



Informes Anticipando
FARMACOGENÓMICA:
EL CAMINO HACIA
LA PERSONALIZACIÓN
DEL TRATAMIENTO





Informe Anticipando coordinado por:

Adrián Llerena

Catedrático de Farmacología en la Universidad de Extremadura. Director del Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE). Presidente Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF).



Expertos colaboradores:

Enrique Baca-García

Jefe del Departamento de Psiquiatría del Hospital Fundación Jiménez Díaz. Director de la Unidad Docente Multiprofesional Psiquiatría y Salud Mental. Profesor de psiquiatría en la Universidad Autónoma de Madrid.

Enriqueta Felip

Jefe de Sección del Servicio de Oncología del Hospital Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona.

Encarnación Guillén

Presidenta de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH). Jefa de Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Investigadora Principal del grupo de Genética Clínica y Enfermedades Raras del IMIB-Arrixaca y del grupo clínico vinculado CIBERER-ISCIII. Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

María Isidoro

Jefe de Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Unidad de Referencia Regional de Enfermedades Raras DiERCyL. Centro de Referencia Nacional de Cardiopatías Familiares CSUR.



Comité Asesor del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro:

Joaquín Arenas

Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (+12).

Ángel Carracedo

Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud). Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz. Director Científico del CIBERER.

Fernando Martín-Sánchez

Profesor de Investigación en Salud Digital. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.

Nº de depósito legal: M-22296-2021

ISBN edición online: 978-84-09-33466-7

© 2021 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

www.institutoroche.es

Con la colaboración de Ascendo Consulting Sanidad&Farma.

Contenidos

PRESENTACIÓN	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN	9
Farmacogenética y Farmacogenómica	9
Variabilidad en la respuesta a fármacos	9
Farmacocinética y farmacodinámica	10
Papel de las variantes genéticas en los fenotipos de respuesta a fármacos.....	11
Respuesta variable a fármacos.....	12
Técnicas y tecnologías de estudio farmacogenómico	14
APLICACIONES DE LA FARMACOGENÓMICA	15
Desarrollo de fármacos y diseño de ensayos clínicos	15
Desarrollo de fármacos	15
Diseño de ensayos clínicos.....	15
Aplicación clínica: tratamientos más personalizados, seguros y eficaces	16
Oncología.....	17
Enfermedades infecciosas.....	18
Salud mental.....	19
Enfermedades cardiovasculares.....	19
Enfermedades inmunes.....	20
Enfermedades metabólicas	20
Iniciativas en farmacogenómica	20
La farmacogenómica en la medicina del futuro	22
RETOS	25
Retos regulatorios	25
Retos analíticos	25
Retos asociados a la traslación a la clínica	26
Retos asociados a la implementación a través de la salud digital	27
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	31





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias de la Medicina del Futuro impulsado por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común de los avances, en áreas de conocimiento incipiente relacionadas con la Medicina Personalizada de Precisión y que formarán parte de la Medicina del Futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el **Dr. Ángel Carracedo**, el **Dr. Joaquín Arenas**, el **Dr. Pablo Lapunzina** y el **Dr. Fernando Martín-Sánchez**. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre la Farmacogenética y la Farmacogenómica, está coordinado por el **Dr. Adrián Llerena** y en su elaboración han participado como expertos el **Dr. Enrique Baca-García**, la **Dra. Enriqueta Felip**, la **Dra. Encarnación Guillén** y la **Dra. María Isidoro**.

El **Dr. Adrián Llerena** es Catedrático de la Universidad de Extremadura, médico Especialista en Farmacología Clínica con plaza vinculada al Hospital Universitario de Badajoz y director del Centro de Investigación Clínica del Servicio Extremeño de Salud. Es Doctor en Medicina y ha desarrollado su currículum a lo largo de treinta y cinco años en el mundo de la Medicina, especialmente en las ramas de la Farmacología, Farmacogenética y de la Psicofarmacología, iniciada en el Instituto Karolinska (Estocolmo), donde llevó a cabo su formación profesional inicial y postdoctoral; fue visitante científico y profesor invitado en el mismo Karolinska (1989 a 1995) en diferentes periodos. Su formación internacional se fue ampliando como Profesor y científico invitado diversas Universidades, Tartu (Estonia), Debrecen (Hungría), UCLA Los Ángeles, Hospital Monte Sinaí de Nueva York, Chapel Hill en North Carolina y Universidad de Miami (EE.UU.), Beira Interior

(Portugal), Belo Horizonte (Brasil), Postgraduate Medical University of Camberra (Australia), y OMS (Suiza), entre otras. Presidente de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica, Miembro del Comité de Farmacogenómica de la Asociación Mundial de Farmacología IUPHAR; Cofundador y Miembro del Board de la Sociedad Europea de Farmacogenómica y Terapéutica, ESPT. Desde 2010, reelegido en 2014 y 2018, es miembro de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, Amsterdam), uno de los científicos europeos del Pharmacogenomics Working Party. Coordinador y fundador de la Red Iberoamericana de Farmacogenética y Farmacogenómica RIBEF, e Investigador del CIBERSAM. Es, además, director del Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE).

El **Dr. Enrique Baca-García**, es jefe del Departamento de Psiquiatría del Hospital Fundación Jiménez Díaz, director de la Unidad Docente Multiprofesional Psiquiatría y Salud Mental y profesor de psiquiatría en la Universidad Autónoma de Madrid. Entre los temas en los que se ha centrado durante su carrera investigadora destacan el comportamiento suicida, la genética de los trastornos mentales y el uso del aprendizaje automático para la monitorización y la investigación de los trastornos mentales. Es internacionalmente conocido por sus estudios sobre marcadores biológicos de intentos de suicidio, como las hormonas sexuales femeninas, lípidos y factores genéticos. Además, ha introducido la minería de datos en el estudio de la conducta suicida, aplicando estas técnicas novedosas a la predicción de la conducta suicida, incluyendo algoritmos para mejorar las decisiones clínicas y predecir la evolución de los trastornos psiquiátricos.

La **Dra. Enriqueta Felip** es licenciada en Medicina y doctorada en oncología médica por la Universidad Autónoma de Barcelona y Catedrática de Medicina en la Universitat de Vic. Es jefa de la Unidad de Cáncer Torácico y

de Cabeza y Cuello del Servicio de Oncología del Hospital Vall d'Hebron, donde está a cargo del tratamiento de las neoplasias malignas torácicas y es responsable de los ensayos de cáncer de tórax. Es presidenta de la Comisión de Oncología del Hospital Universitario Vall d'Hebron y es miembro del Comité Científico Asesor del Hospital Parc Taulí de Sabadell. Sus líneas de investigación actuales incluyen la optimización de la quimioterapia en las etapas iniciales de la enfermedad, la evaluación de nuevos agentes terapéuticos, la investigación de nuevos enfoques farmacogenómicos, la integración de estrategias inmunoterapéuticas en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón y el estudio de los posibles mecanismos de resistencia a los inhibidores de tirosina quinasa. Actualmente, es miembro del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (SLCG) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), donde fue nombrada vicepresidenta de SEOM para los años 2019-2021.

La **Dra. Encarnación Guillén** es jefa de Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y profesora de la Universidad de Murcia, donde ha liderado y participado en numerosos proyectos de investigación y ha dirigido varias tesis doctorales. Es investigadora principal del grupo de Genética Clínica y Enfermedades Raras del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca) y del grupo clínico CIBERER-ISCIII, además de autora de más de un centenar de publicaciones en el área de la genómica y de las enfermedades raras. Es presidenta en funciones de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH). Es vocal del Comité de

Bioética de España y miembro de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. Ha sido presidenta y actualmente miembro de la Sociedad Española de Genética Clínica y Dismorfología. Es miembro del comité de expertos de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y del comité asesor de otras asociaciones nacionales (CRECER, AADE, D'Genes y AELIP). Ha recibido varios premios regionales y nacionales y el Galardón al compromiso social con las personas con discapacidad física y orgánica FAMDIF/COCEMFE-Murcia. Ha sido consejera de Sanidad de la Región de Murcia.

La **Dra. María Isidoro**, es jefa del Servicio de Análisis Clínicos/Bioquímica Clínica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Es coordinadora Genética del Centro de Referencia Nacional CSUR (Cardiopatías Familiares), coordinadora de la Unidad de Referencia Regional de Diagnóstico Avanzado de Enfermedades Raras, Castilla y León DiERCyL y coordinadora Autónoma del Plan Estratégico de Medicina Personalizada de Precisión de Castilla y León. Es representante del CGCOM del Comité Mixto Multidisciplinar de Enfermedades Raras y No Diagnosticadas de la Unión Europea de Médicos Especialistas (UEMS). Es vocal de la Junta Directiva y miembro del Proficiency Testing de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica, vocal de la Comisión de Medicina Personalizada de la Asociación Española de Genética Humana. Además, ha participado en múltiples proyectos de Investigación, Redes, colaboraciones con la industria y publicaciones, así como diversos premios, Tesis doctorales TFG y TFM en el área de Farmacogenómica.



RESUMEN EJECUTIVO

Los **polimorfismos genéticos** son pequeñas modificaciones en la secuencia genética de los individuos que **pueden modificar la expresión y la función de las proteínas que codifican**. Cuando estas modificaciones afectan a las proteínas involucradas en la **farmacocinética y la farmacodinámica**, **condicionan la forma en la que los organismos responden a los medicamentos**, de manera que, si se identifica la presencia de estas variantes alélicas, será posible **predecir la variabilidad individual en la respuesta farmacológica** para garantizar la **eficacia y la seguridad del tratamiento**.

La **farmacogenética y la farmacogenómica** son **áreas de conocimiento** cuyo objetivo es la **identificación de estas variantes genéticas o genómicas** para proporcionar la información necesaria para la **definición de un tratamiento farmacológico individualizado basado en el perfil genético de cada paciente**, contribuyendo así a la **Medicina Personalizada de Precisión**.

La aplicación en la práctica clínica del conocimiento derivado de la farmacogenética y la farmacogenómica contribuirá en el futuro al **desarrollo de herramientas** que, gracias a la colaboración multidisciplinar de los profesionales sanitarios, permitan **evaluar la respuesta al tratamiento de cada paciente teniendo en cuenta su contexto**, e incluyendo otras variables clínicas, las **interacciones entre fármacos y la variabilidad en la patología o el órgano afectado**.

Si bien se prevé **que su aplicación en la práctica clínica mejorará la eficacia y la seguridad de los fármacos** y permitirá la **disminución de las reacciones adversas a los medicamentos** y la **optimización costo-efectividad de los tratamientos**, existen una serie de barreras que deberán afrontarse de cara a su completa implementación en la clínica.





INTRODUCCIÓN

Desde los orígenes de la medicina y la farmacología, es sabido que los individuos responden de manera diferente a los fármacos. Así, una misma dosis de un medicamento que resulta efectiva en un paciente, en otra persona puede no ser la idónea para alcanzar el máximo beneficio terapéutico o incluso llegar a causar reacciones adversas potencialmente letales.¹

Estas diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos pueden deberse a numerosas causas como, por ejemplo, el tipo de patología, el entorno de la persona, su sexo, su edad, su estado nutricional, la toma de otros medicamentos (polimedicación) o su perfil genético (ver Figura 1). En este sentido, se estima que hasta en un tercio de los casos, la variabilidad en la respuesta a fármacos se debe a la presencia de variantes genéticas comunes denominadas polimorfismos^{a,1}. En este contexto, tanto la farmacogenética como la farmacogenómica estudian la posible relación entre la variabilidad genética y la respuesta a los fármacos. Si bien estos términos se emplean indistintamente, existen matices entre ellos.

FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

El término “farmacogenética” se acuñó en la década de 1950 y hace referencia a la **influencia de la variabilidad genética en la respuesta a los medicamentos**. La farmacogenética se usa para la identificación de aquellas personas que más se puedan beneficiar de un tratamiento concreto o en los que se puedan evitar efectos secundarios perjudiciales, contribuyendo a la Medicina Personalizada de Precisión desde el punto de vista de la eficacia y la seguridad.²

Mientras que la farmacogenética hace referencia al ADN, la **farmacogenómica** estudia las **bases moleculares y genéticas de las personas, incluyendo el ADN, el ARN y los productos de su expresión, así como su relación con la respuesta variable a fármacos**. Esta visión más integral (ómica) permite profundizar en el conocimiento de las bases moleculares y los mecanismos de las enfermedades con el objetivo de mejorar la comprensión sobre la manera en que interactúa un fármaco y el organismo³ (para más información, ver Informe Anticipando sobre “[Las ciencias ómicas](#)”).

A partir de ese conocimiento es posible el diseño de nuevas formulaciones que mejoren la eficacia de los medicamentos y reduzcan su toxicidad, así como adaptar la terapia, el tipo de fármaco y el régimen de dosificación, a las características específicas de cada paciente.^{4,5}

VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A FÁRMACOS

Las diferencias en la respuesta a fármacos se deben a variaciones en la concentración disponible de principio activo (farmacocinética), o en los mecanismos de acción de estos compuestos en el organismo (farmacodinámica),⁶ que a su vez pueden estar causadas por factores genéticos, ambientales, tratamientos concomitantes, patologías y/o comorbilidades o del estilo de vida de cada individuo o por las diferentes combinaciones que puedan darse entre ellos.^{7,8}

^a Variaciones naturales producidas en un gen, secuencia de ADN, proteína o cromosoma que no tienen efectos adversos sobre el individuo y tienen lugar con una frecuencia bastante alta en la población general. El tipo de polimorfismo más común es el que afecta a un único par de bases de nucleótidos.

Figura 1. Algunos de los factores que pueden condicionar la respuesta a fármacos. Se puede distinguir entre factores fisiológicos, factores patológicos y factores ambientales.



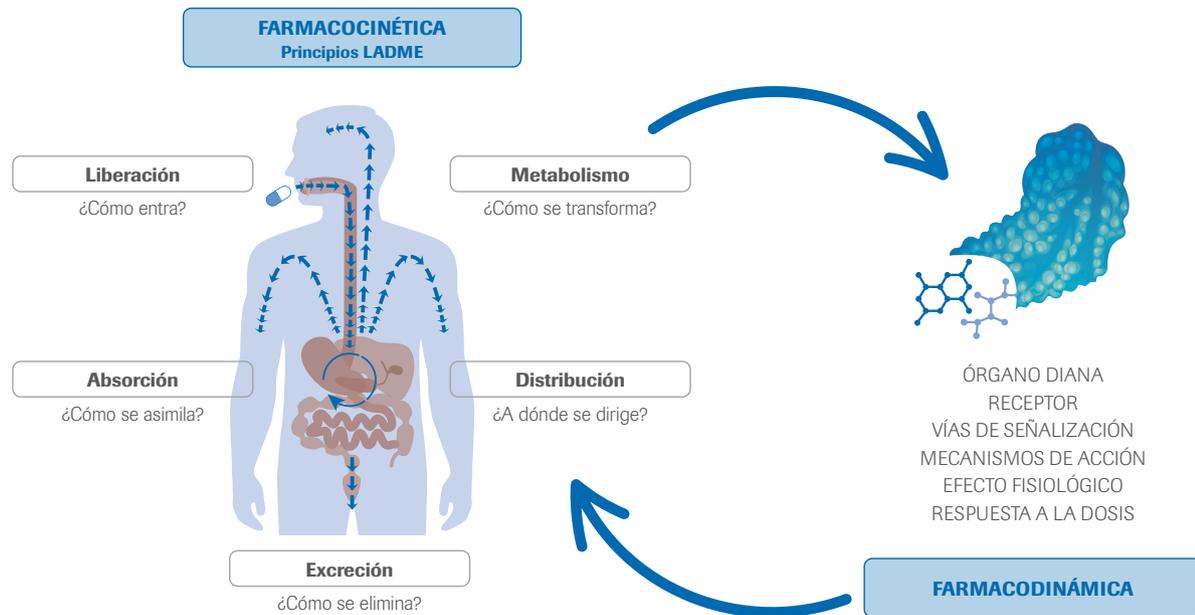
FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

La farmacocinética y la farmacodinámica estudian las interacciones y el mecanismo de acción de los medicamentos en el organismo y, a partir de esa información, permiten ajustar las terapias para reducir efectos adversos y aumentar la seguridad y efectividad de los fármacos (ver Figura 2).

La farmacocinética hace referencia a la **variabilidad en los procesos LADME**, acrónimo de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación, que dan lugar a **diferencias en la concentración del fármaco y los metabolitos activos en su lugar de acción y/o de eliminación**. Así, se describe el curso temporal de la concentración de un fármaco en un fluido corporal, preferiblemente plasma o sangre, que resulta de la administración de un fármaco bajo un determinado régimen de dosificación.



Figura 2. Farmacocinética y farmacodinámica.



La farmacocinética describe la variabilidad de la respuesta a los fármacos en el contexto de los procesos LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. La farmacodinámica incluye aquellos procesos que dan lugar a la variabilidad en la acción de los fármacos por interacciones que se producen en el órgano diana, con su receptor, por las vías de señalización implicadas, el mecanismo de acción y el efecto fisiológico del propio fármaco o la respuesta del organismo a la dosis.

Por su parte, la **farmacodinámica** describe la **variabilidad en el mecanismo de acción del fármaco** por interacciones del principio activo con sus dianas o receptores moleculares en el organismo.⁹

PAPEL DE LAS VARIANTES GENÉTICAS EN LOS FENOTIPOS DE RESPUESTA A FÁRMACOS

Se estima que existen 88 millones de diferencias en la secuencia de ADN de los genes, entre individuos (variabilidad interindividual) o entre poblaciones (variabilidad interpoblacional), de las cuales, alrededor de 85 millones son polimorfismos en un único nucleótido^b (SNPs, por sus siglas en inglés).¹⁰ Las **variantes genéticas pueden darse en el genoma germinal (variantes germinales)**

o en el genoma del tejido (variantes somáticas).¹¹ Las variantes germinales se producen como resultado de mutaciones en las células que dan lugar a la descendencia (células germinales) y están presentes en todas las células de un individuo. Las variantes somáticas son el resultado de mutaciones que aparecen de forma espontánea en la célula de un individuo y solo están presentes en las células derivadas de la original. La relevancia de estas variantes genéticas radica en que los genes contienen la información necesaria para la síntesis de proteínas, las moléculas efectoras del organismo, de manera que, modificaciones en la secuencia de las proteínas pueden dar lugar a un mal funcionamiento de las mismas, por ejemplo, aumentando o disminuyendo su función (ver Figura 3). Así, las **variaciones en la secuencia de genes que codifican proteínas involucradas en alguno de los procesos farmacocinéticos o farmacodinámicos, como**

^bVariación en la secuencia de ADN que implica un único nucleótido: adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G). Son los polimorfismos genéticos más frecuentes y se considera que determinan gran parte de la variabilidad genética entre individuos. Se conocen varios millones de SNP repartidos por todos los cromosomas humanos, aproximadamente 1 cada 300-1000 pares de bases. La frecuencia de un SNP en población general se sitúa por encima del 1%.

proteínas transportadoras encargadas de la absorción de fármacos o enzimas metabolizadoras de los mismos, pueden dar lugar a **respuestas variables a fármacos entre individuos, afectando tanto a la eficacia como a la seguridad de los fármacos**. Estas variantes pueden ser somáticas o germinales y ambos tipos de mutaciones son objeto de la farmacogenómica ya que las **variantes germinales ayudan a predecir la eficacia y la toxicidad de un fármaco** mientras que las **variantes somáticas se utilizan para optimizar la elección del tratamiento y mejorar la eficacia**.¹²⁻¹⁵

Cabe señalar que no todas las variantes genéticas son candidatas para ser empleadas como biomarcadores predictores de respuesta a fármacos, ya sea por el hecho de que algunos fármacos pueden tener múltiples dianas o que múltiples factores condicionen simultáneamente la respuesta a fármacos. Además, es importante tener en cuenta que, si bien las variaciones que afectan a la farmacocinética son pocas y están bien definidas, las alteraciones farmacodinámicas pueden involucrar a más factores, como las interacciones con otros fármacos o con otros factores ambientales, lo que dificulta la identificación de genes biomarcadores de respuesta con utilidad clínica.

Es por esto que resulta relevante identificar, tanto en individuos como en poblaciones, aquellas variantes genéticas, somáticas o germinales, así como las variantes más prevalentes en las poblaciones, que condicionan la respuesta a fármacos y que, por tanto, pueden emplearse como biomarcadores para la predicción de respuestas a la medicación, para la selección del fármaco en base a la identificación de dianas terapéuticas, el ajuste de dosis según el perfil de metabolización del individuo, la predicción de interacciones farmacológicas, de reacciones adversas o de fracasos en la respuesta.

RESPUESTA VARIABLE A FÁRMACOS

Es posible distinguir entre distintas respuestas a un mismo fármaco: las concentración-dependientes y las concentración-no dependientes.

En cuanto a las **respuestas variables condicionadas por la concentración del fármaco**, son aquellas en las que alteraciones en los procesos farmacocinéticos tienen como resultado una mayor o menor concentración de principio activo disponible. Desde el punto de vista de la

farmacogenómica, se buscará identificar aquellas variantes genéticas con utilidad clínica, como es el caso de la **familia de genes del citocromo P450 (CYP450)**. Hasta un **90% de los medicamentos son metabolizados por enzimas hepáticas codificadas por uno de los genes de la familia CYP450**.^{16,17} Se han identificado alelos^c concretos de estos y otros genes relacionados con una mayor o menor capacidad de metabolización de los medicamentos, lo que se conoce como **fenotipos metabólicos**. Si bien estos pueden ser identificados a partir del Índice Metabólico^d, se ha extendido el uso de la clasificación de los individuos extrapolando la función en base exclusivamente a los datos del genotipo en: metabolizadores lentos, normales o ultrarrápidos.

- **Metabolizadores normales (o “extensivos”).** Aproximadamente, el 80% de la población presenta los alelos que dan lugar al fenotipo más común (“normal”), con dos copias funcionales del gen y por lo tanto con una actividad enzimática de acuerdo a lo esperado.
- **Metabolizadores ultrarrápidos.** Se trata de personas que presentan una capacidad metabólica inusualmente acelerada, coincide parcialmente con portadores de más de dos copias o alelos codificantes de actividad enzimática normal del mismo gen, que se traduce en una mayor actividad enzimática y, por lo tanto, en la eliminación a mayor velocidad de los fármacos, o el efecto contrario debido a la acumulación acelerada de metabolitos activos tras la administración de un profármaco.^e
- **Metabolizadores lentos.** Los metabolizadores lentos son aquellas personas que no tienen capacidad para metabolizar determinados medicamentos y, por lo tanto, no son capaces de eliminarlos al ritmo esperado, de manera que se produce una acumulación de los fármacos, pudiendo provocar efectos adversos graves. También puede darse el fracaso terapéutico en el caso de administración de profármacos debido a la disminución de metabolitos.

Por otro lado, existe variabilidad en **reacciones a fármacos que no dependen de la dosis** del mismo (concentración-no dependientes), sino que, por factores genéticos del individuo se produce una reacción adversa. Hasta el 15% de los efectos adversos de los fármacos se

^c Cada una de las dos o más versiones de un gen. Un individuo hereda dos alelos para cada gen, uno paterno y el otro materno, que se encuentran en la misma posición dentro de los cromosomas homólogos. También se refiere a las variaciones en secuencias de ADN no codificante (es decir, que no se expresan).

^d Relación entre concentraciones del fármaco y el metabolito específico generado por acción de una enzima específica cuya actividad se pretende medir.

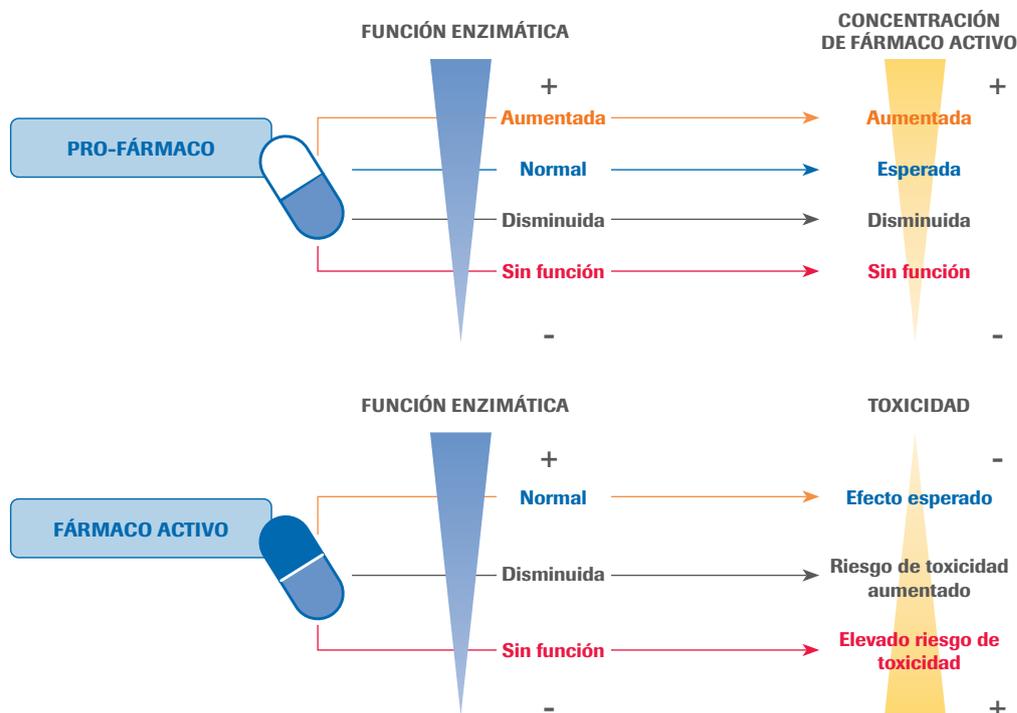
^e Compuesto sin actividad farmacológica que debe ser metabolizado mediante un proceso químico o enzimático para adquirir dicha actividad.



deben a reacciones de hipersensibilidad tras la administración de un medicamento. Estas reacciones, que pueden tener múltiples manifestaciones, pueden suponer un peligro para la vida del paciente si no se identifican correctamente y se han relacionado con múltiples variantes farmacogenómicas. Por ejemplo, las reacciones de hipersensibilidad cutánea, como el **síndrome de Stevens Johnson (SJS)**, por sus siglas en inglés) o la **Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN)**, por sus siglas en inglés), se han relacionado con **determinados alelos de genes codificantes de HLA**.^{18,19} En estos pacientes se produce una **reacción adversa grave**, que afecta principalmente a la epidermis, causando la

necrosis celular y el desprendimiento de la piel, siendo mortal en el 10% de los casos de SJS y hasta en el 50% de los casos con TEN²⁰. En consecuencia, resulta crucial la identificación de variantes farmacogenómicas que se relacionen con el desarrollo de SJS y TEN. Así será posible, de manera previa a la instauración de un tratamiento, estudiar el perfil farmacogenómico de los pacientes y evitar que se desencadenen estas reacciones en ellos. Los principales agentes causantes de estas reacciones sistémicas son antibióticos (generalmente sulfonamidas, quinolonas y beta-lactámicos), anticonvulsivos aromáticos, antiinflamatorios no esteroideos y alopurinol.^{21,22}

Figura 3. Variabilidad en la respuesta a fármacos.



La variabilidad en la respuesta a fármacos puede estar condicionada por distintos factores. En ocasiones, se puede producir una respuesta inesperada por alteraciones en las enzimas encargadas de metabolizar fármacos o activar profármacos, que dan lugar a diferentes concentraciones del principio activo. Por otro lado, algunos fármacos tienen un riesgo diferente de toxicidad según la variante genética de la enzima diana.

¹ Siglas en inglés de Antígenos Leucocitarios Humanos, proteínas que ayudan al sistema inmunitario a diferenciar entre lo propio y lo que es ajeno al organismo.

TÉCNICAS Y TECNOLOGÍAS DE ESTUDIO FARMACOGENÓMICO

Los avances técnicos y tecnológicos acontecidos en los últimos años en relación con el desarrollo de las ciencias ómicas, y en especial en cuanto a la aplicación en este campo del genotipado, han supuesto un impulso fundamental para la identificación de biomarcadores genéticos biológicamente relevantes.²³

En **investigación**, para la **secuenciación del genotipo** se tiende a emplear **técnicas de secuenciación masiva de última generación** (NGS, por sus siglas en inglés), que permiten la determinación a gran escala de cualquier ácido nucleico del genoma. Una vez obtenida la secuenciación, para la identificación de biomarcadores con relevancia clínica se deben realizar técnicas de análisis específicas, como GWAS (estudios de asociación del genoma completo, por sus siglas en inglés).

La **técnica GWAS** se emplea en farmacogenómica para **encontrar una relación entre alguno de los genes o secuencias del genoma humano con la respuesta o el metabolismo de fármacos**, permitiendo el **descubrimiento de posibles biomarcadores relacionados con la variabilidad en la respuesta a fármacos**.^{24,25} Para ello, se analizan y comparan los genomas de personas diferentes en busca de marcadores genéticos que se puedan utilizar para predecir una respuesta determinada a un fármaco.^{26,27}

Es importante señalar que los **enfoques ómicos no se restringen exclusivamente a la genómica**, sino que existen **otras técnicas ómicas que pueden aportar gran cantidad de información sobre la respuesta a fármacos**.²⁸ Es previsible que en el futuro se estudie en los laboratorios clínicos la información de esta y otras técnicas ómicas, como la proteómica, la metabolómica o la interacción, de manera que se tenga una **visión holística del**

paciente (para más información, ver Informe Anticipando sobre "[Las ciencias ómicas](#)"). Para ello, será necesario integrar toda esta información generada, por lo que los laboratorios clínicos deberán disponer de **herramientas que permitan el análisis masivo e integrativo de los datos** derivados del estudio de las ómicas. De manera específica, en el campo de la farmacogenómica es previsible que se generen **bases de datos** con información sobre los efectos de los medicamentos, interacciones entre fármacos, datos clínicos, etc., que puedan ser cruzados con datos de pacientes (para más información, ver Informe Anticipando sobre "[los datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión](#)") y así extraer información relevante sobre un fármaco en el contexto global, no solo genómico, de un paciente determinado.²⁹

En la **práctica clínica** no se trata de descubrir biomarcadores nuevos, sino que el objetivo es la detección en un paciente concreto de un biomarcador previamente identificado y relacionado con evidencia científica con una determinada respuesta a un fármaco. Por esto, las técnicas empleadas requieren que se conozca *a priori* la variante genética que se busca en una muestra.

Algunos ejemplos de las técnicas empleadas en la práctica clínica para la detección de variantes genéticas concretas entre múltiples posibilidades son los **microarrays**⁹, o la **reacción en cadena de la polimerasa**^h (PCR, por sus siglas en inglés). La PCR es la técnica más empleada para estudiar el genotipo de un individuo en la práctica clínica por su simplicidad y rapidez, que se suman a su elevada especificidad y sensibilidad.²³

Sin embargo, a pesar de la extensa utilización de las tecnologías de secuenciación para la detección de biomarcadores, también se emplean otro tipo de técnicas histológicas, como la inmunohistoquímicaⁱ o el FISH^j para la detección de marcadores sobre células o tejidos de los pacientes como, por ejemplo, marcadores tumorales.³⁰



APLICACIONES DE LA FARMACOGENÓMICA

Las aplicaciones de la farmacogenética y de la farmacogenómica van a depender del campo en el que se estén aplicando, si bien el **objetivo general** es **conocer las relaciones existentes entre la genética y la genómica, respectivamente, con la farmacología clínica, profundizando en los mecanismos biológicos subyacentes a la respuesta a fármacos**. Así, es posible diferenciar objetivos concretos que persigue la aplicación de estas ciencias, como el desarrollo de nuevos fármacos que supongan una mejora de los tratamientos en términos de seguridad y eficacia hasta la optimización de recursos no con el objetivo único de reducir gastos, sino permitiendo detectar, desde el inicio, la terapia que mejor se ajuste a las necesidades de un paciente concreto en base a su perfil genómico.

DESARROLLO DE FÁRMACOS Y DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS

La farmacogenética y la farmacogenómica tienen su mayor desarrollo en el campo de la investigación y la industria por su amplio recorrido en la aplicación del conocimiento derivado de estas ciencias, principalmente en el desarrollo de nuevos fármacos. Además, como se expone a continuación, si se tiene en cuenta el papel de las variantes farmacogenéticas y farmacogenómicas desde el diseño de los ensayos clínicos no solo se contribuye a poner a disposición de los pacientes nuevos fármacos más eficaces y seguros, sino que, aplicando este conocimiento, es posible aprender a emplear mejor los fármacos ya disponibles.^{31,32}

DESARROLLO DE FÁRMACOS

El desarrollo de nuevos fármacos se basa fundamentalmente en la identificación de dianas biológicas implicadas en procesos que resultan cruciales para las células normales de nuestro organismo y cuya alteración se relaciona con patologías concretas. En este sentido, el **estudio del genoma ha permitido la identificación de dianas terapéuticas** y, en el campo de la farmacogenómica, de **marcadores genéticos específicos de respuesta a fármacos**.

Una vez definida la diana terapéutica, el trabajo de investigación se centra en identificar el principio activo capaz de interactuar con la diana de manera que obtenemos la respuesta deseada: modular, inhibir o potenciar la actividad de la diana. La farmacogenómica permite la **identificación y validación de las dianas terapéuticas**, la **identificación de biomarcadores** y la **selección de fármacos con mayor probabilidad de ser mejor tolerados y más efectivos** y, por lo tanto, con mayor potencial para pasar a la siguiente fase en el desarrollo del fármaco.

DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS

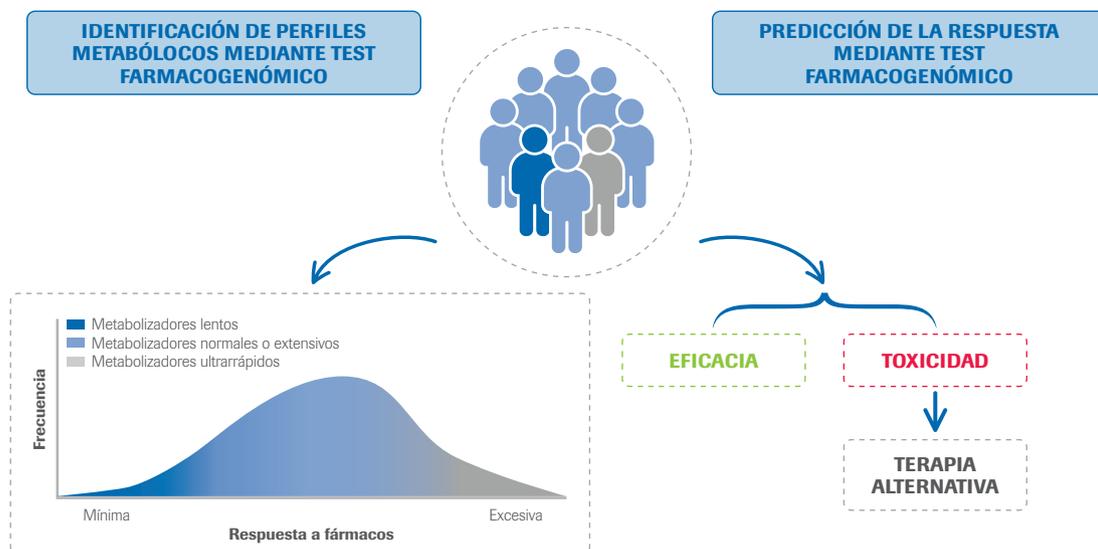
Los ensayos clínicos conforman la herramienta para la evaluación en humanos de la calidad, la seguridad y la eficacia de los fármacos sobre las dianas terapéuticas en un entorno controlado, por lo que el diseño de estos ensayos es un paso fundamental para hacer llegar un medicamento a los pacientes.³³

Volviendo al ejemplo del CYP450, si bien el fenotipo más frecuente es el de metabolización normal, existen

individuos con variantes genéticas que dan lugar a fenotipos de metabolización ultrarrápidos o lentos. Si a la hora de diseñar un ensayo clínico para un medicamento que se metaboliza a través de este sistema de citocromo, se estratifica a la población de estudio en base a sus perfiles

de metabolización, será posible desde un primer momento **conocer la población diana que obtendrá mayores beneficios de dicho tratamiento** y evitar, en la medida de lo posible, la aparición de efectos adversos graves (ver Figura 4).³⁴

Figura 4. Aplicación de la farmacogenómica en la identificación de respondedores o en la predicción de respuesta a fármacos en el diseño de ensayos clínicos.



Potencial de la aplicación de la farmacogenómica en la identificación de respondedores a nuevos fármacos o en la predicción de la respuesta en base a la eficacia y riesgo de toxicidad de un tratamiento ante una variante farmacogenética o farmacogenómica determinada.

APLICACIÓN CLÍNICA: TRATAMIENTOS MÁS PERSONALIZADOS, SEGUROS Y EFICACES

En la actualidad, la **aplicación** de la farmacogenética y/o la farmacogenómica en la **práctica clínica** está dirigida a la **identificación de biomarcadores para la instauración del tratamiento más eficaz y seguro posible (optimización del binomio eficacia/toxicidad)** para

cada paciente en base a su perfil genómico y las variaciones genéticas cada vez se tienen más en cuenta en el proceso de toma de decisiones y diseño de un plan terapéutico personalizado. Se trata de una **aproximación transversal** ya que estos **marcadores genéticos no están ligados**, en la mayoría de los casos, a una **patología en concreto**, siendo posible identificar variantes genéticas que pueden afectar a la respuesta a distintos grupos de fármacos, independientemente de la patología para la que esté indicado su uso, como es el caso de las variantes genéticas en los citocromos.



Figura 5. Resumen del proceso para la instauración de una estrategia terapéutica.



La aplicación clínica de estas ciencias permite alcanzar dos objetivos fundamentales que ponen en valor su utilización en la personalización de los **tratamientos** y de los cuales derivan todas las aplicaciones que se recogen en este apartado. Por un lado, **evitar que los pacientes reciban un tratamiento al cual no van a responder, implementando un tratamiento farmacológico eficaz** basado en sus características genómicas y, por otro lado, **evitar toxicidades y reacciones adversas innecesarias aumentando la seguridad** de los tratamientos (ver Figura 5). A continuación, se abordan las aplicaciones de la farmacogenética y la farmacogenómica a través de ejemplos de referencia en las áreas donde, hasta el momento, han tenido mayor impacto y que abren las puertas a la completa personalización del tratamiento.

ONCOLOGÍA

El estudio de las variantes farmacogenéticas y farmacogenómicas en el campo de la oncología tiene un gran recorrido de la mano del estudio de alteraciones moleculares que dan lugar al desarrollo de un tumor, y

ha permitido el **diseño de tratamientos personalizados para cada paciente en base al perfil genético del tumor**.³⁵ En este campo es posible encontrar numerosos ejemplos de biomarcadores farmacogenómicos que se analizan en la práctica clínica como paso previo a la instauración del tratamiento farmacológico. De hecho, la secuenciación del tumor es el procedimiento habitual en la asistencia a pacientes oncológicos.³⁶⁻³⁸

Por ejemplo, en el cáncer de mama, existen **paneles comerciales** para el estudio farmacogenético que permiten el análisis simultáneo de hasta 70 genes para identificar el **subtipo de cáncer de un paciente** y que, además, permiten **establecer su pronóstico y predecir su respuesta al tratamiento**.³⁶ En cuanto a la **personalización del tratamiento**, existen **biomarcadores genéticos asociados al uso de determinadas estrategias terapéuticas**. Por ejemplo, la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) es un ejemplo de biomarcador en oncología, ya que es una alteración que presentan las células tumorales de un subtipo de cáncer de mama, pero presente también en otro tipo de tumores, como en cáncer de estómago o de esófago. El

estudio genético de las células tumorales permite la instauración del tratamiento personalizado con trastuzumab, un fármaco biológico que se inserta en la proteína HER2 y bloquea el crecimiento de las células malignas.³⁹ Este fármaco, en combinación con otros antitumorales permite mejorar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes que presentan tumores con esta alteración.

Si bien es cierto que todos los tumores son distintos y que la genómica ha contribuido a individualizar los tratamientos, también ha permitido **desarrollar estrategias terapéuticas basadas en alteraciones moleculares independientemente del tipo de tumor**. Por ejemplo, se han aprobado fármacos para pacientes con reordenamientos^k en el gen *NTRK* (siglas del término en inglés, Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase) independientemente de la localización del tumor. Cuando aparece un reordenamiento de este gen se producen proteínas anormales llamadas proteínas de fusión TRK, que hacen que las células cancerosas se multipliquen. Esta alteración se ha detectado en distintos tipos de cáncer, como los de encéfalo, cabeza y cuello, tiroides, tejido blando, pulmón y colon.⁴⁰

Otra aplicación del estudio de variantes farmacogenéticas es la **predicción de la respuesta a los fármacos**, ya que permite identificar a pacientes con mayor probabilidad de padecer toxicidad por un fármaco como, por ejemplo, la variante genética que produce la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), útil para predecir la toxicidad producida con la administración de 5-fluorouracilo. La DPD es una enzima implicada en la degradación de las fluoropirimidinas, entre las que se encuentra el 5-fluorouracilo, y que son principales agentes quimioterapéuticos empleados en un amplio rango de cánceres. Un mal funcionamiento de DPD hace que los niveles de metabolitos activos aumenten, provocando una **elevada toxicidad** que puede llegar a ser fatal para el paciente.^{41,42}

Esto pone de manifiesto la utilidad de los factores predictores de respuestas adversas al tratamiento farmacológico en cáncer. Sin embargo, es necesario **ampliar el conocimiento en este sentido respecto a las nuevas terapias en oncología como es el caso de la inmunoterapia**, para las que no se han identificado hasta el momento biomarcadores farmacogenómicos con un nivel de evidencia suficiente.

Así, es posible afirmar que la genómica resulta fundamental a la hora de individualizar los tratamientos en oncología y que el futuro del abordaje de estas patologías se verá potenciado por el impacto de la farmacogenómica a medida que se identifiquen nuevos biomarcadores o los mecanismos de desarrollo de resistencia tumoral a algunos tratamientos.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La **farmacogenómica**, hoy en día, está incorporada en la práctica clínica habitual en el manejo de algunas enfermedades infecciosas. Uno de los ejemplos más destacados en los últimos años del beneficio que supone la aplicación del conocimiento derivado de la farmacogenómica es el **diseño de la estrategia terapéutica personalizada para personas con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)**, por el impacto de la patología y por la ausencia de un tratamiento curativo para el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Además, la aplicación de la farmacogenómica permite mejorar la eficacia de los tratamientos y evitar efectos adversos en los pacientes infectados por VIH.

El estudio farmacogenómico en pacientes con un mejor pronóstico y una progresión más lenta del SIDA permitió **identificar una variante genómica relacionada con una respuesta más eficaz de los tratamientos antirretrovirales**. Estos pacientes presentaban una copia defectuosa del gen del Receptor 5 de quimiocina cisteína-cisteína o *CCR5*, una de las proteínas de membrana de los linfocitos T CD4 que algunas variantes del VIH aprovechan para entrar en los linfocitos e infectarlos (lo que se conoce como variantes VIH-1 R5-trópicas). Gracias al descubrimiento de este biomarcador farmacogenético fue posible el diseño de maraviroc, un fármaco que se administra en combinación con otros tratamientos antirretrovirales y que actúa uniéndose a *CCR5*, bloqueándolo e impidiendo que el VIH infecte los linfocitos.

Por otro lado, gracias a la aplicación de la farmacogenómica ha sido posible relacionar diferentes variantes de la familia de genes HLA con numerosas reacciones adversas a fármacos. En concreto, en pacientes infectados por VIH se detectaron reacciones de **hipersensibilidad tras el tratamiento con abacavir asociadas con variantes concretas de HLA**. El abacavir es un fármaco antirretroviral

^k Alteración estructural de un cromosoma que implica normalmente la rotura y/o la reunión de un segmento de material cromosómico, que da lugar a una configuración anormal; la inversión y la translocación son ejemplos de ello.



que se emplea para el tratamiento de la infección por VIH, ya que inhibe a la transcriptasa inversa de este retrovirus, impidiendo que complete el ciclo de replicación viral. Sin embargo, entre un 5-8% de los pacientes desarrollan reacciones adversas tras su administración, relacionadas con la presencia del alelo *HLA-B*57:01*.⁴³ Es por esto que en la ficha técnica del abacavir se indica que, antes de iniciar el tratamiento con un medicamento que contenga este principio activo, es necesario descartar que el paciente presente este alelo mediante un estudio farmacogenómico.⁴⁴

SALUD MENTAL

Actualmente en el ámbito de la salud mental, no es común la aplicación de la farmacogenómica en la práctica clínica rutinaria, salvo en determinados casos en los que se identifica **toxicidad a fármacos o malas respuestas al tratamiento, generalmente debidas a problemas relacionados con su metabolismo**.⁴⁵ A pesar de que las **aplicaciones** basadas en farmacogenómica en el campo de las enfermedades mentales son **muy incipientes**, se prevé que en el futuro la psiquiatría sea una de las áreas médicas más beneficiadas por el conocimiento derivado de la farmacogenómica.

Hoy en día, hay disponibles **microarrays comercializados para la identificación de variantes genéticas que permiten la elección del fármaco y dosis más adecuados para cada paciente** en base a su perfil de tolerabilidad, evitando así efectos secundarios graves.

Tal es el caso del **genotipado del gen de la enzima *CYP2D6***, involucrada en el metabolismo de alrededor del 25% de los fármacos más comunes empleados para el abordaje terapéutico de enfermedades mentales **y relacionada con el perfil de metabolización de alrededor del 50% de los antidepresivos y antipsicóticos disponibles**.⁴⁵ Es por esto por lo que el genotipado de este gen es una herramienta relevante para la **identificación de pacientes psiquiátricos** metabolizadores lentos y, por tanto, **con un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos graves por toxicidad**;⁴⁶ **y en el caso de profármacos existiría una disminución del efecto**. Por el contrario, las personas metabolizadoras ultrarrápidas puede que no respondan de manera adecuada al tratamiento por falta de nivel plasmático (o que presenten una respuesta

excesiva en caso de existencia de metabolitos activos). Es por tanto determinante conocer su dotación genética para *CYP2D6*, lo que contribuiría a seleccionar el fármaco y/o **ajustar la dosis del tratamiento para optimizar la relación riesgo/beneficio**.^{47,48}

También se han identificado variantes farmacogenómicas en el *CYP450* relacionadas con el metabolismo de la clozapina, el único medicamento eficaz para la esquizofrenia resistente al tratamiento. El uso de este antipsicótico es todavía limitado debido a que cuando sus niveles en sangre se elevan, tiene efectos tóxicos, pudiendo llegar a causar agranulocitosis, una complicación letal que afecta a las células sanguíneas.⁴⁹ De hecho, las personas que reciben este tratamiento deben realizarse análisis de sangre de manera periódica, incluso meses después de finalizar el tratamiento. En concreto, determinadas variantes del gen *CYP1A2* pueden conllevar una disminución de su actividad bajo consumo de tabaco, cafeína o cuando el organismo se encuentra en un estado inflamatorio, por ejemplo, como respuesta ante una infección, haciendo que los niveles de clozapina aumenten en sangre.⁵⁰ Gracias a este hallazgo farmacogenómico será posible reducir los efectos tóxicos de la clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento.

Cabe señalar que, al igual que sucede en otras patologías, no sólo las variantes genéticas condicionan la respuesta a un fármaco, sino que influyen otros factores como se ha señalado previamente. Este hecho es especialmente relevante en las **enfermedades psiquiátricas**, en las que los **fenotipos clínicos de los pacientes no están muchas veces bien definidos**, a diferencia de lo que ocurre en otras patologías.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La farmacogenómica se ha postulado como una potencial herramienta para la identificación de tratamientos más eficaces y seguros en **enfermedades cardiovasculares** ya que los **fármacos más empleados en estas patologías son eficaces sólo entre 25-60% de los pacientes**.

A continuación, se enumeran una serie de ejemplos en los que la aplicación de la farmacogenómica ha permitido asociar una reducida eficacia o una elevada toxicidad de un fármaco con un determinado biomarcador.

Por ejemplo, **se ha relacionado la baja actividad metabólica del CYP2C19** con una eficacia disminuida del **clopidogrel**,⁵¹ un profármaco indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Esto es así porque, para que el clopidogrel tenga acción antiagregante, la enzima hepática CYP2C19 ha de transformarlo a fármaco activo. Así, los pacientes con actividad enzimática baja o nula presentan fracaso terapéutico. Por otro lado, el ácido acetilsalicílico se ha considerado como un fármaco de primera elección en la prevención de afecciones tromboembólicas, y su combinación con el clopidogrel ha representado una estrategia eficiente en el tratamiento de los eventos tromboembólicos. Sin embargo, en el caso de pacientes con polimorfismos asociados a la actividad nula de CYP2C19, el tratamiento no es eficaz y presentan riesgo de padecer una trombosis. Por otro lado, si el paciente es metabolizador ultrarrápido presenta un elevado riesgo de hemorragias o sangrado. El estudio farmacogenómico de estas variantes del citocromo CYP2C19 en los pacientes que vayan a recibir alguna de estas estrategias terapéuticas resulta clave para el ajuste adecuado de la dosis o la elección de otra alternativa terapéutica.

Por otro lado, **las estatinas** (inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa) son los fármacos más frecuentemente recetados frente a enfermedades cardiovasculares con el objetivo de reducir las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés). Los estudios farmacogenéticos de las estatinas se han centrado principalmente en cómo **su eficacia a la hora de reducir el LDL puede verse disminuida por alteraciones genéticas**.⁵² De hecho, se han identificado **dos SNPs en el gen de la HMG-CoA reductasa (3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) asociados a una menor actividad de las estatinas**.⁵³

ENFERMEDADES INMUNES

El potencial de la farmacogenética en este campo radica en la posibilidad de realizar **test de toxicidad para la predicción del desarrollo de efectos secundarios**. Un ejemplo de esto es el metotrexato, fármaco para el tratamiento de la artritis reumatoide, una enfermedad inmune en la que se produce la inflamación de las articulaciones. La enzima Metil-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) es la encargada de eliminar el metotrexato, pero se han identificado hasta cuatro variantes genéticas relacionadas con el

mal funcionamiento de esta enzima. Como consecuencia, los niveles de metotrexato en sangre aumentan, pudiendo causar efectos secundarios a nivel hepático o cutáneo. **Mediante la realización de test farmacogenómicos es posible predecir qué pacientes son susceptibles de desarrollar esa toxicidad por metotrexato y prevenirlo ajustando la dosis**.^{54,55}

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Las enfermedades metabólicas suelen estar causadas por una alteración en un único gen que codifica para una enzima metabólica. Esto hace que este tipo de dianas sean potenciales biomarcadores para la farmacogenómica.

Una vez más, la importancia de conocer las posibles consecuencias de administrar un fármaco en poblaciones que presentan determinadas variantes genéticas a través de test farmacogenómicos se pone de manifiesto en el caso de pacientes con **déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH)**, enfermedad metabólica en la que los eritrocitos no pueden hacer frente al estrés oxidativo. Es el caso de la hiperuricemia causada por una lisis de las células tumorales en pacientes oncológicos, una complicación que se puede tratar con **rasburicasa** (enzima recombinante que elimina el exceso de ácido úrico).^{56,57} Sin embargo, el uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con **déficit de la enzima G6PDH**, ya que el estrés oxidativo causado por la rasburicasa da lugar a la aparición de anemia. Esta complicación podría evitarse conociendo el perfil farmacogenómico del paciente, analizando el gen G6PD (gen que codifica para la G6PDH) antes de instaurar el tratamiento con rasburicasa.

INICIATIVAS EN FARMACOGENÓMICA

El claro beneficio que supone el estudio de la farmacogenética y la farmacogenómica en la salud de los pacientes impulsa el desarrollo de nuevas investigaciones y aplicaciones para su traslación a la práctica clínica.⁵⁸ A continuación, en la Tabla 1 se resumen algunos ejemplos de **iniciativas** relacionadas con el desarrollo de estas áreas.⁵⁸



Tabla 1. Principales iniciativas relacionadas con el desarrollo de la farmacogenética y la farmacogenómica.

INICIATIVA	ÁMBITO	ORGANIZACIÓN	BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO
PharmGKB	Estados Unidos	National Health Institute	Base de datos que sirve como herramienta interactiva para la investigación sobre cómo las variaciones genéticas afectan a la respuesta a medicamentos. Esta base de datos integra información sobre el genotipo, información molecular y datos clínicos. ⁵⁹
Ubiquitous Pharmacogenomics	Europa	Unión Europea	Consortio para el abordaje de los principales retos y limitaciones para la implementación del estudio de las variantes farmacogenómicas en la atención a los pacientes, teniendo en cuenta la diversidad de los sistemas de salud y de los individuos en Europa. ⁶⁰
Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología (IMPACT)	España	ISCIII CIBER BSC-CNS	Convocatorias enmarcadas en la Estrategia Española de Medicina Personalizada, para fomentar la implantación de la Medicina de Precisión en el Sistema Nacional de Salud con tres áreas de desarrollo: Medicina Predictiva, Medicina Genómica y Ciencia de Datos. En el área de Medicina Genómica se incluye un Paquete de Trabajo sobre Farmacogenómica.
Estrategia de Implementación y Programa Proficiency-testing	España	Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF)	Programa dentro del plan estratégico de la SEFF para elaborar Guías de Implementación Clínica. Incluye un programa para determinar la calidad analítica de las pruebas genéticas, estandarizar el lenguaje y la terminología utilizada en Farmacogenética en nuestro país e implementar estándares de calidad que armonicen la actividad de los laboratorios que trabajan en esta disciplina.
Proyecto MedeaA (Medicina Personalizada Aplicada)	Extremadura	Servicio Extremeño de Salud y Ministerio de Ciencia e Innovación	Programa de innovación sanitaria que promueve la prescripción farmacológica individualizada centrada en el paciente afrontando 4 retos tecnológicos: ⁶¹ <ol style="list-style-type: none"> 1. Integración de diversos datos, como la información genética, las interacciones farmacológicas o los datos clínicos (antecedentes, datos analíticos), para el desarrollo de una herramienta de apoyo a la toma de decisiones (PoPS) al profesional sanitario de cara a seleccionar la prescripción farmacológica individualmente en condiciones de politerapia y pluripatología. 2. Desarrollo de un sistema de genotipación con interpretación de fenotipos (SIGEN). 3. Aplicación del modelo a Ensayos Clínicos. 4. Evaluación de Reacciones Adversas en condiciones de vida real, basado en internet de las cosas. Es un modelo de interacción de la Farmacogenómica con Salud Digital.
Modelo 5SPM (5 Step Precision Medicine Model)	Castilla y León	Hospital Universitario de Salamanca	Modelo para la aplicación de la farmacogenómica en pacientes en los que se detecta fracaso terapéutico o el desarrollo de efectos adversos graves en la práctica clínica asistencial rutinaria. ⁶² El modelo, que ha sido aplicado en más de 2000 pacientes, se divide en 5 etapas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Recogida de datos clínicos relacionados con la situación terapéutica del paciente. 2. Estudio teórico de las vías y potenciales interacciones metabólicas implicadas en la aparición de efectos adversos o del fracaso terapéutico. 3. Selección de marcadores y genotipado del paciente. 4. Integración de los datos del genotipo con otros datos proporcionados por el clínico para el ajuste terapéutico. 5. Re-análisis del modelo.

ISCIII: Instituto de Salud Carlos III; CIBER: Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red; BSC-CNS: Barcelona Supercomputing Center-Centro Nacional de Supercomputación

LA FARMACOGENÓMICA EN LA MEDICINA DEL FUTURO

En el campo de las ciencias ómicas, la farmacogenómica es una de las áreas de conocimiento con mayor grado de traslación. A medida que mejoran las tecnologías y técnicas de análisis de datos e información, se generan más conocimientos derivados del estudio de las variantes génicas ligadas a la respuesta a fármacos y sus consecuencias clínicas.

Actualmente la farmacogenómica se aplica en base al conocimiento de un número limitado de biomarcadores asociados a la respuesta a fármacos. **En un futuro, se pasará de la búsqueda e identificación de biomarcadores concretos en un paciente a aplicar la farmacogenómica en base a millones de datos derivados del estudio del genoma completo del paciente** contribuyendo así a alcanzar el paradigma de los tratamientos personalizados.

Si bien en investigación y en el desarrollo de fármacos, es un área de conocimiento ampliamente empleada, para poder alcanzar todo su potencial, **el futuro de la farmacogenómica pasa por su completa incorporación al diseño y desarrollo de ensayos clínicos**. Además, la farmacogenómica se posiciona como una de las herramientas clave en la medicina y la práctica asistencial del futuro dado que, al analizar los polimorfismos genéticos del paciente junto con datos clínicos de la Historia Clínica Electrónica y las interacciones entre el conjunto de la medicación que recibe el paciente, podrá **contribuir a mejorar el proceso de toma de decisiones a la hora de instaurar un tratamiento**. Para que esta aplicación de la farmacogenómica sea una realidad en la práctica clínica habitual, será necesario disponer de los datos genéticos de los pacientes integrados con otros datos no genéticos, muchos de ellos disponibles en la Historia Clínica, utilizando herramientas de Salud Digital (para más información ver el informe sobre [Transformación Digital del Sistema Sanitario para la incorporación de la Medicina Personalizada de Precisión](#)), como se proponen en el modelo del Proyecto MedeA⁶¹ (ver Tabla 1).

La personalización de los tratamientos centrada en la obtención de tratamientos más eficaces y seguros se basará no solo en la farmacogenómica como ciencia

fundamental para alcanzar este objetivo, sino también en la **combinación de la información de las variantes genéticas con otros factores no genéticos**.⁶³ La **integración de las ciencias ómicas** como herramienta fundamental para alcanzar una **visión holística del paciente** requerirá de un importante **desarrollo tecnológico** y, en un futuro, permitirá la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente, no solo a partir de los datos genómicos, sino del conocimiento y análisis de factores como el proteoma, el metaboloma, el epigenoma, etc., y factores extrínsecos del paciente, como el exposoma (para más información, ver [Informe Anticipando sobre “Exposoma”](#)). Este análisis integrativo de las ciencias ómicas y su influencia en la respuesta a fármacos permitirá, además, de cara a la aplicación en la práctica clínica, **conocer el biomarcador o conjunto de biomarcadores de referencia que mejor se ajuste a una situación clínica determinada para un paciente determinado**, para su identificación en análisis de laboratorio y la posterior **toma de decisiones en base al mismo en el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión**. Idealmente, gracias a la disponibilidad de herramientas que permiten el estudio del entorno y al conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades, en el futuro se integrará esta información para que los profesionales sanitarios encuentren esta información unificada en los Sistemas de Ayuda a la Decisión Clínica (para más información, ver [Informe Anticipando sobre “los datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión”](#)), permitiendo aprovechar al máximo el potencial de la farmacogenómica y de otras ciencias ómicas.

Actualmente, en muchas ocasiones, al no disponer de la información farmacogenómica del paciente frente a un fracaso terapéutico, la tendencia del facultativo es aumentar la dosis del fármaco o introducir nuevos fármacos lo que puede llevar a una **sobremedicación**, agravando la situación del individuo por sobrecarga de sus sistemas de detoxificación necesarios para la correcta eliminación de los fármacos. En la medicina del futuro, tanto estas situaciones como otras derivadas de la falta de integración de los conocimientos derivados de la farmacogenómica en la práctica clínica se verán resueltas. En primer lugar, gracias a la **creación de equipos multidisciplinares** para una **visión completa del abordaje de la patología y tratamiento personalizado del paciente en base a diferentes datos en salud**, línea en la que ya se están dando



los primeros pasos en el ámbito hospitalario. En segundo lugar, los avances en el diseño de **Sistemas de Apoyo a la Decisión Clínica** como **herramientas de ayuda a la prescripción** serán fundamentales para los profesionales y, a medida que se incorporen a la rutina asistencial las pruebas de farmacogenómica, estos sistemas contribuirán a resolver este y otros problemas.

La farmacogenómica será una **ciencia de aplicación transversal** que tendrá **impacto en todas las áreas de la medicina**. Lo ideal será contar con el perfil genómico del paciente de manera previa, integrado en la historia clínica, asegurando así que, tras el diagnóstico de una patología concreta, se inicie el tratamiento teniendo en cuenta toda la información del paciente.

Como se ha recogido en el apartado anterior, la farmacogenómica encuentra aplicación en la actualidad en diferentes áreas de la medicina, siendo en el campo de la oncología donde más consolidado está su uso. En otras áreas más incipientes, como en el campo de las **enfermedades mentales, enfermedades neurodegenerativas o las enfermedades cardiovasculares**, supondrá un

gran beneficio para los pacientes en la medida en que se profundice en el conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades y se concreten los fenotipos de los pacientes. Sin embargo, esto no se conseguirá hasta que no se integre esta información con la información sobre exposición, ya que el fenotipo es el resultado del genotipo y el entorno.

Una vez solventados los problemas que plantea actualmente la complejidad y la falta de información integrada sobre salud de los pacientes, será posible **implantar la farmacogenómica para su aplicación en todos los ámbitos asistenciales. Esto será especialmente relevante en Atención Primaria**, donde sin duda **tendrá un gran impacto** por el volumen de pacientes tratados, dentro de los cuales, un alto porcentaje son pacientes polimeditados de edad avanzada, lo que supondrá un **gran beneficio en términos de salud global disminuyendo la aparición de toxicidades y minimizando el impacto de las consecuencias, tanto asistenciales como sociales, derivadas de estos efectos adversos.**





RETOS

La farmacogenómica garantiza el **tratamiento óptimo de los pacientes basado en su perfil genético**, lo que sin duda supone un eje relevante en el camino hacia la **implantación completa de la Medicina Personalizada de Precisión en la medicina del futuro**. Actualmente, en relación con el avance técnico y tecnológico experimentado en el campo de las ciencias ómicas, se ha generado una gran cantidad de datos y, como consecuencia, de conocimientos sobre las variantes genéticas existentes. Esto hace que, hoy en día, resulte imposible que la validación de la información generada y su posterior aplicación clínica como biomarcadores farmacogenómicos se realice en un tiempo acorde al de la generación del conocimiento.

La farmacogenómica como ciencia fundamental en el futuro de los tratamientos individualizados se enfrenta, por tanto, a grandes retos y desafíos de diferente índole que deberán abordarse para su completa integración en el proceso de toma de decisiones.⁶⁴

RETOS REGULATORIOS

De la mano de la aplicación e implantación de la farmacogenómica en la práctica clínica habitual surgen retos relacionados con el papel que han de jugar las agencias reguladoras de cara al estudio y empleo del conocimiento derivado de la farmacogenómica.

- El desarrollo de un **marco legal y ético de carácter global** y adecuado para su implementación resulta esencial para asegurar que la **farmacogenómica sea un avance beneficioso para todas las poblaciones**. Desde el diseño de los ensayos clínicos, así como de las diferentes estrategias basadas en la farmacogenómica, es necesario estudiar las variantes en todas las

poblaciones, garantizando que no haya ningún tipo de discriminación.

- El establecimiento de una **regulación clara respecto a las implicaciones de la farmacogenómica en el proceso de aprobación, evaluación y seguimiento de los fármacos por parte de las agencias reguladoras** desempeñarán un papel crucial. Será fundamental que las agencias reguladoras en sus informes de posicionamiento terapéutico incluyan los datos farmacogenómicos, así como las recomendaciones para su utilización, si bien esto está comenzando a recogerse en las fichas técnicas de algunos medicamentos.

RETOS ANALÍTICOS

A pesar de las evidencias generadas en torno a los beneficios que conlleva la incorporación de la farmacogenómica en la valoración de las opciones farmacoterapéuticas, la aceptación de los estudios farmacogenómicos y su aplicación a la atención sanitaria está siendo gradual y, en parte, se relaciona con los retos analíticos asociados a su uso.

- La **identificación de biomarcadores con relevancia clínica** relacionados con la respuesta clínica resulta complicada hoy en día. Por un lado, la imposibilidad de analizar la gran cantidad de datos que se generan con las técnicas de secuenciación de alto rendimiento y de analizar de manera conjunta estos datos para obtener información útil para los profesionales sanitarios son las principales barreras en este sentido. Por otro lado, existe dificultad a la hora de correlacionar los datos clínicos reales mediante la realización

de estudios prospectivos metodológicamente óptimos para la validación de biomarcadores.

- El **acceso a las tecnologías** para la realización de estudios farmacogenómicos está extendido para algunos casos concretos, pero es **desigual** a lo largo del territorio. Es decir, existen biomarcadores aprobados para su determinación farmacogenómica en el Sistema Nacional de Salud, pero este procedimiento no se lleva a cabo en todos los centros.
- La **incorporación a la investigación clínica de los nuevos modelos de ensayos clínicos que incluyan estudios de farmacogenómica desde las fases más tempranas del desarrollo** de fármacos está limitada por las restricciones de los propios ensayos y supone un desafío que, una vez superado, supondrá un beneficio, seleccionando mejor la población diana para el tratamiento desde un inicio y acelerando la toma de decisiones exitosas sobre un fármaco determinado. La estratificación de los sujetos en los ensayos clínicos a partir de las variantes genéticas **evitará sesgos en las poblaciones** y, por tanto, posibles fracasos según la representación de esas variantes en esa población de estudio.

RETOS ASOCIADOS A LA TRASLACIÓN A LA CLÍNICA

Como se ha puesto de manifiesto a lo largo de todo el informe, la introducción de la farmacogenómica en la práctica clínica supone un beneficio tanto para los pacientes como para el sistema sanitario en su conjunto. Sin embargo, aunque las expectativas son prometedoras existen limitaciones que deberán abordarse para su aplicación.

- **La elaboración de guías clínicas consensuadas y de fácil acceso será una herramienta fundamental para la aplicación de la farmacogenómica en la práctica clínica habitual.** Actualmente, las guías existentes están orientadas a la monoterapia con perfiles de pacientes muy definidos, pero sin tener en cuenta el contexto individual de cada paciente. El principal reto para

la creación de estas guías es la falta de suficientes datos clínicos que demuestren la utilidad de las pruebas farmacogenómicas disponibles, así como la interacción de otras variables en la respuesta al fármaco relacionadas con el entorno del paciente.

- **La formación de los profesionales sanitarios para aplicar la farmacogenómica e interpretar los resultados de las pruebas farmacogenómicas y la farmacología clínica asociada adecuadamente a su campo de especialización.** La experiencia limitada en la aplicación de estas áreas de conocimiento y tecnologías asociadas a la práctica clínica se suma a una escasa formación en farmacogenómica de los profesionales sanitarios lo que supone un reto que habrá que afrontar a lo largo de todas las etapas formativas (pregrado, grado, posgrado y formación especializada). En el diseño de acciones formativas se deberá tener en cuenta, por un lado, la heterogeneidad actual existente en cuanto a conocimientos entre las diferentes especialidades médicas, siendo los oncólogos los que, hasta el momento, más familiarizados están con su aplicación. Además, por otro lado, el rápido avance que están experimentando las tecnologías farmacogenómicas puede hacer que los conocimientos se queden obsoletos rápidamente por lo que la formación ha de centrarse en el desarrollo de habilidades que permitan interpretar los resultados de las pruebas y la correcta comunicación de la información.
- **Los tiempos de respuesta de los laboratorios, aunque cada vez son más reducidos, limitan la traslación de la farmacogenómica a la práctica clínica.** Actualmente, el análisis farmacogenómico no está adaptado al ritmo asistencial, sobre todo en los casos en los que el paciente se encuentra en la UCI o en una situación de emergencia, es por ello que generalmente los análisis suelen ser retrospectivos. Además, se percibe la necesidad de incorporar técnicas validadas sensibles y específicas, automatizadas y accesibles.
- **La incorporación de la farmacogenómica en la práctica clínica habitual se enfrenta a la barrera de las políticas de ahorro de costes.**



Partiendo de la premisa de que la aplicación de la farmacogenómica puede reducir ciertos costes sanitarios, como pueden ser los costes secundarios al manejo de efectos adversos de los medicamentos, la incorporación de expertos en economía de la salud en los equipos multidisciplinares encargados de identificar los biomarcadores útiles para la aplicación clínica resultará clave para incorporar los aspectos relacionados con el coste-efectividad de los mismos y el diseño de modelos de impacto de costes.

- **La aplicación de la farmacogenómica en la práctica clínica va ligada a un enfoque holístico del paciente, lo que requerirá un abordaje multidisciplinar.** Los resultados derivados del análisis genético del paciente deberán ser puestos en común y evaluados por un grupo de profesionales de carácter multidisciplinar (profesionales en el campo de la farmacología clínica, la genética clínica, el consejo genético, la biología molecular, la bioinformática, etc.) con el objetivo de tomar decisiones en cuanto a la opción terapéutica más adecuada teniendo en cuenta diversos aspectos del contexto del paciente.

RETOS ASOCIADOS A LA IMPLEMENTACIÓN A TRAVÉS DE LA SALUD DIGITAL

En el campo de la farmacogenómica, como ocurre con el resto de las ciencias ómicas, la generación de grandes cantidades de datos supone un desafío en su manejo e implementación, para el cual se está dando respuesta a través de las herramientas de salud digital⁶⁵ (para más información, ver [Informe Anticipando sobre “Los datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión”](#)).

- El avance en el campo de las ciencias ómicas pone de manifiesto el hecho de que la **respuesta a fármacos no está solo condicionada por factores**

genéticos si no que este tipo de factores son solo **uno de los diversos factores (Figura 1) que se han de considerar para el ajuste de la dosis** en un determinado paciente. Los últimos avances en el desarrollo de nuevas herramientas para el análisis masivo e interpretación de datos como las técnicas basadas en inteligencia artificial abren la puerta a la integración completa de los datos genómicos junto con otros datos relacionados con el paciente y su entorno.

- El diseño y desarrollo de **sistemas de apoyo a la decisión clínica** permitirá a los profesionales sanitarios tener una visión más completa del paciente, permitiendo así tomar decisiones terapéuticas personalizadas. Para el desarrollo de estas herramientas de ayuda a la prescripción será necesario contar con **bases de datos farmacogenómicos** que permitan, junto con otros datos, estratificar a los pacientes facilitando a los clínicos su labor y permitiendo seleccionar el tratamiento más adecuado para el paciente en base a la evidencia generada a partir del análisis de grandes cantidades de datos.
- La **sobrerrepresentación de determinados grupos poblacionales en las bases de datos**, como por ejemplo población blanca caucásica, en detrimento de otros grupos poblacionales produce un **sesgo en el conocimiento** que deriva del análisis de estos datos y un desafío para el avance y la traslación de la farmacogenética. Estas bases de datos genómicos donde se comparten las variaciones poblacionales resultan imprescindibles para el desarrollo y aplicación de la farmacogenómica y deberán adoptar criterios comunes de estandarización (como los criterios FAIR)¹. En este sentido, organizaciones como el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés) trabajan en la emisión de recomendaciones para la utilización de la Farmacogenómica en Estudios de Investigación clínica.⁶⁶

¹ Acrónimo en inglés de encontrables, accesibles, interoperables, y reutilizables.





CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La farmacogenómica se presenta como una ciencia ómica que aporta gran valor tanto a la práctica clínica como en las etapas iniciales de investigación. Sin embargo, es necesario aún profundizar en el conocimiento derivado de la información que ofrece y fomentar su implementación.

RECOMENDACIONES

- Profundizar en el conocimiento de la **interacción de los fármacos con los factores condicionantes de la variabilidad en la respuesta de los pacientes**, ya sean fisiológicos, patológicos o ambientales (estilo de vida, nutrición, consumo de otros fármacos, etc.), y en la **identificación y definición precisa de los fenotipos clínicos** de los pacientes, especialmente en patologías como las enfermedades psiquiátricas. Para ello, sería recomendable disponer de información farmacogenómica automatizada e integrada en bases de datos junto con los conocimientos de epigenómica, factores ambientales, microbioma, datos relevantes de la Historias Clínica Electrónica, del tratamiento farmacológico, etc.
- Impulsar la **investigación en farmacogenómica** desde la administración, mediante la disposición de proyectos y recursos a través de políticas de investigación, ciencia, tecnología e innovación.
- Fomentar la investigación traslacional y la aplicación de la farmacogenómica en la práctica clínica a partir del **desarrollo de planes estratégicos regionales y nacionales** (como el Plan Estratégico Nacional de Medicina de Precisión). Para ello sería recomendable definir una estrategia de país desde la administración sanitaria que fomente la voluntad política de implementar la farmacogenómica en la práctica clínica habitual.
- Promover la **colaboración público-privada y la integración entre el ámbito académico, la administración y la industria** de cara a fomentar el desarrollo y la aplicación de la farmacogenómica. Esto contribuirá a potenciar la transferencia de conocimiento a la industria mediante proyectos de innovación, convocatorias de compra pública innovadora, el desarrollo de *clusters* para la creación de tejido empresarial, etc. Un ejemplo de esto es Biotecyl, para el fomento de la transferencia en Castilla y León.
- Fomentar la **interacción entre profesionales mediante el desarrollo de proyectos nacionales e internacionales** en el campo de la farmacogenómica a través de consorcios, la creación de grupos de trabajo en red y de equipos asistenciales multidisciplinares que incluyan distintos profesionales de campos diversos como medicina, enfermería, farmacia, genética, bioinformática, legal, agentes sociales, etc.
- Disponer en los hospitales/centros asistenciales de **herramientas para la práctica clínica** que permitan realizar las **determinaciones analíticas farmacogenómicas** necesarias de manera rápida y sensible, y con personal cualificado.

- Fomentar la **incorporación de conocimientos sobre farmacogenómica en los programas formativos** de pregrado, postgrado y formación a nivel profesional continuada de cara a fomentar la aplicación de la farmacogenómica en la práctica clínica habitual.
- Desarrollar software y herramientas útiles y consistentes para la **integración de la información farmacogenómica de fácil manejo e interpretación para el profesional clínico**. Además, la información farmacogenómica de los pacientes debería incluirse en su historia clínica y en su tarjeta sanitaria.
- La **integración de sistemas de apoyo a la decisión para la prescripción** en el entorno de la Historia Clínica Electrónica, junto a la cada vez mayor disponibilidad de datos, requerirá de una interacción de la farmacogenética con la Salud Digital.
- Generar **informes precisos sobre los resultados de análisis de variantes farmacogenómicas para la comunicación con el clínico**. Actualmente, los sistemas más comunes de comunicación son basados en códigos de semáforos que pueden inducir a desinformación. En estos sistemas, los fármacos para los que no se han encontrado marcadores farmacogenéticos desfavorables se señalan en verde, pero no significa que bajo un contexto diferente (polimedicación u otros factores) no pudieran estar contraindicados.
- Describir **estándares de calidad y elaborar guías clínicas de biomarcadores desde las agencias de acreditación y desde las sociedades científicas**, en la línea de las realizadas por entidades como la *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* o por la Agencia Europea del medicamento (EMA, por sus siglas en inglés), que enfatizan la importancia de realizar el estudio de los factores genéticos de manera previa a la prescripción de un tratamiento.
- Crear un **registro de ensayos clínicos sobre farmacogenómica** con el objetivo de facilitar el acceso a la información novedosa sobre farmacogenómica a los profesionales.
- Consensuar **desde el punto de vista ético el tipo de información a comunicar y cómo se transmite esta información**, de manera que se garantice su comprensión por parte de los pacientes, dado que la farmacogenética y la farmacogenómica estudian variantes de carácter genético que pueden tener implicaciones que van más allá de la selección del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roden D, McLeod H, Relling M, et al. Pharmacogenomics. *Lancet* (London, England). 2019;394(10197):521-532. doi:10.1016/S0140-6736(19)31276-0. Pharmacogenomics
2. Definición de farmacogenética - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer. Último acceso: 14 de mayo, 2021. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/farmacogenetica>
3. Saunders H, Harris D, Chirilă R. Pharmacogenomics: introduction and use in clinical practice. *Rom J Intern Med*. 2020;58(2):69-74. doi:10.2478/RJIM-2020-0001
4. Wake DT, Ilbawi N, Dunnenberger HM, Hulick PJ. Pharmacogenomics: Prescribing Precisely. *Med Clin North Am*. 2019;103(6):977-990. doi:10.1016/j.mcn.2019.07.002
5. Cacabelos R, Cacabelos N, Carril J. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(5):407-442. doi:10.1080/17512433.2019.1597706
6. Lin J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability: a daunting challenge in drug therapy. *Curr Drug Metab*. 2007;8(2):109-136. doi:10.2174/138920007779816002
7. Scott SA, Swen JJ. Pharmacogenomic Determinants of Interindividual Drug Response Variability: From Discovery to Implementation. *Genes* (Basel). 2021;12(3). doi:10.3390/GENES12030393
8. Banerjee B, Kumar R, Thamineni K, Shah H, Thakur G, Sharma T. Effect of Environmental Exposure and Pharmacogenomics on Drug Metabolism. *Curr Drug Metab*. 2019;20(14):1103-1113. doi:10.2174/1389200221666200110153304
9. Holford NHG, Sheiner LB. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacol Ther*. 1982;16(2):143-166. doi:10.1016/0163-7258(82)90051-1
10. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393
11. Misra BB, Langefeld C, Olivier M, Cox LA. Integrated omics: tools, advances and future approaches. *J Mol Endocrinol*. 2019;62(1):21-45. doi:https://doi.org/10.1530/JME-18-0055
12. Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang R. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics*. 2013;14(3):315-324. doi:10.2217/pgs.12.213. Pharmacogenetics
13. Ma Q, Lu A. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev*. 2011;63(2):437-459. doi:10.1124/PR.110.003533
14. Wolking S, Campbell C, Stapleton C, et al. Role of Common Genetic Variants for Drug-Resistance to Specific Anti-Seizure Medications. *Front Pharmacol*. 2021;12. doi:10.3389/FPHAR.2021.688386
15. Shaw G, Morse S, Ararat M, Graham FL. Preferential transformation of human neuronal cells by human adenoviruses and the origin of HEK 293 cells. *FASEB J*. 2002;16(8):869-871. doi:10.1096/fj.01-0995fje
16. Wysocki K, Seibert D. Pharmacogenomics in clinical care. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2019;31(8):443-446.
17. Lynch T, Neff AP. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391-396. Último acceso: 31 de agosto, 2021. www.aafp.org/afp.
18. Jantararoungtong T, Tempark T, Koomdee N, Medhasi S, Sukasem C. Genotyping HLA alleles to predict the development of Severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs): state-of-the-art. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. Published online 2021. doi:10.1080/17425255.2021.1946514
19. Leckband S, Kelsoe J, Dunnenberger H, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):324-328. doi:10.1038/CLPT.2013.103
20. Fonseca D, Morel A, Llinás-Caballero K, Bolívar-Salazar D, Laissue P. Whole-Exome Sequencing in Patients Affected by Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Reveals New Variants Potentially Contributing to the Phenotype. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2021;14:287-299. doi:10.2147/PGPM.S289869

21. Bellón T. Mechanisms of Severe Cutaneous Adverse Reactions: Recent Advances. *Drug Saf* 2019; 428. 2019;42(8):973-992. doi:10.1007/S40264-019-00825-2
22. Klein ME, Parvez MM, Shin JG. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *J Pharm Sci*. 2017;106(9):2368-2379. doi:10.1016/j.xphs.2017.04.051
23. van der Lee M, Kriek M, Guchelaar HJH, et al. Technologies for pharmacogenomics: A review. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1-16. doi:10.3390/genes11121456
24. Pierna Álvarez M, Marcos-Vadillo E, García-Berrocal B, Isidoro-García M. Farmacogenómica: la medicina personalizada. *Rev del Lab Clínico*. 2019;12(3):147-154. doi:10.1016/j.labcli.2018.07.004
25. Daly A. Genome-wide association studies in pharmacogenomics. *Nat Rev Genet*. 2010;11(4):241-246. doi:10.1038/NRG2751
26. Isidoro-García M, Sanchez-Martin A, García-Berrocal B. Impact of new technologies on Pharmacogenomics. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2016;14(2):74-85. doi:10.4239/wjd.v6.i8.999
27. Giacomini K, Yee S, Mushiroda T, Weinshilboum R, Ratain M, Kubo M. Genome-wide association studies of drug response and toxicity: an opportunity for genome medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(1):1. doi:10.1038/NRD.2016.234
28. Meyer U, Zanger U, Schwab M. Omics and drug response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53:475-502. doi:10.1146/ANNUREV-PHARMTOX-010510-100502
29. Naithani N, Sinha S, Misra P, Vasudevan B, Sahu R. Precision medicine: Concept and tools. *Med journal, Armed Forces India*. 2021;77(3):249-257. doi:10.1016/J.MJAFI.2021.06.021
30. Ratan Z, Zaman S, Mehta V, Haidere M, Runa N, Akter N. Application of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) Technique for the Detection of Genetic Aberration in Medical Science. *Cureus*. 2017;9(6). doi:10.7759/CUREUS.1325
31. Harper AR, Topol EJ. Pharmacogenomics in clinical practice and drug development. *Nat Biotechnol*. 2012;30(11):1117-1124. doi:10.1038/nbt.2424
32. Kirk R, Hung J, Horner S, Perez J. Implications of pharmacogenomics for drug development. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233(12):1484-1497. doi:10.3181/0805-S-150
33. Drew L. Pharmacogenetics: The right drug for you. *Nature*. 2016;537(7619):S60-S62. doi:10.1038/537S60A
34. Peñas-Lledó E, Llerena A. CYP2D6 variation, behaviour and psychopathology: implications for pharmacogenomics-guided clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(4):673-683. doi:10.1111/BCP.12227
35. Rodríguez-Vicente AE, Lumbreras E, Hernández JM, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics as tools in cancer therapy. *Drug Metab Pers Ther*. 2016;31(1):25-34. doi:10.1515/dmpt-2015-0042
36. Saadeh C, Bright D, Rustem D. Precision Medicine in Oncology Pharmacy Practice. *Acta Med Acad*. 2019;48(1):90-104. doi:10.5644/ama2006-124.246
37. Guchelaar H, Gelderblom H, van der Straaten T, Schellens J, Swen J. Pharmacogenetics in the cancer clinic: from candidate gene studies to next-generation sequencing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):383-385. doi:10.1038/CLPT.2014.13
38. Wheeler H, Maitland M, Dolan M, Cox N, Ratain M. Cancer pharmacogenomics: strategies and challenges. *Nat Rev Genet*. 2013;14(1):23-34. doi:10.1038/NRG3352
39. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6). doi:10.1002/14651858.CD006242.pub2
40. Perez-Gracia JL, Sanmamed MF, Bosch A, et al. Strategies to design clinical studies to identify predictive biomarkers in cancer research. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:79-97. doi:10.1016/j.ctrv.2016.12.005
41. Kamps R, Brandão RD, van den Bosch BJ, et al. Next-generation sequencing in oncology: Genetic



- diagnosis, risk prediction and cancer classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2). doi:10.3390/ijms18020308
42. Amstutz U, Henricks L, Offer S, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210-216. doi:10.1002/CPT.911
 43. Martin M, Hoffman J, Freimuth R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(5):499-500. doi:10.1038/CLPT.2014.38
 44. CIMA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TÉCNICA ABACAVIR/LAMIVUDINA SANDOZ 600 MG/300 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG. Published 2019. Último acceso: 13 de mayo, 2021. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80803/FichaTecnica_80803.html
 45. Dorado P, Peñas-Lledó E, Llerena A. CYP2D6 polymorphism: implications for antipsychotic drug response, schizophrenia and personality traits. *Pharmacogenomics.* 2007;8(11):1597-1608. doi:10.2217/14622416.8.11.1597
 46. Llerena A, Berecz R, Peñas-Lledó E, Süveges Á, Fariñas H. Pharmacogenetics of clinical response to risperidone. *Pharmacogenomics.* 2013;14(2):177-194. doi:10.2217/pgs.12.201
 47. Sánchez-Martín A, Sánchez-Iglesias S, García-Berrocal B, Lorenzo C, Gaedigk A, Isidoro-García M. Pharmacogenetics to prevent maniac affective switching with treatment for bipolar disorder: CYP2D6. *Pharmacogenomics.* 2016;17(12):1291-1293. doi:10.2217/pgs-2016-0105
 48. Dorado P, Berecz R, Penas-Lledo E, Caceres M, Llerena A. Clinical Implications of CYP2D6 Genetic Polymorphism During Treatment with Antipsychotic Drugs. *Curr Drug Targets.* 2006;7(12):1671-1680. doi:10.2174/138945006779025329
 49. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(9):214-222. doi:10.1097/FPC.0000000000000347
 50. Tio N, Schulte PFJ, Martens HJM. Clozapine intoxication in COVID-19. *Am J Psychiatry.* 2021;178(2):123-127. doi:10.1176/appi.ajp.2020.20071039
 51. Dean L. Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. *Med Genet Summ.* Published online April 18, 2018. Último acceso: 31 de agosto, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84114/>
 52. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med.* 2019;9(1):22. doi:10.3390/jcm9010022
 53. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *J Am Med Assoc.* 2004;291(23):2821-2827. doi:10.1001/jama.291.23.2821
 54. Kremer JM. Methotrexate pharmacogenomics. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1121-1123. doi:10.1136/ard.2006.051789
 55. Cao M, Guo M, Wu D-Q, Meng L. Pharmacogenomics of Methotrexate: Current Status and Future Outlook. *Curr Drug Metab.* 2017;19(14):1182-1187. doi:10.2174/1389200219666171227201047
 56. Richardson SR, O'Malley GF. Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *StatPearls.* Published online July 26, 2021. Último acceso: 31 de agosto, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470315/>
 57. Relling M V, Mcdonagh EM, Chang T, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(2):169-174. doi:10.1038/clpt.2014.97
 58. Maroñas O, Latorre A, Dopazo J, et al. Progress in pharmacogenetics: Consortiums and new strategies. *Drug Metab Pers Ther.* 2016;31(1):17-23. doi:10.1515/dmpt-2015-0039

59. PharmGKB. Último acceso: 31 de agosto, 2021. <https://www.pharmgkb.org/>
60. Cecchin E, Roncato R, Guchelaar H j., Toffoli G, Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium for the. Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx): The Time for Implementation is Now. An Horizon2020 Program to Drive Pharmacogenomics into Clinical Practice. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(3):204-209. doi:10.2174/1389201018666170103103619
61. LLerena A, Peñas-LLedó E, de Andrés F, et al. Clinical implementation of pharmacogenetics and personalized drug prescription based on e-health: the MedeA initiative. *Drug Metab Pers Ther.* 2020;35(3). doi:10.1515/DMPT-2020-0143
62. Carrascal-Laso L, Franco-Martín M Á, García-Berrocal MB, et al. Application of a pharmacogenetics-based precision medicine model (5SPM) to psychotic patients that presented poor response to neuroleptic therapy. *J Pers Med.* 2020;10(4):1-16. doi:10.3390/jpm10040289
63. Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum R. Metabolomic signatures for drug response phenotypes: Pharmacometabolomics enables precision medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(1):71-75. doi:10.1002/cpt.134
64. Primorac D, Bach-Rojecky L, Vadunec D, et al. Pharmacogenomics at the center of precision medicine: Challenges and perspective in an era of Big Data. *Pharmacogenomics.* 2020;21(2):141-156. doi:10.2217/pgs-2019-0134
65. Naik H, Palaniappan L, Ashley EA, Scott SA. Digital health applications for pharmacogenetic clinical trials. *Genes (Basel).* 2020;11(11):1-11. doi:10.3390/genes11111261
66. Clinical research in resource-limited settings - CIOMS. Último acceso: 16 de julio, 2021. <https://cioms.ch/publications/product/clinical-research-in-low-resource-settings/>



