



Revisión

Aplicación de datos farmacogenéticos/farmacogenómicos para personalizar el tratamiento en la práctica clínica habitual. Revisión narrativa

Antonio Sánchez Pozo^{a,*} y Almudena Montero Gómez^b^a Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 2, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España^b Farmacia Comunitaria, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de julio de 2023

Aceptado el 25 de septiembre de 2023

Palabras clave:

Farmacogenética

Variantes farmacogenómicas

Medicina de Precisión

RESUMEN

Objetivo: el objetivo de este artículo es realizar una revisión narrativa de cómo se está aplicando la farmacogenética y la farmacogenómica en la clínica, especialmente en España.

Método: se han revisado las publicaciones y sitios web de mayor interés.

Resultados: se discuten los farmacogenes y variantes en uso en varios centros hospitalarios, las metodologías empleadas y el proceso de implementación.

© 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/>).

Application of pharmacogenetic/pharmacogenomic data to personalize treatment in routine clinical practice. A narrative review

ABSTRACT

Objective: The aim of this article is to perform a narrative review of how pharmacogenetics and pharmacogenomics is being applied in the clinic, especially in Spain.

Method: Publications and websites of major interest have been reviewed.

Results: Pharmacogenes and variants used in several hospitals, available methodologies, and the implementation process are discussed.

© 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 identificación y aplicación de la estrategia terapéutica más eficaz para cada paciente parece que se puede alcanzar gracias al avance científico y tecnológico, y es el objetivo de la mayoría de los sistemas de salud^{1,2}. Surge así el concepto de *medicina de precisión* como la identificación y aplicación de la estrategia terapéutica, diagnóstica y preventiva más eficaz para cada paciente o subgrupo de población, teniendo en cuenta la información genética y la influencia del medio ambiente³. En la parte que toca a la farmacia, este concepto supone la evaluación de la genómica y exposición ambiental, el estilo de vida y el análisis de otras características únicas del paciente o de la enfermedad para orientar la selección y dosificación de los fármacos^{4,5}. En ambos

casos la protagonista es la genética o la genómica, entendida como la suma de la genética y otros elementos presentes en el genoma fuera de los genes. Así surgen la farmacogenética y la farmacogenómica. En este artículo usaremos la abreviatura PGx para referirnos a ellas de forma indistinta, ya que los objetivos básicamente son los mismos.

La aplicación de la PGx en la sociedad actual, donde el consumo de fármacos es muy elevado⁶, se supone debería tener un impacto enorme. Por una parte, puede evitar los efectos adversos que requieren atención y en muchos casos hospitalización, y por otra, seleccionar el tratamiento, eliminando los que son ineficaces. Además, la PGx puede usarse para anticipar el tratamiento, genotipando a la población⁷. De hecho, no es raro que cualquier persona tenga alguna variante genética relacionada con la PGx y tampoco que esa persona se vea expuesta a varios medicamentos a lo largo de su vida y, a veces, a la misma vez. En este último sentido, la PGx podría conducir a prevenir los efectos adversos relacionados con la polifarmacoterapia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanchezp@go.ugr.es (A. Sánchez Pozo).

A tenor de todo lo anterior, la implementación de la PGx debería ser generalizada; sin embargo, no parece serlo. Por tanto, nos pareció de interés conocer la aplicación de la PGx en la práctica clínica habitual en España (genes, variantes y metodología) y los elementos que intervienen en su implementación.

Métodos

La revisión se ha realizado a varios niveles: 1) bibliografía, revisión no sistemática de los últimos 10 años en PubMed, WOS. Como términos de búsqueda se usaron los siguientes: «Farmacogenética», «Farmacogenómica», «Medicina de Precisión», «Medicina Personalizada», «Farmacoterapia de Precisión», «Farmacoterapia Personalizada» y sus correspondientes en inglés: «Pharmacogenetics», «Pharmacogenomics», «Precision Medicine», «Personalized Medicine», «Precision Pharmacotherapy», «Personalized Pharmacotherapy». 2) Bases de datos: *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB)⁸, *Pharmacogene Variation* (PharmVar)⁹ y ClinVar¹⁰. PharmGKB contiene los farmacogenes que han sido aprobados por la *US Food and Drug Administration* (FDA)^{11,12}, *European Medicines Agency* (EMA)¹³, *Swiss Agency of Therapeutic Products* (Swissmedic)¹⁴, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*, Japan (PMDA)¹⁵ y *Health Canada* (Santé Canada) (HCSC)¹⁶. PharmVar contiene fundamentalmente variantes del CYP450. Por último, ClinVar contiene farmacogenes y otros biomarcadores, siendo la referencia para la relación genotipo-fenotipo en los humanos. 3) Guías clínicas: *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC)¹⁷ (cpicpgx.org) por la parte americana y *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) por la parte europea¹⁸⁻²². 4) Instituciones y organizaciones españolas: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (<https://www.farmaceticos.com/>), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (<https://www.sefh.es/>), Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (<https://seff.es/>), Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (<https://www.sefac.org/>).

Resultados

Genes, variantes y metodología

Los farmacogenes y metodologías en uso son muy similares en todos los países analizados. En la *tabla 1*, se indican los farmacogenes más utilizados. Se indican 2 ejemplos españoles elegidos por la disponibilidad de información detallada. El 16% de los farmacogenes que se analizan son proteínas de transporte; el 39% proteínas del metabolismo y el 45% dianas terapéuticas. Así, los farmacogenes de biodisponibilidad (transporte y metabolismo) suponen el 55% frente al 45% de dianas terapéuticas. Los tratamientos afectados muestran que las principales áreas terapéuticas son la antitumoral (23%), la neurológica (18%), los inmunosupresores (11%), los antirretrovirales (10%), los anticoagulantes (8%), los antihipercolesterolemiantes (8%), los antidiabéticos (8%) y las terapias biológicas (5%). Estos resultados concuerdan con los representados en la *figura 1* relativa a los servicios en que se oferta la PGx.

El número de variantes que se analizan para cada gen es relativamente pequeño, circunscribiéndose en la mayoría de los casos a uno. En la *tabla 1* se indican los números de referencia «rs», lo que permite acceder a la descripción de cada variante en la base de datos dbSNP²⁶ (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>).

La metodología mayoritaria es el análisis PCR y en menor medida los *arrays* (resultados no mostrados). En el caso de los *arrays* predominan los paneles de variantes formados *ad hoc* frente a los comerciales de composición fija, que son muy utilizados en otros países. La secuenciación NGS (*Next Generation Sequencing*) no se utiliza prácticamente, salvo en investigación. Se realizan 2 tipos: secuenciación WES (*Wide Exome Sequencing*), que analiza aproximadamente un 1-2% del genoma y es la más común, la WGS (*Wide Genome Sequencing*) que analiza el genoma completo. Un aspecto singular de la NGS es el

número *reads* o fragmentos en que se divide el ADN, fragmentos que se secuencian simultáneamente (secuenciación masiva) y que luego hay que ordenar para obtener la secuencia de la muestra²⁸. La NGS más usada es la que se realiza con *reads* largos de hasta 45.000 (LRS, *Long-Reads Sequencing*).

Implementación de la farmacogenética y la farmacogenómica

La implementación en el ámbito hospitalario es amplia, mientras que en el ámbito comunitario es muy escasa. Esta situación es similar en otros países. En los hospitales se han creado unidades de farmacogenética que atienden las demandas de las áreas clínicas, especialmente la oncohematología (*fig. 1*)²⁷. En las oficinas de farmacia, la aplicación es muy dispar e incipiente. No parece existir infraestructura como en los hospitales y las pruebas se encargan a laboratorios especializados.

El desarrollo de la PGx se está llevando a cabo por programas o proyectos específicos. En el extranjero, son los Estados Unidos los que disponen de mayor desarrollo, con programas como el Cleveland Clinic's Personalized Medication Program, CLIPMERGE PGx initiative, eMERGE-PGx initiative, IGNITE, INGENIOUS, 1200 Patients Project and PREDICT^{29,30}. En Europa, son los Países Bajos los más avanzados. De hecho, fueron los primeros en publicar guías clínicas (DPWG) y desarrollar sistemas donde se recopilan datos prospectivos sobre múltiples farmacogenes importantes y se incorporan a la historia clínica electrónica de los pacientes³¹. En España, cabe destacar los programas del Instituto de Salud Carlos III²⁵, de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica³², del Hospital de la Princesa²⁴ y el proyecto Medea³³.

El desarrollo de la PGx en las distintas comunidades autónomas es dispar³⁴ como se ilustra en la *figura 2*. Cuando se analizan los elementos clave de la implementación, se puede observar que el que más contribuye es la existencia de planes y estrategias gubernamentales, le siguen la colaboración público-privada y la formación. La existencia de masa crítica y de infraestructuras influyen mucho menos.

La PGx ha evolucionado desde las unidades específicas creadas en los hospitales para resolver problemas clínicos puntuales al estudio de paneles o secuenciación masiva de grupos poblacionales en laboratorios centralizados de ámbito regional y nacional⁷. En este sentido, es destacable la existencia del *Collaborative Spanish Variability Server* (CSVS)³⁵, una base de datos que está recogiendo genomas y exomas de individuos y que permite conocer la prevalencia de variantes farmacogenómicas en la población española.

Discusión

El número de farmacogenes en uso es relativamente bajo cuando se compara con los genes considerados de utilidad o farmacogenes accionables (284 genes asociados con farmacocinética y 771 genes asociados a farmacodinamia)¹⁷⁻²². Igual ocurre con el número de variantes que se analizan. Esta discrepancia parece obedecer a 2 razones principales: la significación biológica y la metodología.

Por lo que respecta a la significación biológica, podemos distinguir 2 categorías de farmacogenes: los que afectan a la biodisponibilidad y los que afectan a las dianas terapéuticas. En el primer grupo la significación biológica es bastante clara, ya que estos farmacogenes tienen funciones concretas en la absorción, metabolismo, distribución y eliminación del fármaco, y así se suelen incluir en la mayoría de los protocolos. No obstante, las proteínas que participan en la biodisponibilidad tienen una especificidad de sustrato amplia, pudiendo utilizarse para varios fármacos, de ahí que se puedan utilizar los mismos paneles en diversas situaciones clínicas. Un aspecto digno de tener en cuenta es que muchas de las proteínas implicadas son inducibles, por lo que la ingestión del fármaco con el agente inducible (por ejemplo, alcohol u otro fármaco) puede generar efectos adversos como consecuencia de las variaciones en la cantidad de proteína. Tanto el carácter inducible como la

Tabla 1
Farmacogenes usados en proyectos e iniciativas en España y el extranjero

CPIC + DPWG	Sanford chip	PrIME- PGx	La Paz	rsID (variantes)	Familia de proteínas	Función	Tratamientos afectados
CPIC	DPWG	ABC1	ABC1	rs2032582; rs1045642; rs3213619; rs1128503;	ATP Binding Cassette	T	Inmunosupresores y antiagregantes plaquetarios
			ABC2	rs717620; rs56296335; rs3740066; rs56199535; rs56220353;	ATP Binding Cassette	T	Antiretrovirales
			ABC2	rs2231142; rs2273697; rs72552713;	ATP Binding Cassette	T	Estatinas, metotrexato, imatinib (inhibidor tirosina-kinasa)
			APOE	rs7412	Apolipoproteínas (chaperonas)	D	Anticoagulantes, pravastatina
CACNA1S		COMT	COMT	rs1800559; rs772226819;	Receptor dihidropiridina	D	Estatinas
			CFTR	rs4680 rs75527207; rs113993960; rs199826652; rs267606723; rs193922525; rs80282562; rs121909013; rs74503330; rs121909041; rs121908755; rs121909005; rs121908757;	Catecol-O-metiltransferasa Regulador de la conductabilidad transmembrana de la fibrosis quística	M D	Catecolaminas y derivados Ivacaftor
CYP2B6		CYP1A2	CYP1A2	rs2069514; rs762551; rs2470890;	Citocromo P450	M	Fenacetina, cafeína, clozapina, tacrina, propranolol
			CYP2A6	rs28399433	Citocromo P450	M	Letrozol, tegafur, cumarinas, valproico, metoxiflurano, disulfiram, halotano, fadrozol
			CYP2B6	rs374527407; rs3211371; rs4803419; rs2279343; rs34223104; rs28399499	Citocromo P450	M	Artemisinina, bupropion, ciclofosfamida, efavirenz, ketamina, metadona
CYP2C19		CYP2C19	CYP2C19	rs4244285; rs4986893; rs12248560; rs28399504; rs56337013; rs72552267; rs72558186; rs41291556; rs267606723; rs193922525; rs80282562; rs121909013; rs74503330; rs121909041; rs121908755; rs10509681; rs1058930; rs11572103;	Citocromo P450	M	Antifúngicos y antiagregantes plaquetarios
CYP2C9		CYP2C8	CYP2C8	Rs11572080; rs10509681; rs1057910;	Citocromo P450	M	Pacitaxel, psicotrópos, antidiabéticos orales
CYP2D6		CYP2C9	CYP2C9	rs1799853; rs1057910;	Citocromo P450	M	Psicotrópos, anticonvulsivantes
		CYP2D6	CYP2D6	rs1080985; rs28371725; rs35742686; rs3892097; rs5030655; rs5030865; rs5030867; rs5030656; rs1065852; rs1058164; rs1135840; rs16947; rs28371706; rs61736512; rs769258	Citocromo P450	M	Psicotrópos, opioides antinaúseas (ondansetron)
CYP3A5		CYP3A4	CYP3A4	rs55785340; rs4646438;	Citocromo P450	M	Inmunosupresores
CYP4F2		CYP3A5	CYP3A5	rs776746; rs55965422; rs10264272; rs41303343; rs41279854	Citocromo P450	M	Tacrolimus
DPYD		CYP4F2	CYP4F2	rs2108622;	Citocromo P450	M	Anticoagulantes
		DPYD	DPYD	rs3918290; rs55886062; rs67376798; rs1801159; rs1801265;	Dihidropirimidina deshidrogenasa	M	Fluoropirimidinas (5FU)
		ERCC1	ERCC1	rs11615; rs3212986	Endonucleasa de reparación por escisión	D	Cisplatino
		EPHX1	EPHX1	rs1051740	Endonucleasa de reparación por escisión	M	Cisplatino
G6PD		FCGR2A	FCGR2A	rs1801274; rs782669677	Epóxido hidrolasa	D	Inmunoterapia
					Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	M	Primaquina
HLA-B		HLA-A3101	HLA-A3101	rs1061235	Complejo mayor histocompatibilidad	D	Carbamacepina, oxcarbazepina, lamotrigina, fenitoína
				rs144012689	Complejo mayor histocompatibilidad	D	Carbamacepina, oxcarbazepina, lamotrigina, fenitoína
			HCP5	rs2395029	Complejo mayor histocompatibilidad	D	Retrovirus
		HTR2A	HTR2A	rs6311	Receptor 5-hidroxitriptamina	D	Psicotrópos. Serotonin 5-HT2A antagonistas
IFLN3		IFLN3	IFLN3	rs4803217	Interferón	D	Hepatitis C
IFLN4		IFLN4	IFLN4	rs469415590;	Interferón	D	Hepatitis C
		IL10	IL10	rs1800896 rs1800872; rs1800871	Citoquina	D	Inmunoterapia antiinflamatoria
		IL23R	IL23R	rs7517847; rs10489629; rs11465804; rs1343151	Receptor citoquina	D	Terapia biológica
		IL28B	IL28B	rs12979860	Citoquina	D	Interferón. Ribavirina

(Continúa)

Tabla 1 (Continuación)

CPIC + DPWG	Sanford chip	PrIME- PGx	La Paz	rsID (variantes)	Familia de proteínas	Función	Tratamientos afectados
NUDT15		MTHFR	KCNJ6	rs2070995	Canal de potasio	D	Metadona
			MTHFR	rs1801133; rs4846051; rs1801131	Metilén tetrahidrofolato reductasa	M	Metotrexato
				rs116855232	Nucleótido hidrolasa	M	Tiopurinas
			OPRM1	rs1799971	Receptor opioide mu	D	Antidepresivos
			POR	rs1057868; rs2868177	Citocromo P450	M	Inmunosupresores
RYR1		RARG		rs2229774	Receptor ácido retinoico gamma	D	Doxorubicina
				rs118192172	Receptor rianodina	D	Estatinas
			SLC15A2	rs2293616; rs2257212; rs1143671; rs1143672	Transportador H + péptidos	T	Metformina
			SLC22A1	rs7252763; rs55918055; rs36103319; rs34059508; rs628031; rs4646277; rs2282143; rs4646278; rs12208357	Transportador de cationes orgánicos	T	Tramadol, metformina
			SLC22A2	rs316019; rs8177516; rs8177517; rs8177507; rs8177504	Transportador de cationes orgánicos	T	Fampridina, metformina
SLC01B1		SLC28A3	SLC22A6	rs11568626	Transportador de cationes orgánicos	T	Aciclovir, zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina, trifluridina, cidofovir, adefovir, tenofovir
			SLC01B1	rs7853758	Transportador Nucleósidos	T	Tiopurinas
			SLC01B1	rs4149056; rs2306283; rs56101265; rs72559745; rs56061388; rs55901008; rs59502379; rs56199088; rs55737008; rs4149015	Transportador de aniones orgánicos	T	Estatinas, irinotecan, antidiabéticos orales, estrógenos
			TBL1Y	rs768983	Transducina beta	D	Terapias biológicas
			TLR2	rs4696480; rs111938228	Receptores Toll	D	Inmunoterapias
TPMT		TPMT	TLR9	rs352139	Receptores Toll	D	Inmunoterapias
			TNF	rs1800629	Factor necrosis tumoral	D	Inmunoterapias
			TP53	rs1042522	Supresor tumoral	D	Cisplatino
			TPMT	rs1800460; rs1800462; rs1142345; rs1800584	Tiopurina metiltransferasa	M	Tioguaninas, 6-mercaptopurina y azatioprina
			UGT1A1	rs887829; rs4148323; rs34993780; rs35350960; rs55750087; rs4124874	UDP-glucuronosil transferasa	M	Irinotecan, Acetaminofen, carvedilol, etopósido, lamotrigina, Simvastatina
VKORC1		UGT1A4	UGT1A1	rs2011425	UDP-glucuronosil transferasa	M	Irinotecan, paracetamol, carvedilol, etopósido, lamotrigina, Simvastatina
			UGT2B7	rs7438135	UDP-glucuronosil transferasa	M	Morfina, micofenolato
			UGT2B15	rs1902023	UDP-glucuronosil transferasa	M	Benzodiacepinas
			VKORC1	rs9934438	Vitamina K epóxido reductasa	D	Anticoagulantes, Warfarina y acenocumarol
			XPC	rs2228001	Proteína de reparación del ADN	D	Cisplatino
UGT1A1		XRCC1	XRCC1	rs25487	Proteína de reparación del ADN	D	Cisplatino, inhibidores PPAR (olaparib, niraparib, rucaparib)

CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium¹⁷; D: Target; DPWG: Dutch Pharmacogenomic Working Group¹⁸⁻²²; Sanford chip²³; PrIME-PGx, Hospital de la Princesa²⁴; La Paz: Hospital de la Paz²⁵; M: Metabolismo; rsID: reference SNP cluster identification, número identificación de la variante en dbSNP²⁶; T: transporte.

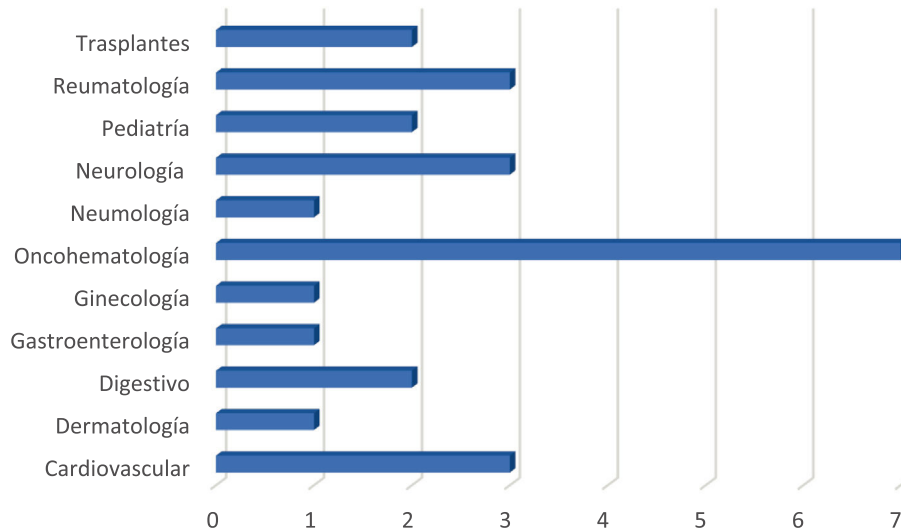


Figura 1. Implementación de la PGx en áreas clínicas (España). Los valores representan el número de hospitales que ofertan el servicio de PGx. Los datos proceden de la SEFH²⁷.

especificidad de sustrato pueden tener efectos importantes en los enfermos polimedicados, un aspecto que debe tenerse en cuenta.

En el segundo caso las cosas no son tan claras, y así no es de extrañar que sean muchos los farmacogenes propuestos y pocos los elegidos. En principio, la diana terapéutica debe ser la proteína responsable del problema. Pero, en la mayoría de los casos, el problema es el resultado de un desequilibrio del sistema biológico, en el que intervienen más de una proteína, amén del efecto del ambiente sobre estas. En todos los casos nos enfrentamos a un problema multifactorial. A modo de ejemplo, en la [figura 3](#) se muestra la red de factores e interacciones en el caso de la anemia falciforme. Como puede apreciarse, la alteración de la HbS, la principal responsable del problema, puede verse afectada por otras proteínas modificadoras, por la influencia ambiental y por la respuesta fisiológica de cada persona. En este caso deberían analizarse todos esos elementos, ya que originan distintos fenotipos clínicos susceptibles de tratamiento individualizado, pero en la práctica, cuando el efecto de alguno de estos factores es modesto, se suelen excluir. Otra razón que explica que no todas las dianas se utilicen es que en muchos casos se han identificado como asociaciones estadísticas y no

funcionales, por lo que no está claro en qué forma afectan. Finalmente, el efecto del ambiente puede ser tan importante como los genes, ya que las proteínas pueden funcionar de forma diferente si varía, por ejemplo, el pH. En otras palabras, que los estudios genéticos no pueden considerarse definitivos a la hora de la toma de decisiones terapéuticas. Una forma de evaluar globalmente los sistemas biológicos es analizar el metaboloma, que representa el resultado de la acción de las proteínas y los efectos ambientales. En este sentido, se aprecia que cada vez es más frecuente incluir el análisis de metabolitos junto a los análisis genéticos.

Desde el punto de vista de la metodología se están asumiendo riesgos, ya que no siempre se analizan todas las posibles variantes. Sin embargo, es razonable usar *arrays* en los que se analiza un número limitado de variantes genómicas y dejar la secuenciación para casos especiales. Los casos especiales se refieren a variantes raras y variantes estructurales; los *arrays* no las detectan, ni tampoco permiten la asignación de las variantes a los alelos (*haplotype phasing*). Las variantes raras tienen un mayor impacto en la función y expresión de los genes y una mayor especificidad poblacional y desempeñan papeles importantes en la genética de enfermedades complejas³⁶. Las variantes

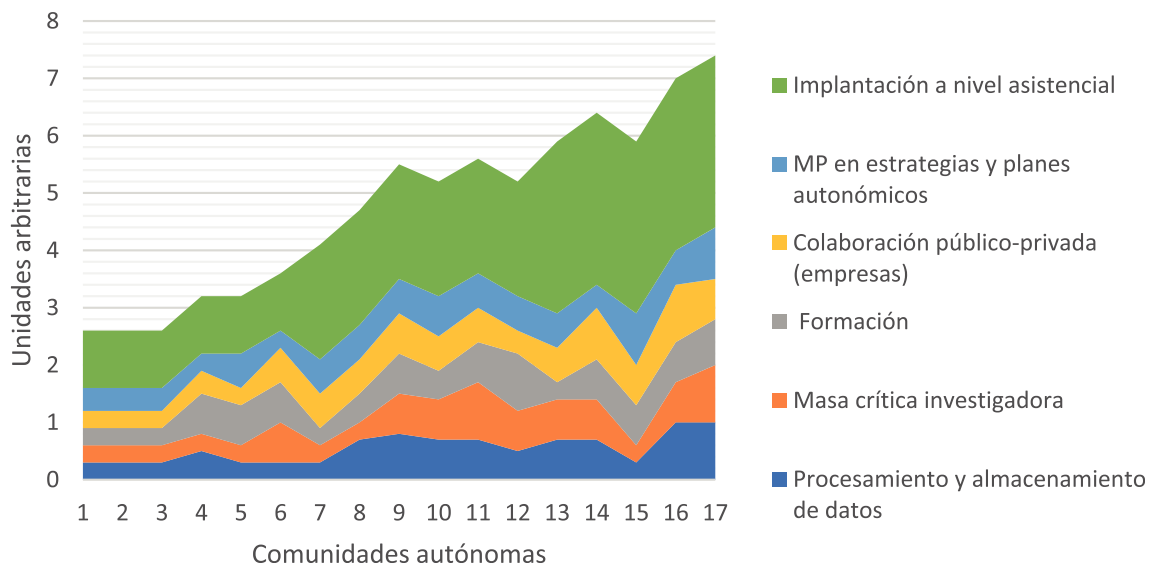


Figura 2. Medicina de precisión en España y elementos clave en su desarrollo. Los datos proceden del informe Roche³⁴. 1) Cantabria, 2) Castilla La Mancha, 3) Islas Canarias, 4) Aragón, 5) La Rioja, 6) Principado de Asturias, 7) Islas Baleares, 8) Extremadura, 9) Comunidad Valencia, 10) Navarra, 11) Madrid, 12) Región de Murcia, 13) Castilla y León, 14) Galicia, 15) País Vasco, 16) Andalucía, y 17) Cataluña.

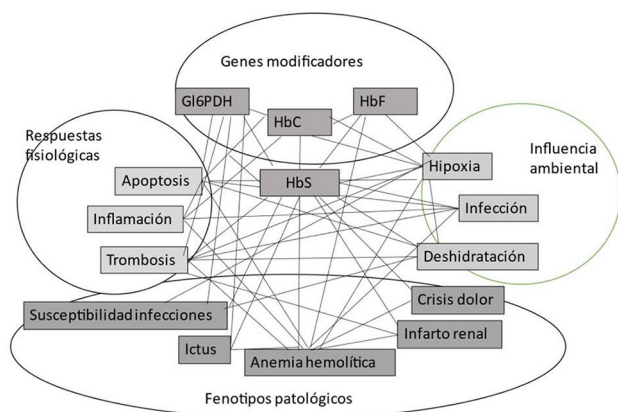


Figura 3. Factores e interacciones biológicas que determinan el fenotipo clínico en la anemia falciforme. HbS, hemoglobina falciforme; HbF, hemoglobina fetal; HbC, hemoglobina C; G6PDH, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

estructurales se refieren a deleciones, duplicaciones, inserciones, inversiones y translocaciones, así como reordenamientos complejos, todos ellos muy comunes en la PGx. En lo que se refiere al *phasing*, hay que recordar que, aunque se hable del genoma, en realidad cada persona tiene doble dotación cromosómica. Averiguar si las variantes están en uno u otro cromosoma puede hacer variar la respuesta a fármacos como el Alpelisib³⁷.

La secuenciación más habitual es la de exomas completos (WES), la cual no analiza los intrones, en donde se han detectado variantes de interés en la PGx. Por otra parte, se está imponiendo la LRS (*Long Read Sequencing*) ya que a mayor tamaño de los fragmentos (*reads*), la secuencia establecida tiene menos errores. Estos errores provienen del hecho de que existen en el ADN muchas secuencias muy parecidas y por lo tanto, con *reads* cortos pueden haber varias alternativas. Por lo que respecta a la PGx son los de elección para el estudio de las variantes en genes complejos como el CYP2D6 o el HLA.

Implementación de la farmacogenética/farmacogenómica

La implementación de la PGx se ha desarrollado en los hospitales, aunque es posible a todos los niveles. De hecho, buena parte de la PGx va dirigida a los fármacos de uso ambulatorio como los antidiabéticos, estatinas, etc. Si se analizan los elementos necesarios para establecer un servicio de PGx, que son según Cavallari et al.³⁸: selección de los pacientes, procedimientos analíticos de genotipado, sistema informático, formación del personal y control de calidad, se comprende que la implementación sea en los hospitales, por tener más facilidades operacionales. Además, hay una razón histórica, y es que la mayoría de las iniciativas han surgido de proyectos de investigación, mayoritariamente en los hospitales. Es de suponer que la PGx se desarrolle más en el ámbito extrahospitalario y a ello puede contribuir la creciente tendencia del uso de paneles genéticos por Internet. En este sentido la FDA ha aprobado los DTC (*direct-to-consumer*), en que se evalúan marcadores de riesgo de cáncer (BRCA 1 y 2) y otras enfermedades (G6PDH). Como muchos de estos test se hacen sin prescripción, es evidente la necesidad de informar a la población, un aspecto en el que la farmacia comunitaria es clave.

Llama la atención que, siendo el avance en el conocimiento espectacular, la implementación de la PGx esté siendo tan lenta, tanto en España como en otros países³⁹. Entre las causas que se han señalado para explicar este hecho se indican: un cierto escepticismo, la dificultad técnica, la falta de especialistas y el presupuesto^{31,40}. Los críticos indican que con relación a los farmacogenes las cosas no están claras. Además, no siempre las pruebas de genotipado están estandarizadas ni las formas de registro. Más aún, para la implementación es importante el reconocimiento por las agencias de medicamentos, las cuales utilizan

criterios diferentes. En nuestro caso habría que incluir al menos los medicamentos en los que la AEMPS/EMA recoge en sus fichas técnicas el análisis PGx. Por lo que respecta a la dificultad técnica, el problema recae más en la gestión de los resultados que en la analítica⁴¹. Así, la enorme cantidad de datos que deben analizarse para dar una solución requiere algoritmos matemáticos fiables, un aspecto que ha mejorado mucho con el desarrollo de la inteligencia artificial y una enorme capacidad computacional para dar con la solución a aplicar de forma rápida. Esto es un desafío ya que muchas de esas bases de datos no están estructuradas y no son interoperables, por lo que su integración es casi imposible. La parte analítica ha evolucionado desde las primeras técnicas casi artesanales a las actuales automatizadas fáciles de aplicar. Encontrar un laboratorio no es difícil. La SEFF está elaborando el mapa de laboratorios en España. En el extranjero la oferta es amplísima, pudiendo consultarse en la base de datos *Genetic Testing Registry*⁴². Los especialistas poco a poco van aumentando y por lo que respecta al costo, la tendencia es a la baja.

La implementación de la PGx ha sido paralela a la medicina de precisión tanto en España como en el resto de los países. El desarrollo de la medicina de precisión en España ha estado muy influenciado por la existencia de planes y estrategias gubernamentales. Así en España se lanzó en 2020 la estrategia española de medicina personalizada². Los gobiernos están realizando grandes inversiones, especialmente en infraestructuras como el programa IMPaCT⁴³. Otro aspecto clave es la colaboración público-privada; en el área biomédica ésta es el resultado de los programas gubernamentales y del interés de las empresas privadas, que han visto el área como un buen negocio, así se entiende el crecimiento espectacular de empresas biotecnológicas en España (<https://www.asebio.com/en>). Uno de los resultados es el incremento de tratamientos biotecnológicos con la subida de los costos que supone y que se contraponen con la pretendida reducción tras la aplicación de la PGx. Para algunos⁴⁴, esto puede generar desequilibrios sociales limitando el acceso al medicamento de las clases menos favorecidas.

La formación en PGx requiere especial atención ya que se necesita una masa crítica amplia para que la implementación se generalice. Como se ha explicado más arriba, algunos biomarcadores tienen una sólida evidencia científica y clínica, mientras que otros son solo asociaciones estadísticas, que se han demostrado falsas y con consecuencias clínicas. Para discriminar entre unos y otros es necesario contar con personas bien formadas. Tanto en farmacia como en medicina la formación en pregrado es muy escasa y en posgrado no hay una especialidad, sino cursos, algunos gratuitos, como los del consorcio COPHELA⁴⁵. La tendencia es a formar equipos multidisciplinares en donde el farmacéutico debe jugar un papel importante dada su formación en farmacocinética y farmacodinamia. Las responsabilidades de los farmacéuticos en materia de PGx incluyen promover el uso óptimo y el momento oportuno de las pruebas PGx, interpretar los resultados de las pruebas PGx y educar a los profesionales sanitarios, los pacientes y el público en general sobre el campo de la farmacogenómica^{46,47}. La creación de estos equipos en los hospitales es fácil y está mejorando con la creación de las unidades de medicina traslacional, pero puede ser un desafío en la farmacia comunitaria, no insalvable, gracias a las TIC.

El concepto de medicina de precisión ha ido evolucionando y con él, la PGx⁴⁴. Inicialmente se hablaba de medicina personalizada, esto es, que cada persona recibiera el tratamiento más eficaz y evitando efectos secundarios. El concepto cambió al de medicina de precisión, en el que el objetivo ya no son solo los individuos sino también subgrupos de población y así evitar la posible mala interpretación del término *personalizada*. Asimismo, el concepto inicialmente basado en la genética ha evolucionado para incluir, además, la de otros factores. Las historias clínicas cada vez contienen más PGx junto con los llamados MAP (*Medically Actionable Predispositions*) o marcadores de predisposición médica²³. Finalmente cabe destacar la tendencia hacia la medicina preventiva en donde la PGx se enfoca a la caracterización de poblaciones como anticipación a posibles tratamientos⁴⁸. Un buen ejemplo es el

proyecto GENOTRIAL del Hospital de la Princesa; la tendencia es general en todo el mundo⁴⁹. Esta estrategia forma parte de otra más amplia a nivel mundial en la que se recogen todos los biomarcadores que muestran variación⁵⁰. Esta nueva orientación ha sido acogida con enorme interés por la industria farmacéutica al seleccionar la población para los estudios clínicos.

Conclusiones

La aplicación de datos farmacogenéticos/farmacogenómicos en la clínica en España es comparable a otros países, y ha ido evolucionando conforme a la medicina de precisión. Los elementos clave para su desarrollo son la investigación traslacional, el apoyo gubernamental y la formación.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones

Los autores declaran que han contribuido por igual en el concepto, diseño, definición del contenido intelectual, búsqueda de la literatura, obtención y análisis de los datos y la preparación, edición y revisión del manuscrito.

Responsabilidad y cesión de derechos

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

Los autores cedemos, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Bibliografía

- Shi MM, Bleavins MR, de la Iglesia FA. Pharmacogenetic application in drug development and clinical trials. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(4):591–5.
- Ministerio de Ciencia e Innovación. Estrategia española MPP 2020 (Página Web). [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.ciencia.gob.es/Noticias/2020/importadasVINETTE/septiembre/El-Gobierno-lanza-la-Estrategia-Espanola-de-Medicina-Personalizada-con-mas-de-25-millones.html>.
- National Research Council Committee on a framework for developing a new taxonomy of disease. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Natl Acad Press. 2011 [consultado 15 Dic 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536618/>.
- Hicks JK, Aquilante CL, Dunnenberger HM, Gammal RS, Funk R, Aitken SL, et al. Precision pharmacotherapy: integrating pharmacogenomics into clinical pharmacy practice. *JACCP.* 2019;2(3):303–13. doi: 10.1002/jac5.1118.
- Bishop JR, Ellingrod VL. Precision pharmacotherapy enables precision medicine. *Pharmacotherapy.* 2017;9:985–7. doi: 10.1002/phar.1998.
- OECD. Tackling Wasteful Spending on Health (Monografía en Internet). Paris: OECD Publishing; 2017 [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/tackling-wasteful-spending-on-health_9789264266414-en#page4.
- Núñez-Torres R, Pita G, Peña-Chilet M, López-López D, Zamora J, Roldán G, et al. Comprehensive analysis of 21 actionable pharmacogenes in the Spanish population: from genetic characterisation to clinical impact. *Pharmaceutics.* 2023;15:1286. doi: 10.3390/pharmaceutics15041286.
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Pharmacogenomics Knowledge Base (base de datos en Internet). Stanford University. [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/>.
- Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium (Página Web). [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.pharmvar.org/>.
- National Library of Medicine. ClinVar (Base de datos en Internet). Bethesda, MD: US National Institutes of Health [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
- US Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenetic Associations (base de datos en Internet). [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>.
- US Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling (Base de datos en Internet). [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>.
- European Medicines Agency (EMA). European Union. (Página Web). [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=genomic%20biomarkers.
- SwissMedic. Swiss Agency for Therapeutic Product. Swiss Government. (Página Web). [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/about-us/swissmedic-swiss-agency-for-therapeutic-products.html>.
- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Japan (PMDA). Government of Japan. (Página Web). [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/english/>.
- Health Canada (Santé Canada) (HCSC). Government of Canada (Página Web). [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.hc-sc.gc.ca/>.
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Genes-Drugs (Base de datos en Internet); Stanford University & St. Jude Children's Research Hospital [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>.
- Swen JJ, Nijenhuis M, van Rhenen M, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, et al. Pharmacogenetic information in clinical guidelines: the European perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):795–801. doi: 10.1002/cpt.1049.
- CATC Lunenburg, van der Wouden C, Nijenhuis M, van Rhenen MHC, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of *DPYD* and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:508–17. doi: 10.1038/s41431-019-0540-0.
- Nijenhuis M, Soree B, Jama WOM, de Boer Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of *CYP2D6* and *COMT* with atomoxetine and methylphenidate. *Eur J Hum Genet.* 2022. Dec 12 doi: 10.1038/s41431-022-01262-z.
- Brouwer JMJL, Nijenhuis M, Soree B, Guchelaar HJ, Swen JJ, van Schaik RHN, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction between *CYP2C19* and *CYP2D6* and SSRIs. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(10):1114–20. doi: 10.1038/s41431-021-01004-7.
- Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction between *CYP2D6*, *CYP3A4* and *CYP1A2* and antipsychotics. *Eur J Hum Genet.* 2023 doi: 10.1038/s41431-023-01347-3.
- Christensen KD, Bell M, Zawatsky C, Galbraith LN, Green RC, Hutchinson AM, et al. Precision population medicine in primary care: the sanford chip experience. *Front Genet.* 2021;12:1–10. doi: 10.3389/fgene.2021.626845.
- Zubiaur P, GI Mejía-Abril, Navares-Gómez M, Villapalos-García G, Soria-Chacartegui P, Saiz-Rodríguez M, et al. PriME-PGX: La Princesa University hospital multidisciplinary initiative for the implementation of pharmacogenetics. *J Clin Med.* 2021;10:3772. doi: 10.3390/jcm10173772.
- Borobia AM, la Dapi, Tong HY, Arias P, Muñoz M, Tenorio J, et al. Clinical implementation of pharmacogenetic testing in a hospital of the Spanish National Health System: strategy and experience over 3 Years. *Clin Transl Sci.* 2018;11:189–99. doi: 10.1111/cts.12526.
- NIH National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information. dbSNP (Base de datos en Internet). Bethesda, MD: US National Institutes of Health; [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Mapa de Unidades de Farmacocinética/Farmacogenética (Base de datos en Internet). [consultado 17 Jul 2023] Disponible en: <https://www.google.com/maps/d/viewer?mid=1pG7c13mK6sBjewCYPDGAd7djj-Eblc2x&ll=37.138827266630884&z=7.656440792544002&z=8>.
- Van der Lee M, Kriek M, Guchelaar HJ, Swen JJ. Technologies for pharmacogenomics: a review. *Genes.* 2020;11(12):1456. doi: 10.3390/genes11121456 4.
- Volpi S, Bult CJ, Chisholm RL, Deverka PA, Ginsburg GS, Jacob HJ, et al. Research directions in the clinical implementation of pharmacogenomics: an overview of US programs and projects. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):778–86. doi: 10.1002/cpt.1048.
- Liu M, Vnencak-Jones CL, Roland BP, Gatto CL, Mathe JL, Just SL, et al. A tutorial for pharmacogenomics implementation through end-to-end clinical decision support based on ten years of experience from PREDICT. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):778–86. doi: 10.1002/cpt.1048.
- Alshabeeb MA, Deneer VHM, Khan A, Asselbergs FW. Use of pharmacogenetic drugs by the dutch population. *Genet.* 2019;10 doi: 10.3389/fgene.2019.00567.

32. Estrategia general de implementación clínica de la farmacogenética de la SEFF (Monografía en Internet). Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica; 2023 [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://seff.es/wp-content/uploads/2023/01/ESTRATEGIA-DE-IMPLEMENTACION-DE-LA-SEFF.pdf>.
33. Llerena A, Peñas-Lledó E, de Andrés F, Mata-Martín C, Sánchez CL, Pijierro A, et al. Clinical implementation of pharmacogenetics and personalized drug prescription based on e-health: the MedeA initiative. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;35(3). doi: 10.1515/dmpt-2020-0143 1.
34. Medicina personalizada de precisión en España. Mapa de comunidades. (Monografía en Internet). Fundación Instituto Roche; 2019 [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/recursos/publicaciones/181/medicina_personalizada_de_precision_en_espana_mapa_de_comunidades.
35. Peña-Chilet M, Roldán G, Perez-Florido J, Ortuño FM, Carmona R, Aquino V, et al. CSVS, a crowdsourcing database of the Spanish population genetic variability. *Nucleic Acids Res*. 2021;49:D1130–7. doi: 10.1093/nar/gkaa794.
36. Momozawa Y, Mizukami K. Unique roles of rare variants in the genetics of complex diseases in humans. *J Hum Genet*. 2021;66:11–23. doi: 10.1038/s10038-020-00845-2.
37. Sasaki S, Mello CC, Shimada A, Nakatani Y, Hashimoto S, Ogawa M, et al. Chromatin-associated periodicity in genetic variation downstream of transcriptional start sites. *Science*. 2009;323(5912):401–4. doi: 10.1126/science.1163183.
38. Cavallari LH, Lee CR, Duarte JD, Nutescu EA, Weitzel KW, Stouffer GA, et al. Implementation of inpatient models of pharmacogenetics programs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2016;73(23):1944–54. doi: 10.2146/ajhp150946.
39. Caudle KE, Hoffman JM, Gammal RS. Pharmacogenomics implementation: "a little less conversation, a little more action, please". *Pharmacogenomics*. 2023;24:4. doi: 10.2217/pgs-2023-0020.
40. Analysis of Barriers, Guidelines and Best Practices for Implementation of Results and Data Exploitation in Personalised Medicine Research Projects (monografía en Internet). European Partnership for Personalised Medicine; 2023 [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: https://www.icpermed.eu/media/content/Overcome_Barriers_in_Personalised_Medicine_Research.pdf.
41. Roncato R, Dal Cin L, Mezzalana S, Comello F, De Mattia E, Bignucolo A, et al. FARMAPRICE: a pharmacogenetic clinical decision support system for precise and cost-effective therapy. *Genes*. 2019;10(4):276. doi: 10.3390/genes10040276 4.
42. NIH National Library of Medicine. Genetic Testing Registry (Base de datos en Internet). Bethesda, MD: US National Institutes of Health; [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/all/tests/?term=125853>.
43. Infraestructura de medicina de precisión asociada a la ciencia y a la tecnología. IMPaCT. Plan Estratégico. (Monografía en Internet). Instituto de salud Carlos III; 2023 [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/Documents/IMPACT%20Web/PLAN ESTRATEGICO IMPACT.pdf>.
44. Bernstein JA. Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of biomedicine in the early 21st century. *Cad Saúde Pública*. 2019;35(3). e00153118. doi: 10.1590/0102-311X00153118.
45. Universidad de Granada. Cooperation in Quality Assurance in Pharmacy Education and Training between Europe and Latin America (COPHELA). (Página Web). [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.cophela.eu/es/cophela-programme>.
46. Haidar CE, Petry N, Oxencis C, Douglas JS, Hoffman JM. ASHP statement on the pharmacist's role in clinical pharmacogenomics. *Am J Health-Sys Pharm*. 2022;79(8): 704–7. doi: 10.1093/ajhp/zxab339.
47. Roederer MW, Kuo GM, Kisor DF, Frye RF, Hoffman JM, Jenkins J, et al. Pharmacogenomics competencies in pharmacy practice: a blueprint for change. *J Am Pharm Assoc*. 2017;1:120–5. doi: 10.1016/j.japh.2016.08.014.
48. Elewa H, Awaisu A. Pharmacogenomics in pharmacy practice: current perspectives. *Integr Pharm Res Pract*. 2019;8:97–104. doi: 10.2147/IPRP.S180154.
49. Haidar CE, Crews KR, Hoffman JM, Relling MV, Caudle KE. Advancing pharmacogenomics from single-gene to preemptive testing. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2022;23(1):449–73. doi: 10.1146/annurev-genom-111621-102737.
50. The International Genome Sample: IGSr (Base de datos en Internet). EMBL's European Bioinformatics Institute [consultado 17 Jul 2023]. Disponible en: internationalgenome.org