la vacunación^{20,21}.

Consideraciones para su prescripción

Debido a su mecanismo de acción y el potencial riesgo de infecciones, antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar un hemograma completo para evaluar recuento sanguíneo de linfocitos dentro de los últimos 6 meses y durante el tratamiento¹³. En caso de detectar, durante el tratamiento, un recuento absoluto menor a $0,2 \times 10^9 / L$ se debe reducir la dosis diaria a 1mg y en caso de pacientes que ya tengan una dosis de 1 mg, se debe suspender el tratamiento hasta que alcance un recuento de $0,6 \times 10^9 / L$ y luego reconsiderar el reinicio del tratamiento²⁰. En pacientes que tengan infecciones activas y graves, el tratamiento se debe posponer debido a que siponimod genera una reducción del recuento de linfocitos en sangre dependiente de la dosis, esto

ocurre a las 6 h desde la administración del fármaco y puede durar hasta 3 o 4 semanas, siendo reversible una vez suspendido el medicamento, por esta razón las y los pacientes deben notificar inmediatamente síntomas de infección. En poblaciones de alto riesgo o en países con elevada carga de tuberculosis, se debe realizar además una prueba de detección de infecciones latentes (como hepatitis y tuberculosis) antes de iniciar tratamiento; en caso de dar positivo, se debe consultar a especialistas en enfermedades infecciosas sobre opciones de tratamiento antes de iniciar terapia²⁰.

La administración de siponimod es vía oral, de preferencia en las mañanas, en caso de olvidar una dosis de titulación durante más de 24 h, se debe reiniciar tratamiento desde día 1 y en caso de olvidar 4 o más dosis diarias consecutivas, se debe reiniciar tratamiento con el día 1 del régimen de titulación²⁰.

Se debe considerar el uso con precaución en pacientes mayores de 65 años y menores de 18 años, debido a los insuficientes estudios en las poblaciones de estos rangos etarios. Para el caso de pacientes con insuficiencia renal, el medicamento no tiene contraindicaciones, sin embargo, para insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase

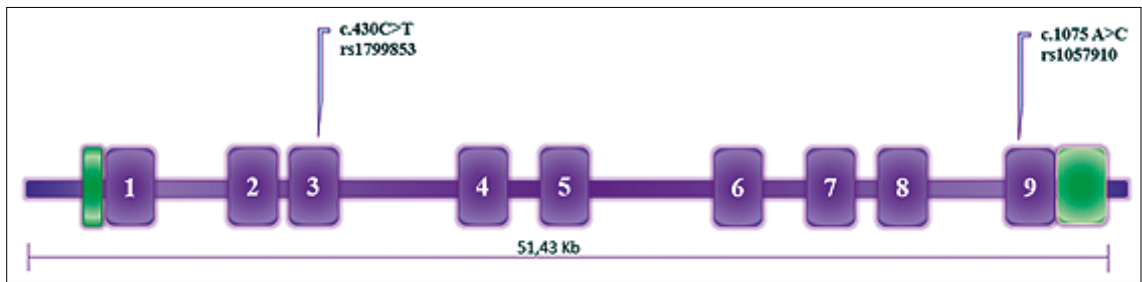


Figura 4. Estructura del gen *CYP2C9* (10q23.33) y localización de los polimorfismos asociados a siponimod. Se identifican 9 exones (cajas burdeas numeradas del 1 al 9) en la estructura génica de 51,43 kilobases (Kb), donde se destacan los sitios polimórficos *2 (rs1799853) cambio de base nitrogenada C>T y *3 (rs1057910) cambio de base nitrogenada A>C. Las cajas verdes corresponden a las regiones regulatorias no traducidas (UTR). *CYP2C9*: citocromo P450, familia 2, subfamilia C, isoenzima 9; C: Citosina; T: Timina; A: Adenina; UTR: Untranslated region.

C), no debe ser usado ya que estudios de fase III mostraron valores elevados de transaminasas en pacientes tratados con dosis de 2 mg²⁰.

Aspectos Farmacogenéticos: *CYP2C9*

El gen *CYP2C9* posee más de 50 polimorfismos genéticos conocidos en el *locus* génico (10q23.33) y se expresa principalmente en el hígado²². Este gen posee 9 exones y 8 intrones, generando al menos 5 transcritos distintos, de los cuales solo dos isoformas son funcionales con el mismo fenotipo²³. Se conocen 40 variantes genéticas del tipo SNP (del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*), de los cuales existen algunas presentan demostrada relevancia clínica²⁴ (Figura 4). La presencia de estos polimorfismos afecta directamente el metabolismo y la bioactivación de varios fármacos, tales como warfarina, fenitoína y varios AINEs. En efecto, esta variación en la expresión polimórfica va a afectar la contribución parcial de las dos vías metabólicas oxidativas para la eliminación global de siponimod²⁵. Sin embargo, hasta el momento se conoce sólo dos polimorfismos genéticos tipo SNPs en los que se ha demostrado relación entre su actividad enzimática y la relevancia clínica del fármaco, *CYP2C9**2 y *CYP2C9**26.

El polimorfismo *CYP2C9**2 (rs1799853) corresponde al SNP c.430C>T en el exón 3, que genera un cambio de aminoácido arginina a cisteína en la posición 144 (144Arg>Cys), lo que, según los datos existentes, no afecta la afinidad de esta enzima por su sustrato, pero sí la velocidad máxima enzimática ($V_{m\acute{a}x}$), de modo que

los individuos homocigotos tienen un clearance bastante más bajo. Por su parte el polimorfismo *CYP2C9**3 (rs1057910) corresponde al SNP c.1075A>C en el exón 9, generando un cambio de aminoácido de isoleucina a leucina en la posición 350 (350Ile>Leu), lo que reduce significativamente los sustratos de *CYP2C9* como consecuencia de una disminución de la afinidad enzimática y de la velocidad máxima ($V_{m\acute{a}x}$). Los homocigotos para *CYP2C9**3 (Leu/Leu) presentan menor actividad metabólica para los sustratos de *CYP2C9*. En el caso de sujetos heterocigotos *CYP2C9**3 se observa un clearance más bajo y una vida media más larga, produciendo concentraciones plasmáticas considerablemente elevadas²².

Las recomendaciones de CPIC (*Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium*), clasifican los fenotipos de *CYP2C9* en tres categorías: metabolizadores pobres, intermedios y extensivos, de los cuales actualmente se conoce su frecuencia en población caucásica^{8,27} (Tabla 1). En otras poblaciones y en Chile se ha podido establecer las frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes *2 y *3 (Tabla 2) pero no hay evidencia suficiente acerca de los fenotipos metabolizadores^{23,28}. En pacientes homocigotos para el alelo *CYP2C9**3 siponimod está contraindicado ya que se asocia a altas concentraciones plasmáticas. Este genotipo está presente entre el 0,3 y 0,4% de la población caucásica y es menos frecuente en las otras poblaciones²⁵.

La relevancia de su metabolización también ha sido estudiada en conjunto con fármacos inhibidores moderados o inductores de *CYP2C9*/*CYP3A4*. Un estudio desarrollado en 98 volun-

Tabla 1. Frecuencia de genotipos en la población caucásica.

Fenotipo	Genotipo/haplotipo ²²	Frecuencia en población caucásica ⁸
Metabolizadores extensivos	<i>CYP2C9</i> *1*1	65%
	<i>CYP2C9</i> *1*2	24%
Metabolizadores intermedios	<i>CYP2C9</i> *1*3	12%
	<i>CYP2C9</i> *2*2	2%
Metabolizadores pobres	<i>CYP2C9</i> *2*3	1,7%
	<i>CYP2C9</i> *3*3	0,4%

CYP2C9: citocromo P450, familia 2, subfamilia C, isoenzima 9. Alelo *1 corresponde al alelo ancestral (wild type), *2 corresponde a la presencia del alelo variante del SNP rs1799853 y el *3 corresponde a la presencia del alelo variante del SNP rs1057910.

Tabla 2. Frecuencia de genotipos *CYP2C9* en Chile²⁸ y el mundo²³

Genotipo	Chile	África	América	Asia del este	Asia del sur	Europa
<i>CYP2C9</i> *1*2	0,102	0,017	0,187	0,002	0,065	0,205
<i>CYP2C9</i> *2*2	0,008	0,000	0,006	0,000	0,002	0,022
<i>CYP2C9</i> *1*3	0,072	0,005	0,075	0,063	0,207	0,141
<i>CYP2C9</i> *3*3	0,000	0,000	0,000	0,002	0,009	0,002

CYP2C9: citocromo P450, familia 2, subfamilia C, isoenzima 9. Alelo *1 corresponde al alelo ancestral (wild type), *2 corresponde a la presencia del alelo variante del SNP rs1799853 y *3 corresponde a la presencia del alelo variante del SNP rs1057910. (Ensembl, https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary).

tarios sanos a los que se les coadministró flucanazol y siponimod, demostró que la actividad enzimática reducida de *CYP2C9* no afecta la fase de absorción de siponimod, pero sí prolonga su eliminación, ya que se prevé un aumento del doble del área bajo la curva (ABC) en los distintos genotipos, excepto en los pacientes *CYP2C9**2*2 en los que se espera un aumento en el ABC de siponimod casi 3 veces en presencia de inhibidores moderados de *CYP2C9* y *CYP3A4*, por lo que no se recomienda el uso de este fármaco en conjunto con inhibidores de su metabolización²⁹. Para el caso de inductores de las enzimas *CYP2C9*/*CYP3A4*, se pueden combinar estos medicamentos, por ejemplo, carbamazepina, con siponimod, pero en estos casos se debe esperar una reducción en la exposición del fármaco de hasta 76%, dependiendo si los inductores son potentes o moderados^{25,30}.

La farmacogenética de siponimod influye directamente en el metabolismo del medicamento y es diferente según el polimorfismo de la enzima afectada. Al respecto *CYP2C9* genera seis fenotipos distintos que se relacionan la dosis del

fármaco y por esta razón es necesario realizar el genotipado antes del inicio del tratamiento para determinar el estado metabolizador de *CYP2C9*³⁰.

De acuerdo con los lineamientos de la FDA el régimen de titulación de dosis de siponimod se establece según genotipo *CYP2C9* indicado en la Tabla 3, en pacientes con genotipos *CYP2C9**2*3 la exposición adicional de 0,25 mg en el quinto día no compromete la seguridad del paciente. Para pacientes con genotipo *CYP2C9**3*3, la administración de siponimod está absolutamente contraindicada debido a los altos niveles plasmáticos que conducen a sobredosis no tratable actualmente²⁰.

Discusión

A pesar de las altas expectativas que han brindado la farmacogenética y la farmacogenómica, el uso en la práctica clínica ha sido lento, con algunas excepciones notables como por ejemplo la identificación del genotipo *HLA-B*57:01* antes de administrar la terapia anti-retroviral abacavir,

variante que aumenta significativamente la hipersensibilidad al medicamento³¹. En general, las limitaciones al respecto se encuentran en la falta de difusión de este conocimiento, lineamientos clínicos claros y ausencia del involucramiento de instituciones reguladoras para facilitar el uso de las pruebas farmacogenéticas³².

De manera satisfactoria, nuestro país presenta iniciativas relevantes que acercan esta disciplina al uso clínico, como pruebas farmacogenéticas de uso en psiquiatría^{33,34} e investigaciones con modelos farmacogenómicos para uso en oncología y cardiología^{35,36,37}. Del mismo modo la Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías Clínicas Farmacogenómicas (RELIVAF-CYTED) constituida por 16 países y liderada por Chile (https://www.cytcd.org/conteudo.php?idm=248&id_rede=138) junto a la sociedad Latinoamericana de Farmacogenómica y Medicina Personalizada (SOLFAGEM) e encuentran activamente impulsando pruebas farmacogenómicas de aplicación clínica en Latinoamérica.

La aplicación de herramientas farmacogenómicas en la dosificación de siponimod, para disminuir el riesgo de incidencia de eventos adversos, realizada por primera vez en Latinoamérica también en nuestro país desde el año 2021, se suma a los esfuerzos colectivos para usar esta herramienta de medicina personalizada.

Los estudios e indicaciones internacionales dan cuenta de la vital importancia de realizar el estudio farmacogenético de *CYP2C9*, previo a la administración de la dosis de siponimod, sobre todo considerando la falta de información respecto de los haplotipos y fenotipos metabolizadores de la enzima en nuestra región. Por tanto, de manera relevante y debido a alerta sanitaria internacional, antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un estudio farmacogenético para dirigir su uso, ya sea para ajuste de dosis o para establecer la contraindicación del medicamento (genotipo *CYP2C9* *3/*3). El tratamiento debe comenzar con un aumento progresivo del esquema de dosificación durante 5 días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recomendada en el día 6, de acuerdo con los esquemas individualizados según perfil metabolizador de *CYP2C9*, como imperativo para el uso de siponimod en pacientes con EMSP²⁰. Se debe considerar, sin embargo, que el requisito de este estudio

farmacogenético puede ser una complicación para el uso de siponimod en centros donde la farmacogenómica no es una práctica clínica habitual²⁰. Adicionalmente, es relevante analizar la administración conjunta con medicamentos que inhibidores o inductores de las enzimas *CYP2C9* y *CYP3A4* ya que pueden prolongar la eliminación del fármaco o reducir la exposición respectivamente.

Conclusiones

Este fármaco y los lineamientos internacionales dan cuenta de la relevancia de la aplicación de la farmacogenética como herramienta de medicina personalizada, de modo de cautelar la seguridad y eficacia de tratamientos farmacológicos de estrecho margen de seguridad, particularmente en tratamientos de alto costo.

La integración de la farmacogenómica en la práctica clínica, sin embargo, necesita la formación de los profesionales sanitarios y capacitación de los ciudadanos, pero además se necesitarán garantías y directrices legales y reglamentarias. Proponemos que el enfoque que ofrece la farmacogenómica, como en el caso de siponimod, se incorpore a los planes de toma de decisiones en América Latina.

Referencias

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4 (1): 43.
2. Sinnecker T, Dörr J, Pfueller C, Harms L, Ruprecht K, Jarius S, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79 (7): 708-14.
3. Chen A, Chonghasawat A., Leadholm K. Multiple sclerosis: frequency, cost, and economic burden in the United States. *J Clin Neurosci*. 2017; 45: 180-6.
4. MINSAL. Protocolo Esclerosis Múltiple recurrente remitente y esclerosis múltiple primaria progresiva ley 20.850. Ministerio de Salud, Santiago de Chile, 2019. Disponible en: <https://www.supersalud.gob.cl/documentacion/666/w3-channel.html> [Consultado el 30 de agosto de 2021].
5. Krieger S, Cook K, De Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis: a dynamic

- visualization of disease course. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3 (5): e279.
6. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014; 83 (11): 1022-4.
 7. Dumitrescu L, Constantinescu C, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20 (2): 143-50.
 8. Glaenzel U, Jin Y, Nufer R, Li W, Schroer K, Adam-Stitah S, et al. Metabolism and Disposition of Siponimod, a Novel Selective S1P1/S1P5 Agonist, in Healthy Volunteers and In Vitro Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in Its Oxidative Metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2018; 46 (7): 1001-13.
 9. Mayzent: Highlights of prescribing information. Novartis Pharmaceuticals 2019. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209884s000lbl.pdf [Consultado el 30 de octubre de 2021].
 10. Pan S, Gray N, Gao W, Mi Y, Fan Y, Wang X, et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013; 4 (3): 333-7.
 11. Scott L. Siponimod: A Review in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2020; 34 (11):1191-1200.
 12. Hla T, Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate (S1P): Physiology and the effects of S1P receptor modulation. *Neurology*. 2011; 76 (8 Suppl 3): S3-8.
 13. Roy R, Alotaibi A, Freedman M. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2021; 35 (4): 385-402.
 14. Matloubian M, Lo C, Cinamon G, Lesneski M, Xu Y, Brinkmann V, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004; 427 (6972): 355-60.
 15. Gentile A, Musella A, Bullitta S, Fresegna D, De Vito F, Fantozzi R, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016; 13 (1): 207.
 16. Colombo E, Bassani C, De Angelis A, Ruffini F, Ottoboni L, Comi G, et al. Siponimod (BAF312) Activates Nrf2 While Hampering NFκB in Human Astrocytes, and Protects From Astrocyte-Induced Neurodegeneration. *Front Immunology* 2020; 11: 635.
 17. Behrangi N, Felix F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: antiinflammatory and neuroprotective mode of action. *Cells* 2019; 8 (1): 24.
 18. O'Sullivan C, Schubart A, Mir A, Dev K. The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation* 2016; 13:31.
 19. Kappos L, Bar-Or A, Cree B, Fox R, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391 (10127): 1263-73.
 20. Ficha técnica o resumen de las características del producto Mayzent. Novartis Farmacéutica S.A. Disponible en: Mayzent, INN-siponimod (aemps.es) [Consultado el 16 de septiembre de 2021].
 21. Benedict R, Tomic D, Cree B, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, et al. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology* 2021; 96 (3): e376-e386.
 22. PharmGKB [Internet]. CYP2C9 drug label annotations. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166169913> [Consultado el 30 de octubre de 2021].
 23. Ensembl [Internet]. EMBL-EBI. Disponible en: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary [Consultado el 20 de junio de 2022].
 24. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke V. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102 (4): 688-700.
 25. Huth F, Gardin A, Umehara K, He H. Prediction of the impact of cytochrome P450 2C9 genotypes on the drug-drug interaction potential of siponimod with physiologically-based pharmacokinetic modeling: a comprehensive approach for drug label recommendations. *Clin Pharmacol Therap*. 2019; 106 (5): 1113-24.
 26. Sim S, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics*. 2010; 4 (4): 278-81.
 27. Sangkuhl K, Claudio-Campos K, Cavallari L, Agundez J, Whirl-Carrillo M, Duconge J, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 110(3): 662-76.
 28. Roco A, Quiñones L, Agúndez J, García-Martín E, Squicciarini V, Miranda C, et al. Frequencies of 23 functionally significant variant alleles related with metabolism of antineoplastic drugs in the Chilean population: comparison with caucasian and asian populations. *Frontiers in Genetics*. 2012; 3:229.
 29. Gardin A, Ufer M., Legangneux E., Rossato G., Jin Y., Su Z, et al. Effect of Fluconazole Coadministration and CYP2C9 Genetic Polymorphism on siponimod Pharmacokinetics in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58 (3): 349-61.
 30. Gardin A, Gray C, Neelakantham S, Huth F, M Davin-

- son A, Dumitras S, et al. siponimod pharmacokinetics, safety, and tolerability in combination with rifampin, a CYP2C9/3A4 inducer, in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 74, 1593-604.
31. Crews K, Hicks J, Pui C, Relling M, Evans W. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92 (4): 467-75.
 32. Salas-Hernández A, Galleguillos M, Carrasco M, López-Cortés A, Redal MA, Fonseca-Mendoza D. et al. An updated examination of the perception of barriers for pharmacogenomics implementation and the usefulness of drug/gene pairs in Latin America and the Caribbean. *Front Pharmacol.* 2023 May 11;14:1175737.
 33. Moreno M, Wielandt A, Encina G, Ortiz L. Farmacogenética en psiquiatría: estudio de variantes alélicas del CYP450 en pacientes chilenos con patología psiquiátrica. *Rev Med Clin. Condes.* 2022; 33 (1): 58-67.
 34. Ortiz L, Moreno M, Quiñones L. Farmacogenómica en la práctica psiquiátrica: iniciativas en Latinoamérica. En: Quiñones L, Redal M, Farmacogenómica y Medicina Personalizada en Latinoamérica. Madrid, España: Editorial Académica Española; 2020. p. 181-95.
 35. Miranda C, Galleguillos M, Torres R, Tardón K, Cáceres DD, Lee K, et al. Preliminary Pharmacogenomic-Based Predictive Models of Tamoxifen Response in Hormone-dependent Chilean Breast Cancer Patients. *Front Pharmacol.* 2021; 12:661443.
 36. Martínez MF, Alveal E, Soto TG, Bustamante EI, Ávila F, Bangdiwala SI, et al. Pharmacogenetics-Based Preliminary Algorithm to Predict the Incidence of Infection in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy for Hematological Malignancies: A Discovery Cohort. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 10; 12:602676.
 37. Roco A, Nieto E, Suárez M, Rojo M, Bertoglia MP, Verón G, et al. A Pharmacogenetically Guided Acenocoumarol Dosing Algorithm for Chilean Patients: A Discovery Cohort Study. *Front Pharmacol.* 2020; 11:325.