



Artículo especial

[Artículo traducido] Modelo de atención farmacéutica en medicina de precisión en China

Ping Zheng, Liqian Mo, Boxin Zhao, Liren Li, Baihong Cen, Zhongyuan Xu* Yilei Li

Unidad de Farmacia Clínica, Hospital Nanfang, Universidad Médica del Sur, Guangzhou, China

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de noviembre de 2022

Aceptado el 13 de abril de 2023

On-line el 17 August 2023

Palabras clave:

Medicina de precisión

Servicios de farmacia de precisión

Atención farmacéutica personalizada

Monitorización terapéutica de medicamentos

Farmacogenómica

RESUMEN

La atención farmacéutica de precisión consiste en proporcionar una atención farmacéutica personalizada a los pacientes. Los servicios de farmacia deben proporcionar las prácticas con mayor evidencia y realizar una continua validación de las mismas antes de generar nuevas. En la terapia farmacológica, los efectos curativos, la eficacia y las reacciones adversas a los medicamentos a menudo difieren entre individuos, incluso dentro de un mismo individuo, lo que está estrechamente relacionado con las variaciones genéticas, la función hepática y renal, el estado y/o situación de la enfermedad y/o la interacción entre los medicamentos que conforman el tratamiento. Ya en la década de los 80 del siglo pasado la monitorización terapéutica de fármacos (MTF) se utilizó para determinar y monitorizar rutinariamente las concentraciones sanguíneas de los pacientes que tomaban fármacos antiepilépticos o inmunosupresores después de un trasplante, para proporcionar recomendaciones de ajustes de dosis personalizadas y acumular una gran cantidad de datos farmacocinéticos (FC)/farmacodinámicos (FD). Con el desarrollo de la atención farmacéutica individualizada, el concepto de medicina de precisión se introdujo en los servicios de farmacia, combinando la farmacia basada en la evidencia, las teorías FC/FD y los macrodatos, con el fin de promover el uso de la tecnología en la MTF y los medicamentos y así llevar a cabo el análisis farmacogenómico. La MTF y la farmacogenómica se han aplicado gradualmente en la terapia con medicamentos antimicrobianos, antitumorales, antipsicóticos e inmunosupresores. Sobre la base del concepto de atención farmacéutica de precisión, adoptamos métodos como FC/FD, farmacología cuantitativa, farmacocinética poblacional y el aprendizaje automatizado de macrodatos para proporcionar atención farmacéutica más personalizada, principalmente para pacientes en situaciones especiales, como pacientes críticos, pacientes con riesgo de interacciones farmacológicas múltiples, pacientes con insuficiencia hepática y renal, mujeres embarazadas, niños y ancianos. Con el diseño y mejora continua del modelo de atención farmacéutica de precisión, se generará nueva evidencia aplicable en la práctica clínica que proporcionará un mejor servicio de atención farmacéutica de precisión a los pacientes.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pharmaceutical care model in precision medicine in China

ABSTRACT

Pharmacy service is to provide individualized pharmaceutical care for patients, which should follow the current evidence-based pharmacy, and constantly verify the evidence and then produce new evidence. In pharmaceutical care, differences are often found in the efficacy and adverse reactions of drugs among individuals, even within individuals, which are closely related to patients' genetics, liver and kidney functions, disease states, and drug interactions. Back in the 1980s, therapeutic drug monitoring (TDM) has been applied to routinely monitor the blood drug concentration of patients taking antiepileptic drugs or immunosuppressants after transplantation to provide individualized dosage recommendations and accumulate a large amount of pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) data. As individualized pharmaceutical care proceeds, the concept of precision medicine was introduced into pharmacy services in combination with evidence-based pharmacy, PK/PD theories, and big data to further promote the TDM technology and drugs, and carry out pharmacogenomics analysis. The TDM and pharmacogenomics have been applied gradually to the fields of antimicrobial, antitumor, and antipsychotic drugs and immunosuppressants. Based on the concept of precision pharmacy, we adopted approaches including PK/PD,

Keywords:

Precision medicine

Precision pharmacy service

Individualized pharmaceutical care

Therapeutic drug monitoring

Pharmacogenomics

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.04.005>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zuzy9806@vip.sina.com (Z. Xu).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.07.004>

1130-6343/© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

quantitative pharmacology, population pharmacokinetics, and big data machine learning to provide more personalized pharmacy services, which is mainly for special patients, such as critical patients, patients with interaction risk of multiple drugs, patients with liver and renal insufficiency, pregnant women, children, and elderly patients. As the service pattern of precision pharmacy has been constructed and constantly improved, better evidence in clinical practice will be produced to provide patients with better precision pharmacy service.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La atención farmacéutica de precisión se centra en las diferencias observadas entre los individuos, o incluso en un mismo individuo, respecto a la eficacia y las reacciones adversas de fármacos con relevantes efectos terapéuticos. Para proporcionar un servicio integral en poblaciones específicas, los farmacéuticos seleccionan los fármacos y su posología según el examen exploratorio del especialista, las analíticas de la función hepática y renal, el empleo de tecnologías de monitorización terapéutica de fármacos (MTF) y farmacogenómica (FG), así como la farmacocinética (FC) y la farmacodinámica (FD), la farmacología cuantitativa, el aprendizaje automático con *big data* y la farmacia basada en evidencias¹. Se espera de los servicios de farmacia de precisión que mejoren la eficacia del tratamiento, reduzcan las reacciones adversas y se ahorre en recursos sanitarios médicos. Ya en la década de los 80 del siglo pasado² se utilizaba la tecnología MTF para el tratamiento de la epilepsia y en los pacientes con trasplante de

riñón. A medida que los servicios de farmacia han ido mejorando, ha aumentado de forma gradual la aplicación de la tecnología MTF y la FG al tratamiento con medicamentos antimicrobianos, antitumorales, antipsicóticos e inmunosupresores, y con ello, se ha creado un modelo en la prestación de servicios de farmacia de precisión³.

El modelo de atención farmacéutica de precisión en China

Pacientes diana del servicio

Los pacientes que necesitan un servicio de atención farmacéutica de precisión se caracterizan por recibir fármacos con un estrecho margen terapéutico, presentar diferencias individuales en farmacocinética o una farmacocinética no lineal, además del riesgo de reacciones adversas graves y diferencias genéticas que pueden afectar a la eficacia o a la seguridad en el uso de los fármacos (fig. 1). También hay que tener en cuenta que la polimedicación aumenta el riesgo de interacciones

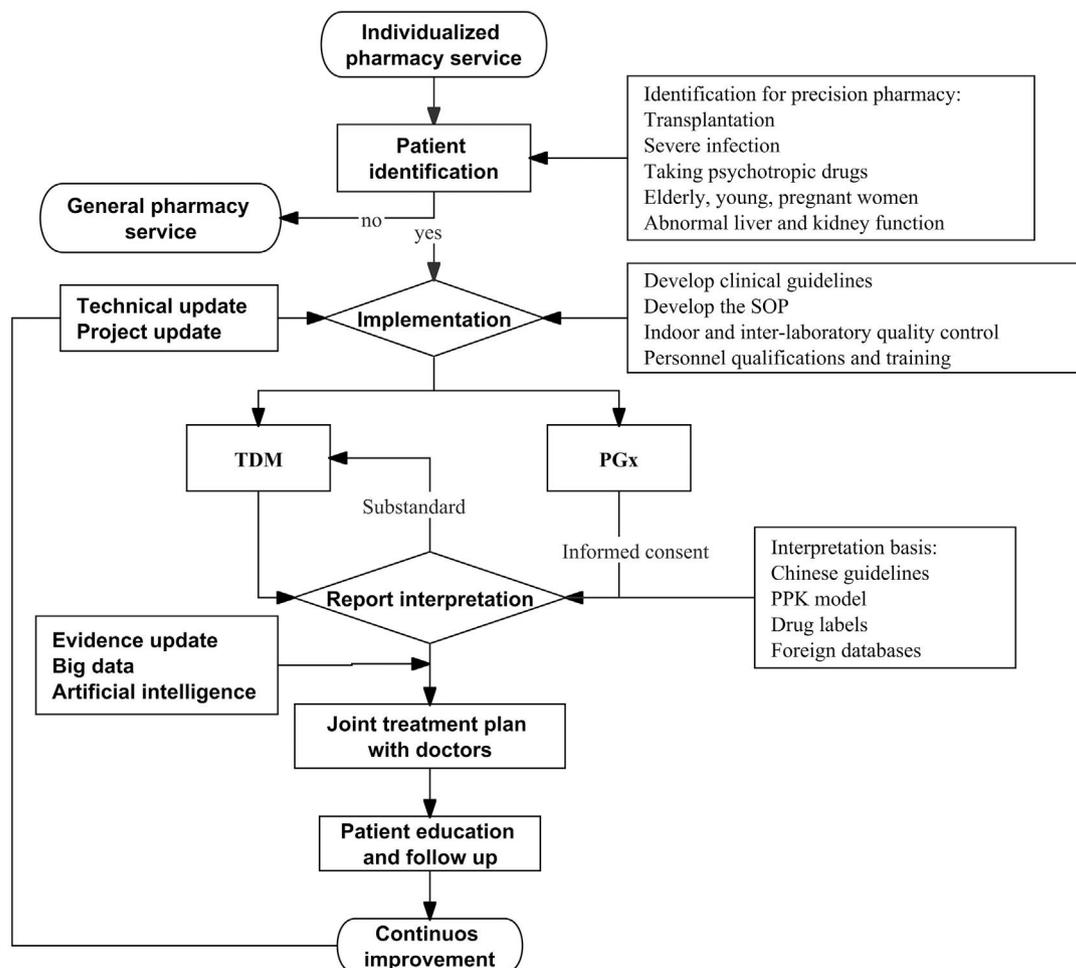


Figura 1. Diagrama de flujo de los servicios de atención farmacéutica de precisión. FG: Farmacogenómica; FcP: Farmacocinética poblacional; MTF: Monitorización terapéutica de fármacos; PNT: Procedimientos normalizados de trabajo.

farmacológicas y que la farmacocinética de los fármacos suele cambiar de manera significativa en los pacientes en situación crítica, en las mujeres embarazadas, en los niños y en los pacientes con insuficiencia hepática y renal^{4–7}. A continuación enumeramos los pacientes que mayoritariamente necesitan servicios de atención farmacéutica de precisión.

Pacientes que han recibido un trasplante de órganos o de médula ósea/células madre: necesitan tomar de forma crónica fármacos inmunosupresores de estrecho margen terapéutico. La mayoría de los inmunosupresores son sustratos de enzimas hepáticas metabolizadores de fármacos y/o transportadores hepáticos, que además, inhiben las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos o los transportadores hepáticos y son propensos a interacciones farmacológicas⁸.

Pacientes con infecciones graves, incluidos aquellos en las unidades de cuidados intensivos (UCI), pacientes con sepsis o con infecciones bacterianas multiresistentes: situación clínica que comporta un continuo cambio de los parámetros de FC/FD de ciertos medicamentos en estos pacientes y obliga a determinar la dosis y la frecuencia del fármaco de acuerdo a esos datos⁹.

Pacientes en tratamiento crónico con psicofármacos: puede causar múltiples reacciones adversas e interacciones. La eficacia de dichos fármacos varía mucho entre los individuos cuyo cumplimiento terapéutico es dificultoso¹⁰.

Pacientes en tratamiento con fármacos antineoplásicos: los cuáles pueden causar reacciones adversas graves, riesgo de interacciones con otros fármacos y elevados costes asociados de tratamiento¹¹.

Pacientes que reciben tratamiento con varios fármacos: lo que puede afectar de manera significativa la eficacia de los medicamentos y aumentar las interacciones y/o reacciones adversas¹².

Personas mayores, niños, mujeres embarazadas y pacientes con función hepática y renal anormal: que pueden presentar cambios en la farmacocinética y requieran un ajuste de la dosis del medicamento, favoreciendo la respuesta terapéutica y/o evitando la aparición de reacciones adversas.

Procedimiento de la prestación de servicio

Atención farmacéutica

La atención farmacéutica en general se refiere principalmente a la gestión de la farmacoterapia (GFT) a través de la entrevista con el paciente y la recopilación de la información, como datos demográficos y farmacogenéticos, medicación activa, alergias, reacciones adversas a medicamentos, antecedentes personales y familiares y una lista de los problemas del paciente. También incluye la evaluación de problemas relacionados con la medicación de los pacientes (efectos adversos, dosis inadecuadas, uso incorrecto, medicación duplicada, ineficacia de la medicación, medicación innecesaria, necesidad de medicación adicional y adherencia a la medicación) y aplicar un enfoque farmacéutico basado en evidencias para resolver problemas relacionados con la medicación; ya sea por parte de los farmacéuticos solos o en colaboración con los médicos/enfermeros mediante estrategias de información, reorganización y simplificación de la medicación¹³. La atención farmacéutica en general ayuda a resolver los problemas relacionados con los medicamentos en la mayoría de los pacientes, para otros, es necesario proporcionar un servicio de atención farmacéutica más individualizado y preciso.

Identificación de los pacientes con necesidad de un servicio de atención farmacéutica de precisión

A diferencia del servicio de atención farmacéutica general, en una prestación de servicio de precisión los farmacéuticos elaboran una lista de medicamentos para prestar un servicio personalizado y preciso y establecen un consenso con los médicos para crear normas de implementación específicas, basadas en la farmacia de precisión. En

concreto, se prestarán algunos servicios personalizados relacionados con la medicación, como la MTF o la FG, y el médico emitirá órdenes médicas o recetas basadas en los resultados obtenidos. La identificación de los pacientes que necesitan un servicio de atención farmacéutica de precisión requiere un proceso activo y/o pasivo por parte de los farmacéuticos.

La identificación activa la llevan a cabo farmacéuticos clínicos especializados que identifican a los pacientes diana a través de los servicios de farmacia clínica o de atención farmacéutica, detectan los riesgos de medicación múltiple con la ayuda del Sistema de Información Hospitalaria (SIH) e incluyen a los pacientes con insuficiencia hepática y renal o en situación crítica, que necesitan apoyo técnico para el ajuste de dosis.

La identificación pasiva tiene lugar a través de las solicitudes de consulta (interconsultas) de atención farmacéutica de precisión por parte de los médicos para resolver casos difíciles, pacientes con reacciones adversas y resultados terapéuticos deficientes del tratamiento.

Monitorización terapéutica de fármacos y/o pruebas farmacogenómicas

La MTF debe centrarse en establecer un plan terapéutico personalizado que cumpla los principios básicos del tratamiento en términos de eficacia, eficiencia y seguridad. La FG se basa principalmente en la aplicación de las normas de pruebas clínicas establecidas en las directrices técnicas para la detección genética de enzimas metabolizadoras de fármacos y de las dianas de acción farmacológica (ensayo) y en las Directrices técnicas para el tratamiento individualizado de tumores (ensayo) emitidas por la Comisión Nacional de Salud de China (<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201507/fca7d0216fed429cac797cdafa2ba466.shtml>).

Es requisito previo establecer normas de control de calidad, incluidos los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), control de calidad interno y entre laboratorios, certificación de cualificaciones, formación del personal, diseño y entorno del laboratorio, y reparación y mantenimiento de instrumentos y equipos.

Así como establecer un protocolo de práctica clínica multidisciplinario en el que participen los distintos profesionales del equipo asistencial, medicina, farmacia, enfermería y sistemas de información, donde se incluya la orden o prescripción del médico, el cobro de los servicios, la recogida y aceptación de muestras y la elaboración de informes.

Elaborar directrices especiales para el hospital, incluidos el tiempo para que los distintos fármacos alcancen una concentración sanguínea estable, hora de extracción de sangre, tubos de extracción de sangre, almacenamiento y transporte de muestras, la orden o prescripción y el cobro de los servicios.

Aceptar las muestras e informar a tiempo de los resultados de las pruebas.

Análisis y/o evaluación de los resultados de las pruebas

Para interpretar los resultados de las pruebas se utilizan PNT y diagramas de flujo. En primer lugar, deben excluirse factores como un método y/o tiempo de muestreo inadecuados, un almacenamiento y transporte inadecuados de las muestras y unos resultados incorrectos en las pruebas analíticas. La interpretación debe tener en cuenta factores como la enfermedad del paciente, la eficacia y las reacciones adversas del fármaco, la fisiopatología, el uso y la adherencia a los medicamentos y la genética del individuo. Se realizan análisis y una evaluación exhaustiva sobre las causas y el impacto de los resultados de las pruebas en los efectos y la seguridad del tratamiento farmacológico.

Recomendaciones para una medicación personalizada y precisa

Los farmacéuticos deberían aportar recomendaciones de medicación personalizada y precisa de acuerdo con los resultados

de las pruebas y de enfoques basados en las evidencias farmacológicas, la farmacoterapéutica, FC/FD, la farmacología cuantitativa, la farmacocinética poblacional y el aprendizaje automático con *big data*. Debe tenerse en cuenta que las pruebas de FG son diferentes de las de MTF y que los pacientes solo necesitan hacérselas una vez en la vida. Por lo tanto, al elaborar recomendaciones basadas en los resultados farmacogenéticos es necesario tener en cuenta la FG y los resultados de la revisión de las bases de datos, combinados con factores no genéticos tales como la edad, el sexo, el peso, las interacciones farmacológicas y las enfermedades del paciente¹⁴. El informe de la prueba genética debe proteger de forma estricta la privacidad del paciente.

Las recomendaciones deben incluir, entre otras:

Recomendaciones de medicación: los farmacéuticos realizan recomendaciones de medicación e informan al paciente de la dosis recomendada según la mejor evidencia disponible, así como de la finalidad de la monitorización y el análisis de los resultados.

Recomendaciones para la autoadministración por parte de los pacientes: los farmacéuticos ofrecen a los pacientes recomendaciones sobre la forma y/o método de administración de cada medicamento considerando lo mejor para obtener una buena adherencia al tratamiento, y planteando un seguimiento mediante la monitorización de la eficacia y las reacciones adversas, así como consejos sobre la dieta diaria.

Seguimiento de los pacientes

Deben realizarse planes personalizados de monitorización y seguimiento de los pacientes, que incluyan la evaluación y el ajuste del plan farmacoterapéutico, incidiendo en el efecto y las reacciones adversas de los medicamentos. Si es necesario, deben proporcionarse servicios de atención farmacéutica de precisión en visitas consecutivas.

Si los resultados de la MTF muestran ineficacia del tratamiento y/o riesgo de reacciones adversas, se debe realizar un seguimiento más estrecho del tratamiento para garantizar que se siguen las recomendaciones dictadas, hasta que los resultados de la MTF muestren que se ha logrado un estándar de tratamiento eficaz y seguro.

Si los resultados de la MTF muestran que la ineficacia del tratamiento y el riesgo de reacciones adversas está dentro del intervalo establecido, también se debe realizar un seguimiento para garantizar que se siguen las recomendaciones. En caso necesario, también se puede utilizar marcadores genéticos para asesorar en la medicación que se incluye en el plan terapéutico. Los farmacéuticos deben mantenerse en comunicación con los pacientes para informarles sobre la toma de la medicación y continuar con el seguimiento.

Apoyo técnico al servicio de atención farmacéutica de precisión

Monitorización terapéutica de fármacos

La MTF es una técnica de apoyo que tiene como objetivo ofrecer un tratamiento farmacológico individualizado, con un plan de administración personalizado y diseñado a partir de los valores de exposición a fármacos, marcadores farmacológicos o indicadores farmacodinámicos, aplicación de modelos de farmacología cuantitativa y farmacocinética poblacional, y tomando como referencia el margen terapéutico del fármaco^{15,16}.

Las condiciones básicas para un servicio de atención farmacéutica de precisión a través de la MTF incluyen una tecnología de análisis adecuada, implicación de farmacéuticos clínicos y pacientes que cumplan las indicaciones de seguimiento y planes de tratamiento farmacológico personalizado y preciso¹⁷.

Las técnicas analíticas para determinar la concentración de fármaco en muestras biológicas (nivel de fármaco en sangre, en orina, y en otros fluidos tisulares u homogeneizados) incluyen principalmente el análisis espectral, el análisis cromatográfico, la cromatografía líquida-espectrometría de masas y la tecnología de detección inmunológica.

En función de la especificidad de los fármacos, se recomiendan la cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La cromatografía-espectrometría de masas se utiliza cada vez más en las instituciones médicas chinas para realizar la MTF.

Actualmente, los fármacos candidatos a MTF son: ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, ácido micofenólico, carbamacepina, fenitoína, ácido valproico, levetiracetam, metotrexato, vancomicina, teicoplanina, voriconazol y sus metabolitos, itraconazol y sus metabolitos, posaconazol, amikacina, meropenem, imipenem, tigeciclina, linezolid, imatinib y sus metabolitos, dasatinib y nilotinib.

Además de llevar a cabo la monitorización terapéutica de fármacos de molécula pequeña, en los últimos años se intenta monitorizar agentes cuya diana son macromoléculas y también los agentes biosimilares¹⁸.

Farmacogenómica

La FG consiste en explorar la influencia de las variaciones genéticas en la seguridad y eficacia de los fármacos desde la perspectiva del genoma. La FG ayuda a explicar mejor las diferencias individuales en la eficacia de los fármacos y las reacciones adversas¹⁹, lo que aporta las siguientes ventajas en términos de terapia farmacológica:

Selección de fármacos antes del tratamiento para evitar tratamientos ineficaces y ahorrar tiempo al paciente.

Predicción de la dosis inicial de cada paciente para ayudar a determinar rápidamente la eficacia del fármaco y aliviar los síntomas.

Se evitan reacciones adversas graves producidas por los medicamentos, como por ejemplo, la detección de genes relacionados con reacciones cutáneas graves adversas debidas al alopurinol y/o a la carbamacepina, para reducir el riesgo de aparición de dichas reacciones y mejorar la seguridad del paciente en el uso de dicha medicación²⁰.

Se amplía la base científica para el desarrollo y evaluación posterior a la comercialización de nuevos fármacos mediante ensayos clínicos basados en la FG²¹.

Los métodos más utilizados para detectar mutaciones genéticas relacionadas con fármacos incluyen la PCR cuantitativa por fluorescencia, la hibridación *in situ*, el *chip* genético y la secuenciación directa. También se utilizan algunos métodos populares de secuenciación de segunda y tercera generación en las pruebas genéticas de fármacos, especialmente en los tratamientos dirigidos a tumores²².

Entre los medicamentos en los que se utilizan pruebas de FG figuran principalmente la warfarina, el clopidogrel, la aspirina, el metotrexato, el alopurinol, el tacrolimus, los glucocorticoides, la azatioprina, el paclitaxel, los antidepresivos, el voriconazol, los inhibidores de la bomba de protones, el tamoxifeno, la ciclofosfamida y el ácido fólico²³.

Investigación basada en datos reales y tecnología de análisis de datos

En la investigación médica actual, los datos de la vida real procedentes de la clínica son una fuente importante de *big data*. Comparada con los ensayos clínicos, la investigación de la vida real está más cerca de la práctica clínica. Los datos de MTF y FG se utilizan para el análisis de la información del paciente incluida en el sistema de información hospitalaria, y con ello se puede construir un modelo de medicación personalizado mediante algoritmos de inteligencia artificial (IA), como el aprendizaje automático. Por ejemplo, el modelo de predicción de dosis de vancomicina se ha construido con el apoyo del algoritmo de aprendizaje automático XGBoost para resolver el problema de que la demanda de dosis varíe mucho entre individuos y optimizar las pautas posológicas de la vancomicina²⁴. El modelo de predicción de la dosis de mantenimiento de warfarina, basado en el algoritmo de aprendizaje automático LightGBM, puede ayudar a resolver el problema de falta de algunos valores en el conjunto de datos y recomendar una pauta posológica precisa en caso de estrecho margen terapéutico, aumentando así la probabilidad de éxito del tratamiento²⁵.

Además, cada vez se utilizan más los algoritmos de aprendizaje profundo para procesar datos clínicos de alta dimensión, complejos e interactivos. Por ejemplo, el uso del algoritmo de aprendizaje profundo TabNet ayuda a establecer el modelo de predicción de dosis del lapatinib y a profundizar en las variables relevantes que afectan a la dosis del fármaco, a establecer un modelo de medicación personalizado conciso y preciso, y a recomendar la dosis precisa para la práctica clínica²⁶. La creación de un modelo de medicación personalizada para tacrolimus, mediante el algoritmo de aprendizaje profundo TabNet, puede resolver eficazmente los problemas derivados del estrecho margen terapéutico de tacrolimus y las diferencias individuales, además de mejorar la precisión de la predicción de la dosis en los pacientes con trasplante renal²⁷. Los modelos de predicción de las dosis basados en el aprendizaje automático y la tecnología de aprendizaje demuestran un buen acercamiento en cuanto a predicción y robustez de la propuesta. Con el aumento del tamaño de la muestra de datos de entrada, el modelo de predicción se irá optimizando continuamente para lograr un mejor rendimiento y viabilidad a la hora de apoyar la toma de decisiones clínicas y en los servicios de atención farmacéutica de precisión.

Se puede proporcionar un servicio de atención farmacéutica más elaborado mediante la vigilancia posterior a la comercialización de un fármaco y los estudios ampliados de su uso en el mundo real. Por ejemplo, la investigación clínica de vigilancia posterior a la comercialización de enalapril más ácido fólico mostró que la tasa de progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC) y del deterioro de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes tratados con enalapril más ácido fólico eran inferiores a las de los pacientes tratados solo con enalapril. Enalapril más ácido fólico puede reducir el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con IRC en un 56%, el riesgo de deterioro de la TFGe en un 44% y el nivel sérico de homocisteína en un 21% en comparación con el valor basal. El estudio demostró que enalapril más ácido fólico tiene un mayor efecto protector sobre el riñón y presenta mayor seguridad y menor coste. Al mismo tiempo, este estudio también proporcionó una base con evidencia para el manejo mediante un servicio de atención farmacéutica de precisión en pacientes con IRC y homocisteinemia sérica²⁸.

Evaluación del riesgo y alerta precoz en ancianos polimedicados

Los pacientes con enfermedades crónicas, especialmente aquellos de edad avanzada, suelen padecer diversas enfermedades y necesitan múltiples tratamientos farmacológicos, lo que puede dar lugar a interacciones farmacológicas y acontecimientos adversos. Por ello, se está creando un modelo de evaluación de riesgos y alerta precoz en personas mayores polimedicadas mediante tecnologías de la información. El modelo ayudará a identificar dichos riesgos y ofrecer servicios de atención farmacéutica de precisión a pacientes ancianos.

Además de los medicamentos con prescripción médica, en la evaluación y manejo de polifarmacia también deberían tenerse en cuenta los medicamentos de venta libre, las medicinas tradicionales, hierbas medicinales y otros productos para la salud que tomen los pacientes de forma simultánea²⁹.

Monitorización farmacéutica de medicamentos de alto riesgo en el hospital

Los medicamentos de alto riesgo son aquellos que debido a su estrecho margen terapéutico pueden provocar reacciones adversas graves si se utilizan de forma inadecuada. Con el fin de mejorar la seguridad de la medicación, se está explorando en el hospital la monitorización y gestión de medicamentos de alto riesgo mediante los sistemas de información hospitalaria. Entre ellos cabe mencionar el manejo de la glucemia y el dolor, así como el manejo de algunos fármacos como los anticoagulantes, los antimicrobianos y los fármacos antitumorales. Los grupos de pacientes con medicamentos de alto riesgo identificados por el sistema de información reciben un servicio de atención farmacéutica de precisión. Por ejemplo, en el caso de pautas

antitumorales dirigidas, se examina la idoneidad del fármaco mediante pruebas farmacogenéticas para determinar la dosis idónea para cada paciente y se predicen y controlan las posibles reacciones adversas. En el caso de fármacos con estrecho margen terapéutico, se puede utilizar la tecnología MTF para realizar el ajuste de la dosis, lo que ayuda a identificar el riesgo de reacciones adversas y la adherencia.

Mejora continua y desarrollo del servicio de atención farmacéutica de precisión

La Sociedad China de Farmacia (CNPHARS) inició la redacción del consenso de farmacéuticos expertos sobre la monitorización de medicamentos biosimilares antineoplásicos (2020)³⁰, lo que supone un progreso para los farmacéuticos clínicos chinos en la prestación de servicios de atención farmacéutica de precisión basados en la MTF. En un futuro cercano, se seguirán explorando los tratamientos dirigidos antineoplásicos, mediante el uso de secuenciación de alto rendimiento y la farmacia de precisión aplicada a biofármacos y biosimilares.

Para promover el servicio de atención farmacéutica de precisión, se ha iniciado un número creciente de estudios liderados por farmacéuticos clínicos con el apoyo de *big data* y MTF y la aplicación de tecnologías de inteligencia artificial, como el aprendizaje automático, y modelos de farmacología cuantitativa y farmacocinética poblacional³¹, desde la selección del fármaco, pasando por recomendaciones sobre la dosis inicial, hasta el ajuste de la dosis durante el tratamiento, se pueden utilizar distintas técnicas y métodos avanzados para prestar a los pacientes un apoyo farmacéutico científico y fiable.

Elegir los fármacos adecuados para los pacientes, en función de su genética y ofrecer recomendaciones sobre las pautas posológicas son la base de la atención farmacéutica de precisión³²; sin embargo, la genética relacionada con los fármacos no puede reflejar plenamente las diferencias individuales en la eficacia y las reacciones adversas, por lo que es necesario integrar la FG con la proteómica, la transcriptómica y la metabolómica. Además, *big data* puede ayudar a integrar la información fisiológica y patológica de pacientes, la información genética, la información medioambiental y sobre hábitos de vida y utilizar la bioinformática para identificar diferencias individuales, para establecer una base de datos clínica del paciente y crear un mecanismo de retroalimentación que guíe la medicina de precisión.

Conclusión

En China se ha construido un modelo de servicio de atención farmacéutica de precisión que va mejorando de forma gradual. A medida que avanzan las nuevas tecnologías, prospera la atención farmacéutica de precisión, surgen nuevas pruebas y retos en la investigación clínica y con ello se genera nueva evidencia científica y nuevos datos que alimentan las grandes bases de datos. En consecuencia, crece el abanico de servicios y el número de pacientes que pueden beneficiarse de la atención farmacéutica de precisión.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Contribuciones

Ping Zheng ha contribuido en la definición del contenido intelectual, la recolección de datos, la preparación, edición y revisión del manuscrito y es garante de este estudio.

Liqian Mo contribuyó en la búsqueda bibliográfica, preparación y edición del manuscrito.

Boxin Zhao, Liren Li y Baihong Cen contribuyeron en la búsqueda bibliográfica y la preparación del manuscrito.

Zhongyuan Xu y Yilei Li contribuyeron al concepto, diseño, definición del contenido intelectual, revisión del manuscrito y son garantes del presente estudio.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en: <http://www.icmje.org/>).

Todos los autores cedemos, en caso de publicación, todos los derechos en exclusiva sobre la reproducción, distribución, traducción, comunicación pública (por cualquier soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello, se firmará una carta de cesión de derechos en el momento de enviar la obra a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Bibliografía

- Brandt NJ, Cooke CE. Centers for medicare and medicaid services support for medication therapy management (enhanced medication therapy management): testing strategies for improving medication use among beneficiaries enrolled in medicare part D. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(2):153–64. doi: 10.1016/j.cger.2017.01.001.
- Wu L. Therapeutic drug monitoring (TDM) of phenytoin. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1986;66(3):129–33.
- Maier CL, Duncan A, Hill CE. Pharmacogenetics in oral antithrombotic therapy. *Clin Lab Med*. 2016;36(3):461–72. doi: 10.1016/j.cll.2016.05.002.
- Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):395–404. doi: 10.1111/bcp.12267.
- Pariante G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002160. doi: 10.1371/journal.pmed.1002160.
- Hartman S, Bruggemann RJ, Orriens L, Dia N, Schreuder MF, de Wildt SN. Pharmacokinetics and target attainment of antibiotics in critically ill children: a systematic review of current literature. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(2):173–205. doi: 10.1007/s40262-019-00813-w.
- Finazzi S, Luci G, Olivieri C, Langer M, Mandelli G, Corona A, et al. Tissue penetration of antimicrobials in intensive care unit patients: a systematic review-part I. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(9):1–21. doi: 10.3390/antibiotics11091164.
- Pilch NA, Bowman IJ, Taber DJ. Immunosuppression trends in solid organ transplantation: the future of individualization, monitoring, and management. *Pharmacotherapy*. 2021;41(1):119–31. doi: 10.1002/phar.2481.
- Ying W, Qian Y, Kun Z. Drugs supply and pharmaceutical care management practices at a designated hospital during the COVID-19 epidemic. *Res Soc Adm Pharm*. 2021;17(1):1978–83. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.04.001.
- Stuhec M, Tement V. Positive evidence for clinical pharmacist interventions during interdisciplinary rounding at a psychiatric hospital. *Sci Rep*. 2021;11(1):13641. doi: 10.1038/s41598-021-92909-2.
- Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrei-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1453–9. doi: 10.1200/JCO.2014.58.7550.
- Lee K, Kouladjian OL, Cross AJ, Hawthorne D, Page AT. Clinical pharmacists' reported approaches and processes for undertaking home medicines review services: a national survey. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;109, 104965. doi: 10.1016/j.archger.2023.104965.
- Lu J, Yang L, Li W, Liu F, Xie C, Zhen J. Medical institution pharmaceutical service practices: general rule (in Chinese). *China Pharm*. 2019;30(23):3169–74.
- Wake DT, Smith DM, Kazi S, Dunnenberger HM. Pharmacogenomic clinical decision support: a review, how-to guide, and future vision. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(1):44–57. doi: 10.1002/cpt.2387.
- He N, Su S, Ye Z, Du G, He B, Li D, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):S363–71. doi: 10.1093/cid/ciaa1536.
- Zhang X, Miao L, Chen W, Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. The expert consensus on the standards of therapeutic drug monitoring (2019 Edition) (in Chinese). *Eval Anal Drug-use Hosp Chin*. 2019;19(8):897–9.
- Miao L, Zhong D, Zhao L, Cao Y, Zhang Y, Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. Expert consensus on quality assurance of chromatographic technology for therapeutic drug monitoring (2021 Edition) (in Chinese). *Chin Pharm J*. 2021;56(17):1443–8.
- Yang J, Zhao X, Li J, Zhang K, Zhang Z, Chang S, et al. Creating China's biosimilar drugs regulatory system: a calculated approach. *Front Pharmacol*. 2022;13, 815074. doi: 10.3389/fphar.2022.815074.
- Nicholson WT, Formea CM, Matey ET, Wright JA, Giri J, Moyer AM. Considerations when applying pharmacogenomics to your practice. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(1):218–30. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.011.
- Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, Cruz A, Macfarlane C, Bauer J, et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for drugs with clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(6):1318–28. doi: 10.1002/cpt.2754.
- Bienfait K, Chhibber A, Marshall JC, Armstrong M, Cox C, Shaw PM, et al. Current challenges and opportunities for pharmacogenomics: perspective of the Industry Pharmacogenomics Working Group (I-PWG). *Hum Genet*. 2022;141(6):1165–73. doi: 10.1007/s00439-021-02282-3.
- Tafazoli A, Guchelaar HJ, Milyk W, Kretowski AJ, Swen JJ. Applying next-generation sequencing platforms for pharmacogenomic testing in clinical practice. *Front Pharmacol*. 2021;12, 693453. doi: 10.3389/fphar.2021.693453.
- Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Nat Rev Genet*. 2023;24(6):350–62. doi: 10.1038/s41576-022-00572-8.
- Huang X, Yu Z, Wei X, Shi J, Wang Y, Wang Z, et al. Prediction of vancomycin dose on high-dimensional data using machine learning techniques. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(6):761–71. doi: 10.1080/17512433.2021.1911642.
- Liu Y, Chen J, You Y, Xu A, Li P, Wang Y, et al. An ensemble learning based framework to estimate warfarin maintenance dose with cross-over variables exploration on incomplete data set. *Comput Biol Med*. 2021;131, 104242. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104242.
- Zhang Q, Tian X, Chen G, Yu Z, Zhang X, Lu J, et al. A prediction model for tacrolimus daily dose in kidney transplant recipients with machine learning and deep learning techniques. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9, 813117. doi: 10.3389/fmed.2022.813117.
- Qin X, Li Y, He M, Tang G, Yin D, Liang M, et al. Folic acid therapy reduces serum uric acid in hypertensive patients: a substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT). *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):882–9. doi: 10.3945/ajcn.116.143131.
- Pan W, Zhang C, Zhang Z, Chen J, Mei Y, Lin B, et al. Polypharmacy management in elderly patients with multimorbidity (in Chinese). *Chinese Gen Pract*. 2022;25(13):1545–50.
- Zhang X, Qin W, Chen W, Chinese Pharmacological Society. China-Japan friendship hospital, interpretation of "consensus of pharmaceutical experts on drug monitoring of anti-tumor biosimilars (2020 edition)", evaluation and analysis of drug-use in hospitals 2020;20(05):513–7.
- Zheng P, Liu S, Li C, Li L, Chen L, Ma A. Pharmacokinetics of busulfan in patients of children and adults prior to hematopoietic stem cell transplantation (in Chinese). *Chinese Pharmacol J*. 2013;48(13):1088–93.
- Zhou M, Cao S, Zhong H, Zheng P. Subacute stent thrombosis in a patient with type 2 diabetes and clopidogrel resistance: a case report. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58(8):449–53. doi: 10.5414/CP203547.
- Yu Z, Ye X, Liu H, Li H, Hao X, Zhang J, et al. Predicting lapatinib dose regimen using machine learning and deep learning techniques based on a real-world study. *Front Oncol*. 2022;12:893966. doi: 10.3389/fonc.2022.893966.