

REVISIÓN

Farmacogenómica: la medicina personalizada



María Pierna Álvarez^{a,*}, Elena Marcos-Vadillo^b, Belén García-Berrocal^b
y María Isidoro-García^b

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz, España

^b Sección de Genética Molecular y Farmacogenética, Servicio de Bioquímica Clínica/Análisis Clínicos, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 9 de abril de 2018; aceptado el 10 de julio de 2018

PALABRAS CLAVE

Farmacogenómica;
Medicina
personalizada;
Perfil genético;
Polimorfismos
genéticos;
Eficacia
farmacológica

Resumen El principal objetivo de la farmacogenómica (PGx) es definir un tratamiento farmacológico individualizado basado en el perfil genético de cada paciente, convirtiendo el paradigma clásico de tratamiento clínico centrado en la enfermedad en un nuevo enfoque, la medicina personalizada. Los polimorfismos genéticos pueden modificar la expresión y la función de las enzimas y las proteínas involucradas en la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos. Así, la presencia de variantes alélicas permite predecir la respuesta farmacológica para garantizar la eficacia y la seguridad del tratamiento. Para la aplicación clínica de la PGx mediante la identificación de dichas variantes existen actualmente 2 planteamientos diferentes: el análisis de genes candidatos y los estudios de asociación genómica. La implementación clínica de la PGx mejora la eficacia, la seguridad y la relación costo-efectividad de los tratamientos; sin embargo, se ha ralentizado debido a una serie de barreras que se revisarán en este trabajo, así como sus posibles soluciones.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pharmacogenomics;
Personalized
medicine;
Genetic profile;
Genetic
polymorphisms;
Pharmacological
efficacy

Pharmacogenomic: The personalized medicine

Abstract The main objective of pharmacogenomics (PGx) is defining an individualized pharmacological treatment based on the genetic profile of each patient. Thus, the classical paradigm of clinical treatment focused on the disease is becoming a new approach, Personalized Medicine. The expression and function of enzymes and proteins involved in the drug pharmacokinetics and pharmacodynamics can be modified by genetic polymorphisms. Thereby, the presence of allelic variants allows predicting the pharmacological response guaranteeing the treatment efficacy and safety.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpierna84@gmail.com (M. Pierna Álvarez).

Nowadays, two different approaches have been described for the clinical application of PGx by these variants identification: candidate gene analysis and genome wide association studies. Despite improving the effectiveness, safety and cost-effectiveness of treatments, the PGx clinical implementation has slowed down due to a series of barriers that will be reviewed in this work, as well as their possible solutions.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la actualidad, la asistencia sanitaria ha pasado de ser un modelo «de talla única» a un régimen preciso individualizado, conocido como la medicina personalizada (MP). La medicina moderna empuja a la implementación clínica del «fármaco correcto, la dosis correcta y el momento adecuado», aunque para ello hay áreas que aún necesitan ser desarrolladas y validadas con suficiente evidencia^{1,2}. Este nuevo enfoque, fundamentado en las características del paciente de forma individual, tiene en cuenta la gran variabilidad existente entre los pacientes³. La forma en la que responden los pacientes a la farmacoterapia es muy diferente y ningún medicamento es eficaz al 100% en todos los pacientes. Esto se debe, fundamentalmente, a factores genéticos, epigenéticos y ambientales, que afectan a las proteínas que metabolizan o transportan los fármacos, sus receptores o ambos, influyendo tanto en su eficacia como en su seguridad. Además, la contribución de cada factor varía para cada fármaco⁴⁻⁶. Se ha observado que el tratamiento con warfarina está influido por factores genéticos (CYP2C9, VKORC1) y no genéticos (sexo, edad, tabaquismo, peso corporal e interacciones medicamentosas), los cuales pueden aumentar la estimación preventiva de la dosis de warfarina^{7,8}. La farmacogenómica (PGx) es la fuerza impulsora de este nuevo enfoque terapéutico, cuyo objetivo principal es el estudio de la base genética de la respuesta a fármacos para mejorar los resultados clínicos de la farmacoterapia con el desarrollo de nuevos tratamientos basados en cada individuo⁹.

Desde 1959, cuando Vogel publicó el primer estudio sobre PGx¹⁰, se ha producido un progresivo aumento de investigaciones dirigidas a identificar variantes génicas o productos génicos que pueden modificar la magnitud del efecto farmacológico y los efectos secundarios e interacciones fármaco-fármaco¹⁰⁻¹². Sin embargo, su implementación en la práctica clínica está ralentizada debido a múltiples barreras, entre las que destacan la falta de laboratorios coste-efectivos, de estándares de calidad, de directrices, garantías legales y éticas y, quizás la más importante, la carencia de profesionales de la salud capacitados para interpretar los resultados de las pruebas⁶. Hasta la fecha, la información sobre medicina basada en PGx se ha publicado por separado y no se ha realizado un resumen o una comparación detallada de las barreras de la implementación de PGx y sus soluciones. Aunque los datos disponibles están fragmentados, se busca revisar y resumir de manera exhaustiva el estado actual de la implementación clínica de PGx

e identificar esas posibles limitaciones y soluciones para la aplicación exitosa de PGx en la clínica del futuro⁹. Para ello, un requisito clave es la creación de equipos multidisciplinares que incluyan profesionales de farmacia, genética, biología molecular, bioinformática, clínicos y expertos en aspectos legales, éticos y sociales¹³. De este modo, el uso de la PGx podría disminuir el coste general de la atención médica debido a la reducción de las reacciones adversas a los medicamentos, el número de ensayos fallidos, el tiempo necesario para obtener la aprobación del fármaco, la duración del tratamiento, la cantidad de medicamentos tomados y los efectos de la enfermedad en el cuerpo. Además, el desarrollo de un modelo de implementación clínica exitoso para PGx podría acelerar globalmente los sectores farmacéutico y sanitario al facilitar el desarrollo de fármacos, su seguridad y su eficacia^{9,14}.

Genes implicados en el metabolismo de fármacos

Entender la constitución genética de un individuo puede ser la clave para recetar el mejor tratamiento farmacológico disponible desde el principio, evitando utilizar el método tradicional de ensayo y error. Para estudiar los genes que participan en la respuesta y la dosis de medicamentos se requiere el análisis de moléculas denominadas biomarcadores, que pueden estar implicados en los procesos farmacocinéticos o farmacodinámicos. Estos biomarcadores se basan en la presencia de variaciones en la secuencia de ADN, siendo los polimorfismos (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) los estudiados con más frecuencia en PGx¹⁵. Estas variantes genéticas dan lugar a variantes moleculares de las enzimas metabolizadoras, receptores o proteínas de transporte de fármacos y, por tanto, pueden alterar la eficacia y/o seguridad de los mismos¹⁶.

Las reacciones de biotransformación de fármacos se dividen en 2 fases y son realizadas por enzimas de naturaleza muy diferente. Dentro de la fase I destacan los citocromos P450 (CYP450), responsables de la descomposición de más de 30 clases de medicamentos diferentes¹⁷. Inicialmente, los genes de la superfamilia P450 se nombraban de acuerdo con la función de la isoenzima que codificaban. A finales de la década de los 80 se estableció un sistema de nomenclatura en la que dichos genes se subdividen y clasifican sobre la base de la identidad de aminoácidos, los criterios filogenéticos y la organización genética. El símbolo de raíz CYP es seguido por un número arábigo que designa la

familia de enzimas (generalmente grupos de proteínas con más del 40% de identidad de secuencia de aminoácidos, de los cuales hay más de 200), una letra para la subfamilia (identidad superior al 55%) y un número para el gen, que denota la enzima individual; por ejemplo, CYP2E1 es llamado así porque pertenece a la familia 2, subfamilia E¹⁸. Para cada alelo se designa como *1 y las variantes alélicas se numeran de forma secuencial según se han ido identificando (*2, *3, etc.). Dichas variantes son las que causan variación entre individuos en la respuesta farmacológica o la susceptibilidad a la acción de tóxicos. Las variaciones genéticas que presentan estas enzimas pueden generar importantes modificaciones en la actividad enzimática final, afectando a los niveles séricos de fármacos. Así, surge una clasificación de la respuesta en metabolización lenta, intermedia, eficiente y rápida/ultrarrápida⁶. En la actualidad, existen paneles a disposición de los pacientes que ofrecen pruebas para determinar el tipo de metabolización frente a ciertos medicamentos. Los identificados como metabolizadores lentos pueden experimentar efectos adversos o sufrir sobredosificación con una dosis normal, mientras que la metabolización ultrarrápida da lugar a menores niveles plasmáticos del fármaco con una menor respuesta terapéutica. Esta información es valiosa para elegir los medicamentos en el tratamiento de afecciones muy graves, desde trastornos de sangrado (warfarina) hasta cáncer de mama (tamoxifeno)¹⁷.

En el grupo de las enzimas de la fase II se encuentran las glutatión S-transferasas (GST), N-acetiltransferasas, UDP-glucuroniltransferasas (UGT o UDPGT), sulfotransferasas y metiltransferasas como tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y catecol-O-metiltransferasas (COMT), entre otras. Todas presentan variantes alélicas que se asocian a efectos adversos a fármacos⁶.

La variabilidad en la respuesta del fármaco también se puede explicar por la variabilidad genética en las dianas del fármaco. Ciertos polimorfismos se han asociado con genes que codifican receptores, lo que da como resultado una alteración en la función, la afinidad de unión al sustrato, la expresión o la regulación de dichos receptores¹⁹. Su expresión aumentada en tejidos donde no se desea el efecto farmacológico puede provocar reacciones adversas. Por el contrario, la disminución de su expresión puede conllevar una falta de respuesta^{16,20}.

En los procesos de absorción y distribución de los fármacos, sus transportadores tienen un papel muy importante, destacando los transportadores *ATP-binding-cassette* (ABC), que son los encargados del tráfico de compuestos entre el interior y el exterior celular. El más investigado es la glucoproteína-P, codificada por el gen *ABCB1* o *MDR1*. Es importante en la excreción de metabolitos a la orina, bilis y luz intestinal, mientras que en la barrera hemato-encefálica limita la acumulación de varios fármacos al cerebro. Los polimorfismos genéticos en este gen provocan modificaciones en la concentración de los fármacos causando desde falta de acción terapéutica hasta ciertos efectos adversos⁶.

Aplicación clínica de la farmacogenómica

Para la aplicación clínica de la PGx existen actualmente 2 enfoques metodológicos diferentes: el análisis de genes

candidatos y los estudios de asociación genómica (*Genome Wide Association Studies* [GWAS]).

Los estudios de genes candidatos, que llevan aplicándose durante más tiempo, se centran en unos pocos genes implicados en el metabolismo de fármacos, transporte o rutas diana. Estos análisis son relativamente baratos, más sencillos de interpretar y permiten validar la relación entre genotipo y fármacos¹⁵. Así, este enfoque identifica la variabilidad en la respuesta del fármaco entre los individuos, confirma que la variación no es consecuencia secundaria de la alteración de otros parámetros del paciente (p. ej., volumen de distribución alterado), y luego busca polimorfismos en los genes que codifican proteínas implicadas en la disposición de ese determinado fármaco²¹. Una vez que se encuentra un polimorfismo, es necesario determinar su utilidad mediante el estudio de las frecuencias génicas estratificadas por población. Si se determina que la frecuencia del alelo particular es sustancial, se intenta determinar su validez clínica, es decir, la capacidad del genotipo para predecir un fenotipo particular²². Por lo tanto, el alelo en cuestión podría considerarse clínicamente significativo si la frecuencia se considera significativa (el polimorfismo puede detectarse con una sensibilidad y especificidad adecuadas) y predecir de manera fiable la respuesta (eficacia o toxicidad). El estudio farmacogenómico ideal sería el que analizase polimorfismos con repercusión funcional comprobada del gen candidato. Sin embargo, no siempre se dispone de la información completa que permita definir los polimorfismos funcionales candidatos, ni de este tipo de información para todos los polimorfismos genéticos conocidos de cierto gen candidato. Como solución a la falta de esta información, existen herramientas bioinformáticas que pueden proporcionar una estimación aproximada del efecto funcional putativo. Otra alternativa sería buscar polimorfismos funcionales putativos mediante la investigación de SNP localizados en las regiones de los genes candidatos muy conservadas en otras especies²³. La estrategia de resecuenciación de genes candidatos ha aportado resultados satisfactorios en la identificación de nuevos polimorfismos genéticos con repercusión funcional directamente relacionados con variables de evaluación fenotípica²⁴. De este modo, se podrían realizar pruebas genéticas específicas antes de iniciar el uso del fármaco¹⁶.

Los GWAS consideran todos los genes y secuencias no codificantes del genoma humano, asumiendo que todo el material genético tiene la misma probabilidad de afectar a la respuesta a fármacos. Con la disponibilidad de la información genética humana y el descenso de los costes de secuenciación, los GWAS son cada vez más frecuentes, aunque su utilidad a gran escala está limitada por la dificultad de interpretación de los resultados¹⁵. Este enfoque, por tanto, realiza un estudio de asociación de todo el genoma en el que se compara el perfil genómico completo de 2 grupos de pacientes clasificados según unos criterios fenotípicos determinados *a priori*: casos (los que reciben el fármaco) y controles (los que reciben placebo). Se genotipan ambos grupos y se comparan las frecuencias alélicas y/o genotípicas entre ambos. Los polimorfismos que resulten más o menos frecuentes en los casos respecto a los controles se definen como asociados al fenotipo investigado (a la variable de evaluación fenotípica) y, consecuentemente, como polimorfismos candidatos. Posteriormente,

Tabla 1 Principales limitaciones para la implantación clínica de la farmacogenómica en la práctica clínica*Falta de laboratorios clínicos donde realizar los análisis PGx de forma rápida y coste-efectiva*

Los estudios farmacogenómicos conllevan mucho tiempo

Dificultad de integrar la gran cantidad de datos genómicos en un sistema de decisión clínica

*Necesidad de identificación de nuevos biomarcadores de toxicidad de medicamentos y su respuesta**Necesidad de elaborar algoritmos en los que incluya la variabilidad biológica y factores no genéticos**Falta de directrices, garantías legales y éticas**Limitada descripción de los estándares de calidad**Carencia de profesionales de la salud capacitados para interpretar los resultados farmacológicos**Falta de evidencia clínica suficiente de muchas de las pruebas farmacogenéticas disponibles que dificulta la elaboración de guías clínicas*

el/los posible gen(es) candidato(s) puede ser estudiado en una población confirmatoria de pacientes^{16,25,26}. La información genética adquirida puede usarse de manera preventiva, con identificación del genoma utilizando polimorfismos conocidos y disponibles en el momento de la prescripción y de acompañamiento como apoyo en las decisiones clínicas²¹. Estos estudios de asociación con cobertura genómica completa han proporcionado formidables resultados en enfermedades oftalmológicas, oncológicas, endocrinológicas, neurológicas, cardiovasculares e infecciosas²⁴.

Ambos enfoques, teóricamente, podrían dar como resultado mejores resultados para el paciente minimizando el uso ineficaz y potencialmente dañino del ensayo y error en la dosificación. De este modo, se podrían evitar niveles séricos de fármaco sub o supratrapéuticos y disminuir el tiempo hasta alcanzar niveles terapéuticos de fármacos en pacientes con una reserva fisiológica disminuida. Una mayor eficiencia en la utilización de medicamentos puede proporcionar mejores resultados y menores costes asociados a sus efectos adversos¹⁶.

La secuenciación completa del genoma (*whole genome sequencing* [WGS]), aunque hoy en día presenta la desventaja de ser económicamente muy costosa, probablemente será la técnica *gold standard*, ya que permite analizar todas las variantes contenidas en un genoma. Actualmente, los métodos de elección utilizados en los laboratorios clínicos de PGx son la secuenciación completa del exoma (*whole exome sequencing* [WES]) y los paneles específicos.

El diseño de paneles incluye genes específicos y requiere su selección *a priori*. Cuando se consideran los paneles de toxicidad, se incluyen los genes que codifican las proteínas implicadas en la farmacocinética. Para paneles de eficacia, también se incluyen genes que codifican proteínas implicadas en los mecanismos de acción de fármacos (farmacodinámica). Un panel ideal debe estar orientado a cubrir los marcadores farmacocinéticos y farmacodinámicos¹³. Para incluir los genes en un panel de secuenciación, sus variantes genéticas deben estar asociadas a la respuesta de fármacos²⁷ y la información relativa a los estudios funcionales debe estar disponible. Es necesario que las variantes se identifiquen en un porcentaje apropiado de la población y que tenga utilidad para los fármacos más frecuentemente recetados. Para ello existen una serie de guías de práctica clínica que proporcionan información útil y sistemática^{13,28,29}.

Limitaciones para la implementación de la farmacogenómica en la práctica clínica

Son numerosos los estudios e investigaciones que evidencian la incorporación de datos farmacogenómicos en el control y seguimiento del paciente, pero hay una serie de barreras que limitan su implementación en la práctica clínica³⁰ (tabla 1). Desde importantes desafíos relacionados con la falta de laboratorios clínicos donde realizar estas pruebas de forma rápida y coste-efectiva, la necesidad de identificación de nuevos biomarcadores de toxicidad de medicamentos y su respuesta, hasta una serie de limitaciones técnicas importantes. Por otro lado, se ha de tener en cuenta las variaciones biológicas, así como factores no genéticos que pueden influir en el ajuste de la dosis siendo el mejor enfoque la inclusión de algoritmos que engloben también factores no genéticos. La falta de directrices, garantías legales y éticas es otro problema que sería necesario abordar antes de su aplicación en la práctica clínica^{6,31}.

Aunque el desarrollo de nuevas metodologías puede acelerar la aplicación de MP, hay que tener en cuenta que, a día de hoy, la descripción de los estándares de calidad, esenciales para evitar errores en la interpretación de los datos de secuenciación está aún, poco definida. La acreditación de la metodología en diferentes laboratorios de todo el mundo, así como la disponibilidad de información genética adecuada y validada puede ser una importante contribución para alcanzar dichos estándares.

Por otro lado, a pesar de que las nuevas tecnologías avanzan vertiginosamente y permiten identificar moléculas clínicamente relevantes, la prueba *gold standard* todavía no se ha establecido. Los estudios farmacogenómicos conllevan mucho tiempo, lo que contribuye a un importante retraso en su aplicación clínica. Muchos análisis farmacogenómicos se realizan después de la prescripción farmacológica, lo que permite analizar la ausencia de respuesta o la aparición de eventos adversos, pero no prevenirlos, por lo que se requieren tecnologías que proporcionen resultados con mayor rapidez para facilitar la traducción clínica¹³.

Otro desafío importante es la dificultad de integrar la gran cantidad de datos genómicos dentro de un sistema de decisión clínica³². Existen diferentes enfoques para diseñar modelos de PGx que faciliten esta integración. Entre ellos destacamos un nuevo modelo farmacogenético en 5 pasos

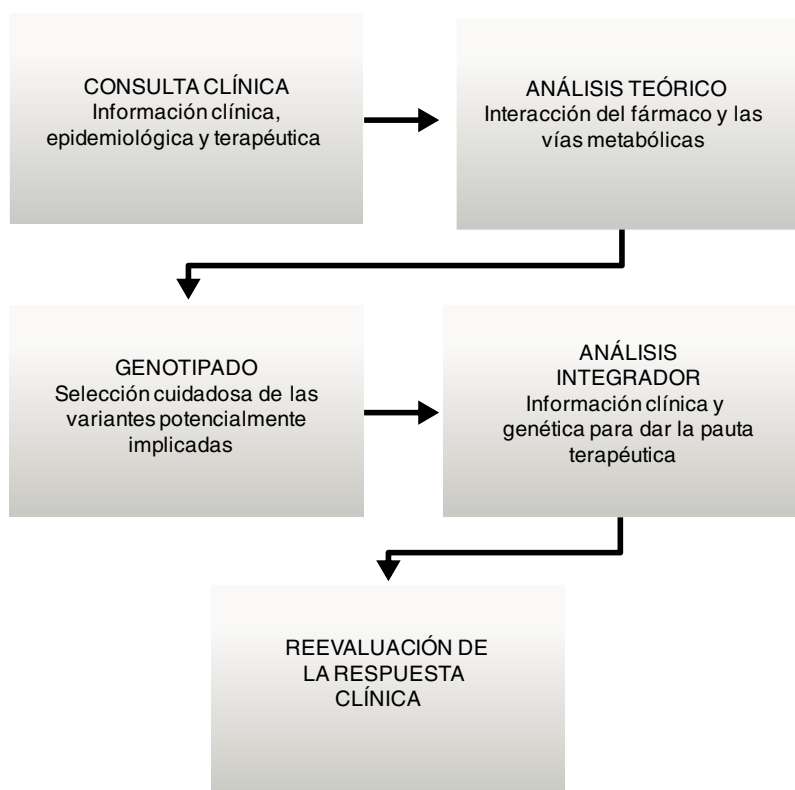


Figura 1 Esquema del modelo farmacogenético en 5 pasos (PM5S). Fuente: Isidoro-García et al.¹³.

(PM5S) (fig. 1) basado en el análisis teórico de la prescripción de fármacos, interacciones farmacológicas y vías de metabolización, genotipificación y aplicación individual con reevaluación final de los resultados. La fase inicial comienza después de la consulta clínica y consiste en un registro detallado de la información clínica, epidemiológica y terapéutica. La segunda fase es el análisis teórico de la interacción del fármaco y las vías metabólicas. Una tercera etapa se centra en el genotipificado utilizando tecnologías de alto rendimiento, tras una cuidadosa selección de las variantes genómicas potencialmente implicadas. La cuarta fase consiste en un análisis integrador de toda la información para adoptar la pauta terapéutica. Finalmente, se realiza una reevaluación de la respuesta clínica según los ajustes terapéuticos. El modelo ha sido eficaz en polifarmacia³³ y ha permitido establecer la población en riesgo en el tratamiento psiquiátrico^{34,35}. Por otra parte, ha posibilitado la identificación de nuevas variantes genéticas implicadas en el metabolismo de fármacos³⁶⁻³⁸, entre las que se incluyen el CYP450 humano³⁹, con reseñables ventajas económicas corroboradas por diferentes estudios económicos^{13,40-42}.

Sin embargo, quizás el mayor obstáculo se encuentre en la carencia de profesionales de la salud capacitados para interpretar los resultados de las pruebas y la farmacología asociada⁶. La escasa experiencia clínica en la aplicación de la PGx está parcialmente relacionada con la brecha académica existente entre el prototipo clásico del tratamiento clínico enfocado en la enfermedad y el nuevo paradigma dirigido hacia la medicina personalizada. Para superar esta limitación no solo se requiere un esfuerzo académico y formativo importante, sino también proporcionar a

los profesionales de la salud herramientas intuitivas que les permitan la aplicación de PGx a los pacientes como las guías específicas de práctica clínica. El principal impedimento para la elaboración de estas guías es la falta de evidencia clínica suficiente de muchas de las pruebas farmacogenéticas disponibles. Para ello, la Base de Conocimiento de PGx (*Pharmacogenomics Knowledge Base* [PharmGKB])^{43,44} y la Red de Investigación Farmacogenómica (PGRN)⁴⁵ se unieron para fundar el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* [CPIC]). Su prioridad es facilitar guías de asociación gen-fármaco revisadas, actualizadas y basadas en evidencias de acceso libre^{15,25}.

Aunque hasta hoy no se ha impulsado en España una estrategia transversal de MP y PGx, son múltiples las estrategias e iniciativas que desarrollan diferentes aspectos sobre su implantación a nivel estatal y autonómico (tabla 2). Con el objetivo de superar las limitaciones existentes en estas estrategias, muchas de ellas descritas anteriormente, se ha llevado a cabo la elaboración de una propuesta de Recomendaciones para la implantación de futuras estrategias e iniciativas de PGx y PM en España (tabla 2), basadas en el análisis de iniciativas de éxito desarrolladas en distintos países (Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Alemania, Finlandia y Estonia)⁴⁶.

Conclusión

La meta más anhelada de la PGx es la implantación en la práctica clínica de la MP a través de la definición de un tratamiento farmacológico individualizado en función del

Tabla 2 Estrategias e iniciativas de MP y PGx actuales en España (arriba). Propuesta de recomendaciones para la elaboración de Estrategias de MP y PGx en España (abajo) diseñada a partir del análisis de iniciativas de éxito desarrolladas en distintos países⁴⁶

Estrategias e iniciativas actuales a nivel estatal				
• Múltiples estrategias e iniciativas para la implantación de PGx y MP a este nivel. Aunque ninguna estrategia transversal • CIBER y RETICS financiados por ISCIII e Institutos de Investigación Sanitaria desarrollan proyecto en este ámbito • Estrategias nacionales incluidas en actualizaciones de las estrategias en cáncer y ER del SNS • Desarrollo de iniciativas en diferentes CC. AA. (Cataluña, Andalucía, Extremadura, C. Valenciana) • ISCIII: 1.^a convocatoria de proyectos de vanguardia dirigidos a PGx y MP (2013) • Estrategias RIS3 de especialización inteligente autonómicas				
Recomendaciones para futuras estrategias estatales				
<i>Establecer un marco de coordinación general que:</i> • Impulse su incorporación en SNS y las iniciativas desarrolladas a nivel autonómico • Garantice calidad, eficiencia y cumplimiento de estándares éticos • Contribuya a la sostenibilidad del sistema y promueva la investigación e innovación • Regule su aplicación al diagnóstico y a la utilización de biobancos en ámbito asistencial • Ordene el sistema de evaluación de nuevos medicamentos, biomarcadores y métodos diagnósticos y su incorporación en el SNS • Garantice la privacidad y posibiliten la explotación de la información generada (seudoanonimación)				
• Fomentar la coordinación con otras estrategias nacionales existentes en el ámbito de otras patologías	• Creación de comités científicos y grupos de trabajo de expertos	• Reforzar los contenidos de PGx y consejo genético en todas las etapas formativas con un enfoque multidisciplinar	• Divulgar las implicaciones, posibilidades y ventajas de MP y PGx para sensibilizar a la sociedad	• Impulsar la acreditación de centros de referencia, de excelencia científica y tecnológica
• Actualizar guías y protocolos para la aplicación de biomarcadores, diagnóstico y consejo genético basados en la evidencia científica	• Implicación de sociedades científicas y asociaciones de pacientes en el desarrollo de las estrategias	• Implantar iniciativas de investigación, desarrollo e innovación en colaboración pública-privada	• Integración de todo tipo de datos clínicos (pruebas radiológicas, genéticas, PGx...) en la historia clínica electrónica	• Optimización de la utilización de recursos de computación, manejo, análisis y almacenamiento de datos
CIBER: Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud; ER: enfermedades raras; ISCIII: Instituto de Salud Carlos III; RETICS: Red temática de investigación cooperativa en salud; SNS: Sistema Nacional de Salud.				

perfil genético de cada paciente. Sin embargo, el conocimiento incompleto de las vías celulares, y de la localización y las dependencias temporales en las redes de interacción génica, limita la comprensión de los efectos terapéuticos, los efectos adversos y la interacción de los fármacos. En consecuencia, es necesario descifrar las vías más relevantes de moléculas biológicas que interactúan entre sí implicadas en la respuesta de fármacos. Se requieren algoritmos que incluyen los genes diana y los genes asociados con el efecto terapéutico, así como factores no genéticos. Los avances tecnológicos progresan vertiginosamente, pero la prueba *gold standard* todavía no se ha instaurado. Para ello, se deben abordar aspectos importantes, como la generación, el procesamiento, la integración, la interpretación y el almacenamiento de datos a bajo coste, pero con alta eficiencia. Estos aspectos deben conducir a la elaboración de guías específicas de práctica clínica revisadas, actualizadas y basadas en evidencias para favorecer la interpretación de los resultados y así, un ajuste adecuado del tratamiento. Por lo que la integración de la PGx en la práctica clínica

de la MP requiere de equipos multidisciplinarios que incluyen profesionales de distintos ámbitos. De este modo, junto con las mejoras tecnológicas, que van potencialmente en aumento, se persigue resolver las principales barreras relacionadas con aspectos de calidad, validación clínica, coste o educación. Así, en un futuro casi inmediato, se podrá instaurar la PGx como análisis de rutina proporcionando a cada paciente una MP más segura con un uso más racional de medicamentos y reduciendo sus efectos adversos.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Asociación Española del Laboratorio Clínico (AEFA) por la concesión de la Beca de Rotación Externa 2016 para la estancia en la Sección de Genética Molecular y Farmacogenética

dentro del Servicio de Bioquímica Clínica/Análisis Clínicos del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, donde se ha desarrollado este trabajo.

Bibliografía

- Shuldiner AR, Relling MV, Peterson JF, Hicks JK, Freimuth RR, Sadee W, et al. The Pharmacogenomics Research Network Translational Pharmacogenetics Program: Overcoming challenges of real-world implementation. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94:207–10.
- Jorgensen AL, Hughes DA, Hanson A, van Eker D, Toh CH, Pirmohamed M, et al. Adherence and variability in warfarin dose requirements: Assessment in a prospective cohort. *Pharmacogenomics.* 2013;14:151–63.
- Kawamoto K, Lobach DF, Willard HF, Ginsburg GS. A national clinical decision support infrastructure to enable the widespread and consistent practice of genomic and personalized medicine. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;9:17.
- Wijnen PA, Op den Buijsch RA, Drent M, Kuijpers PM, Neef C, Bast A, et al. Review article: The prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26 Suppl 2:211–9.
- Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products. London: European Medicines Agency; 2015. p. 15.
- Quiñones L, Roco A, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Clinical applications of pharmacogenomics. *Rev Med Chile.* 2017;145:483–500.
- Ehmann F, Caneva L, Prasad K, Paulmichl M, Maliepaard M, Llerena A, et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J.* 2015;15:201–10.
- Osheroff JA, Teich JM, Middleton B, Steen EB, Wright A, Detmer DE. A roadmap for national action on clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14:141–5.
- Klein ME, Parvez MM, Shin JG. Clinical implementation of pharmacogenomics for personalized precision medicine: Barriers and solutions. *J Pharm Sci.* 2017;106:2368–79.
- Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergebn Inn Med Kinderheilkd.* 1959;12:52–125.
- Deenen MJ, Cats A, Beijnen JH, Schellens JHM. Part 1: Background, methodology, and clinical adoption of pharmacogenetics. *Oncologist.* 2011;16:811–9.
- Ma Q, Lu AYH. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev.* 2011;63:437–59.
- Isidoro-García M, Sanchez-Martin A, García-Berrocal B. Impact of new technologies on pharmacogenomics. *Curr Pharmacogenomics Person Med.* 2016;14:74–85.
- Scheuner MT, de Vries H, Kim B, Meili RC, Olmstead SH, Teleki S. Are electronic health records ready for genomic medicine? *Genet Med.* 2009;11:510–7.
- Cabaleiro T, Abad F. Farmacogenética aplicada a la práctica clínica. En: Sánchez R, Varo M, Rueda D, editores. *Manual de genética y biología molecular.* 1.ª ed. Madrid: AEBM-Medicina de Laboratorio; 2016. p. 267–77.
- MacKenzie M, Hall R. Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: A narrative review. *Can J Anaesth.* 2017;64:45–64.
- Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. *Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio.* Washington (DC): Genetic Alliance; 2009. Anexo M, Farmacogenómica y Farmacogenética. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132199/>
- Jaimes-Santoyo J, de Montesinos-Sampedro A, Barbosa-Cobos RE, García Moreno-Mutio S, Rodríguez-Ballesteros D, Ramos-Cervantes T, et al. El citocromo P450. *Rev Hosp Jua Mex.* 2014;81:250–6.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003;348:538–49.
- Thompson MD, Siminovich KA, Cole DE. G protein-coupled receptor pharmacogenetics. *Methods Mol Biol.* 2008;448:139–85.
- Roden DM, George AL Jr. The genetic basis of variability in drug responses. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:37–44.
- Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, Gottesman O, Scott SA. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2014;7:227–40.
- Carlton VE, Ireland JS, Useche F, Faham M. Functional single nucleotide polymorphism-based association studies. *Hum Genomics.* 2006;2:391–402.
- Lubomirov R, Telenti A, Rotger M. Conceptos generales y métodos de estudio en farmacogenética. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Supl. 6:4–9.
- Kertai MD, Li YJ, Ji Y, Qi W, Lombard FW, Shah SH, et al. Genome-wide association study of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *Am Heart J.* 2015;170(580-90):e28.
- Sawhney V, Brouillette S, Abrams D, Schilling R, O'Brien B. Current genomics in cardiovascular medicine. *Curr Genomics.* 2012;13:446–62.
- Bush WS, Crosslin DR, Owusu-Obeng A, Wallace J, Almoguera B, Basford MA, et al. Genetic variation among 82 pharmacogenes: The PGRNseq data from the eMERGE network. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100:160–9.
- Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, Muller DJ, Whirl-Carrillo M, Gong L, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: The clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab.* 2014;15:209–17.
- Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:464–7.
- Harper AR, Topol EJ. Pharmacogenomics in clinical practice and drug development. *Nat Biotechnol.* 2012;30:1117–24.
- Haga SB, Burke W, Ginsburg GS, Mills R, Agans R. Primary care physicians' knowledge of and experience with pharmacogenetic testing. *Clin Genet.* 2012;82:388–94.
- Bielinski SJ, Olson JE, Pathak J, Weinshilboum RM, Wang L, Lyke KJ, et al. Preemptive genotyping for personalized medicine: Design of the right drug, right dose, right time-using genomic data to individualize treatment protocol. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:25–33.
- Isidoro-García M, Sánchez-Martín A, García-Berrocal B, Román-Curto C. *Primum non nocere, polypharmacy and pharmacogenetics.* *Pharmacogenetics.* 2015;16:1903–5.
- Sánchez-Iglesias S, García-Solaesa V, García-Berrocal B, Sánchez-Martín A, Lorenzo-Romo C, Martín-Pinto T, et al. Role of pharmacogenetics in improving the safety of psychiatric care by predicting the potential risks of mania in CYP2D6 poor metabolizers diagnosed with bipolar disorder. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2473.
- Sánchez-Martín A, Sánchez-Iglesias S, García-Berrocal B, Lorenzo C, Gaedigk A, Isidoro-García M. Pharmacogenetics to prevent manic affective switching with treatment for bipolar disorder: CYP2D6. *Pharmacogenomics.* 2016;17:1291–3.
- Gaedigk A, Riffel AK, Berrocal BG, Solaesa VG, Dávila I, Isidoro-García M. Characterization of a complex CYP2D6 genotype that caused an AmpliChip CYP450 Test no-call in the clinical setting. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:799–807.

37. Gaedigk A, Hernandez J, García-Solaesa V, Sánchez S, Isidoro-García M. Detection and characterization of the CYP2D6*9x2 gene duplication in two Spanish populations: Resolution of AmpliChip CYP450 test no-calls. *Pharmacogenomics*. 2011;12:1617–22.
38. Gaedigk A, Isidoro-García M, Pearce RE, Sánchez S, García-Solaesa V, Lorenzo-Romo C, et al. Discovery of the nonfunctional CYP2D6 31 allele in Spanish, Puerto Rican, and US Hispanic populations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:859–64.
39. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature website: A peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Human Genomics*. 2010;4:278–81.
40. Isidoro-García M, García-Berrocal B, Sánchez-Martín A, Valverde-Merino MP. Un modelo de medicina individualizada basado en la aplicación de nuevas tecnologías, Impacto en la reducción de costes sanitarios y en la calidad asistencial. *Gest y Eval Cost Sanit*. 2014;15:137–49.
41. Martín AS, Gómez AI, García-Berrocal B, Figueroa SC, Sánchez MC, Calvo Hernández MV, et al. Dose reduction of efavirenz: An observational study describing cost-effectiveness, pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2014;15:997–1006.
42. Marcos-Vadillo E, García-Berrocal B, Sánchez-Martín A, Isidoro-García M. Análisis de coste-efectividad del genotipado de CYP3A4/CYP3A5 en pacientes polimedicados. *Gest y Eval Cost Sanit*. 2015;15:521–34.
43. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98:127–34.
44. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: Consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*. 2017;19:215–23.
45. Hewett M, Oliver DE, Rubin DL, Easton KL, Stuart JM, Altman BR, et al. PharmGKB: The pharmacogenetics knowledge base. *Nucleic Acids Res*. 2002;30:163–5.
46. Propuesta de recomendaciones para una estrategia estatal de medicina personalizada de precisión. Fundación Instituto Roche [consultado 5 Jul 2018]. Disponible en: <https://www.institutoroche.es/recursos/publicaciones/178/propuesta.de.recomendaciones.para.una.estrategia.estatal.de.medicina.personalizada.de.precision>