

Evolución de la Farmacogenética y la Farmacogenómica

María Luisa Bernal Ruiz.

Dpto. de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. IIS-Aragón.

La Farmacogenética y Farmacogenómica son ejes fundamentales en la consecución de la Medicina Personalizada de Precisión. Su aplicación en la práctica clínica permite alcanzar tratamientos más eficaces y seguros. Actualmente, España se erige como el primer país europeo que ha incorporado en la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud 12 pruebas farmacogenéticas, con el compromiso de ampliar y actualizar su número en función de la evidencia científica y la prevalencia en la población, promoviendo la equidad en todo el territorio español.

RESUMEN

La Farmacogenómica es una más de las Ciencias Ómicas en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión que se presenta como la herramienta necesaria para optimizar los tratamientos. Estudia la influencia de la variabilidad genética y su expresión en la respuesta a los fármacos y engloba, a su vez, a la Farmacogenética cuyo objetivo es examinar esa variabilidad genética en cada individuo, con el fin de administrar el fármaco y la dosis más adecuada para cada paciente. Actualmente alrededor de un 65% de los fármacos cuentan con un biomarcador farmacogenético y la información sobre ello es incluida en la ficha técnica de los medicamentos a medida que las distintas Agencias Internacionales del Medicamento la actualizan. En España, la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica elabora recomendaciones terapéuticas para ayudar al facultativo en su práctica clínica y es importante señalar que los datos farmacogenómicos deben de incluirse en la Historia Clínica Electrónica e integrarse con los provenientes de las características clínicas, moleculares y ambientales del paciente. La Inteligencia Artificial y los algoritmos farmacogenómicos van a ser imprescindibles en este desarrollo contribuyendo a la implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en la Medicina Asistencial.

ABSTRACT

Pharmacogenomics is one of the Omic Sciences within the framework of Personalised Precision Medicine, serving as a crucial tool to optimise treatments. It studies the influence of genetic variability and its expression in the response to drugs and encompasses Pharmacogenetics, which aims to examine this genetic variability in each individual to administer the most appropriate drug and dose for each patient. Currently, approximately 65% of drugs have a pharmacogenetic biomarker, and this information is included in the technical data sheets of medications as they are updated by the different International Medicines Agencies. In Spain, the Spanish Society of Pharmacogenomics and Pharmacogenetics prepares therapeutic recommendations to help physicians in their clinical practice, and it is important to point out that pharmacogenomic data should be included in the Electronic Medical Record and integrated with clinical, molecular and environmental characteristics patient data. Artificial Intelligence and pharmacogenomic algorithms will be essential in this development, contributing to the implementation of Personalised Precision Medicine in Healthcare.

CONTEXTO DE LA FARMACOGENÉTICA Y LA FARMACOGENÓMICA (FGx).....	179
HISTORIA Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA	180
VARIABILIDAD GENÉTICA Y LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS	181
INTERACCIONES FARMACOGENÓMICAS	184
Interacciones farmacogenómicas a nivel farmacocinético.....	185
Interacciones farmacogenómicas a nivel farmacodinámico.....	186
Interacciones farmacogenómicas y Proteínas de transporte.....	190
FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA.....	192
Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica.....	193
Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de Servicios del Sistema Nacional de Salud.....	194
PRESENTE - FUTURO INMEDIATO	196
GLOSARIO.....	197
BIBLIOGRAFÍA.....	198

CONTEXTO DE LA FARMACOGENÉTICA Y LA FARMACOGENÓMICA (FGx)

En el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión (MPP), la Farmacogenómica se sitúa como uno de los ejes principales. La MPP es el ámbito en que actualmente está inmersa la comunidad biocientífica y se define según el “United States National Research Council” como **“La identificación y aplicación de la estrategia terapéutica, diagnóstica y preventiva más eficaz para cada paciente”**. Por lo tanto, en el marco de “la estrategia terapéutica más eficaz” la Farmacogenómica se convierte en un pilar fundamental, puesto que el objetivo de ésta es administrar a los pacientes el tratamiento más eficaz, intentando disminuir la frecuencia de reacciones adversas y fallos terapéuticos.

La Farmacogenómica es una más de las Ciencias Ómicas, las cuales se han establecido, actualmente, como herramientas muy útiles para estudiar los procesos biológicos en los individuos. El número de Ciencias Ómicas existentes es elevado porque Omos quiere decir “parte de” y este sufijo agregado a cualquier aproximación biológica nos puede proporcionar una nueva Ciencia Ómica. No es el objeto de esta revisión hablar de ellas, pero sí es oportuno nombrar a las principales. Entre ellas, la Genómica, que estudia los genes (genotipo) que contienen la información necesaria para codificar las moléculas biológicas del individuo o, la Metabolómica donde los metabolitos son el resultado final de cualquier proceso biológico (fenotipo), durante el cual, la influencia medioambiental ha podido modificar, o no, la expresión de la información hallada en el genoma, de ahí la Epigenómica que estudia los mecanismos que se producen en el entorno del ADN como consecuencia de esta influencia o la Metagenómica que explora los genes de comunidades enteras de microbios y, entre otros, los de nuestro organismo. Así, cuando hablamos de tratamiento con medicamentos, surge la Farmacogenómica la cual se podría decir que engloba a su vez a la Farmacogenética. Los dos términos

se utilizan a veces indistintamente, pero existen algunas diferencias respecto al significado de los mismos.

Según la “Conferencia internacional en armonización de requerimientos técnicos para el registro de fármacos de uso humano” realizada en 2007, la Farmacogenética se define como “el estudio de la influencia que ejercen las variaciones en la secuencia de ADN, de un individuo, en la respuesta a un fármaco” está encaminada a personalizar el tratamiento en un paciente o grupo de pacientes, a su vez, la Farmacogenómica estudia “las variaciones tanto a nivel del ADN como del ARN”, es decir, también incluye el estudio de los cambios en la expresión génica y por tanto, la forma en que pueden interaccionar los genes para configurar el fenotipo de respuesta a los fármacos en cada individuo. Está encaminada, principalmente, a buscar biomarcadores y dianas terapéuticas que nos orienten en el diseño y síntesis de nuevas formulaciones que mejoren la eficacia y reduzcan la toxicidad de los tratamientos. Cabe señalar que no tienen por qué ser siempre nuevas dianas, pueden ser biomarcadores con evidencia científica ya presentes en el individuo que estén relacionados con la respuesta a un fármaco (E15. ICH nov. 2007).

En definitiva, el objetivo global de las dos (FGx) es buscar el tratamiento más adecuado y eficaz para los pacientes, aportando de esta forma información imprescindible para conseguir el reto impuesto hace unos años, una MPP cuyo desarrollo y estudio nos conducirá a mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes, para culminar en su principal objetivo que es la prevención. Si prevenimos evitamos la enfermedad con el consiguiente beneficio para los pacientes y para el Sistema Nacional de Salud donde el índice coste/beneficio se va a ver reducido.

Es obvio que la importancia de la Farmacogenómica radica, a su vez, en que las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) siguen siendo una preocupación constante en la práctica clínica diaria. En

“La Farmacogenética se define como “el estudio de la influencia que ejercen las variaciones en la secuencia del ADN de un individuo, en la respuesta a un fármaco”

Estados Unidos constituyen la 4^o-6^o causa de muerte y ocasionan más de un 10 % de los ingresos hospitalarios, además de que suponen alrededor del 15-20% de gasto de los hospitales. En la indicación “*Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines*” publicada por la Unión Europea en 2008 se comunicó que el 5% de las hospitalizaciones son debidos a RAM y se estimaba que producían 197.000 muertes por año, lo que conlleva que las RAM son la 5^a causa de muerte y suponen un coste anual de unos 79 billones de euros (Comisión Europea. MEMO/08/782. 2008). En España, el “Informe Indicadores de Salud 2017 del Ministerio de Sanidad” comunicó que la tasa de mortalidad entre 2008 y 2015, debida a las RAM fue de 0,1 por cada 100.000 habitantes. A esto habría que añadir, además, los datos sobre las RAM que no han producido muerte (Ministerio de Sanidad. Indicadores de Salud, 2017).

Ante este problema acuciante, la comunidad científica ha investigado y trabajado extensamente en las últimas décadas con el fin de ayudar a los profesionales sanitarios en cuanto a la prescripción de los tratamientos. En numerosas publicaciones científicas (unas 1500 entre los años 1964 a 2018) se describe la relación entre la farmacogenómica y las manifestaciones clínicas de las RAM. Sin embargo, sólo unas pocas tratan de la incorporación de la farmacogenómica, como tal, en la práctica clínica. (Cacabelos *et al.* 2012, Hwang *et al.* 2017, Europharmagenics 2015, PharmGKB Stanford (US) 2018).

En contraposición se debe recalcar que la farmacogenómica podría explicar más del 80% de la variabilidad genética existente en la población respecto a la eficacia y seguridad de los medicamentos (Shoshi *et al.*, 2017, Weinshilboum *et al.*, 2017). Y los resultados de varios estudios muestran que más de 400 genes están implicados en la seguridad y eficacia de los fármacos (Cacabelos *et al.*, 2012), siendo unos 240 “farmacogenes” (genes considerados biomarcadores farmacogenómicos) los que están asociados a las reacciones adversas a medicamentos (RAM) (Zhou *et al.*, 2015, Cacabelos *et al.*, 2019). Incluso se ha demostrado que en 146 de los “farmacogenes” relevantes clínicamente, aproximadamente el 30-40% de su variabilidad funcional se debe a variantes raras (Kozyra *et al.*, 2017).

Estas cifras apoyan la utilidad de la Farmacogenómica en la práctica clínica, de ahí que, actualmente, su implementación sea cada vez más manifiesta, aunque se esté realizando de forma paulatina.

HISTORIA Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

Si nos remontamos a la historia, fue Motulsky en 1957 quien primero documentó el concepto de que los defectos heredados en el metabolismo de los fármacos podían explicar las diferencias individuales en la respuesta a medicamentos (Motulsky *et al.*, 1957) y posteriormente Friedrich Vogel en 1959 acuñó el término de Farmacogenética, siendo Kalow en 1961 quien escribió la primera monografía sobre el tema (Kalow *et al.*, 1961). Unos cuantos años más tarde, en 1998, se acuñó el término de Farmacogenómica (Evans *et al.*, 1999).

Ya son varias las décadas de investigación en farmacogenómica y en los últimos años los esfuerzos realizados empiezan a dar sus frutos. Posicionándola dentro del marco de la MPP es consecuente señalar que la primera iniciativa sobre MPP, a nivel estatal, surgió en Estados Unidos en 2016 y, a partir de ahí, otras similares fueron germinando en los distintos países. En España, varias Comunidades también trabajaron para realizar sus propias Iniciativas y fue en 2019 cuando el gobierno español lanzó “La Estrategia Española de Medicina Personalizada de Precisión”, la cual incluía como uno de sus principales cometidos “el abordaje de la variabilidad en la respuesta a fármacos de los pacientes, en base a sus perfiles genéticos y moleculares”. Conscientes de que la farmacogenética y la farmacogenómica (FGx) deberían de ser clave en la puesta en marcha de esta estrategia, La Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF) junto a la European Society for Pharmacogenetics and Personalized Therapy (ESPT) publicaron un posicionamiento sobre la necesidad de la implantación de la Farmacogenética en la cartera de servicios básicos del Sistema Nacional de Salud (SNS) (Boletín Oficial de las Cortes Generales Senado, 2019).

A partir de ahí surgieron nuevos proyectos y la SEFF presentó en 2021 la “Estrategia general de implementación clínica de la Farmacogenética”. Fruto de ello y del trabajo y esfuerzo de investigadores y Sociedades Científicas que han sido perseverantes y no han cejado en la lucha tanto por mejorar la investigación en FGx como en que pueda ser útil para los pacientes, la implementación de la misma en la clínica ha empezado a materializarse.

De hecho, en junio de 2023 el Pleno del Consejo Interterritorial, acordó ampliar y actualizar las pruebas genéticas incluidas en la cartera común de servicios de nuestro Sistema Nacional de Salud y como

consecuencia fue presentado el nuevo “Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera Común del Servicio Nacional de Salud”. Estas pruebas son un elemento fundamental en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades de alto impacto como enfermedades raras y oncológicas, pero lo importante respecto a la farmacogenética es que se incluyeron, por primera vez, “pruebas o test farmacogenéticos” que abarcan un total de 12 genes, cuyo análisis permitirá conocer la respuesta de los pacientes al tratamiento que se les administre respecto a las patologías indicadas en el Catálogo. No obstante, el estudio farmacogenético de estos 12 genes posibilita conocer la respuesta de los pacientes no sólo a los fármacos incluidos en la Cartera de Servicios sino a un total de 65 fármacos utilizados en distintas especialidades. El compromiso adquirido de seguir incluyendo mayor número de pruebas farmacogenéticas a medida que se demuestre su evidencia científica y su utilidad en la población, amplía las expectativas de que con el tiempo sea más fácil el acceso a estas pruebas, salvando de esta forma parte del problema de inequidad en la población.

Se puede decir que España es el primer país europeo que tiene un programa asistencial de farmacogenética de este nivel. No obstante, excepto en los últimos años y no en la medida necesaria, la formación sobre Farmacogenómica apenas ha estado incluida en las disciplinas sanitarias por lo que es totalmente imprescindible que los profesionales sanitarios tengan acceso a la información y formación, para poder comprender y utilizar los test o pruebas farmacogenéticas en su práctica profesional cuando se considere necesario.

Este es el motivo de esta revisión, por lo que su objetivo es el de acercar al profesional sanitario el significado de esta Ciencia Ómica y su aportación en la práctica clínica, imprescindible para la consecución de la “Medicina Personalizada de Precisión” que nuestra sociedad requiere en beneficio de los pacientes y, como consecuencia, de toda la población.

“España es el primer país europeo que tiene un programa asistencial de farmacogenética”

VARIABILIDAD GENÉTICA Y LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS

La base genética de la variabilidad en la respuesta a los fármacos se apoya en el polimorfismo genético, definido como la variación en la secuencia de los nucleótidos del ADN que pueden presentar los individuos de una población confiriéndoles un carácter distinto al resto. En términos de porcentaje se considera que existe polimorfismo genético cuando esta variabilidad se presenta en más del 1% de la población. Dicha variabilidad genética puede ser de distintos tipos: la sustitución de una base por otra (polimorfismos de un único nucleótido, SNP: *single nucleotide polymorphism*, por sus siglas en inglés) que suelen ser las más frecuentes, inserción o delección de una base, o de un conjunto de bases, a veces hasta mil, o repetidas veces de una o más bases, estas dos últimas también reciben el nombre de variaciones en el número de copias del gen (CNV: *copy number variation*, por sus siglas en inglés).

Hay que tener en cuenta que estas variantes genéticas pueden darse tanto a nivel germinal como somático. Las variantes germinales son cambios génicos que se producen en las células reproductoras y pasan a estar presentes en todas las células del individuo además de ser hereditarias, mientras que las variantes somáticas pueden ocurrir en cualquier célula del cuerpo (excepto en las células germinativas) y no se transmiten a la descendencia (Misra *et al.*, 2019). Cualquiera de estas variantes puede dar lugar a diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos, ya que pueden modificar la información del gen que codifica las moléculas y proteínas que afectan al fármaco en su paso por el organismo.

En cuanto a número, las variaciones que afectan a la secuencia del ADN y las diferencias entre los individuos o entre las poblaciones se cuentan por millones y se estima que alrededor de 85 millones son polimorfismos de un único nucleótido (SNP) (Auton *et al.*, 2015). Estos polimorfismos o variabilidad genética se pueden presentar a

distintos niveles en relación con los fármacos (Cacabelos *et al.*, 2012, Cacabelos *et al.*, 2023) y, actualmente, se pueden distribuir en cinco grupos:

1. Los genes asociados con los procesos del LADME (Farmacocinética), principalmente con las enzimas de Fase I y Fase II implicadas en el metabolismo.
2. Los genes asociados con el lugar y mecanismo de acción (receptores, canales iónicos, transmisores, mensajeros, enzimas) (Farmacodinamia).
3. Los genes asociados a proteínas transportadoras de fármacos: a) ATPasas, b) transportadores de unión a ATP (incluye varias subfamilias, A, B, C, D, E, F y G) y c) transportadores de solutos.
4. Los genes asociados con la patogénesis de la enfermedad.
5. Los genes pleiotrópicos implicados en múltiples cascadas y reacciones metabólicas.

El estudio a nivel farmacocinético es uno de los más desarrollados por la farmacogenética, se apoya en el porcentaje de fármacos que son metabolizados por cada una de las enzimas que intervienen en la Fase I o Fase II del metabolismo. En la fase I predominan las enzimas derivadas de la familia del Citocromo P-450 y como ej. la enzima CYP3A interviene en el metabolismo de aproximadamente 40 a 50% de los fármacos existentes. De hecho, el desarrollo de la investigación en farmacogenética se ha basado en el conocimiento de las reacciones y enzimas del metabolismo de medicamentos y para ellas se ha diseñado una nomenclatura estándar que, a su vez, sirve de base para la denominación de resto de polimorfismos tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos.

Así, para las enzimas del metabolismo del Citocromo P-450 se utiliza la raíz CYP seguida de un número arábigo que designa la familia de enzimas, por ej. (CYP2), una letra para la subfamilia (CYP2D) y otro número que indica la enzima individual, CYP2D6. El gen que codifica la enzima, en este caso, tiene el mismo nombre, *CYP2D6* y habitualmente el alelo más frecuente en la población se toma como referencia y recibe el identificador *1 (*CYP2D6*1*) considerándose “funcional normal”. Si hay variantes en la secuencia de nucleótidos, los sucesivos alelos se definen con una numeración consecutiva *2, *3, *4, etc. dependiendo de su prevalencia y/o impacto sobre la función de la enzima

o proteína que codifican, la cual puede ser modificada hacia un aumento o pérdida de su función.

La tabla 1 muestra las variantes alélicas más comunes del gen que codifica CYP2D6 (Tamasi *et al.* 2003, Ingelman-Sundberg *et al.* 2007). Las distintas agrupaciones de estas presentes en los individuos, que normalmente se heredan, reciben el nombre de haplotipo. El estudio en la población Caucásica de estas variaciones del ADN o polimorfismos respecto al gen *CYP2D6*, ha dado lugar a que la población se pueda distribuir en cuatro subgrupos en relación con la respuesta a los fármacos: “Metabolizadores Normales” (MN), también llamados rápidos o eficientes, correspondiente al subgrupo de individuos considerados tipo puro o salvaje (“wild type”), donde no hay variación en los alelos del gen y codifican la enzima con función normal (abarca aproximadamente del 75 a 89% de la población caucásica), “Metabolizadores Intermedios” (MI) (del 10 al 20 % de la población) cuando existe una variación en un alelo (heterocigotos), si las variaciones se presentan en los dos alelos (homocigotos para la variante) determina los “Metabolizadores Lentos” (ML) (del 5 al 10 %) y cuando se repite la secuencia del gen que codifica la enzima, ésta adquiere mayor actividad y a los individuos se les considera “Metabolizadores Ultrarrápidos” (MU) (constituyen del 1 al 10 % de la población caucásica). (Bernal *et al.*, 1999, Ingelman-Sundberg *et al.*, 2001, Varela *et al.*, 2015)

Por tanto, los polimorfismos a nivel farmacocinético pueden provocar cambios en la concentración plasmática de los fármacos debido al aumento o disminución de la función de la enzima, de tal forma que si ésta es menor de la esperada (metabolizadores lentos) puede dar lugar a acumulación del fármaco a nivel sistémico y como consecuencia a reacciones adversas en los pacientes, pero si es mayor como en el caso de metabolizadores ultrarrápidos puede conllevar fallo terapéutico.

Respecto a las proteínas y moléculas relacionadas con farmacodinamia, así como con las proteínas de transporte, las variaciones alélicas en los genes que las codifican pueden influir en el aumento o disminución de su función y consecuentemente en la respuesta a los tratamientos. Veremos algunos ejemplos más adelante.

En este contexto, no se puede obviar, aunque sea de forma escueta, a otros muchos factores “no genéticos” que también van a influir en la respuesta a los fármacos, precisamente por su repercusión en muchas enzimas y proteínas relacionadas con ellos. Estos son los factores

ambientales, unificados en el término llamado “Exposoma”. Es sabido que nuestro fenotipo deriva de esa influencia tanto genética como ambiental, de ahí que, actualmente y en el contexto de la MPP se quiera estudiar detalladamente el impacto de estos dos grupos de factores en los individuos. La información que se obtenga nos vendrá dada en forma de datos, los cuales habrá que analizar examinar e integrarlos entre ellos además de con los datos obtenidos de las características clínicas (análisis clínicos, fisiológicos, de imagen etc.) que constituyen nuestro fenotipo. (Varki y Altheide, 2005). Esa información va a permitir una mejor comprensión de la fisiopatología y la contextualización de las enfermedades y sobre todo será un gran apoyo en la Prevención, uno de los últimos fines de la Medicina Personalizada de Precisión.

Tabla 1: Variantes alélicas más comunes del gen *CYP2D6*

VARIANTE ALÉLICA	MUTACIONES CARACTERÍSTICAS	ACTIVIDAD DE LA ENZIMA	FENOTIPO
<i>CYP2D6*1</i>	Tipo puro (Wild type)	Normal	MN
<i>CYP2D6*2</i>	Sustituciones en G1749C, C2938T, G4268C	Normal	MN
<i>CYP2D6*3</i>	Delección A2637	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*4</i>	Sustitución C188T, C1062A, A1072G, G1934A	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*5</i>	Delección del gen	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*6</i>	Delección T1795, sustitución G2064A	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*7</i>	Sustitución A3023C	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*8</i>	Sustitución G1749C, G1846T, G2938T	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*9</i>	Delección (A2701—A2703) o (G2702—A2704)	Disminuida	MI
<i>CYP2D6*10</i>	Sustitución en C188T, G1749C, G4268C	Disminuida	MI
<i>CYP2D6*11</i>	Sustitución G971C, C1062A, A1072G, C1085G	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*14</i>	Sustitución G1846A	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*1 X N</i> Donde $N \geq 2$	Duplicación del gen	Aumentada	MU
<i>CYP2D6*2 X N</i> ($N=2,3,4,5$ o 13)	Duplicación del gen	Aumentada	MU
<i>CYP2D6*4 X 2</i>	Duplicación del gen	Inactiva	ML

Modificado de Tamasi *et al.* 2003, Ingelman-Sundberg *et al.* 2007

La mención de la influencia del ambiente está ligada a otra ciencia ómica que tampoco puede dejar de ser nombrada en este contexto por su creciente desarrollo en relación con los fármacos. Se trata de la Epigenómica que es el estudio del conjunto de todas las modificaciones epigenéticas que se producen a lo largo del genoma de un individuo. Y la Epigenética se define a su vez, como el estudio de las modificaciones que influyen en la regulación de la expresión del ADN, que son heredables, pero que no suponen un cambio en el código genético (Cascorbi and Schwab, 2016, Berdasco *et al.* 2019).

En general, estas modificaciones son producidas por mecanismos de regulación de la expresión génica que, respecto a los fármacos, pueden influir tanto en las enzimas que los metabolizan como en la conformación de los receptores entre otros muchos factores (He *et al.* 2015). Debido a ello surge otra nueva ciencia, la Farmacoepigenética que se define como el campo que estudia el modo en que la variabilidad epigenética impacta en la variabilidad en la respuesta a los fármacos y cuyos resultados ayudan a encontrar explicación a respuestas farmacológicas no explicadas por la farmacogenética clásica (Gomez and Ingelman-Sundberg, 2009). Ejemplos de estos mecanismos reguladores son la metilación del ADN, la modificación de las histonas, los cambios en la arquitectura de la cromatina o los ARNs no codificantes (Kelly *et al.*, 2010). No obstante, su desarrollo aún se encuentra en una fase temprana y establecer la relación entre los cambios del estado epigenético y el fenotipo sigue siendo un desafío. Los factores ambientales, el estado de la enfermedad y los propios fármacos pueden afectar a los marcadores epigenéticos, y probablemente, los niveles del marcador pueden alterar la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, sin olvidar, además, que el estado epigenético es dinámico y cambia a lo largo de la vida en cada individuo (Bell and Spector, 2012).

Aun así, los esfuerzos realizados a nivel poblacional buscando datos epigenéticos para dilucidar posibles interacciones farmacoeepigenéticas, o localizar biomarcadores clave cerca del gen y su entorno, así como el desarrollo de bases de datos epigenéticos que relacionen biomarcadores con fenotipos de respuesta al fármaco ha dado lugar, entre otros hallazgos, al desarrollo de los llamados “epifármacos”. En definitiva, el conocimiento derivado del estudio del epigenoma permitirá comprender en el futuro los mecanismos de regulación de la expresión génica, contribuyendo, con un paso más, al avance en el desarrollo de la MPP (Smith *et al.*, 2023).

INTERACCIONES FARMACOGENÓMICAS

Las interacciones farmacológicas entre fármacos o medicamentos que las podemos llamar Interacción Fármaco-Fármaco (IFF), son bien conocidas y consideradas en la práctica clínica, sin embargo, el conocimiento de las interacciones Fármaco-Gen (IFG) o Fármaco-Fármaco-Gen (IFFG) es más reciente y son las que constituyen las llamadas interacciones farmacogenómicas (Verbeurgt *et al.*, 2014, Hocum *et al.*, 2016). Se trata, por tanto, de la interacción entre un fármaco y los genes que codifican las moléculas del organismo que afectarán a ese fármaco, como las enzimas del metabolismo, las proteínas de transporte o los receptores. La interacción IFFG incluye un complejo de interacción que resulta de la superposición de una IFF en una IFG y a menudo da lugar a una fenoc conversión, que se define como el resultado de una interacción en la cual el fenotipo de un individuo cambia respecto al esperado desde el genotipo debido a la administración de otro fármaco (Tannenbaum *et al.*, 2014), aunque también hay que considerar que este fenómeno puede ocurrir por la influencia de otros factores como edad o comorbilidades que afecten al fenotipo codificado por el genotipo, principalmente de las enzimas que metabolizan fármacos (Cacabelos *et al.*, 2019). A este respecto, ya existe más de un trabajo donde se ha cuantificado el impacto de la fenoc conversión en medicamentos con recomendaciones farmacogenómicas procesables, como por ejemplo los utilizados en pacientes de psiquiatría con edad avanzada. En este trabajo los autores estudiaron los fenotipos CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9 que pueden ser afectados por fármacos, sobre todo en pacientes polimedicados y concluyeron que sería conveniente desarrollar un modelo cooperativo entre médicos y farmacéuticos para abordar la fenoc conversión y maximizar los beneficios potenciales de la farmacogenómica (Mostafa *et al.*, 2021). Posteriormente se describe algún ejemplo.

“El conocimiento de las interacciones Fármaco-Gen (IFG) o Fármaco-Fármaco-Gen (IFFG) es más reciente y son las que constituyen las llamadas interacciones farmacogenómicas”.

Obviamente, estas interacciones farmacogenómicas van a afectar a los procesos de los fármacos en el organismo, tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico.

Interacciones farmacogenómicas a nivel farmacocinético

A nivel farmacocinético hay que distinguir dos situaciones dependiendo de la actividad farmacológica del principio activo. En la primera, el fármaco administrado es un profármaco y necesita ser bioactivado para convertirse en el metabolito activo y alcanzar la eficacia terapéutica, mientras que en la segunda el fármaco tiene actividad farmacológica “per se” y no es tan importante la actividad de sus metabolitos. A continuación, se presentan varios ejemplos respecto a estas dos condiciones.

En el caso de **profármaco**, uno de los ejemplos es el clopidogrel, fármaco antiagregante plaquetario que se metaboliza principalmente por la enzima CYP2C19 y da lugar al metabolito con actividad terapéutica (tiolclopidogrel) (Ramos-Esquivel *et al.*, 2012). El gen del mismo nombre CYP2C19, que codifica la enzima presenta variantes alélicas que influyen en la diferente respuesta de la población al Clopidogrel. Los alelos asociados a una pérdida de función de la enzima son *CYP2C19*2* y *CYP2C19*3*, mientras que el alelo *CYP2C19*17* se asocia a un aumento de actividad de la enzima (Sangkuhl *et al.*, 2010).

Las distintas combinaciones de los alelos entre sí y con el alelo tipo puro, *CYP2C19*1*, van a determinar el metabolismo del fármaco distribuyendo a la población en metabolizadores lentos, intermedios, rápidos y ultrarrápidos. En la población caucásica el porcentaje de individuos considerados lentos metabolizadores para este gen es del 12% (Shuldiner *et al.*, 2009), lo que significa que, en estos individuos, la formación del metabolito activo es mucho más lenta que en la población general (metabolizadores normales) o no se produce, con el consecuente riesgo de fallo terapéutico.

En estos individuos sería recomendable administrar un tratamiento alternativo o, ante contraindicación de otros fármacos, duplicar la dosis tras un estudio exhaustivo beneficio/riesgo en el paciente (SEFF-Guía clínica CYP2C19-Clopidogrel, 2023). Por el contrario, la presencia del alelo *CYP2C19*17* confiere a los individuos homocigotos para el mismo, mayor actividad de la enzima, clasificándose como metabolizadores ultrarrápidos, dando lugar a que se pueda llegar a producir RAM como hemorragia durante el tratamiento con clopidogrel (Sibbing *et al.*, 2010). No obstante, la

evidencia actual en este último caso, no es determinante y por ello se recomienda que a estos pacientes se les siga administrando la dosis standard indicada en la ficha técnica (Saiz-Rodriguez *et al.*, 2019).

Otro riesgo adicional para el paciente es la producción de interacciones debida a fármacos inhibidores o inductores de la enzima CYP2C19. Los fármacos inhibidores son buenos sustratos de la enzima porque la utilizan mayoritariamente en su metabolismo, disminuyendo así su acción frente a otros fármacos que también la utilizan. Algunos de ellos son el Omeprazol o los Inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) de cualquiera de ellos podría ralentizar el paso de Clopidogrel a su fármaco activo, aunque el individuo no sea metabolizador lento para CYP2C19 (Ho P. *et al.*, 2009).

Respecto a los fármacos inductores como por ej. la carbamazepina, la rifampicina, el ritonavir, la hierba de San Juan, etc. (Chen & Goldstein 2009), su administración concomitante con el clopidogrel podría aumentar la actividad de CYP2C19 y acelerar el paso al metabolito activo, por lo que el riesgo en el paciente podría ser similar al que ocurre con los metabolizadores ultrarrápidos. Son dos de los ejemplos que ilustran el proceso de fenocversión.

No se debe obviar que no solo los polimorfismos genéticos influyen en la acción final del clopidogrel, a pesar de que estos sean importantes también pueden existir otros genes o variantes que pueden estar presentes, pero cuya influencia no es tan patente porque se presentan en menor frecuencia. De la misma forma, también hay que considerar la presencia de otros factores, como la influencia medioambiental, que pueden condicionar la respuesta variable a la administración del fármaco.

Respecto a la segunda situación, en el caso de que **el fármaco tiene actividad farmacológica** y no es tan importante la actividad de sus metabolitos, uno de los ejemplos es el del fármaco 5-Fluoro Uracilo (5-FU) y sus fármacos precursores (capecitabina y tegafur) incluidos en el grupo de Fluoropirimidinas, las cuales se utilizan en el tratamiento de tumores sólidos como el cáncer de colon, recto, mama, etc. La principal enzima que metaboliza el 5-FU (hasta el 80% de la dosis) es la Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), codificada por el gen del mismo nombre (*gene DPD*). Existe un polimorfismo de un cambio de una base (SNP) que origina la delección de un exón en la región promotora del gen *DPD*, provocando la falta de actividad de la

enzima, de tal forma que la administración del fármaco al paciente a la dosis habitual o, simplemente, la propia administración puede causar reacciones adversas graves. En la población caucásica de un 0,01% a 0,5% de los individuos tienen una deficiencia completa de la actividad DPD (metabolizadores lentos) mientras que el porcentaje de individuos con deficiencia parcial es del 3% al 8% (metabolizadores intermedios). Tras tratamiento con las fluoropirimidinas estos individuos presentan alto riesgo de reacciones adversas graves, especialmente los lentos (Martens *et al.*, 2019, Lunenburg *et al.*, 2020, Dean *et al.*, 2012). De hecho, hacer la prueba farmacogenética al paciente, respecto a esta enzima antes de administrar el tratamiento, tiene la indicación de recomendado en las guías terapéuticas (García-Alonso *et al.* 2022)

Otro de los ejemplos de fármaco activo es el voriconazol que se metaboliza por las enzimas del citocromo P450 dando lugar a metabolitos con apenas actividad farmacológica, siendo su eliminación mayormente por vía hepática. Es un fármaco antifúngico con actividad frente a especies de *Candida* y *Aspergillus* y que se utiliza, como fármaco de primera línea, en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y otras infecciones como candidemia en pacientes no neutropénicos, además de ser utilizado como agente profiláctico en pacientes inmunocomprometidos con alta susceptibilidad a infecciones fúngicas invasivas (Patterson *et al.* 2016, Hicks *et al.* 2014).

Las principales enzimas que intervienen en el metabolismo de voriconazol son CYP3A4, CYP2C19 y CYP2C9 metabolizando el 70-75% de la dosis administrada; el 25-30% restante es metabolizado por la proteína monooxigenasa que contiene flavina (FMO) (Murayma *et al.*, 2007, Yanni *et al.*, 2008). Hay evidencia científica suficiente que relaciona el genotipo *CYP2C19* con la variabilidad fenotípica en la farmacocinética del voriconazol (Theuretzbacher *et al.*, 2006). Los pacientes con el polimorfismo *CYP2C19*17* con alta actividad de la enzima (del 5 al 30% de los pacientes) tienen riesgo de no alcanzar la concentración plasmática necesaria para ejercer el efecto terapéutico. Mientras que los pacientes con los genotipos *CYP2C19*2* y *CYP2C19*3* (2-15% de los pacientes) presentan altas concentraciones plasmáticas de voriconazol con el consecuente riesgo de efectos adversos, por lo que sería conveniente, en los dos casos, considerar un tratamiento alternativo o ajustar las dosis (Moriyama *et al.*, 2017). Es más, la FDA indica en la ficha técnica que los metabolizadores intermedios del *CYP2C19* tienen una exposición de voriconazol dos veces mayor en comparación con los

normales, mientras que en los lentos es cuatro veces mayor. Por su parte la AEMPS señala, además, que la prevalencia de metabolizadores lentos en la población asiática es del 15 al 20% mientras que en la raza caucásica y negra es del 3-5%, poniendo de manifiesto la importancia de la etnia en los polimorfismos genéticos que afectan a la respuesta a los fármacos.

Así mismo, la SEFF basándose en los datos de las distintas agencias y consorcios internacionales, así como en las guías clínicas, ha elaborado un documento de recomendaciones terapéuticas para este fármaco según el fenotipo de los individuos indicando, en líneas generales, la conveniencia de un aumento de las dosis estándar en un 50% para los metabolizadores rápidos con control de los niveles plasmáticos en los 5 primeros días tras inicio del tratamiento y disminuir la dosis estándar al menos un 25% en los metabolizadores lentos, realizando control de niveles plasmáticos de manera más temprana y vigilando la aparición de toxicidad. También indica que si no es posible disponer de los niveles plasmáticos en un tiempo breve se puede considerar seleccionar un agente alternativo que no se vea afectado por el metabolismo de *CYP2C19* (SEFF. Guía Clínica *CYP2C19*-Voriconazol, 2023).

Interacciones farmacogenómicas a nivel farmacodinámico

A este nivel las moléculas afectadas son las llamadas “dianas terapéuticas” con las cuales los fármacos tienen que interaccionar. Habitualmente estas dianas son receptores, canales iónicos, proteínas quinasas, etc. pero cualquier molécula del organismo puede convertirse en un biomarcador que sirva de “diana terapéutica” si el fármaco se necesita unir a ella para ejercer su efecto terapéutico. Como ejemplo de ello se muestra el de los anticoagulantes orales (AO), fármacos que de por sí ya presentan un estrecho rango terapéutico, por lo que es habitual la monitorización en los pacientes. Los AO más actuales no necesitan un control tan exhaustivo, pero los anteriores siguen utilizándose y el estudio farmacogenético previo a su administración ha resultado ser eficaz y rentable.

La vitamina K es imprescindible para que se formen los factores de la cascada de la coagulación y en este ciclo de formación, la enzima vitamina K epóxido reductasa (VKRCO) es la encargada de mantener la vitamina K en óptimas condiciones para ello. Los anticoagulantes ejercen su efecto inhibiendo esta enzima y por tanto afectando a la actividad de la vitamina K y

consecuentemente a la formación de los factores de la cascada, retrasando así la coagulación.

Desde el punto de vista de la farmacogenética el gen que codifica la enzima *VKORC1* presenta varios polimorfismos, agrupados en 3 haplotipos. Parece ser que el más importante en relación con la variabilidad en la respuesta a anticoagulantes es el haplotipo *VKORC1*2* (Schwarz *et al.*, 2008). En él destacan el polimorfismo *c.G-1639A* (cambio de guanina por adenina) localizado en la región promotora del gen *VKORC1*, de tal forma que los individuos homocigotos para Adenina (AA) presentan una reducción en los niveles de la enzima hasta de un 30% comparando con los individuos sin mutación, disminuyendo así la capacidad para facilitar el paso de la vitamina K a su estado reducido. Otro de los polimorfismos es *c.C1173T* (cambio de citosina por timina) localizado en el intrón 1, su frecuencia en la población caucásica es del 45%. El alelo T confiere menos actividad a la enzima por lo que los pacientes requieren menos dosis para mantener el INR (razón normalizada internacional) en los niveles deseados. Por tanto, los individuos que presentan este haplotipo requieren menos dosis de acenocumarol (Militaru *et al.*, 2015).

Además, el acenocumarol se metaboliza por la enzima *CYP2C9* para la cual también existen polimorfismos (*CYP2C9*2* y *CYP2C9*3*) que disminuyen su actividad, por lo que la presencia conjunta de estos polimorfismos en el paciente y el haplotipo *VKORC1*2* comentado exigirían una reducción de la dosis del anticoagulante para evitar el riesgo de efectos adversos. En la práctica, ya se han desarrollado diferentes algoritmos genéticos y en distintas poblaciones incluyendo estas variables (Rathore *et al.*, 2012, Van Schie *et al.*, 2011, Cullell *et al.*, 2020). De la misma manera, en un estudio realizado en la población española por Tong *et al.* (2016), se añadió otro polimorfismo al algoritmo, el del gen *CYP4F2* que codifica la enzima vitamina K1 oxidasa, cuya función es degradar la vitamina K, y demostraron que su algoritmo (teniendo en cuenta las variables genéticas de *VKORC1*, *CYP2C9* y *CYP4F2*) podía predecir mejor la dosis de acenocumarol para los pacientes al comienzo del tratamiento, que sólo los basados en las características clínicas. En general, estos algoritmos farmacogenéticos son más precisos y útiles, principalmente, para los pacientes que presentan variantes alélicas, ya que la estabilización del INR es más costosa y difícil en estos pacientes. Sin embargo, se ha comprobado que antes de su aplicación en la práctica es preciso determinar cuidadosamente la asociación de las variantes genéticas específicas de cada población.

Este es un ejemplo incluido en Farmacodinamia porque la variabilidad genética repercute en la diana terapéutica, pero cabe señalar que, en este caso, la diana no es un receptor o un canal iónico tan típicos cuando hablamos de Farmacodinamia, sino que es una enzima, que a su vez interviene en la actividad de la vitamina K, pero no en el metabolismo de los fármacos anticoagulantes orales, que como hemos visto se metabolizan por otras enzimas.

Existen muchos más ejemplos a nivel farmacodinámico y entre ellos destacan los fármacos que se utilizan en cáncer donde ha habido un gran desarrollo en la búsqueda de dianas terapéuticas. Esto ha sido debido a que en las células tumorales se pueden encontrar proteínas específicas que no se encuentran en las células normales, disminuyendo el riesgo de que estas últimas se vean afectadas. Tras estudios exhaustivos y pormenorizados se pueden identificar estas dianas y desarrollar fármacos con alta sensibilidad que se unan a su estructura para provocar un bloqueo o parada en la función de la célula tumoral, que puede llegar incluso a matarla o destruirla. De esta forma se han sintetizado medicamentos frente a proteínas que pueden estar tanto en el citoplasma como en el núcleo de la célula tumoral o que pueden ser receptores de membrana. Un tipo de fármacos sintetizados frente a estas dianas y cuyo número va en aumento son los anticuerpos monoclonales y un ejemplo de ellos que nos sirve para evidenciar este concepto es el trastuzumab. Fue uno de los primeros anticuerpos monoclonales que demostró alta eficacia frente al cáncer de mama que sobreexpresa el receptor HER2. HER2 es un miembro de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR, *epidermal growth factor receptor*, por sus siglas en inglés). Son receptores tirosina-quinasa representados por cuatro miembros en total (HER1 o EGFR, HER2, HER3 y HER4), y sus ligandos son un grupo de factores de crecimiento, en especial el EGF (*epidermal growth factor*) y TGF alfa (*transforming growth factor alfa*). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20-30% de los cánceres de mama primarios y los pacientes que la presentan tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta que los que no sobreexpresan HER2 (Loibl *et al.*, 2017, Cortazar *et al.*, 2014).

La síntesis de trastuzumab fue un gran hallazgo porque el bloqueo de HER2 impide la cascada de señalización mediada por HER2 y por tanto la proliferación celular. Posteriormente se sintetizaron el pertuzumab y el cetuximab frente a los otros miembros del receptor EGFR y datos más recientes indican que la

administración conjunta de trastuzumab y pertuzumab tanto en quimioterapia coadyuvante como adyuvante revela un menor riesgo de recurrencia de cáncer de mama (Swain *et al.*, 2022).

De la misma forma que los genes que codifican las enzimas del metabolismo presentan variabilidad genética, ésta existe también en los genes que codifican receptores, canales iónicos etc. Es lo que ocurre con el receptor *HER2* cuyo gen *HER2* presenta varios polimorfismos relacionados con la respuesta de los pacientes con cáncer de mama al tratamiento con Trastuzumab. Particularmente, el polimorfismo de un solo nucleótido *rs1136201* (que provoca un cambio de Isoleucina por Valina) afecta a la respuesta al fármaco, de tal forma que la presencia de Valina en vez de Isoleucina está asociada a peor supervivencia libre de daño (Furrer *et al.*, 2018). Así mismo, Novillo *et al.*, (2023) demostraron que respecto a la mutación *rs1058808* (que da lugar a un cambio de alanina por prolina), al agrupar a los pacientes por la presencia de la mutación (v) o por su ausencia (w: wild type), la proporción de pacientes con una doble mutación (vv) respecto a heterocigotos + homocigotos wild type (wv + ww), fue significativamente mayor en los respondedores normales (58,62%) que en los lentos respondedores (20%), así como también demostraron que el cambio a prolina parece estar asociado a mejor respuesta al tratamiento con Trastuzumab cuando el paciente es homocigoto para la variante alélica (vv). Estos son sólo dos ejemplos de las variantes alélicas que pueden afectar al receptor *HER2*, siendo otros muchos los que se han encontrado relacionados con esta familia de receptores, pero sirven como muestra, para ilustrar la influencia de la variabilidad alélica en la respuesta a los fármacos nombrados.

La influencia de la variabilidad genética en la función del receptor pone de manifiesto que, aunque el fármaco llegue al lugar de acción con la necesaria concentración y actividad podría no interactuar apropiadamente con su “receptor” y resentirse su eficacia. No obstante, obviando esta posibilidad, se espera que el fármaco ejerza el efecto terapéutico deseado.

El trastuzumab por tanto, es un fármaco “preciso” que si llega a su lugar de acción en la concentración esperada, se unirá a su diana y ejercerá el efecto terapéutico deseado. Es, en consecuencia, un buen ejemplo de fármaco y tratamiento que podría simbolizar “la precisión, desde el punto de vista de la terapéutica en el marco de la “Medicina Personalizada de Precisión”.

Sin embargo, existe otro hecho previo y fundamental que va a influir en la eficacia, como es, el proceso del fármaco por el organismo antes de llegar al lugar de acción. Este proceso abarca todas las fases del LADME (como se ha visto en ejemplos nombrados anteriormente) y en cualquiera de ellas puede ocurrir que moléculas como, por ejemplo, las enzimas del metabolismo o las proteínas de transporte puedan presentar alguna modificación en su actividad o estructura que modifique el tránsito del fármaco por el organismo. Son diversas las causas que pueden provocar estas modificaciones, entre ellas los factores ambientales, como ya se ha comentado, pero referido a la farmacogenética son las variaciones en los alelos de los genes las que van a influir en la expresión de las moléculas que codifican y que puede no ser igual a la que presenta la “mayoría de la población”. Si esto ocurre, la “precisión” podría variar y estas variaciones genéticas que influyen en los procesos del LADME son propias de cada individuo, por lo que el estudio de estas es lo que convierte a la prescripción en parte de “La Medicina Personalizada” o en “Farmacoterapia Personalizada” como también se le empieza a llamar por su directa relación con el tratamiento y los medicamentos.

Un ejemplo de fármaco que sirve también para ilustrar estos dos conceptos “Precisión y Personalización” es el tamoxifeno, utilizado en cáncer de mama dependiente de estrógenos para impedir que los estrógenos se unan a su receptor estrogénico y de esta forma evitar la proliferación celular (Ariza *et al.*, 2016). El tamoxifeno bloquea el receptor estrogénico y si llega a la concentración adecuada a su lugar de acción se espera que ejerza el efecto terapéutico esperado (“Precisión”) (Figura 1). No obstante, el tamoxifeno se metaboliza por varias enzimas, y concretamente la enzima CYP2D6 lo transforma en su fármaco activo, el endoxifeno (100 veces más potente). En la población caucásica, del 5 al 10% de los individuos son metabolizadores lentos para esta enzima por lo que en este caso existe riesgo de que el endoxifeno no se forme en la proporción que se espera, por tanto, aunque llegue al lugar de acción el efecto terapéutico podría ser menor. La solución podría ser cambiar de fármaco o aumentar la dosis de tamoxifeno (Aliaga *et al.*, 2019). También podría darse el caso de que el paciente sea metabolizador ultrarrápido para la enzima CYP2D6, se formaría más cantidad de endoxifeno de la esperada y podría presentar riesgo de toxicidad, sin embargo, respecto a esta situación no existe evidencia científica suficiente que demuestre que sea necesario hacer cambios en el tratamiento, pero es conveniente también tenerlo en cuenta ante posibles reacciones adversas de los pacientes.

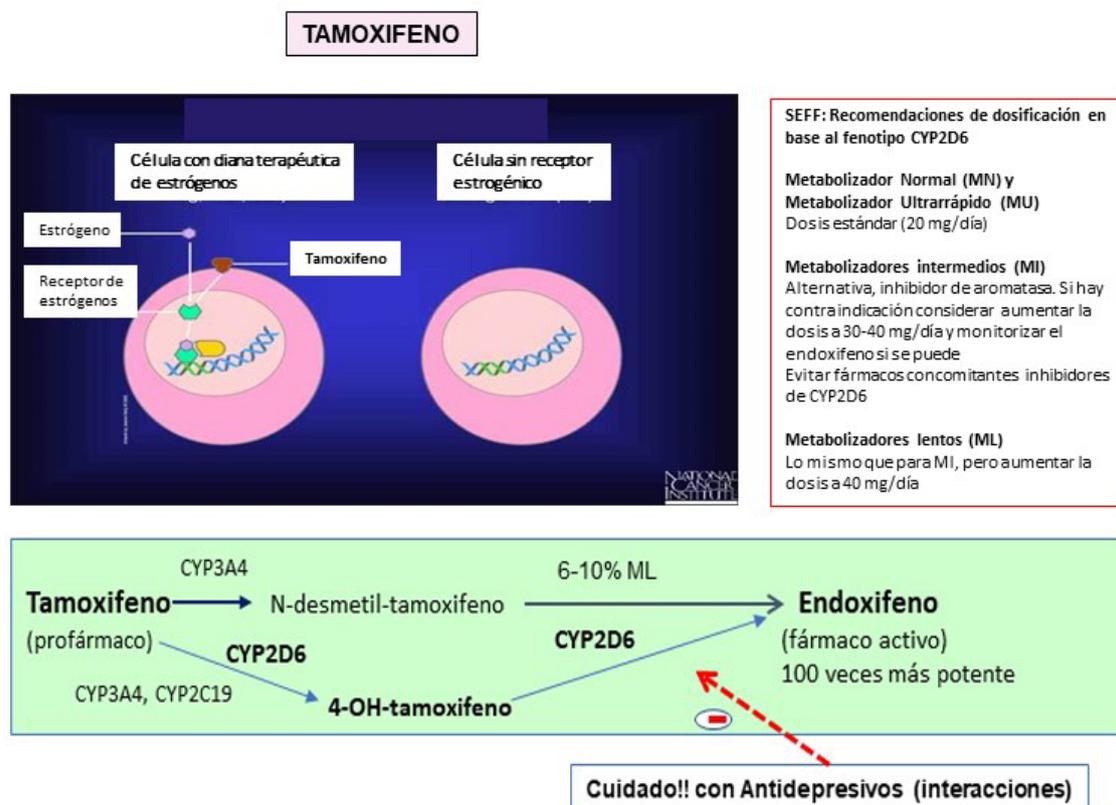


Figure 1: Mecanismo de acción y metabolismo de tamoxifeno. Recomendaciones de dosificación.

De hecho, se sabe que el 76% de los carcinomas de mama son receptores estrogénicos positivos y sólo un 55-60% responden a la hormonoterapia con tamoxifeno (Aliaga *et al.*, 2019).

Siguiendo con el ejemplo expuesto, el tratamiento podría complicarse todavía más si el paciente estuviera tomando alguna medicación concomitantemente que también se metabolizase por la enzima CYP2D6 como por ejemplo algunos antidepresivos (fluoxetina, fluvoxamina) que suelen ser buenos sustratos de CYP2D6. Estaríamos ante una interacción importante (posible fenocversión) y si además el paciente fuera metabolizador lento, la formación del endoxifeno se vería muy comprometida, retrasando todavía más el efecto terapéutico. Cabe considerar que este enfoque más personalizado en el tratamiento oncológico está demostrando tasas de respuesta mayores que la quimioterapia no dirigida (Patel JN., 2016).

Vemos así uno de los ejemplos que une varias vertientes de la Farmacogenómica y Farmacogenética:

la precisión frente a la diana, la biotransformación por los procesos del LADME característicos de cada persona y las posibles interacciones que pueden surgir con la medicación concomitante. Por tanto, en el caso de falta de eficacia o producción de RAM, el estudio farmacogenético puede dar luz sobre lo que ocurre en el paciente y lo ideal sería realizarlo previamente a la administración del tratamiento para evitar los problemas consecuentes.

También es necesario resaltar que no siempre los problemas con la medicación son debido a los polimorfismos genéticos porque son muchos los factores que influyen en el resultado de un tratamiento (genéticos y ambientales) tal y como se ha indicado previamente, pero si existe la posibilidad de saber qué ocurre a nivel farmacogenético, se debería aprovechar y utilizar. Se ayudaría a evitar reacciones adversas y aumentar la eficacia y adherencia al tratamiento, así como a mejorar el aprovechamiento de los recursos sanitarios.

Interacciones farmacogenómicas y Proteínas de transporte

A medida que la investigación farmacogenética avanza se descubren nuevas variaciones genéticas, cuya expresión puede influir en la eficacia de los medicamentos, es lo que está ocurriendo con las proteínas de transporte. Estas proteínas ayudan a los fármacos y sus metabolitos a atravesar las membranas biológicas mediante la captación y la secreción..

Las más importantes, desde el punto de vista farmacológico, son las transportadoras de membrana que se pueden dividir en dos grandes grupos (Daly *et al.*, 2010).

El primero lo constituyen las llamadas **“proteínas de transporte de membrana”** que dependen de la energía del ATP y que incluyen las proteínas que pertenecen a la superfamilia denominada **“ABC”** (*ATP-binding cassette*, por sus siglas en inglés). Están relacionadas con el eflujo de fármacos y también con la resistencia a los mismos. Hasta ahora se han identificado más de 45 familias ABC transportadoras y 7 subfamilias, desde ABC-A a ABC-G (Liu *et al.*, 2019). Las mejor caracterizadas hasta ahora son las proteínas transportadoras ABCB1 (Glicoproteína P ó P-GP), los miembros de la familia ABCC (*Multidrug-associated resistance proteins, MRPs*) y la proteína ABCG2 (*Breast cancer resistance protein, BCRP*) (Hillgren *et al.*, 2013).

El segundo grupo son **“los transportadores de solutos”**, lo constituyen la superfamilia denominada SLC (Solute Carrier), que participan en la absorción de sustratos al interior de células como los hepatocitos o las células del túbulo renal (Daly *et al.*, 2010). Entre ellos se encuentran los transportadores de aniones orgánicos (OATs/SLC22A), de cationes orgánicos (OCTs/SLC22A) y de polipéptidos para aniones orgánicos (OATPs/SLCO) (*organic anion transporting polypeptides*).

Es interesante considerar algunos ejemplos de estos grupos por su influencia en la respuesta a distintos tratamientos, a veces, muy utilizados en la población.

En el primer grupo de las **“proteínas de transporte de membrana”** destaca la Glicoproteína-P (P-GP), ésta se encuentra en la membrana apical de las células secretoras y tiene capacidad extrusora. Esta función la realiza expulsando a la luz intestinal o a la bilis tanto toxinas como metabolitos ejerciendo una función protectora del organismo y también se encuentra en la barrera hematoencefálica realizando una acción similar

(AboulFotouh *et al.*, 2018; Lin & Yamazaki, 2003). Hay que considerar que, respecto a los medicamentos, la biodisponibilidad oral de estos puede verse limitada repercutiendo en su eficacia que puede disminuir. Por ello se le achaca, entre otras características, la de resistencia a fármacos, como por ej. los antineoplásicos (Zhang, Xu, *et al.*, 2021).

Se le conoce también como ABCB1 (*ATP binding cassette sub-family B member 1*, por sus siglas en inglés) y es codificada por el gen del mismo nombre *ABCB1* (antes llamado *MDR-1*; multidrug resistance) que puede presentar polimorfismos que influyen en la expresión y función de la proteína. La mayoría de los polimorfismos son SNPs (polimorfismos de nucleótido simple), existen alrededor de 28 en el gen *MDR1* y el más conocido es el C3435T en el exón 26. Varios estudios muestran que el genotipo T/T (homocigotos para timina) del C3435T da lugar a menor expresión de la proteína, mientras que el genotipo C/C (homocigotos para citosina) produce mayor expresión de la misma, ambos se encuentran en la población caucásica en una frecuencia de 20-25%. (Hoffmeyer *et al.*, 2000).

Otro trabajo en la población española confirma estos datos donde la frecuencia de los genotipos C/C y T/T se presentan en un 26% y un 22% de la población, respectivamente (Bernal ML *et al.* 2003). Otros dos SNPs que adquieren importancia en la actividad de la proteína son G2677T/A y C1236C/T (Kimchi-Sarfaty *et al.*, 2007, Göktas *et al.*, 2016), a los cuales se les ha relacionado con fármacos antipsicóticos entre otros (Vijayan *et al.*, 2012). Con frecuencia, las tres variantes pueden ser agrupadas como haplotipo y tienden a heredarse conjuntamente. Los individuos que poseen el haplotipo o polimorfismos que confieren mayor actividad a la glicoproteína-P suelen presentar resistencia a un nutrido grupo de fármacos y aunque la mayoría de datos de la bibliografía apoyan este supuesto, algunos de ellos son contradictorios (Sakaeda *et al.*, 2005). No obstante, a pesar de la discordancia existente, se ha comprobado que la administración concomitante de inhibidores de la P-GP, como la ciclosporina o el verapamilo (Ganguly *et al.*, 2018, Yu *et al.*, 2019), mejoran la biodisponibilidad de los fármacos afectados por la glicoproteína-P, por lo que se buscan compuestos nuevos que la puedan inhibir. Algunas estrategias se basan en utilizar fármacos inhibidores con poca toxicidad, mediante la utilización de técnicas de nanotecnología, excipientes adecuados y con un formato de profármaco (Husain *et al.*, 2022). De la misma forma que existen fármacos que pueden inhibir a la P-GP cabe reseñar que su actividad también se ve afectada por los que la pueden

activar, (ej. la rifampicina o la hierba de San Juan) (Bolhuis *et al.*, 2011). Por lo tanto, es importante tener en cuenta la susceptibilidad de la proteína a la inhibición y activación por otros compuestos que se puedan administrar concomitantemente con los fármacos que son buenos sustratos de la PGP, puesto que el riesgo de interacciones se verá incrementado.

Respecto al segundo grupo **“los transportadores que participan en la absorción de los fármacos”** (transportadores de solutos, SLC) cabe considerar a la proteína OATP1, perteneciente a la familia OATP, transportadoras de aniones orgánicos. OATP1 se expresa en la membrana basolateral del hígado y es necesaria para que algunos fármacos utilizados para disminuir los niveles de colesterol como las estatinas, por ej. la simvastatina, se unan a ella y penetren en el hígado para ejercer su efecto inhibitor sobre la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril -coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta proteína de transporte OATP1 está codificada por el gen *SCLO1B1* (*solute carrier organic anion transport*, por sus siglas en inglés) que es altamente polimórfico (Niemi *et al.*, 2011). La realización del estudio SEARCH donde se estudiaron hasta 300.000 polimorfismos (SEARCH Collaborative Group *et al.*, 2008), determinó que el polimorfismo *SCO1B1*5* (*SLCO1B1 c.521T>C.*), donde se produce, principalmente, un cambio de timina por citosina, influye en la actividad de la proteína provocando pérdida de función. Esto implica que, tras la dosis habitual de simvastatina, ésta no se une bien a la proteína, no penetra en el hígado tal y como se espera y se puede acumular a nivel sistémico con el riesgo de provocar reacciones adversas como por ej. la miopatía, tan propia de estos fármacos (Ramsey *et al.* 2014). Cabe decir que este polimorfismo se encuentra en el 15-18% de los europeos y en 45% de los casos de miopatía asociados a la simvastatina. Dicho estudio SEARCH concluyó que los portadores homocigotos para el alelo C (citosina, CC), tratados con 80 mg del fármaco tienen un 15% de riesgo de sufrir miopatía en un año, mientras que el riesgo en los portadores heterocigotos (CT) es del 1,5% y de 0,3 % en los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). Como consecuencia de ello, en la ficha técnica de Simvastatina se recomienda valorar la realización del genotipo antes de prescribir 80 mg del fármaco y en los pacientes con genotipo CC evitar administrar las dosis altas (CIMA-AEMPS. Ficha técnica de simvastatina).

Además de los polimorfismos en las proteínas de transporte, las estatinas también se ven afectadas por las variaciones alélicas de las enzimas del Citocromo P-450 porque las metabolizan, a veces, en una proporción

considerable. Así, entre las estatinas existentes en el mercado, la Simvastatina se metaboliza por la enzima CYP3A4, que también afecta a la atorvastatina o la lovastatina, mientras que la enzima CYP2C9 metaboliza la fluvastatina en un 75%. Por tanto, la administración concomitante de fármacos inhibidores de estas enzimas puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de estatinas aumentando el riesgo de miopatías. Se vuelve a poner de manifiesto la importancia de las interacciones entre fármacos y la utilidad clínica que tendría realizar estudios previos sobre el genotipo de las personas. De las estatinas restantes, la rosuvastatina es la que presenta menos interacciones porque su farmacocinética se ve menos afectada por las enzimas del Citocromo P-450. En cambio, sigue habiendo otros polimorfismos que sí pueden afectar a la respuesta a las estatinas como son los, ya comentados, asociados con la proteína de transporte OATP1 e incluso con la proteína ABCG2 (Breast cancer resistance protein, BCRP) perteneciente al primer grupo de “Proteínas de transporte de membrana” (Hirota *et al.*, 2020), la cual está asociada principalmente con la respuesta a la rosuvastatina (Keskitalo *et al.*, 2009).

Recientemente, “The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, 2022” (Consortio de Implementación de la Farmacogenética Clínica) (Cooper-DeHoff *et al.* 2022), ha elaborado una guía terapéutica sobre los principales polimorfismos que afectan a la respuesta a estatinas, asociados con los síntomas musculoesqueléticos. En la guía el mayor nivel de evidencia se asocia a los genes *SLCO1B1* (que afecta a todas las estatinas), al gen *ABCG2* (relacionado con rosuvastatina) y al gen *CYP2C9* (que metaboliza la fluvastatina). Concluyen que, debido al alto uso de las estatinas, el potencial beneficio de realizar pruebas farmacogenéticas respecto a estos genes daría lugar a una menor incidencia de reacciones adversas al recomendar a los pacientes con riesgo significativo, dosis menores u otras estatinas alternativas. De hecho, ya están apareciendo algunos datos sobre una mejora en la percepción de los pacientes, la adherencia al tratamiento e incluso la reducción de los niveles de LDL-colesterol, al aplicar el test de *SLCO1B1* en la práctica clínica (Vassy *et al.*, 2020, Peyser *et al.*, 2018).

Son muchos los ejemplos que actualmente existen en el campo de la farmacogenómica. El siguiente Diagrama de Venn muestra la mayoría de “farmacogenes” o genes reconocidos, de acuerdo a su asociación con los fármacos utilizados en diferentes áreas terapéuticas (figura 2). Se puede observar que muchos de ellos se solapan en relación con las áreas expuestas (Taylor *et*

al., 2020). El número de farmacogenes puede ir aumentando o incluso su relación con nuevas áreas terapéuticas a medida que se van actualizando datos que demuestren, para el par gen-fármaco, alta evidencia científica y prevalencia suficiente en la población. La actualización sobre las variantes genéticas y polimorfismos lo realizan de forma constante las agencias internacionales del medicamento y varios consorcios de farmacogenética. Esta información es asequible a toda la comunidad científica que puede acudir a los documentos publicados por estos estamentos o a sus páginas web.

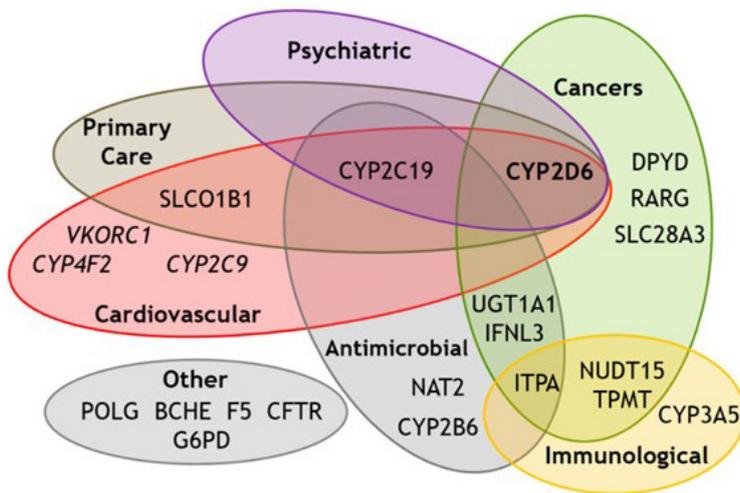


Figure 2: Farmacogenes “asociados” a los medicamentos en relación a las áreas terapéuticas.

BCHE: Butirilcolinesterasa. CFTR: Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. IFNL3: Interferon lambda 3. CYP2D6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, CYP4F2: Miembros de la superfamilia CYP450. DPYD: Dihidropirimidina deshidrogenasa. F5: Factor 5. G6PD: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. ITPA: Inosina trifosfato pirofosfohidrolasa. NUDT15: Nudix hidrolasa 15. POLG: DNA polimerasa subunida y. RARG: Receptor y del ácido retinóico. SLC01B1: Miembro 1B1 de la familia de transportadores de aniones orgánicos portadores de solutos. SLC28A3: Miembros 3 de la familia 28 portadora de solutos. TPMT: Tiopurina S-metiltransferasa. UGT1A1: UDP-glucuronosiltransferasas. VKORC1: Complejo de la vitamina K epóxido reductasa (modificado de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=CLick%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=7692531_genes-11-01295-g001.jpg)

FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

Las principales **Agencias del Medicamento**, Food Drug Administration (**FDA**), European Medical Agency (**EMA**), Swiss Agency of Therapeutic Products (**Swissmedic**), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan (**PMDA**), Health Canada (Santé Canada) (**HCSC**) y La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (**AEMPS**), etc. trabajan para introducir en sus listas y páginas webs, basándose en la evidencia científica, las nuevas variaciones alélicas de los genes que afectan a fármacos y las actualizan constantemente. Junto a ellas, **los Consorcios Internacionales de Farmacogenómica** como Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (**CPIC**), Ubiquitous Pharmacogenomics (**U-Pgx**) Consortium, the Dutch Pharmacogenetic Working Group (**DPWG**), etc. elaboran recomendaciones farmacogenéticas de utilidad clínica (Relling *et al.*, 2011) que son publicadas, teniendo en cuenta el nivel de evidencia científica, en la página web y base de datos de **PharmaGKB** (The Pharmacogenomics Knowledge Base).

Actualmente, la ficha técnica de los medicamentos incluye la información farmacogenética, concretamente

en las listas de la FDA son alrededor de 350 el número de fármacos que ya contiene esta información basada en la evidencia provista por la aprobación durante el desarrollo del fármaco y la investigación post-comercialización (U.S. FDA for Drug Evaluation and Research, 2022).

Además, en sus páginas la FDA incluye información sobre la necesidad u obligatoriedad de realizar el test farmacogenético ante el efecto del fármaco y su patología correspondiente o antes de la administración del tratamiento y, de acuerdo a las anotaciones de PharmaGKB, estas recomendaciones se dividen en cuatro categorías o niveles: “obligado, recomendable, accionable, and information” (obligado, recomendable, procesable e información). Cuando se trata de nivel obligado, se debe de realizar el test, en el caso de recomendable, se debe considerar hacerlo, aunque no es obligado. Si es accionable (o procesable) quiere decir que hay información sobre el par fármaco-gen, que puede haber contraindicaciones para el fármaco en un grupo particular de pacientes, pero no es obligado realizar el test, aunque podría ser beneficioso y, por último, la información sirve para indicar que existen variantes o fenotipos que afectan a la eficacia o toxicidad del fármaco, pero que su efecto no es clínicamente

significativo (Pharmagkb.org) <https://www.pharmgkb.org/page/drugLabelLegend#pgx-level>.

Por otra parte, los distintos consorcios como CPIC, creado en 2009, recopilan o seleccionan la evidencia y asignan cuatro niveles principales A, B, C y/o D, correspondiendo a “A” el nivel de evidencia más alto y “D” el más bajo. El nivel de evidencia que se asigna a cada par gen/fármaco puede ser único o combinado (ej. A/B, B/C, C/D) y puede variar con el tiempo si aparecen datos sobre nueva evidencia. (CPIC, 2021-22). Available online: <https://cpicpgx.org/prioritization/#flowchart>

En definitiva, las guías clínicas elaboradas por los distintos consorcios ayudan al personal sanitario en su práctica diaria, respecto a la prescripción de los medicamentos desde una perspectiva clínica y científica, mientras que las agencias del medicamento como la FDA facilitan la implementación de la farmacogenética en la clínica desde el punto de vista legal o legislativo y de seguridad del paciente.

No obstante, aunque la base de datos de CPIC proporciona guías y recomendaciones respecto a los distintos pares fármaco-gen para implementar clínicamente la información FGx (CPIC: Guidelines) aún existe cierta inconsistencia en las recomendaciones farmacogenéticas debido a diferencias en la terminología y las estrategias de implementación, por lo que se convierte en acuciante llegar a acuerdos consolidados en cuanto a la evidencia para la buena implementación de la farmacogenómica en la práctica clínica (Shugg *et al.* 2020).

A fecha de 4 de julio de 2024, la base de datos “The Pharmacogenomics Knowledge Base” o PharmGKB contiene alrededor de 5149 anotaciones clínicas relativas a asociaciones entre variantes genéticas y fármacos. Cuenta también con 1063 anotaciones registradas de fichas técnicas de diferentes agencias reguladoras que incluyen información farmacogenética y 201 anotaciones de guías clínicas que ofrecen recomendaciones en base al resultado de biomarcadores farmacogenéticos (Whirl-Carrillo *et al.*, 2021, PharmaGKB).

Además, teniendo en cuenta la importancia que supone que la balanza coste/eficacia resulte económicamente rentable ya se han realizado estudios que evalúan esta relación. Concretamente, una revisión sistémica de todas las publicaciones que evaluaban los pares fármaco-gen con nivel de evidencia A o B de las guías del CPIC, mostró que la mayoría de estos estudios concluían que el tratamiento guiado por farmacogenética

resultaba coste-eficaz (Morris *et al.*, 2022). de la misma forma que lo demostró Verbelen *et al.* (2017) al evaluar los fármacos con indicaciones farmacogenéticas publicados en las tablas de la FDA.

Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica

En España la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF), hasta ahora, ha analizado y estudiado en nuestra población la influencia de los polimorfismos de 9 genes asociados a la respuesta al tratamiento (*HLA, HLB, DPD, UGT1A1, TPMT y NUDT15, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9*) y los resultados han dado lugar a 12 documentos con recomendaciones terapéuticas para más de 17 fármacos, estas recomendaciones pueden llegar a publicarse como guías terapéuticas tras el consenso con las distintas Sociedades Científicas según la patología a la que afecte el fármaco. Por ejemplo, ya se ha publicado la guía sobre el gen Dihidro-pirimidina deshidrogenasa (DPD) y la prescripción de fluoropirimidinas, consensuada con la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (García-Alfonso *et al.*, 2022).

Estas recomendaciones están basadas en la evidencia científica y adaptadas al entorno, es decir, en este caso a la población española y a las posibilidades existentes respecto a centros de análisis e interpretación de los datos. Asimismo, los laboratorios donde se realizan los análisis deben de ser acreditados con estándares de calidad para las pruebas genéticas, cuya interpretación debe de ser adecuada y homogeneizada para poder utilizarla en posteriores estudios de integración con el resto de datos del paciente, provenientes de sus características clínicas y de la influencia de los factores ambientales.

Como ejemplo, la tabla 2 presenta los resultados de la Guía Clínica sobre DPD que puede orientar al facultativo en su prescripción en función de la variación genética y de los polimorfismos que el paciente presente (GdTSEFF-Recomendaciones DPD-fluoropirimidinas, 2023). No obstante, en los últimos años la proliferación de revisiones sistémica y metaanálisis sobre DPD y el tratamiento con Fluorouracilo ha sacado a la luz la relevancia de otras variantes o incluso mutaciones coexistentes en distintos locus genéticos, por lo que surge la necesidad de evaluar las revisiones sistémicas publicadas sobre la seguridad del tratamiento con Fluorouracilo teniendo presentes las variaciones del gen DPD en la línea germinal (Otero *et al.*, 2023, *in press*).

Tabla 2. Recomendaciones de dosificación de **Fluoropirimidinas** basadas en el fenotipo de **Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPD)** derivado del genotipo

FENOTIPO	GENOTIPO (Variación alélica)	ACTIVIDAD GLOBAL*	ACTIVIDAD DE LA ENZIMA	IMPLICACIÓN	RECOMENDACIÓN
Metabolizador Normal	*1/*1	AG=2.0	Actividad normal de la DPD	Riesgo normal de toxicidad por fluoropirimidinas	La dosis que se recomienda administrar, de acuerdo con la ficha técnica
Metabolizador intermedio	*1/*2A	AG=1.0	Disminución de la actividad de la DPD (entre el 30% y el 70%)	Aumento del riesgo de toxicidad grave o incluso mortal cuando se administra tratamiento con fluoropirimidinas	Reducir la dosis inicial en un 50% y ajustar la dosis posteriormente en relación con la toxicidad o farmacocinética
	*1/*HapB3	AG=1.5			
	c.2846T/*HapB3	AG=1.0			
Metabolizador lento	*2A/*13	AG=0.0	Deficiencia completa de DPD	Aumento del riesgo de toxicidad grave o incluso mortal cuando se administra tratamiento con fluoropirimidinas	Está contraindicado el tratamiento con fluoropirimidinas. Se deben buscar fármacos alternativos
	*HapB3/*13	AG=0.5			

*AG: actividad global, se calcula mediante la actividad de alelo (AA); 0 =pérdida completa de función, 0.25= función reducida, 0.5= función reducida, 1=función normal. (modificado de GdSEFF – Recomendaciones DPD fluoropirimidinas, 2023) (García-Alfonso et al. 2021)

Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de Servicios del Sistema Nacional de Salud

Tal y como se ha comentado, el “Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de Servicios del Sistema Nacional de Salud”, fue lanzado el 23 de junio de 2023 incluyendo 12 test o pruebas farmacogenéticas. La tabla 3 muestra un esquema de los fármacos incluidos en la cartera de servicios del SNS con su correspondiente gen en el que hay que realizar la prueba o test farmacogenético. Para conocer cuáles son las variantes genéticas que hay que analizar y en qué condiciones específicas se incluye cada prueba se debe de consultar el Consejo Interterritorial. SNS. 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/1553.pdf>

Como se ha apuntado al principio de esta revisión, aunque cada uno de estos test está dirigido a un fármaco y su patología correspondiente, realmente los genes que se analizan afectan también a otros fármacos que hasta el momento no se han incluido por distintas razones como por ej. falta de evidencia suficiente, pero de los cuales existen datos e incluso recomendaciones que nos indican que realizar la prueba farmacogenética podría ser útil. Cabe puntualizar que para solicitar la prueba se han establecido varios criterios necesarios

que son: sospecha de reacción adversa o de fallo terapéutico, que pueda haber interacción, que afecte al diagnóstico y también se tiene en cuenta el factor étnico.

La utilidad de aplicar estos 12 test farmacogenéticos en la clínica de forma preventiva ha sido evaluada en un estudio reciente publicado en la revista Lancet. El estudio se realizó en 7 países europeos (incluido España) y los 6944 pacientes que participaron fueron genotipados utilizando un panel de los 12 genes estudiando sus variantes. Los tratamientos que estaban recibiendo los pacientes se cambiaron en función de las recomendaciones terapéuticas existentes indicadas por los Consorcios de Farmacogenética, incluidas las que presentaban un nivel accionable. Los resultados mostraron una disminución en la incidencia de reacciones adversas, aproximadamente un 28% de estas podrían disminuir si se aplicase el análisis farmacogenético antes de la prescripción farmacológica. Además, para las distintas organizaciones del Sistema de Atención Sanitaria Europeo que participaron en el estudio la realización de éste fue muy viable y sin apenas complicaciones (Sven *et al.*, 2023), lo que proporciona la evidencia suficiente para apoyar la implementación a gran escala de los test farmacogenéticos basados en paneles y así mejorar y aumentar la seguridad de los tratamientos.

Tabla 3. Pruebas Farmacogenéticas incluidas en el Catálogo de la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud con sus fármacos correspondientes (junio 2023).

GEN	FÁRMACO	GEN	FÁRMACO
HLA-B	Abacavir	CYP2C19	Clopidogrel Omeprazol Voriconazol Atazanavir
HLA-B	Alopurinol		
HLA-A, HLA-B	Carbamazepina		
HLA-B	Oscarbazepina		
HLA-B	Fenitoina		
HLA-B	Flucloxaciclina Lamotrigina		
TPMT, NUDT15	Azatioprina Mercaptopurina Tioguanina	CYP2D6	Pimozida Eliglustat Tetrabenazina
DPYD	Fluorouracilo Capecitabina Tegafur	CYP2C9	Siponimob
UGT1A1	Irinotecan	G6PD	Rasburicasa
SLCO1B1*5	Simvastatina Atorvastatina	CFTR F508	Ivacaftor

“Los resultados mostraron una disminución en la incidencia de reacciones adversas, aproximadamente un 28% de estas podrían disminuir si se aplicase el análisis farmacogenético antes de la prescripción farmacológica”.

Otro de los factores importantes que apoyan la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica es que la reducción en la frecuencia de reacciones adversas cuando se aplican preventivamente los test farmacogenéticos disminuye, consecuentemente, los ingresos hospitalarios o ingresos en urgencias y por tanto el gasto sanitario para el sistema público de salud. Algunos de los estudios farmacoeconómicos sobre farmacogenética realizados en Estados Unidos demuestran esta premisa. Por ej. se ha demostrado que la implementación de las pruebas FGx en la prescripción de opioides podría ahorrar unos 14.000 dólares por paciente y año (Hanson *et al.* 2022). En el caso de la terapia antiagregante guiada por el genotipo CYP2C19 el gasto en atención médica se reduciría en unos 8525 dólares por paciente (Borse *et al.* 2017). Adicionalmente, una revisión bibliográfica de 44 estudios que evaluaban el coste-eficacia de utilizar la farmacogenética para guiar la administración del tratamiento, arrojó como resultado que, en más de la mitad de los estudios, guiarse por la farmacogenética resultaba más rentable que otras alternativas económicas actuales y se llegó a la conclusión de que las pruebas farmacogenéticas tienen el potencial de ser coste-efectivas e incluso ahorrar costos de intervención (Verbelen *et al.* 2017). Así mismo, Morris *et al.* (2022) confirmaron estos resultados tras realizar una revisión sistemática de los estudios que evaluaban el coste de utilizar las pruebas farmacogenéticas en la prescripción de los medicamentos, según las directrices del Consorcio de Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC), el 71% de los estudios demostraron ser coste-efectivos.

PRESENTE-FUTURO INMEDIATO

Parte de lo expuesto en esta revisión indica que las barreras y limitaciones que la implementación de la farmacogenética y farmacogenómica en la práctica clínica ha tenido hasta ahora empiezan a solventarse, aunque de forma lenta. Una de las principales es la formación y en España son varias las sociedades como la SEFF y otras instituciones que están impartiendo cursos de farmacogenética-farmacogenómica intentando salvar esta limitación. Respecto a la aplicación en la práctica clínica, ya se ha dado un paso al conseguir la introducción de los test farmacogenéticos en la Cartera de Servicios. Además, se está realizando un Mapa de Laboratorios de análisis farmacogenético, los cuales se han sometido previamente a valoración y evaluación por el Programa “Proficiency testing” llevado a cabo por la SEFF, con el fin de armonizar y validar todos los laboratorios de farmacogenética existentes en nuestro país para conseguir unos resultados fiables y optima interpretación de los mismos. Se sigue luchando por vencer estas y otras barreras y conseguir su implementación en la clínica, pero es importante no olvidar que los datos farmacogenéticos son un grupo de datos más que deberían estar en la historia electrónica no sólo del paciente, sino, incluso de cada individuo, para integrarlos con todos los otros datos provenientes de la influencia ambiental y sus características fenotípicas. Los resultados que se obtengan de esta integración se han de incluir en los “sistemas de ayuda a la decisión clínica” (SADC) que son los que han de guiar al facultativo a tomar sus decisiones frente al paciente o individuo.

Es obvio pensar que las técnicas informáticas para extraer resultados de la integración de los datos tienen que ser muy potentes y que la “Inteligencia Artificial” (IA) va a ser o es, la herramienta necesaria para el avance de estos estudios. El desarrollo de algoritmos es fundamental y básico en la aplicación de la IA, ya existen algoritmos en varios aspectos de la biomedicina y en los últimos años también han surgido en el campo de la FGx algunos ejemplos

sobre la relación entre genes y fármacos antes de administrar el tratamiento, como los relacionados con los anticoagulantes orales (Tong *et al.* 2016), el irinotecan y la enzima UGT1A (uridina difosfato glucoronosiltransferasa-1A) (Valenzuela *et al.* 2013) o algoritmos para inferir el haplotipo de CYP2D6 e interpretar la función de la enzima CYP2D6 considerando nuevas variantes genéticas (Lee *et al.* 2019, Chen *et al.* 2020). En este aspecto es ilustrativo una publicación de Aschraft *et al.* (2022) donde se valida un algoritmo sobre la “probabilidad de interacción farmacogenómica” (PIP: *Pharmacogenomic interaction probability*, por sus siglas en inglés) utilizado para predecir el riesgo de interacciones fármaco-gen accionables basadas en la evidencia (IFGAE) -- que incluyen, a su vez, las interacciones fármaco-gen, fármaco-fármaco-gen y fármaco-gen-gen -- en una amplia población de pacientes (36.000), con el objetivo de reducir los efectos adversos debidos a estas interacciones, y saber qué pacientes serían los que más se beneficiarían de las pruebas farmacogenéticas.

Por otra parte, las pruebas FGx basadas en paneles de genes ya se están utilizando como herramienta de apoyo a la decisión clínica (SADC) para guiar los tratamientos (Oslin *et al.*, 2022), pero el alto coste y falta de infraestructura siguen siendo barreras para realizar los test preventivos en todos los pacientes (Wetzel *et al.* 2017). De ahí que el objetivo del estudio de Aschraft *et al.* fuera comparar los resultados tras la aplicación del algoritmo con los resultados que se obtenían si se utilizaba un panel de multigenes de farmacogenética con el mismo fin.

Los resultados mostraron que el algoritmo YourScript PIP es un predictor preciso de la frecuencia con que se detectan las IFGAE al compararlo con los resultados de las pruebas FGx realizadas con paneles de genes, e incluso los resultados eran comparables independientemente del número mínimo de genes analizados. Por lo tanto, el uso de las herramientas de soporte a la decisión clínica (SADC) con un

“Por lo tanto, el uso de las herramientas de soporte a la decisión clínica (SADC) con un algoritmo incorporado que identifica a los pacientes que más se benefician de las pruebas FGx (Farmacogenéticas y/o Farmacogenómicas) es una alternativa viable a las pruebas globales de prevención”.

algoritmo incorporado que identifica a los pacientes que más se benefician de las pruebas FGx es una alternativa viable a las pruebas globales de prevención. Es evidente que queda trabajo por hacer y que este algoritmo, como otros que surjan se deben validar en poblaciones muy amplias, con controles aleatorios de ensayos clínicos y con extensión a más áreas clínicas, pero otros trabajos ya publicados, además del expuesto, sobre algoritmos utilizados en FGx proporcionan la posibilidad de materializar uno de los principales objetivos de la Medicina Personalizada de Precisión, respecto a los tratamientos; **prevenir** la producción de reacciones adversas debidas a las interacciones farmacogenómicas, además de administrar según el genotipo-fenotipo de los pacientes la dosis y el fármaco más adecuado para conseguir el tratamiento más eficaz.

GLOSARIO

ABC: familia de transportadores de membrana dependientes de ATP

ABCB1: miembro 1 de la subfamilia B de los transportadores de membrana (ABC) dependientes de ATP

AO: Anticoagulantes Orales

CNV: Variación en el número de copias

CPIC: Consorcio de Implementación de la Farmacogenética Clínica

DPD: Dihidropirimidina Deshidrogenasa

EGF: Factor de Crecimiento Epidérmico

FDA: Agencia gubernamental de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

FGx: Farmacogenética y Farmacogenómica

GdTSEFF: Grupos de trabajo de la SEFF

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

IFF: Interacción Fármaco-Fármaco

IFFG: Interacción Fármaco-Fármaco-Gen

IFG: Interacción Fármaco-Gen

IFGAE: Interacciones Fármaco-Gen Accionables basadas en la Evidencia

MDR: Resistencia a Multi-fármacos

ML: Metabolizadores Lentos

MN: Metabolizadores Normales

MPP: Medicina Personalizada de Precisión

MR: Metabolizadores Rápidos

MU: Metabolizadores Ultrarrápidos

OAT: Transportador de aniones orgánicos

OCT: Transportador de cationes orgánicos

P-GP: Glicoproteína-P

PharmaGKB: Base de conocimientos sobre Farmacogenómica y Farmacogenética

PIP: Probabilidad de Interacción Farmacogenómica

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos

SEFF: Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica

SLC: transportador de solutos

SNP: Polimorfismo de nucleótido único

VKORC: Complejo de Vitamina K epóxido reductasa

BIBLIOGRAFÍA

1. AboulFotouh K, Allam AA, El.Badry M and El-Sayed A. Self-emulsifying drug-delivery systems modulate P-glycoprotein activity: role of excipients and formulation aspects. *Nanomedicine* 2018; 13. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0354>
2. Aliaga EM. Informe farmacogenético en el tratamiento de cáncer de mama con tamoxifeno. Aspectos médico-legales [tesis doctoral en internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2019 [Cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://eprints.ucm.es/50899/1/T40804.pdf>
3. Ariza Marquez YV, Briceno Balcazar I, Ancizar Aristizabal F. Tratamiento de cancer de seno y farmacogenetica. *Rev Colomb Biotechnol.* 2016; 18(1).
4. Ashcraft K, Grande K, Bristow SL, Moyer N, Schmidlen T, Moretz C, Wick JA, Blaxall BC. Validation of Pharmacogenomic Interaction Probability (PIP) Scores in Predicting Drug-Gene, Drug-Drug-Gene, and Drug-Gene-Gene Interaction Risks in a Large Patient Population. *J Pers Med.* 2022 Nov 29;12(12):1972. doi: 10.3390/jpm12121972.
5. 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
6. Bell JT, Spector TD. DNA methylation studies using twins: what are they telling us? *Genome Biol.* 2012 Oct 18;13(10):172. doi: 10.1186/gb-2012-13-10-172.
7. Berdasco M, Esteller M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat Rev Genet.* 2019;20(2):109-127. doi:10.1038/s41576-018-0074-2.
8. Bernal MI, Sinues B, Johansson I, McLellan RA, Vennerholm A, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Bertilsson L. Ten percent of North Spanish individuals carry duplicated or triplicated CYP2D6 genes associated with ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Pharmacogenetics.* 1999; 9(5):657-660
9. Bernal ML, Sinues B., Fanlo A, Mayayo E. Frequency Distribution of C3435T Mutation in Exon 26 of the MDR1 Gene in a Spanish Population. *Therapeutic Drug Monitoring* 2003; 25(1):p 107-111.
10. Boletín Oficial de las Cortes Generales Senado. 13 de febrero de 2019. Punto 11 del apartado IV Conclusiones y Recomendaciones. Disponible en: https://www.senado.es/legis12/publicaciones/pdf/senado/bocg/BOCG_D_12_341_2574.PDF
11. Bolhuis M. S, Panday P. N, Prange, A. D, Kosterink J. G & Alffenaar J. -W. C. Pharmacokinetic drug interactions of anti-microbial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactams. *Pharmaceutics*, 2011; 3(4): 865–913
12. Borse M.S., Dong O.M., Polasek M.J., Farley J.F., Stouffer G.A., Lee C.R. CYP2C19-Guided Antiplatelet Therapy: A cost-effectiveness analysis of 30-day and 1-year outcomes following percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics* 2017, 18, 1155–1166.
13. Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, Pego R, Cacabelos N, Alcaraz M, Muñoz A, Martínez-Iglesias O, Naidoo V. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics* 2023; 24(1):27-57. doi: 10.2217/pgs-2022-0137.
14. Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Review of Clinical pharmacology.* 2019;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706.
15. Cacabelos R, editor. World guide for drug use and pharmacogenomics. Corunna (ES): EuroEspes Publishing; 2012. *First world guide of pharmacogenomics (3000 pages).
16. Cacabelos R, Martínez-Bouza R, Carril JC, Fernández-Novoa L, Lombardi V, Carrera I, Corzo L, McKay A. Genomics and pharmacogenomics of brain disorders. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13(5):674-725. doi: 10.2174/138920112799857576.
17. Cascorbi I and Schwab M. Epigenetics in Drug Response. *Clin Pharmacol Ther.* 2016, 99(5):468-70. doi: 10.1002/cpt.349
18. Chen Y. & Goldstein J. A. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes. *Curr Drug Metab.* 2009;10(6):567-78
19. Chen, X.; Shen, F.; Gonzaludo, N.; Malhotra, A.; Rogert, C.; Taft, R.J.; Bentley, D.R.; Eberle, M.A.; Eberle, M. Accurate CYP2D6 genotyping using whole genome sequencing data. *bioRxiv* 2020. [CrossRef]
20. CIMA: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica simvastatina. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64321/FichaTecnica_64321.html
21. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Considerations for Assignment of CPIC Level for Genes/Drugs. 2021. Available online: <https://cpicpgx.org/prioritization/#flowchart>
22. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Guidelines Available online: <https://cpicpgx.org/guidelines/>
23. Comisión Europea. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. MEMO/08/782 Brussels, 10 December November 2008. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/cs/MEMO_08_782
24. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Aprobación del acuerdo sobre el Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo n.o:1553. 23 de Jun de 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/1553.pdf>
25. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Yee SW, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 May;111(5):1007-1021. doi: 10.1002/cpt.2557.
26. Cortazar, P.; Zhang, L.; Untch, M. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014, 384, 164–172.
27. Cullell N, Carrera C, Muiño E, Torres-Aguila NP, Cárcel-Márquez J, González-Sánchez J, Gallego-Fabrega C, Molina J, Besora S, Sotoca J, Buongiorno MT, Jiménez-Conde J, Giralt-Steinhauer E, de Torres-Chacón R, Montaner J, Mancha F, Cabezas JA, Martí-Fàbregas J, Prats-Sánchez L, Camps-Renom P, Purroy F, Cambay S, Freijo MDM, Vives-Bauzá C, Tur S, Font MÀ, López-Cancio E, Hernandez-Perez M, Obach V, Calleja A, Arenillas J, Rodríguez-Yáñez M, Castillo J, Sobrino T, Fernández-Cádenas I, Krupinski J. Genome-Wide Association Study of VKORC1 and CYP2C9 on acenocoumarol dose, stroke recurrence and intracranial haemorrhage in Spain. *Sci Rep.* 2020 Feb 18;10(1):2806. doi: 10.1038/s41598-020-59641-9.
28. Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem. J.* 2010;429(3):435-449.
29. Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, *et al.*, eds. *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (US); 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395610>
30. Europharmagenics. Database [Internet]. Corunna (ES): EuroEspes Publishing; 2015. Available from: www.europharmagenics.com

31. Evans WE, Relling MW. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, 1999;286:487-91
32. Furrer, D.; Jacob, S.; Michaud, A.; Provencher, L.; Lemieux, J.; Diorio, C. Association of Tobacco Use, Alcohol Consumption and HER2 Polymorphisms with Response to Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Clin. Breast Cancer* 2018, 18, e687–e694.
33. Ganguly S, Panetta J C, Roberts J K, & Schuetz E G. Ketamine pharmacokinetics and pharmacodynamics are altered by P-glycoprotein and breast cancer resistance protein efflux transporters in mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 2018; 46(7), 1014–1022.
34. García-Alfonso P, Saiz-Rodríguez M, Mondéjar R, Salazar J, Páez D, Borobia AM, Safont MJ, García-García I, Colomer R, García-González X, Herrero MJ, López-Fernández LA, Abad-Santos F. Consensus of experts from the Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Society and the Spanish Society of Medical Oncology for the genotyping of DPYD in cancer patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines. *Clin Transl Oncol*. 2022 Mar;24(3):483-494. doi: 10.1007/s12094-021-02708-4. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34773566; PMCID: PMC8885558.
35. GdTSEFF- Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen DPD y la prescripción de fluoropirimidinas (fluorouracilo, capecitabina y tegafur). 2023
36. Göktaş MT, Pepedil F, Karaca Ö, Kalkışım S, Cevik L, Gumus E, *et al.* Relationship between genetic polymorphisms of drug efflux transporter MDR1 (ABCB1) and response to losartan in hypertension patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2016;20(11):2460-2467.
37. Gomez A and Ingelman-Sundberg M. Pharmacoeugenetics: its role in interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther*. 2009, 85(4):426-30 DOI: [10.1038/clpt.2009.2](https://doi.org/10.1038/clpt.2009.2)
38. Hanson, A.K. Potential role for pharmacogenomic testing in combating opioid epidemic. *Curbside Consult* 2022, 20, 1.
39. He Ch and Cole P. Introduction: Epigenetics. *Chem Rev*. 2015, 115(6):2223-2224. doi:10.1021/acs.chemrev.5b00137.
40. Hicks JK, Crews KR, Flynn P, Haidar CE, Daniels CC, Yang W, *et al.* Voriconazole plasma concentrations in immunocompromised pediatric patients vary by CYP2C19 diplotypes. *Pharmacogenomics* 384 2014;15(8):1065-78.
41. Hillgren KM, Keppler D, Zur AA, Giacomini KM, Stieger B, Cass CE, *et al.* Emerging transporters of clinical importance: an update from the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94 (1): 52-63.
42. Hirota T, Fujit Y and Leiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2020; 16(9): 809-822. doi:10.1080/17425255.2020.1801634
43. Ho P. M., Maddox T. M., Wang L., Fihn S. D., Jesse R. L., Peterson E. D. *et al.* Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937-44
44. Hocum BT, White JR Jr, Heck JW *et al.* Cytochrome P-450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2016; 73(2): 61–67.
45. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A, *et al.* Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 28;97(7):3473-8.
46. Husain A, Makadia V, Valicherla GR, Riyazuddin M, Gayen JR. Approaches to minimize the effects of P-glycoprotein in drug transport: A review. *Drug Dev Res* 2022; 83:825-841. DOI: 10.1002/ddr.21918
47. Hwang Y, Oh M, Jang G, *et al.* Identifying the common genetic networks of ADR (adverse drug reaction) clusters and developing an ADR classification model. *Mol Biosyst*. 2017;13(9):1788-1796.
48. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250 (3): 186-200.
49. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeugenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007;116(3):496-526. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.004.
50. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. "Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Simple Coding Categories" E15. ICH Harmonised Tripartite Guideline Noviembre 2007. Disponible en (https://database.ich.org/sites/default/files/E15_Guideline.pdf)
51. Kalow W. Unusual responses to drugs in some hereditary conditions. *Canadian Anaesthetists Society Journal*. 1961; 8:43-52 [PubMed: 13750988]
52. Kelly TK, De Carvalho DD, Jones PA. Epigenetic Modifications as Therapeutic Targets. *Nat Biotechnol*. 2010;28(19):1069-10782010. doi:10.1038/nbt.1678.
53. Keskitalo JE, Zolk O, Fromm MF, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ and Niemi M. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86, 197–203.
54. Kimchi-Sarfaty C, Marple AH, Shinar S, Kimchi AM, Scavo D, Roma MI, Kim IW, Jones A, Arora, M, Gribar J. *et al.* Ethnicity-related polymorphisms and haplotypes in the human ABCB1 gene. *Pharmacogenomics* 2007, 8, 29–39.
55. Kozyra M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Rare genetic variants in cellular transporters, metabolic enzymes, and nuclear receptors can be important determinants of interindividual differences in drug response. *Genet Med*. 2017 Jan;19(1):20-29. doi: 10.1038/gim.2016.33
56. Lee, S.B.; Wheeler, M.M.; Patterson, K.; McGee, S.; Dalton, R.; Woodahl, E.L.; Gaedigk, A.; Thummel, K.E.; Nickerson, D.A. Stargazer: A software tool for calling star alleles from next-generation sequencing data using CYP2D6 as a model. *Genet. Med*. 2019, 21, 361–372.
57. Lin JH and Yamazaki M. Clinical Relevance of P-Glycoprotein in Drug Therapy. *Drug Metabolism Reviews*, 2003;35(4), 417-454. <https://doi.org/10.1081/DMR-120026871>
58. Liu X. ABC Family Transporters. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1141: 13-100.
59. Loibl, S.; Gianni, L. HER2-positive breast cancer. *Lancet* 2017, 389, 2415–2429.
60. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, *et al.* Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2020;28(4):508-517. doi:10.1038/s41431-019-0540-0
61. Martens FK, Huntjens DW, Rigter T, Bartels M, Bet PM, Cornel MC. DPD Testing Before Treatment with Fluoropyrimidines in the Amsterdam UMCs: An Evaluation of Current Pharmacogenetic

- Practice. *Front Pharmacol.* 2019; 10:1609. doi:10.3389/fphar.2019.0160
62. Militaru FC, Vesa SC, Pop TR, Buzoianu AD. Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy. *J Med Life.* 2015 Apr-Jun;8(2):171-5.
63. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2017. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017
64. 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>
65. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102: 45–51.
66. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, Cruz A, Macfarlane C, Bauer J, Patel JN. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Dec;112(6):1318-1328. doi: 10.1002/cpt.2754.
67. Mostafa S, Polasek TM, Sheffield LJ, Huppert D, Kirkpatrick CMJ. Quantifying the Impact of Phenoconversion on Medications With Actionable Pharmacogenomic Guideline Recommendations in an Acute Aged Persons Mental Health Setting. *Front Psychiatry.* 2021 Aug 19; 12:724170. doi: 10.3389/fpsy.2021.724170.
68. Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *JAMA.* 1957;165:835-7
69. Murayama N, Imai N, Nakane T, Shimizu M, Yamazaki H. Roles of CYP3A4 and CYP2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(12):2020-6.395
70. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63:157–81
71. Novillo, A, Gaibar M, Romero-Lorca, A.; Malón, D.; Antón, B.; Moreno, A.; Fernández-Santander, A. HER2 and BARD1 Polymorphisms in Early HER2-Positive Breast Cancer Patients: Relationship with Response to Neoadjuvant Anti-HER2 Treatment. *Cancers* 2023, 15, 763. <https://doi.org/10.3390/cancers15030763>
72. Oslin D.W., Lynch K.G., Shih M.-C., Ingram E.P., Wray L.O., Chapman, S.R., Kranzler H.R., Gelernter J., Pyne J.M., Stone A., *et al.* Effect of pharmacogenomic testing for drug-gene interactions on medication selection and remission of symptoms in major depressive disorder: The PRIME Care Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022, 328: 151–161.
73. Otero S, Montero O, Rodriguez R, Casamartina E, Fontanals S, Clopés A. Genotipado del gen DPYD y toxicidad de las 5-fluoropirimidinas: protocolo de un resumen de revisiones sistemática- Farmacia Hospitalaria. 2023 (in press)
74. Patel JN. Cancer pharmacogenomics, challenges in implementation, and patient- focused perspectives. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2016; 9:65–77.
75. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of MN America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;63(4): e1-60.
76. Peyser B *et al.* Effects of Delivering SLCO1B1 Pharmacogenetic Information in Randomized Trial and Observational Settings. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11, e002228.
77. Pharmgkb.org. Drug label information and Legend <https://www.pharmgkb.org/page/drugLabelLegend#pgx-level>
78. PharmGKB. Stanford (US); Available from: <https://www.pharmgkb.org/> / **Fundamental database for basic and clinical studies in pharmacogenetics
79. Ramos-Esquivel A, Flores-Boniche A. La era de la farmacogenómica: el ejemplo del clopidogrel. *Acta méd. costarric.* 2012; 54 (1): 15-22. *On-line version* ISSN 0001-6002 *Print version* ISSN 0001-6012
80. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wike RA *et al.* The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96:423-428
81. Rathore SS, *et al.* Therapeutic dosing of acenocoumarol: Proposal of a population specific pharmacogenetic dosing algorithm and its validation in North Indians. *PLoS One.* 2012;7:e37844. doi: 10.1371/journal.pone.0037844.
82. Relling, M.V.; Klein, T.E. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011, 89, 464–467.
83. Saiz-Rodríguez M., Belmonte C., Caniego J. L., Koller D., Zubiaur P., Barcena E. *et al.* Influence of CYP450 Enzymes, CES1, PON1, ABCB1, and P2RY12 Polymorphisms on Clopidogrel Response in Patients Subjected to a Percutaneous Neurointervention. *Clin Ther.* 2019; 41(6):1199-212 e2
84. Sakaeda T. MDR1 Genotype-related Pharmacokinetics: Fact or Fiction? *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2005; 20 (6): 391–414.
85. Sangkuhl K., Klein T. E. & Altman R. B. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(7):463-465.
86. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Fye-Anderson A, *et al.* Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358: 999-1008.
87. SEARCH Collaborative Group; Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genome-wide study. *N Engl J Med.* 2008 Aug 21;359(8):789-99. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.
88. SEFF. Guía Clínica CYP2C19-Voriconazol. Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen CYP2C19 y la prescripción de voriconazol. 19 mayo 2023; v1
89. SEFF-Guía clínica CYP2C19-Clopidogrel. Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen CYP2C19 y la prescripción de clopidogrel. 124 de mayo de 2023; v2
90. Shoshi A, Müller U, Shoshi A, *et al.* KALIS - An eHealth System for Biomedical Risk Analysis of Drugs. *Stud Health Technol Inform.* 2017; 236:128-135.
91. Shugg, T.; Pasternak, A.L.; London, B.; Luzum, J.A. Prevalence and types of inconsistencies in clinical pharmacogenetic recommendations among major U.S. sources. *NPJ Genom. Med.* 2020, 5, 48.
92. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, *et al.* Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *Journal of the American Medical Association* 2009; 302: 849–857.

93. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, *et al.* Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients with Coronary Stent Placement. *Circulation* 2010; 121: 512–518. [PubMed: 20083681]
94. Smith DA, Sadler MC, Altman RB. Promises and challenges in pharmacogenetics. *Camb Prism Precis Med.* 2023 Feb 9;1:e18. doi: 10.1017/pcm.2023.6.
95. Swain, S.M.; Macharia, H.; Cortes, J.; Dang, C.; Gianni, L.; Hurvitz, S.A.; Jackisch, C.; Schneeweiss, A.; Slamon, D.; Valagussa, P.; *et al.* Event-Free Survival in Patients with Early HER2-Positive Breast Cancer with a Pathological Complete Response after HER2-Targeted Therapy: A Pooled Analysis. *Cancers* 2022, 14, 5051.
96. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, Böhringer S, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Deneer VH, Dupui M, Ingelman-Sundberg M, Jonsson S, Joefield-Roka C, Just KS, Karlsson MO, Konta L, Koopmann R, Kriek M, Lehr T, Mitropoulou C, Rial-Sebbag E, Rollinson V, Roncato R, Samwald M, Schaeffeler E, Skokou M, Schwab M, Steinberger D, Stingl JC, Tremmel R, Turner RM, van Rhenen MH, Dávila Fajardo CL, Dolžan V, Patrinos GP, Pirmohamed M, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Guchelaar HJ; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet.* 2023 Feb 4;401(10374):347-356. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01841-4. Erratum in: *Lancet.* 2023, 26;402 (10403):692.
97. Tamási V, Vereczkey L, Falus A, Monostory K. Some aspects of interindividual variations in the metabolism of xenobiotics. *Inflamm Res.* 2003 Aug;52(8):322-33. doi: 10.1007/s00011-003-1186-4.
98. Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug–drug and drug–gene interactions. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2014; 7(4): 533–544.
99. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel).* 2020; 11(11):1295. doi: 10.3390/genes11111295
100. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 649–63.
101. Tong HY, Dávila-Fajardo CL, Borobia AM, Martínez-González LJ, Lubomirov R, Perea León LM, Blanco Bañares MJ, Díaz-Villamarín X, Fernández-Capitán C, Cabeza Barrera J, Carcas AJ; PGX-ACE Investigators Group. A New Pharmacogenetic Algorithm to Predict the Most Appropriate Dosage of Acenocoumarol for Stable Anticoagulation in a Mixed Spanish Population. *PLoS One.* 2016 Mar 15; 11(3): e0150456. doi: 10.1371/journal.pone.0150456. PMID: 26977927;
102. U.S. Food & Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. 2022. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> (accessed on 5 July 2021).
103. Valenzuela Jiménez B., González Sales M., Escudero Ortiz V., Martínez Navarro E, Pérez Ruixo C, Rebollo Liceaga J, González Manzano R. y Pérez Ruixo JJ. Influencia de los polimorfismos genéticos en UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9 sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G. *Farm Hosp.* 2013; 37 (2):111-127
104. Van Schie RMF, *et al.* Loading and maintenance dose algorithms for phenprocoumon and acenocoumarol using patient characteristics and pharmacogenetic data. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1909–1917. doi: 10.1093/eurheartj/ehr116.
105. Varela N, Quiñones LA, Stojanova J, Garay J, Cáceres D, Cespedes S, *et al.* Characterization of the CYP2D6 drug metabolizing phenotypes of the Chilean mestizo population through polymorphism analyses. *Pharmacol Res* 2015; 101: 124-9.
106. Varki a, Altheide TK. Comparing the human and chimpanzee genomes: searching for needles in a haystack. *Genome Res.* 2005;15(12):1746-1758. DOI: 10.1101/gr.3737405
107. Vassy JL, Gaziano JM, Green RC, Ferguson RE, Advani S, Miller SJ, Chun S, Hage AK, Seo SJ, Majahalm N, MacMullen L, Zimolzak AJ, Brunette CA. Effect of Pharmacogenetic Testing for Statin Myopathy Risk vs Usual Care on Blood Cholesterol: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020 Dec 1;3(12): e2027092. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27092.
108. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *The Pharmacogenomics Journal.* 2017;17:395-402
109. Verbeugt P, Mamiya T, Oesterheld J. How common are drug and gene interactions? Prevalence in a sample of 1143 patients with CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genotyping. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(5):655–665.
110. Vijayan NN, Mathew A, Balan S, Natarajan C, Nair CM, Allencherry PM, *et al.* Antipsychotic drug dosage and therapeutic response in schizophrenia is influenced by ABCB1 genotypes: a study from a south Indian perspective. *Pharmacogenomics.* 2012 Jul;13(10):1119-27.
111. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(11): 1711-1722.
112. Weitzel K.W., Cavallari L.H., Lesko L.J. Preemptive panel-based pharmacogenetic testing: The time is now. *Pharm. Res.* 2017, 34: 1551–1555.
113. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong I, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R and Klein TE. “An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine” *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* (2021) online ahead or print. doi: 10.1002/cpt.2350
114. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Bridges A, Gao Y, Benjamin DK, *et al.* Role of Flavin-containing Monooxygenase in Oxidative Metabolism of Voriconazole by Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2008;36(6):1119-2
115. Yu J., Petrie I. D., Levy R. H., & Ragueneau-Majlessi, I. Mechanisms and clinical significance of pharmacokinetic-based drug-drug interactions with drugs approved by the US Food and Drug Administration in 2017. *Drug Metabolism and Disposition.* 2019; 47(2), 135–144.
116. Zhang H, Xu H, Ashby CR, Jr, Assaraf YG, Chen ZS, & Liu HM. Chemical molecular-based approach to overcome multidrug resistance in cancer by targeting P-glycoprotein (P-gp). *Medicinal Research Reviews,* 2021;41(1), 525–555.
117. Zhou ZW, Chen XW, Sneed KB, Yang YX, Zhang X, He ZX, Chow K, Yang T, Duan W, Zhou SF. Clinical association between pharmacogenomics and adverse drug reactions. *Drugs.* 2015;75(6):589-631. doi: 10.1007/s40265-015-0375-0.