



## **TESIS DOCTORAL**

# **ANÁLISIS DE BIOMARCADORES FARMACOGENÉTICOS EN LA REGULACIÓN ESPAÑOLA DESDE UNA PERSPECTIVA EUROPEA E INTERNACIONAL**

**María Estévez Paredes**

**Programa de doctorado en Investigación Biomédica Aplicada (R009)**

Conformidad del director y codirector:

---

Fdo. Dr. D. Adrián LLerena Ruíz

---

Fdo. Dr. D. Fernando de Andrés Segura

Esta tesis cuenta con la autorización del director y codirector de la misma y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

**2024**

## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
ÍNDICE DE TABLAS .....	3
ÍNDICE DE FIGURAS .....	5
RESUMEN .....	7
ABSTRACT.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. Variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos.....	9
1.2. Farmacogenómica y farmacogenética .....	9
1.3. Biomarcadores farmacogenéticos.....	10
1.4. Genotipo y fenotipo farmacogenético .....	12
1.5. Fuentes de información sobre farmacogenética .....	15
1.5.1. The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB).....	15
1.5.2. U.S. Food and Drug Administration (FDA).....	17
1.5.3. Guías clínicas .....	19
1.6. Regulación de la información farmacogenética en ficha técnica en Europa y España.....	20
1.6.1. Estudios regulatorios sobre farmacogenética en ficha técnica .....	22
1.7. Implementación de la farmacogenética.....	24
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....	27
2.1. Justificación .....	27
2.2. Objetivos .....	28
2.2.1. Objetivo general.....	28
2.2.2. Objetivos específicos.....	28
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	29
3.1 Estudio 1. Análisis la información farmacogenética presente en la ficha técnica autorizada por la AEMPS.....	29
3.1.1 Búsqueda y selección de principios activos (PAs).....	29
3.1.2 Búsqueda y selección de fichas técnicas.....	31
3.1.3 Extracción de la información farmacogenética contenida en la FT .....	33
3.1.4 Creación de la base de datos de información farmacogenética .....	33
3.1.5 Análisis descriptivo y comparativo de la información FGx extraída .....	34
3.2 Estudio 2. Asignación del nivel de recomendación FGx en las asociaciones fármaco-biomarcador farmacogenético en España y análisis comparativo respecto a agencias reguladoras internacionales.....	35
3.2.1 Asignación del nivel de recomendación FGx en España para los principios activos con nivel de evidencia 1A.....	35

3.2.2	Estudio comparativo con otras agencias reguladoras internacionales.....	36
4.	RESULTADOS .....	37
4.1.	Información farmacogenética presente en la ficha técnica de los medicamentos aprobados por la AEMPS.....	37
4.1.1.	Principios activos.....	39
4.1.2.	Biomarcadores farmacogenéticos.....	45
4.1.3.	Asociaciones principio activo-biomarcador farmacogenético. ....	47
4.2.	Nivel de recomendación FGx en las FTs aprobadas por la AEMPS .....	53
4.2.1.	Asignación del nivel de recomendación FGx para los principios activos con nivel de evidencia 1A.....	53
4.2.2.	Estudio comparativo con otras agencias reguladoras internacionales.....	55
5.	DISCUSIÓN.....	60
5.1.	Presencia de información farmacogenética en la ficha técnica de los medicamentos aprobados por la AEMPS .....	60
5.1.1.	Secciones de la ficha técnica autorizada por la AEMPS con información FGx	60
5.1.2.	Principios activos autorizados por la AEMPS con información farmacogenética por área terapéutica.....	61
5.1.3.	Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en la ficha técnica de los medicamentos autorizados por la AEMPS .....	62
5.1.3.1.	Implicación en la farmacocinética, farmacodinamia u otras funciones de los biomarcadores farmacogenéticos presentes en la FT autorizada por la AEMPS.....	63
5.1.4.	Asociaciones fármaco-biomarcador FGx presentes en la ficha técnica de los medicamentos autorizados por la AEMPS .....	65
5.1.4.1.	Implicaciones clínicas relevantes de las asociaciones fármaco-gen por áreas terapéuticas.....	65
5.1.4.1.1	Grupo A - tracto alimentario y metabolismo .....	65
5.1.4.1.2	Grupo B - Sangre y órganos hematopoyéticos.....	66
5.1.4.1.3	Grupo C - Sistema cardiovascular .....	66
5.1.4.1.4	Grupo G - Sistema genitourinario y hormonas sexuales.....	67
5.1.4.1.5	Grupo J - Antiinfecciosos de uso sistémico .....	67
5.1.4.1.6	Grupo L - Antineoplásicos e inmunomoduladores.....	67
5.1.4.1.7	Grupo M - Sistema musculoesquelético .....	69
5.1.4.1.8	Grupo N - Sistema nervioso .....	69
5.1.4.1.9	Grupo R - Sistema respiratorio.....	72
5.2.	Asignación del nivel de recomendación FGx en España para las asociaciones fármaco-gen 1A y estudio comparativo con otras agencias reguladoras internacionales.	73
5.2.1.	Test requerido .....	78
5.2.2.	Test recomendado .....	79

5.2.3.	Nivel “actionable” (información de utilidad) .....	80
5.2.4.	Nivel informativo.....	83
5.2.5.	Sin información FGx .....	85
5.2.6.	Análisis comparativo entre AEMPS y agencias reguladoras internacionales..	85
5.3.	Limitaciones del estudio.....	86
5.4.	Situación actual y perspectivas futuras.....	87
6.	CONCLUSIONES .....	89
7.	BIBLIOGRAFÍA .....	91
8.	PUBLICACIONES.....	102
9.	ANEXOS .....	103
10.	AGRADECIMIENTOS.....	106

## ABREVIATURAS

**ADN:** ácido desoxirribonucleico.

**AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

**ARN:** ácido ribonucleico.

**ATC:** sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química. Del inglés, Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.

**BCRP:** proteína de resistencia al cáncer de mama. Del inglés, breast cancer resistance protein.

**BEST:** Biomarcadores, criterios y otras herramientas. Del inglés, Biomarkers, EndpointS, and other Tools.

**CHMP:** Comité de Medicamentos de Uso Humano. Del inglés, Committee for Medicinal Products for Human Use.

**CIMA:** centro de información de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**CPIC:** Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica. Del inglés, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.

**CPNDS:** Red Canadiense de Farmacogenómica para la Seguridad de los Medicamentos. Del inglés, Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety.

**CYP450:** citocromo P450.

**DPWG:** grupo de trabajo holandés de farmacogenética. Del inglés, Dutch Pharmacogenetics Working Group.

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento. Del inglés, European Medicines Agency.

**EphMRA:** Asociación Europea de Investigación del Mercado Farmacéutico. Del inglés, European Pharmaceutical Market Research Association.

**FC:** farmacocinética.

**FD:** farmacodinamia.

**FDA:** Agencia de administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos. Del inglés, US Food and Drug Administration.

**FGt:** farmacogenética.

**FGx:** farmacogenómica.

**FT:** ficha técnica.

**HCSC:** Agencia de Salud de Canadá (Santé Canada). Del inglés, Health Canada (Santé Canada).

**HLA:** antígeno leucocitario humano. Del inglés, human leukocyte antigen.

**KNMP:** Real Asociación Holandesa de Farmacéuticos. Del inglés, The Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy.

**NIH:** institutos nacionales de salud de Estados Unidos. Del inglés, National Institutes of Health.

**PA:** principio activo.

**PCR:** reacción en cadena de la polimerasa. Del inglés, polymerase chain reaction.

**PCRG:** grupo de Investigación de Atención Farmacéutica de la universidad de Basel (Suiza). Del inglés, Pharmaceutical Care Research Group.

**PGRN:** Red de Investigación Farmacogenética formada por varios centros del NIH. Del inglés, Pharmacogenomics Global Research Network.

**PharmGKB:** base de datos de conocimientos sobre farmacogenómica. Del inglés, The Pharmacogenomics Knowledge Base.

**PMDA:** Agencia de productos farmacéuticos y dispositivos médicos de Japón. Del inglés, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

**RAM:** reacción adversa a medicamentos.

**RNPGx:** Red nacional francesa de farmacogenética. Del inglés, French National Network of Pharmacogenetics.

**SLC:** proteína transportadora de solutos. Del inglés, Solute Carrier transporter.

**SmPC:** resumen de las características del producto. Del inglés, Summary of Product Characteristics.

**SNS:** sistema nacional de salud.

**Swissmedic:** agencia suiza de productos terapéuticos. Del inglés, Swiss Agency of Therapeutic Products.

**TMMDA:** agencia turca de medicamentos y dispositivos médicos. Del inglés, Turkish Medicines and Medical Devices Agency.

**UE:** Unión Europea.

**VIP:** farmacogenes muy importantes. Del inglés, Very Important Pharmacogenes.

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de biomarcadores según el glosario de recursos “Biomarkers, EndpointS, and other Tools” (BEST), modificado a partir de ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791">www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791</a> ) (15). 10	
Tabla 2. Categorías principales de los genes implicados en la farmacogenómica (20). ..... 11	11
Tabla 3. Descripción de los diferentes estados de la función alélica (29)..... 13	13
Tabla 4. Fenotipo farmacogenético de enzimas metabolizadoras de fármacos (29). ..... 14	14
Tabla 5. Fenotipo farmacogenético de transportadores de fármacos (29). ..... 14	14
Tabla 6. Fenotipo farmacogenético de genotipos de alto riesgo (29). ..... 14	14
Tabla 7. Niveles de evidencia establecidos por PharmGKB para la clasificación de las anotaciones clínicas. *VIP:Very Important Pharmacogenes (32,35)..... 16	16
Tabla 8. Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) ..... 30	30
Tabla 9. Ejemplo del desglose del código ATC, en este caso del fármaco metformina (81)..... 30	30
Tabla 10. Contenido de la ficha técnica autorizado por la AEMPS (82). ..... 32	32
Tabla 11. Niveles de recomendación FGx (PharmGKB) (38). ..... 36	36
Tabla 12. Principios activos con biomarcador farmacogenético en cada subgrupo ATC. .... 42	42
Tabla 13. Distribución de los 25 biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes según grupo ATC. .... 46	46
Tabla 14. Distribución del nivel FGx por grupo ATC de los pares fármaco-biomarcador nivel 1A contenidos en las fichas técnicas de los fármacos aprobados por la AEMPS. .... 54	54
Tabla 15. Nivel de recomendación FGx para cada asociación fármaco-biomarcador con nivel 1A, según las agencias reguladoras recogidas en PharmGKB® y AEMPS. .... 56	56
Tabla 16. Total de asociaciones 1A con test requerido, recomendado, nivel “actionable” (útil), nivel informativo, o sin información en ficha técnica de la AEMPS y las diferentes agencias reguladoras registradas en PharmGKB. .... 73	73
Tabla 17. Asociaciones fármaco-gen 1A según su nivel de recomendación FGx por la AEMPS y por las diferentes agencias reguladoras registradas en PharmGKB. .... 74	74
Tabla 18. Información farmacogenética contenida en la ficha técnica aprobada por la AEMPS para las asociaciones fármaco-gen 1A clasificadas como nivel “actionable” (útil). (MU: metabolizador ultrarrapido, MR: metabolizador rapido, MI: metabolizador intermedio, ML: metabolizador lento)..... 81	81

Tabla 19. Información farmacogenética contenida en la ficha técnica aprobada por la AEMPS para las asociaciones fármaco-gen 1A clasificadas como nivel informativo. (MR: metabolizador rápido, ML: metabolizador lento) ..... 84

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Porcentaje de fármacos con información farmacogenética y sin información farmacogenética, presente en ficha técnica autorizada por AEMPS, así como sin FT disponible. ....	37
Figura 2. Distribución de biomarcadores farmacogenéticos por secciones de ficha técnica de los fármacos comercializados en España.....	38
Figura 3. Evolución temporal de la presencia de biomarcadores farmacogenéticos en las fichas técnicas autorizadas por la AEMPS. ....	38
Figura 4. Distribución de los PAs revisados según el grupo terapéutico (ATC).....	39
Figura 5. Distribución de principios activos que contienen biomarcadores farmacogenéticos en su FT para cada grupo ATC.....	40
Figura 6. Proporción de principios activos dentro en cada grupo ATC que contienen biomarcadores farmacogenéticos en ficha técnica. ....	41
Figura 7. Frecuencia de los biomarcadores FGx farmacocinéticos más prevalentes en las fichas técnicas españolas. ....	45
Figura 8. Frecuencia de biomarcadores FGx farmacodinámicos más prevalentes en las fichas técnicas españolas. ....	45
Figura 9. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en las FTs de los principios activos del grupo A (tracto alimentario y metabolismo).....	47
Figura 10. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en las FTs de los principios activos del grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos) .....	47
Figura 11. Biomarcadores farmacogenéticos más prevalentes en las FTs de los principios activos del grupo C (sistema cardiovascular) .....	48
Figura 12. Biomarcadores farmacogenéticos de mayor prevalencia en las FTs de los principios activos del grupo D (dermatológicos) .....	48
Figura 13. Biomarcadores farmacogenéticos con mayor presencia en las FTs de los principios activos del grupo G (sistema genitourinario y hormonas sexuales) .....	48
Figura 14. Biomarcadores farmacogenéticos habituales en las FTs de los principios activos del grupo H (preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas).....	49
Figura 15. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en las FTs de los principios activos del grupo J (antiinfecciosos para uso sistémico).....	49
Figura 16. Biomarcadores farmacogenéticos de mayor prevalencia en las FTs de los principios activos del grupo L (antineoplásicos e inmunomoduladores) .....	50

Figura 17. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en las FTs de los principios activos del grupo M (sistema musculoesquelético) .....	51
Figura 18. Biomarcadores farmacogenéticos más habituales en las FTs de los principios activos del grupo N (sistema nervioso) .....	51
Figura 19. Biomarcadores farmacogenéticos más prevalentes en las FTs de los principios activos del grupo P (antiparasitarios, insecticidas y repelentes) .....	51
Figura 20. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en las FTs de los principios activos del grupo R (sistema respiratorio) .....	52
Figura 21. Biomarcadores farmacogenéticos más presentes en las FTs de los principios activos del grupo S (órganos de los sentidos) .....	52
Figura 22. Biomarcadores farmacogenéticos más habituales en las FTs de los principios activos del grupo V (varios) .....	52
Figura 23. Diagrama de flujo para el análisis de asociaciones fármaco-biomarcador con nivel de evidencia 1A. ....	53
Figura 24. Nivel de evidencia asignado a la información FGx presente en la ficha técnica de la AEMPS para las asociaciones fármaco-biomarcador con nivel de evidencia 1A. ....	54
Figura 25. Porcentaje de coincidencia y discrepancia en el nivel FGx entre el asignado en la AEMPS y el registrado en PharmGKB para FDA, EMA, Swissmedic, PMDA y HCSC. ....	59

## RESUMEN

Los biomarcadores farmacogenéticos se relacionan con la variabilidad individual en la respuesta a los fármacos. La aplicación de estos biomarcadores en la clínica puede contribuir a optimizar el uso de medicamentos. Las fichas técnicas de los medicamentos son uno de los pilares fundamentales de información de los profesionales sanitarios para el uso seguro y eficaz de los medicamentos. Este estudio analiza la presencia de información farmacogenética en las fichas técnicas aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se encontró información farmacogenética en más de la mitad (55.37%) de los medicamentos autorizados, con mayor frecuencia en agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, y en fármacos del sistema nervioso y cardiovascular. Se identificaron 509 biomarcadores farmacogenéticos, donde las enzimas CYP450 representaron casi el 34%. Se hallaron 3679 asociaciones fármaco-biomarcador, y tras la asignación del nivel de recomendación a las asociaciones 1A, el 33.33% obtuvo "nivel actionable" (útil), el 12.75% "nivel informativo", el 4.9% "test requerido", el 4.9% "test recomendado" y más del 30% no estaban reflejadas en las fichas técnicas.

Tras comparar con las agencias reguladoras de medicamentos registradas en PharmGKB, se observó un alto nivel de concordancia (más del 40%), aunque existe cierta falta de armonización. Los resultados de este estudio destacan la presencia de información farmacogenética en las fichas técnicas de los medicamentos aprobados en España. Considerar esta información en la prescripción de fármacos podría prevenir interacciones, toxicidades y falta de eficacia, resaltando la necesidad de su implementación clínica.

## ABSTRACT

Pharmacogenetic biomarkers are associated with individual variability in drug response. The implementation of these biomarkers in clinical practice can enhance the optimization of medication use. Drug labels constitute a fundamental source of information for healthcare professionals, ensuring the safe and effective use of medications. This study analyzes the presence of pharmacogenetic information in the drug labels approved by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS).

Pharmacogenetic information was present in over half (55.37%) of the authorized medications, most frequently in antineoplastic and immunomodulating agents, as well as drugs affecting the nervous and cardiovascular systems. A total of 509 pharmacogenetic biomarkers were identified, with CYP450 enzymes representing nearly 34%. The analysis revealed 3679 drug-biomarker associations, and after assigning PGx levels to the 1A associations, 33.33% were classified as "actionable level", 12.75% as "informative level", 4.9% as "test required", 4.9% as "test recommended", and more than 30% were not reflected in the drug labels.

Comparison with regulatory agencies registered in PharmGKB revealed a high level of concordance (over 40%), although some lack of harmonization was evident. The results of this study emphasizes the importance of pharmacogenetic information in the drug labels of medications approved in Spain. Incorporating this information into medical prescriptions could prevent drug interactions, toxicities, and inefficacy, highlighting the need for its clinical implementation.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos

La práctica clínica habitual muestra frecuentemente **variabilidad interindividual** en la respuesta a fármacos entre pacientes (1), lo que supone un problema clínico importante (2), ya que puede reducir la eficacia del tratamiento farmacológico, así como el perfil de seguridad del fármaco (3). Esta variabilidad puede deberse a alteraciones genéticas que influyen, a nivel farmacocinético (FC), en los procesos de absorción, disponibilidad, metabolismo y excreción de los fármacos, así como a nivel farmacodinámico (FD), debido a polimorfismos genéticos relacionados con las dianas o receptores farmacológicos (2). Sin embargo, los factores genéticos no explican toda la variabilidad observada, además de que dicha contribución genética varía en función del fármaco y de otras características del paciente (4). Específicamente, también han de ser considerados factores hormonales, fisiológicos, fisiopatológicos y ambientales, así como situaciones de mal cumplimiento terapéutico o fenómenos de interacciones farmacológicas (3).

Actualmente, "**una dosis para todos**" es la estrategia común en los estudios de posología y, en consecuencia, el estándar de la terapia farmacológica, a pesar de los fenómenos de ineficacia y/o la presencia de importantes reacciones adversas a medicamentos (RAMs) (5). Es conocido, que la gran mayoría de los fármacos (más del 90%) sólo cumplen su función entre el 30% y el 50% de los pacientes (4). En consecuencia, comprender y predecir las diferencias interindividuales relacionadas con la eficacia y seguridad terapéutica es de gran importancia, tanto para el desarrollo de fármacos como para las aplicaciones clínicas (3).

En este sentido, hoy en día, **la práctica clínica se dirige hacia la medicina personalizada de precisión** (6), enfocada en maximizar la eficacia terapéutica y minimizar los eventos adversos indeseables con el objetivo principal de administrar los medicamentos correctos a los pacientes adecuados, empleando la dosis, vía de administración y momento adecuados (7). Este modelo persigue la personalización de la asistencia sanitaria, abarcando decisiones médicas, tratamientos, y prácticas basadas en las características genotípicas, fenotípicas y psicosociales de cada individuo (6).

### 1.2. Farmacogenómica y farmacogenética

Entre el 20% y el 95 % de la comentada variabilidad de la respuesta a fármacos estaría representada por la **farmacogenómica** (FGx) (8), que se define como el *estudio de las variaciones de las características del ADN y ARN humanos en relación con la respuesta a los fármacos*, mientras que la **farmacogenética** (FGt) es una subdisciplina de la farmacogenómica que estudia *las variaciones en la secuencia del ADN en relación con la respuesta a los fármacos* (9). Aunque ambos términos a menudo se usan indistintamente, existen sutiles diferencias; es decir, el efecto de genes individuales (farmacogenética) frente a la expresión genómica total (farmacogenómica), en respuesta a un fármaco (10).

Desde un punto de vista clínico, el objetivo de la farmacogenómica consiste en abandonar la estrategia actual de "un fármaco o dosis para todos" y establecer una estrategia alineada con la medicina personalizada, de elección de fármaco y dosis adaptadas al perfil y las necesidades de cada paciente (4). Teniendo en cuenta las altas tasas de prescripción de medicamentos con relevancia farmacogenética es este, por tanto, un factor clave para mejorar la farmacoterapia,

aportando información que influye potencialmente en la dosificación, eficacia y perfil de seguridad de los medicamentos (11). La implementación de pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica se ha convertido, así, en una estrategia cada vez más reconocida para optimizar el uso seguro y eficaz de los medicamentos (12).

### 1.3. Biomarcadores farmacogenéticos

Cada día es más frecuente el uso de biomarcadores en todas las áreas de la medicina para mejorar la precisión diagnóstica, determinar el pronóstico y predecir la respuesta al tratamiento (13).

Para armonizar términos y definiciones sobre biomarcadores, la US Food and Drug Administration (FDA) y el National Institute of Health (NIH), ambos de Estados Unidos, desarrollaron el glosario de recursos “Biomarkers, EndpointS, and other Tools” (BEST), ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791)), que describe **biomarcador** como: característica definida que se mide como un indicador de procesos biológicos normales, patógenos o de respuesta a una exposición o intervención, incluidas las intervenciones terapéuticas. Según esta definición, las características moleculares, histológicas, radiográficas o fisiológicas son tipos de biomarcadores. En cambio, un biomarcador no es una evaluación de cómo se siente, funciona o sobrevive un paciente (14). El glosario BEST establece **7 categorías** de biomarcadores (Tabla 1).

*Tabla 1. Tipos de biomarcadores según el glosario de recursos “Biomarkers, EndpointS, and other Tools” (BEST), modificado a partir de ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791)) (15).*

<b>Biomarcador diagnóstico</b>	Se utiliza para detectar o confirmar la presencia de una enfermedad, afección de interés o un subtipo de la enfermedad.
<b>Biomarcador de seguimiento</b>	Se mide repetidamente para evaluar el estado de una enfermedad o condición médica o para evidenciar la exposición o efecto de un producto médico o un agente ambiental.
<b>Biomarcador pronóstico</b>	Se usa para identificar la probabilidad de un evento clínico, o la recurrencia/ progresión de la enfermedad en pacientes que actualmente la tienen.
<b>Biomarcador de susceptibilidad o riesgo</b>	Indica la posibilidad de desarrollar una enfermedad o afección médica en una persona que actualmente no la tiene.
<b>Biomarcador farmacodinámico o de respuesta</b>	Se utiliza para demostrar que se ha producido una respuesta biológica en un individuo que ha estado expuesto a un producto sanitario o un agente ambiental.
<b>Biomarcador predictivo</b>	Se utiliza para identificar a las personas que tienen más probabilidades que las personas similares sin el biomarcador de experimentar un efecto favorable o desfavorable de la exposición a un producto médico o un agente ambiental.
<b>Biomarcador de seguridad</b>	Se mide antes o después de una exposición a un producto médico o un agente ambiental para indicar la probabilidad, presencia o extensión de la toxicidad como efecto adverso.

El **desarrollo de nuevos biomarcadores** desde su descubrimiento hasta la implementación clínica es complejo, y está sujeto a varios niveles de escrutinio científico, clínico y regulatorio, con un proceso de aprobación que varía significativamente entre diferentes países (13). Este proceso consta de diferentes fases que son: descubrimiento, validación, calificación y establecimiento de su utilidad clínica o implementación.

El **descubrimiento** de biomarcadores generalmente comienza con el análisis de una gran cantidad de analitos y pruebas en una pequeña cantidad de muestras o individuos, hasta un análisis final de una cantidad menor de analitos y pruebas en muchas muestras o individuos. La fase de **validación** analítica se caracteriza por el análisis del rendimiento del biomarcador para garantizar que la prueba sea fiable, reproducible, de sensibilidad y especificidad adecuadas para el uso propuesto. El siguiente paso es la **calificación** de biomarcadores, un proceso de comprobación gradual que vincula un biomarcador con criterios de valoración biológicos y clínicos (validación clínica). Por último, el uso de biomarcadores para su **aplicación** en la clínica dependerá de su utilidad, bien en el diagnóstico, estadificación y/o pronóstico de la enfermedad, bien respecto de la necesidad de tratamiento, selección del tratamiento, seguimiento y/o ajuste de la dosis (16).

La farmacogenómica ha permitido la identificación de biomarcadores genéticos predictivos a nivel farmacocinético y farmacodinámico, útiles para optimizar la terapia farmacológica (17). Por tanto, el uso de biomarcadores desempeña un papel importante en la estratificación de los pacientes para llevar a cabo un tratamiento farmacológico más eficaz con menor riesgo de RAMs (18), por tanto es de especial relevancia la identificación de biomarcadores de actividad farmacológica (19) o **biomarcadores farmacogenéticos**.

El procesamiento eficiente de cualquier agente xenobiótico está bajo el estricto control de una serie de enzimas y proteínas codificadas por genes específicos (20), y por tanto, las variaciones genéticas, tanto en las regiones reguladoras como en las codificadoras de aquellos genes que influyen en la respuesta a los fármacos (es decir, los que se han denominado en la literatura científica "**farmacogenes**" codificadores de enzimas metabolizadoras, transportadoras o dianas de fármacos) pueden afectar a la disponibilidad y acción de estos, además de ser muy frecuentes en la población humana (4,21). Los genes implicados en la respuesta a fármacos se dividen en **5 categorías** principales (20) (Tabla 2).

*Tabla 2. Categorías principales de los genes implicados en la farmacogenómica (20).*

<b>Genes patógenos</b>	Su disfunción es responsable de la enfermedad. Suelen ser dianas fundamentales para un tratamiento eficaz y pueden utilizarse como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico.
<b>Genes mecanicistas</b>	Asociados al mecanismo de acción del fármaco. Codifican receptores celulares, enzimas sintetizadoras y catalizadoras, y mensajeros implicados en el mecanismo de acción de un fármaco en particular.
<b>Genes metabólicos</b>	Asociados al metabolismo del fármaco. Enzimas de reacción de fase I-II.
<b>Genes transportadores</b>	Asociados a transportadores de fármacos: (a) ATPasa; (b) Transportadores de casetes de unión a ATP: (ABC1) (MDR/TAP) (CFTR/MRP) (ALD) (OABP) (GCN20) (WHITE); y (c) transportadores de solutos (SLC1)
<b>Genes pleiotrópicos</b>	Involucrados en cascadas multifacéticas y reacciones metabólicas.

En consecuencia, las variantes en estos genes pueden causar diferencias en la exposición al fármaco, mayores niveles de metabolitos tóxicos, modificación del efecto sobre la diana del fármaco o toxicidad idiosincrásica del fármaco debido a la activación del sistema inmunitario (17). Cabe destacar, la gran variabilidad inter e intraindividual exhibida por las **enzimas metabolizadoras** de fármacos en lo referente a su nivel de expresión y actividad funcional. Actualmente, más de 400 genes son clínicamente relevantes en el metabolismo de fármacos, y más de 240 de ellos estarían asociados con RAMs (20). En concreto, aproximadamente el 80% del metabolismo oxidativo y el 50% de los procesos de eliminación de los fármacos en uso se atribuyen a las enzimas metabólicas de la superfamilia del citocromo P450 (CYP450), expresadas principalmente en órganos espláncnicos clave como el hígado y el intestino (8). Los CYP450 conforman, por tanto, una fuente importante de variabilidad en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos (20).

Es evidente, en definitiva, que existen potenciales **beneficios en la aplicación de biomarcadores farmacogenéticos** antes de iniciar el tratamiento para identificar a las personas predispuestas al desarrollo de RAMs. Así mismo, estos pueden tener un papel pronóstico en la probabilidad de recuperación posterior a la reacción y en el desarrollo de secuelas graves (22). Se está produciendo una traslación progresiva, aún en sus fases iniciales, del uso rutinario de marcadores genómicos como herramientas de detección preventiva, en base a la existencia de evidencias significativas de asociaciones genéticas con RAMs (22). El desarrollo e implementación definitiva del análisis de biomarcadores farmacogenéticos disponibles basados en interacciones genotipo-fenotipo será clave para predecir la respuesta al fármaco y reducir riesgo de RAMs (23).

#### 1.4. Genotipo y fenotipo farmacogenético

La actividad o función de enzimas metabolizadoras, transportadoras o receptores farmacológicos se puede predecir (**fenotipo** farmacogenético), aunque no exclusivamente, mediante análisis de una o más variantes de secuencias genéticas conocidas en los farmacogenes (24). En este sentido, el **genotipado** es la técnica de referencia para identificar mutaciones que tienen un impacto significativo en la expresión o función de las enzimas metabolizadoras, transportadores y receptores farmacológicos. Están disponibles múltiples tecnologías de genotipado para detectar polimorfismos conocidos y desconocidos (por ejemplo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), arrays o secuenciación). La selección de la metodología idónea se basará en el conocimiento previo de la mutación/polimorfismo, la sensibilidad/especificidad del ensayo, los requisitos de muestra y el coste asociado a la prueba. En cualquier caso, para la aplicación clínica rutinaria de la farmacogenómica es necesario disponer de técnicas simples, sensibles, rápidas y precisas (25).

Los responsables de codificar la información hereditaria son los **genes**, y su expresión se manifiesta a nivel de las proteínas (26). Cada una de las versiones que puede presentar un gen, es decir, las diferentes secuencias de bases nucleotídicas que lo componen se conoce como **alelo** (27). Los términos alelo, haplotipo, y variación alélica suelen utilizarse en referencia a la variabilidad genética (24), si bien un **haplotipo** puede englobar a una combinación de alelos en un solo gen, o alelos en múltiples genes (28). En consecuencia, si se producen cambios en la información genética puede resultar en una alteración del **genotipo**, mientras que cambios en

la expresión o actividad de las proteínas alterarían el **fenotipo**, que se define como la expresión y actividad o funcionalidad de la proteína codificada (26).

Son innumerables los factores que contribuyen al fenotipo real, y por ello, la respuesta a los fármacos es muy variable. El grado de éxito en la predicción de la respuesta a un fármaco dependerá en gran medida de la **base genética del fenotipo**, es decir, del genotipo y del número de variantes genéticas contribuyentes, la frecuencia alélica, la magnitud del efecto, y las interacciones entre ellas y con otros factores ambientales. Las bases genéticas de la variabilidad en la respuesta a los fármacos se pueden agrupar en tres categorías (10):

- **Variantes de codificación raras y únicas** que resultan en la aparición de reacciones raras/graves debidas a un defecto importante en el metabolismo del fármaco o en el gen de un transportador (gen FC), una respuesta inmunitaria inadecuada (incluido daño hepático grave inducido por fármacos y reacciones de hipersensibilidad), o mutaciones genéticas en genes implicados en el mecanismo de acción de un fármaco.
- **Variantes genéticas comunes** en uno o varios genes (FC o FD) que tienen gran efecto y provocan un impacto funcional en la respuesta al fármaco, como variaciones cuantitativas en la concentración de los metabolitos, la eficacia, la dosis y/o la toxicidad.
- **Múltiples variantes de efecto reducido**, que junto con factores epigenéticos y ambientales implican variaciones en la eficacia, la toxicidad y las RAMs más comunes.

En la farmacogenética, el sistema de **nomenclatura** más común para describir la variación alélica de los genes es el sistema “estrella” (\*), donde generalmente, el alelo \*1 es la secuencia de referencia predeterminada (“salvaje o silvestre” o completamente funcional), mientras que otras designaciones (por ejemplo, \*2 o \*3) definen haplotipos que llevan una o más variantes (24). En la tabla 3 se muestran los posibles estados de la función de los alelos farmacogenéticos (29).

Tabla 3. Descripción de los diferentes estados de la función alélica (29).

<b>Función alélica</b>	<b>Definición</b>
Función aumentada	Función superior a la normal.
Función normal	Totalmente funcional/ silvestre.
Función disminuida	Función inferior a la normal.
Sin función	No funcional.
Función desconocida	Función no descrita en la literatura o alelo nuevo.
Función incierta	Literatura insuficiente, contradictoria o débil.

Debido a la estructura diploide del genoma humano, cada célula presenta 2 copias de cada gen (27), por lo que, los resultados de las pruebas FGx se informan comúnmente como diplotipos (o pares de haplotipos) y el resumen de las variantes observadas en alelos/haplotipos facilita la asociación de diplotipos con el fenotipo extrapolado (24). Dependiendo del gen y la proteína en cuestión, se puede utilizar diferente terminología para expresar los resultados (30). La descripción del fenotipo extrapolado se agrupa en base a la función enzimática según el tipo de farmacogen: enzimas metabolizadoras de fármacos (Tabla 4), transportadores (Tabla 5) y genotipos de alto riesgo (Tabla 6) (29).

Tabla 4. Fenotipo farmacogenético de enzimas metabolizadoras de fármacos (29).

Fenotipo metabolizador	Definición funcional	Definición genética
<b>Metabolizador ultrarrápido</b>	Actividad enzimática superior en comparación con metabolizadores rápidos.	Dos alelos con función aumentada o más de 2 alelos con función normal
<b>Metabolizador rápido</b>	Actividad enzimática superior en comparación con metabolizadores normales e inferior a la de ultrarrápidos.	Combinación de alelos de función normal y aumentada
<b>Metabolizador normal</b>	Actividad enzimática completamente funcional	Combinación de alelos de función normal y disminuida
<b>Metabolizador intermedio</b>	Actividad enzimática inferior en comparación con metabolizadores normales y superior a los lentos.	Combinación de alelos de función normal, disminuida y/o sin función.
<b>Metabolizador lento</b>	Actividad enzimática baja o nula.	Combinación de alelos sin función y/o función disminuida

Tabla 5. Fenotipo farmacogenético de transportadores de fármacos (29).

Fenotipo transportador	Definición funcional	Definición genética
<b>Función aumentada</b>	Actividad transportadora superior al normal.	Uno o más alelos de función aumentada
<b>Función normal</b>	Actividad transportadora completamente funcional	Combinación de alelos de función normal y/o disminuida
<b>Función disminuida</b>	Actividad transportadora inferior a la normal y superior a la lenta	Combinación de alelos de función normal, disminuida y/o sin función.
<b>Función lenta</b>	Actividad transportadora baja o nula	Combinación de alelos sin función y/o función disminuida

Algunos genes pueden describirse simplemente como presentes o ausentes por el riesgo asociado (30). Un ejemplo, es el antígeno leucocitario humano (HLA) que puede describirse como "positivo" o "negativo". El HLA es una pieza importante de la función inmune y los pacientes con ciertas variantes para estos genes tienen un mayor riesgo de RAMs severas con medicamentos específicos. Para estos genes, la actividad funcional del gen es menos importante que la presencia de la variante en sí (30).

Tabla 6. Fenotipo farmacogenético de genotipos de alto riesgo (29).

Fenotipo para genotipos de alto riesgo	Definición funcional	Definición genética
<b>Positivo</b>	Detección del alelo de alto riesgo	Homocigotos o heterocigotos para el alelo de alto riesgo
<b>Negativo</b>	Alelo de alto riesgo no detectado	Ausencia del alelo de alto riesgo

## 1.5. Fuentes de información sobre farmacogenética

Actualmente se encuentran disponibles múltiples recursos útiles para la búsqueda de información farmacogenética. Entre los más relevantes, cabe destacar, The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) una base de referencia en contenido farmacogenómico, la FDA y su iniciativa en FGx mediante la identificación de biomarcadores con recomendaciones para el manejo terapéutico, y las guías clínicas que recopilan información sobre las variantes FGx y pautas clínicas como las elaboradas por el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) y el Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandés (DPWG).

### 1.5.1. The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)

**PharmGKB** es una base de conocimiento sobre farmacogenómica (<https://www.pharmgkb.org>) que se ha convertido en una herramienta de gran utilidad tanto para guiar la investigación en FGx como para facilitar su implementación en la práctica clínica. PharmGKB se creó en el año 2000 como parte de la Red de Investigación Farmacogenética (PGRN) financiada por el NIH. Actualmente, recopila, selecciona y difunde conocimientos sobre el impacto de la variación genética humana en la respuesta a los medicamentos mediante una revisión de la literatura por pares, abarcando información clínica, incluyendo relaciones entre genotipo y fenotipo, asociaciones gen-fármaco, guías clínicas y fichas técnicas de medicamentos (31,32).

#### ▪ Anotaciones de variantes

Entre los recursos disponibles en PharmGKB se pueden encontrar las **anotaciones de variantes**, resúmenes que informan del hallazgo en cada estudio único sobre la asociación entre una variante genética y un fenotipo y su implicación en la respuesta al fármaco. El personal científico de PharmGKB evalúan cada artículo, extrayendo la información clave, como el tamaño de la cohorte, el diseño del estudio y la información estadística. Esta, se utiliza para asignar una puntuación a cada anotación de variante mediante un proceso de cinco pasos que conforman la siguiente fórmula (32–34):

Puntuación anotación de variante = (Paso 1 + Paso 2 + Paso 3 + Paso 4) \* (Paso 5A\*Paso 5B).

- Paso 1: categoría de fenotipo según su implicación en la eficacia toxicidad, dosis, farmacocinética, farmacodinamia u otro.
- Paso 2: P valor de asociación.
- Paso 3: tamaño de la cohorte.
- Paso 4: tamaño del efecto.
- Paso 5A: tipo de estudio.
- Paso 5B: asociación y relevancia.

La puntuación resultante no pretende realizar un juicio sobre la calidad del estudio, ya que se trata de una métrica utilizada para comparar anotaciones de variantes entre sí. Por otra parte, es importante mencionar que los revisores científicos de PharmGKB revisan y anotan de forma rutinaria artículos de varias revistas seleccionadas, pero no pueden revisar manualmente PubMed al completo, por lo que es posible que haya más literatura que apoye o contradiga una asociación farmacogenética que no haya sido revisada por PharmGKB (32–34).

## ▪ Anotaciones clínicas

Debido a que muchas asociaciones variante-fármaco se replican en múltiples estudios y, en algunos casos, pueden informar resultados contradictorios, PharmGKB crea las **anotaciones clínicas**. Estas anotaciones clínicas resumen el conjunto de anotaciones de variantes para cada asociación gen-fármaco, teniendo en cuenta tanto las coincidentes como las contradictorias. A las anotaciones clínicas también se les asigna una puntuación que consiste en la suma o resta de las puntuaciones obtenidas para las anotaciones de variantes disponibles según sean coincidentes o contradictorias, respectivamente. Además, se suman puntos por cada guía clínica del consorcio de implementación en farmacogenética clínica (CPIC) y del grupo de trabajo holandés en farmacogenética (DPWG) para esa asociación variante-fármaco, así como por cada anotación para la asociación en la ficha técnica de la FDA del medicamento. La puntuación final determina un "nivel de evidencia" para cada anotación clínica que indica el respaldo científico en base a la bibliografía disponible para la asociación variante-fármaco (Tabla 7) (32)(34)(35).

Tabla 7. Niveles de evidencia establecidos por PharmGKB para la clasificación de las anotaciones clínicas.  
\*VIP: Very Important Pharmacogenes (32,35).

Nivel de evidencia	Descripción
<b>1A</b>	Alto ( $\geq 80$ ) Guía clínica y/o anotación ficha técnica FDA + al menos 1 anotación de variante.
<b>1B</b>	Alto (25 - 79.9375) No guía clínica y/o anotación ficha técnica FDA + al menos 2 anotaciones de variante.
<b>2A</b>	Moderado (8 - 24.9375+ VIP de nivel 1) VIP de nivel 1 de PharmGKB + al menos 2 anotaciones de variante.
<b>2B</b>	Moderado (8 - 24.9375) No VIP de nivel 1 de PharmGKB + al menos 2 anotaciones de variante.
<b>3</b>	Bajo (0 - 7,9375) 1 anotación de variante o varias que no lograron replicar la asociación o evidencia preliminar (p. ej., un informe de caso, un estudio no significativo o evidencia de un ensayo funcional, molecular o in vitro)
<b>4</b>	Nulo ( $< 0$ ) La asociación no es compatible y la evidencia no la respalda.

## ▪ Anotaciones en la ficha técnica de los medicamentos y nivel de recomendación FGx

PharmGKB también establece un sistema de **nivel de recomendación FGx** para categorizar la información farmacogenética contenida en la ficha técnica del medicamento. Se establecen cuatro categorías: test requerido, test recomendado, nivel "actionable" (útil) y nivel informativo. Este nivel asignado responde a la interpretación de PharmGKB del nivel de acción implícito en el texto de cada ficha técnica autorizada por las diferentes agencias regulatorias que aportan su información a PharmGKB (32,36). Estas categorías pueden ser de gran utilidad para los profesionales sanitarios ya que les orienta acerca de la relevancia clínica de la información FGx proporcionada en la ficha técnica de la Agencia Reguladora del Medicamento correspondiente.

En la actualidad, PharmGKB anota en su repositorio las fichas técnicas de los medicamentos que contienen información FGx aprobada por la FDA de Estados Unidos, la EMA, la Agencia Suiza de

Productos Terapéuticos (Swissmedic), la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón (PMDA) y Health Canada (Santé Canada) (HCSC).

Respecto a la ficha técnica de los medicamentos aprobados por la FDA, la información registrada en PharmGKB se recopila de la *Tabla de biomarcadores farmacogenómicos en las fichas técnicas de los medicamentos* (37) y se actualiza a medida que la FDA realiza cambios. Por otra parte, los resúmenes de las características del producto (SmPC) aprobados por la EMA que contienen información FGx se identificaron a partir de un artículo de revisión y se actualizan mediante búsqueda manual tomando como referencia los medicamentos que contienen información FGx en la FDA. El mismo procedimiento se realiza con las fichas técnicas aprobadas por HCSC, que provienen de la base de datos de productos farmacológicos de Health Canada y se actualizan mediante la búsqueda de medicamentos para los cuales existe información FGx en la FDA. Por su parte, las fichas técnicas de los medicamentos de Swissmedic se obtienen a través de una colaboración en 2019 con el grupo de investigación de Atención Farmacéutica (PCRG), que proporcionó una traducción de la información farmacogenética contenida, si bien estas fichas técnicas no han sido revisadas posteriormente. Del mismo modo, las fichas técnicas de los medicamentos aprobados en Japón se tradujeron en 2016 mediante una colaboración con la Sociedad Japonesa de Farmacogenómica y Silicon Valley Tech KK. Partieron de los medicamentos que contenían información FGx en la ficha técnica de la FDA, EMA o HCSC en ese momento, y examinaron en busca de información FGx la ficha técnica de PMDA. Del mismo modo, las fichas técnicas no han sido revisadas posteriormente (32,36,38).

Una revisión reciente realizada en seis agencias reguladoras de la información farmacogenómica contenida en la ficha técnica de los medicamentos o su equivalente SmPC, sugirió que la alineación respecto a la información regulatoria entre países no siempre está presente, incluso para asociaciones farmacogenómicas bien establecidas con un impacto perjudicial considerable para la calidad de vida en caso de aparición de RAM. Por tanto, establecer un estándar internacional de las comunicaciones regulatorias sobre farmacogenómica en las fichas técnicas de los medicamentos es fundamental para garantizar la seguridad y el manejo clínico de los pacientes con riesgo de RAM (39).

### **1.5.2. U.S. Food and Drug Administration (FDA)**

La FDA es una de las principales autoridades regulatorias internacionales que ha sido pionera y proactiva en la implementación de procesos y políticas regulatorias para avanzar en la investigación e implementación de la medicina personalizada. En esta agencia, se revisa específicamente la información farmacogenómica contenida en la ficha técnica para diseñar y garantizar el uso eficaz de las estrategias farmacogenómicas en el desarrollo de fármacos, y su incorporación adecuada en la ficha técnica de los medicamentos que son aprobados (40).

La FDA proporciona dos tablas con información farmacogenética revisada: la *Tabla de Biomarcadores Farmacogenómicos en la ficha técnica de los Medicamentos* (37) y la *Tabla de Asociaciones Farmacogenéticas* (41). La recopilación y categorización de la información farmacogenética de estos dos recursos concluye que hay más de 300 interacciones entre medicamentos y genes validadas y revisadas por la FDA, y la mayoría de ellas están asociadas con la eficacia o la seguridad de los fármacos. Debido a su gran relevancia, el personal clínico debe tomar conciencia de que una gran cantidad de información farmacogenética clínicamente relevante está actualmente disponible en la ficha técnica de los medicamentos, así como, en la *Tabla de Asociaciones* (41).

- **Tabla de biomarcadores farmacogenómicos en fichas técnicas de medicamentos aprobados por FDA.**

Desde 2009, la FDA publica en su web la *Tabla de biomarcadores farmacogenómicos en las fichas técnicas de los medicamentos*. Esta enumera los medicamentos aprobados por la FDA, sus biomarcadores asociados, las áreas terapéuticas y secciones relevantes de las fichas técnicas en las que se incluye la información de los biomarcadores que puede estar relacionada con la variabilidad en la respuesta clínica a un fármaco, el riesgo de reacciones adversas, la dosificación específica del genotipo, aquella que puede ser útil para dilucidar los mecanismos de acción del fármaco o describir polimorfismos en genes diana o implicados en la farmacocinética (42).

En esta tabla de biomarcadores se incluyen, entre otros, variantes de genes somáticos o de línea germinal (polimorfismos, mutaciones), deficiencias funcionales de origen genético, diferencias en la expresión genética, anomalías cromosómicas y biomarcadores de proteínas que se utilizan para seleccionar tratamientos. Por el contrario, no se incluyen biomarcadores genéticos no humanos, biomarcadores que se utilizan únicamente con fines de diagnóstico (a menos que estén relacionados con la actividad de un fármaco o se utilicen para identificar una enfermedad específica o subconjunto en el que la información de prescripción difiere), y biomarcadores que están relacionados con un fármaco distinto del fármaco de referencia (37).

Por tanto, los profesionales sanitarios tienen a su disposición de una manera simplificada la información sobre biomarcadores farmacogenéticos contenida en las fichas técnicas de los medicamentos (41).

- **Tabla de asociaciones farmacogenéticas de FDA**

El uso de pruebas farmacogenéticas puede mejorar el manejo del paciente adaptando la terapéutica farmacológica, siendo útil en la selección, dosificación de los medicamentos, predicción de riesgo de interacciones, de RAMs o de fallo terapéutico. Estas asociaciones son posibles siempre que haya suficiente evidencia científica que demuestre una relación entre las diversas variantes genéticas y los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de un fármaco. Sin embargo, para muchos medicamentos no existe suficiente evidencia científica que respalde el uso de los resultados de las pruebas farmacogenéticas para tomar decisiones de prescripción. Por tanto, las decisiones basadas en información inexacta pueden resultar perjudiciales para el paciente ya que es posible que no reciban el medicamento idóneo o la dosis adecuada. Debido a la preocupación de la FDA por el uso seguro de los medicamentos basándose en pruebas farmacogenéticas que no están respaldadas por evidencia sólida, en 2020, publicó un nuevo recurso que se trata de la *Tabla de Asociaciones Farmacogenéticas* (43).

Esta tabla incluye asociaciones que aparecen en la ficha técnica de los medicamentos aprobados por la FDA entre genes y dichos medicamentos. Estas asociaciones han sido evaluadas y se cree que hay suficiente evidencia científica para sugerir qué subgrupos con variantes genéticas o fenotipos inferidos a partir de variantes genéticas pueden tener alterado el metabolismo del fármaco o presentar efectos terapéuticos diferenciales como riesgos de eventos adversos. Se limita a incluir asociaciones farmacogenéticas que están relacionadas con variantes de genes de enzimas metabolizadoras o de transporte de fármacos y variantes de genes que se han relacionado con una predisposición a ciertos eventos adversos. Si la evidencia científica revisada por la FDA no proporciona información relacionada con la eficacia o toxicidad, se considera insuficiente para respaldar tales asociaciones. En consecuencia, pueden existir otras

asociaciones farmacogenéticas que no se registran en la tabla, que se actualiza periódicamente a medida que varía el nivel de evidencia de estas asociaciones (41,43).

En definitiva, las pruebas genéticas son esenciales para el uso seguro y eficaz de numerosos medicamentos por lo que, con este recurso, la FDA pretende ayudar a garantizar que se basen en evidencia sólida para proteger al paciente y así evitar un manejo inadecuado de los medicamentos, mediante avances en el desarrollo de pruebas farmacogenéticas validadas analítica y clínicamente (41,43).

### 1.5.3. Guías clínicas

Una barrera importante para la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica es la aplicación de los resultados de una prueba genética en la práctica clínica (12). La falta de pautas claras, revisadas por pares que extrapolen los resultados de las pruebas de laboratorio en decisiones de prescripción viables para medicamentos específicos (44) se ha ido abordando a lo largo de los años mediante la puesta en marcha de varios comités, consorcios o grupos de trabajo cuyo objetivo ha sido desarrollar guías de farmacogenética. Entre los más relevantes se encuentran CPIC, DPWG, la red canadiense de farmacogenómica para la seguridad de los medicamentos (CPNDS) y la red nacional francesa de farmacogenética (RNPGx). Estos comités desarrollan directrices farmacogenéticas sobre medicamentos de diferentes clases, independientemente de su indicación, enfermedad o especialidad médica. Han establecido metodologías, publicado directrices y recomendaciones contribuyendo al uso eficaz y seguro de los medicamentos. Aunque los diferentes comités presentan similitudes metodológicas, sus directrices tienen perfiles y fortalezas únicos por lo que tendrá un valor añadido considerarlas en su totalidad (45).

En 2005, **DPWG** fue uno de los primeros grupos de trabajo sobre FGx en iniciar su proyecto. Fue fundado por la Real Asociación Holandesa de Farmacéuticos (KNMP) y desde el principio todas las recomendaciones farmacoterapéuticas se incluyeron en los sistemas electrónicos de salud de los Países Bajos generando una alerta en caso de que se prescriba o dispense un medicamento a un paciente con un genotipo que requiera una acción. Esto ha facilitado que los profesionales sanitarios se familiaricen con la farmacogenética. DPWG publica sus recomendaciones en su web ([www.knmp.nl](http://www.knmp.nl)) y recientemente en colaboración con *European Journal of Human Genetics* (45). Además, PharmGKB se asoció con la Real Asociación Holandesa de Farmacéuticos para incluir en su repositorio web las directrices FGx publicadas por DPWG (32).

Más tarde, en 2009, se crea **CPIC** como un proyecto conjunto entre PharmGKB y la PGRN con el objetivo de proporcionar pautas de prescripción de medicamentos en función del genotipo basadas en extensas revisiones de la literatura y recomendaciones de expertos (32). Más de 400 miembros de PGRN, personal de PharmGKB y expertos en farmacogenómica participan en el proceso de revisión de las directrices de CPIC. Estas pautas proporcionan información detallada y basada en evidencia sobre la definición de alelos, funcionalidad, frecuencias y extrapolaciones de fenotipos a partir de datos de genotipos. Sus directrices están disponibles públicamente a través de los sitios web de PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>) y CPIC (<https://cpicpgx.org/>) así como en *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (45).

DPWG y CPIC son los consorcios que brindan recomendaciones terapéuticas de mayor reconocimiento. Una comparación reciente entre las directrices publicadas por ambos ha mostrado que generalmente son similares en términos de clasificación de alelos, extrapolaciones de genotipo a fenotipo inferido y recomendaciones terapéuticas para la mayoría de los pares de genes y medicamentos. Sin embargo, existen algunas diferencias que deberían armonizarse, especialmente en el caso de diferentes clasificaciones de alelos y extrapolaciones de genotipo a fenotipo (46). Por su parte, CPIC promueve varios proyectos para armonizar y alcanzar un consenso en el campo de la farmacogenética (45).

## 1.6. Regulación de la información farmacogenética en ficha técnica en Europa y España.

Las agencias del medicamento son los organismos designados para llevar a cabo actividades regulatorias respecto a los medicamentos, incluyendo la tramitación de las autorizaciones de comercialización, el seguimiento de los efectos secundarios, las inspecciones, las pruebas de calidad y la monitorización del uso de los medicamentos (47).

En **Europa**, la **directiva 2004/27/CE** del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 estableció un código comunitario sobre medicamentos de uso humano (48), mientras que a nivel nacional, el **Real Decreto 1345/2007**, de 11 de octubre, regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente en España. Ningún medicamento fabricado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la autorización de comercialización previa otorgada por una agencia reguladora nacional, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en España, o por la Comisión Europea en el marco de la Unión Europea (UE) (49). La Comisión europea es el órgano responsable de elaborar y proponer legislación, aplicar decisiones ejecutivas y dirigir la administración comunitaria y, en consecuencia, de la autorización de todos los medicamentos a través del procedimiento centralizado. En este sentido, la EMA es un organismo científico con la capacidad necesaria para evaluar los beneficios y los riesgos de los medicamentos. Sin embargo, no tiene potestad para autorizar la comercialización, ya que su función es hacer una recomendación científica a la Comisión Europea, que toma una decisión final jurídicamente vinculante sobre si el medicamento puede comercializarse en la UE (50).

El **solicitante o titular** de la autorización es el responsable de presentar todos los datos disponibles sobre el medicamento (por ejemplo, de estudios existentes en la bibliografía médica) así como de proporcionar la información que se facilitará a los pacientes y a los profesionales sanitarios (es decir, la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto) para ser evaluado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA o por la agencia reguladora nacional. La mayor parte de los datos recopilados sobre un medicamento durante su desarrollo proceden de estudios financiados por la propia compañía que desarrolla dicho medicamento (50).

La **ficha técnica** o resumen de las características del producto (**SmPC**) es el documento autorizado por la agencia reguladora nacional o por la comisión europea, donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y se recoge la información científica esencial para los profesionales sanitarios (49). Es una herramienta legal utilizada por los

reguladores de medicamentos para proporcionar información sobre los fármacos a los profesionales de la salud y con gran alcance en la promoción de la seguridad, por tanto, con impacto en la práctica clínica (39).

Muchos estudios han enfatizado la importancia de información FGx relevante en las fuentes de información de medicamentos para la toma de decisiones clínicas (51). Se ha producido un progreso considerable en las directrices regulatorias respecto a la presencia de biomarcadores genéticos para evaluar nuevos medicamentos y en el uso de la farmacogenómica para mejorar el control de la seguridad de los medicamentos. Sin embargo, el avance ha sido considerablemente menor en la inclusión de información farmacogenómica en la ficha técnica de los medicamentos (39). Concretamente la Directiva 2004/27/CE (48) y el Real Decreto 1345/2007 (49) no contemplan indicaciones específicas para el tratamiento de la información FGx en el contenido de la ficha técnica o SmPC. Sin embargo, en 2009, la comisión europea desarrolló una **guía sobre el resumen de las características del producto**, en la que ya se indica que en la sección 5.1 propiedades farmacodinámicas se puede mencionar cualquier información farmacogenética relevante procedente de estudios clínicos, incluyendo cualquier dato que muestre una diferencia en beneficio o riesgo dependiendo de un genotipo o fenotipo particular (52). Posteriormente, en 2012, la EMA desarrolló una **guía sobre el uso de metodologías farmacogenéticas en la evaluación farmacocinética de medicamentos** donde se indica que el texto de la ficha técnica que hace referencia a las pruebas de genotipo puede tener fines informativos, de recomendación u obligatoriedad. Esto dependerá de la solidez de los datos disponibles y de las consecuencias de eficacia y seguridad esperadas. Además, recomienda cómo presentar los datos farmacogenéticos en la ficha técnica, indicando que se deben hacer esfuerzos para proporcionar información y recomendaciones claras de dosificación a los responsables de la prescripción en la Sección 4.2. En la sección 5.2 se debe incluir información detallada sobre el efecto de los diferentes genotipos respecto a la exposición al principio activo y, si procede, el efecto sobre la farmacodinamia en la sección 5.1 del SmPC. Si no se puede recomendar una dosis adecuada con los datos disponibles, esto debe reflejarse en el SmPC, como advertencias, contraindicaciones, etc. Además, las frecuencias de los alelos de interés en poblaciones étnicas deben presentarse en la sección 5.2, y si el genotipado es recomendable u opcional, también debe mencionarse en el SmPC (53). A pesar de que aún no hay publicada información sobre implementación de FGx aprobada a nivel nacional, se prevé que las agencias reguladoras nacionales dentro de la UE, como la AEMPS, ejecuten las directrices de la EMA (54).

Idealmente, la regulación para medicamentos no debería diferir **entre países**, ya que las autoridades reguladoras evalúan y se basan en los mismos datos científicos disponibles (55). Sin embargo, a pesar de los esfuerzos internacionales para obtener una armonización regulatoria, en todo el mundo se producen diferencias con respecto a la implementación de la información farmacogenómica en el etiquetado oficial de los medicamentos (56). Establecer un estándar internacional que aborde las pruebas farmacogenómicas y otros aspectos cruciales de la información farmacogenómica regulatoria en la ficha técnica de los medicamentos es vital para garantizar comunicaciones efectivas, en torno a la seguridad y el manejo clínico de los pacientes con riesgo de RAMs o fallo terapéutico (39).

Los principales organismos reguladores, como la FDA o la EMA, tanto nacionales como internacionales, deben fomentar o exigir la presencia de información y recomendaciones sobre biomarcadores farmacogenéticos en ficha técnica (57,58), incluso aunque formular recomendaciones sólidas de genotipado, implique una carga adicional para las agencias reguladoras debido a la gran cantidad de información actual. Además, requiere experiencia en

diferentes campos para realizar revisiones integrales de validez analítica, validez y utilidad clínica, rentabilidad y poblaciones en riesgo que puede ser difícil de asumir para agencias con capacidad limitada (39).

### 1.6.1. Estudios regulatorios sobre farmacogenética en ficha técnica

El estado de la implementación de la farmacogenética en el etiquetado de los medicamentos, junto con las recomendaciones clínicas asociadas y las diferencias entre países ha sido objeto de estudio durante los últimos años en la UE. Se han realizado varios análisis exploratorios sobre la presencia esta información FGx en la ficha técnica de los medicamentos aprobados en diferentes países.

En primer lugar, un estudio general realizado en **2015** por la **EMA**, donde se revisaron 517 medicamentos aprobados en la UE desde el establecimiento de la EMA en 1995, determinó que casi el 15% de los fármacos contenían información farmacogenómica en su ficha técnica, predominantemente en las secciones 4.1, de indicaciones terapéuticas (3.5%), 4.2, de posología y método de administración (4.4%), y 4.3, de contraindicaciones (6.4%). Además, se observó una tendencia creciente de inclusión de biomarcadores en ficha técnica cuanto más reciente es el año de autorización (59).

Posteriormente, en **2019**, un estudio realizado en **Hungría** partió de los fármacos incluidos en la Tabla de biomarcadores de la FDA y analizaron los 195 medicamentos incluidos en dicha tabla disponibles en el país. De ellos, 145 (75%) tenían información FGx incluida en el SmPC húngaro, 20 (10%) contenían información de FGx parcialmente presente y en 30 (15%) principios activos la información FGx estaba completamente ausente en el SmPC. Las áreas terapéuticas de los fármacos con información FGx fueron oncología (37%), seguida de enfermedades infecciosas (12%), psiquiatría (9%) y neurología (8%). Los biomarcadores más frecuentes se trataron de enzimas metabolizadoras de fármacos (n = 102, 46%), dianas farmacológicas (n = 90, 41%) y otras características (n = 30, 13%), siendo los más comunes en los SmPC húngaros el CYP2D6 (n = 40, 18%), el CYP2C19 (n = 18, 8%), los receptores de la hormona estrógeno y progesterona (ESR, PGR, n = 15, 6%), el ERBB2 (n = 12, 5%) y el G6PD (n = 10, 4%). Además, realizaron un análisis del nivel de recomendación contenido en el SmPC obteniendo que 72 (25%) fueron test requerido, 4 (1%), test recomendado, 95 (34%) de “actionable” (útil), y 51 (18%) de nivel informativo, mientras que 62 (22%) no contenían biomarcador. El número de anotaciones fue mayor que el de PAs analizados esto pudo deberse a que algunos tenían más de un biomarcador asociado (60).

En **2020**, se realizó otro estudio en **Suiza** aplicando el procesamiento del lenguaje natural (PNL) para la selección en ficha técnica de la información FGx contenida. Se identificaron 167 PAs con biomarcador, de un total de 606 PAs. Las áreas terapéuticas a las que pertenecían estos fármacos fueron, principalmente, el sistema nervioso (n = 793), seguido por el sistema cardiovascular (n = 408), y sangre y órganos hematopoyéticos (n = 352). El grupo V “Varios” contuvo el menor número de términos con información FGx relevante (n = 3). Esta información FGx apareció con mayor frecuencia en la sección farmacocinética (n = 1110), seguida de la de precauciones (n = 839). Los biomarcadores más frecuentes fueron las enzimas metabolizadoras de fármacos con un 60.43%, como CYP2D6 (n = 679), seguida de CYP2C19 (n = 499). También apareció con gran frecuencia el transportador de fármacos SLCO1B1 (*OATP1B1*) (n = 254), la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (n = 277) y el alelo *HLA-A\*3101* (n = 284).

Respecto al nivel FGx, un 55% de las asociaciones entre fármaco y biomarcador se clasificaron como nivel “actionable” (útil) (n = 92), un 16% como nivel informativo (n = 26), mientras solo 5% se clasificaron como test requerido (n=9), y un 2% como test recomendado (n=4). Un 11% de las fichas técnicas (n=19) no pudieron clasificarse (5).

En el mismo año, se realizó un estudio en otro país europeo, **Croacia**, de 69 principios activos con nivel FGx del listado de PharmGKB de los cuales revisaron 30 PA aprobados por procedimiento nacional, donde observaron que 28 PAs contenían biomarcador en el SmPC y 2 de ellos no. Las secciones del SmPC con información FGx fueron: 4.5 Interacciones con otros medicamentos (n=24), 5.2. Propiedades farmacocinéticas (n=22), y 4.4 Advertencias y precauciones (n=13). El área terapéutica de los fármacos revisados con nivel FGx fue el sistema nervioso (n=17), seguido por el tracto alimentario y metabolismo (n=4), sistema cardiovascular (n=3), antineoplásicos e inmunomoduladores (n=3) y sangre y otros órganos hematopoyéticos (n=1). Los biomarcadores asociados fueron CYP2D6 (n=16), CYP2C19 (n=8), HLA-B (n=2), CYP2C9 (n=1), DPYD (n=1), HLA-A (n=1), TPMT (n=1), y VKORC1 (n=1). Por último, respecto al nivel FGx, 14 asociaciones fármaco-biomarcador fueron de nivel informativo, 11 de nivel “actionable” (útil), y 3 test recomendado, mientras que 2 no pudieron clasificarse ya que no contenían biomarcador en SmPC (54).

A pesar de que la regulación para medicamentos no debería diferir entre países, la falta de pautas regulatorias internacionales puede resultar en diferencias respecto a la implementación FGx en el etiquetado de los medicamentos. En los últimos años también se han llevado a cabo varios estudios regulatorios en **países que no pertenecen a la UE** como Estados Unidos, Japón y Turquía, donde continuando con la misma línea de investigación, se analiza la presencia de información farmacogenética en la ficha técnica de medicamentos aprobados en los respectivos países y recomendaciones clínicas asociadas.

En primer lugar, un estudio realizado en **2020** analiza la información FGx en la ficha técnica de los fármacos aprobados por la **FDA** en Estados Unidos. Analizaron 362 asociaciones fármaco-gen que englobaron 261 medicamentos y 75 biomarcadores. El área terapéutica con mayor número de asociaciones FGx fueron: oncología (n=140), enfermedades infecciosas (n=35), psiquiatría (n=35), neurología (n=24), cardiología (n=17), y tracto alimentario y metabolismo (n=16) y los biomarcadores más frecuentes fueron: CYP2D6 (n=66), G6PD (n=39), CYP2C19 (n=22), y CYP2C9 (n=10) (61).

Por otra parte, otro estudio examinó la tendencia de inclusión de información FGx en los nuevos medicamentos aprobados por la **FDA** de **2000 a 2020**. Este determinó una tendencia creciente durante las últimas dos décadas. El 25,6 % de nuevos medicamentos aprobados contenían información de biomarcadores FGx en su ficha técnica inicial. Respecto al área terapéutica, oncología fue la más común, comprendiendo el 49,4 % (n = 88) de todos los nuevos medicamentos aprobados con FGx en su ficha técnica, seguida por otras áreas como neurología (n = 16; 9,0 %), enfermedades infecciosas (n = 14; 7,9 %), psiquiatría (n = 10; 5,6 %), enfermedades metabólicas congénitas (n = 9; 5,1 %), cardiología (n = 8; 4,5%), hematología (n = 7; 3,9%) y neumología (n = 7; 3,9%). Además, analizaron el nivel FGx de las 250 asociaciones de fármaco-biomarcador de los nuevos medicamentos aprobados, de los cuales el 37,6 % (n = 94) requerían pruebas genéticas, el 24,0% (n = 60) fueron de nivel “actionable” (útil), y el 38,4 % (n = 96) fueron de nivel informativo. Ninguno recomendaba pruebas genéticas (23).

En **Japón** se han realizado dos estudios. En **2012** se revisaron las fichas técnicas japonesas de los fármacos registrados en la tabla de biomarcadores de la FDA, observándose que 54

medicamentos aprobados en Japón contenían biomarcador FGx. El área terapéutica más frecuente de estos fármacos fue oncología con un 37% (n=20), psiquiatría con un 11% (n=6), cardiovascular con un 9% (n=5), dermatología y dental con un 7% (n=4), antivirales y analgésicos con un 6% (n=3). Los biomarcadores se componían principalmente por enzimas metabólicas con un 56% (n=30), dianas farmacológicas con un 33% (n=18) y otros con un 11% (n=6). Respecto a los biomarcadores más frecuentes se trataron de dianas farmacológicas de antineoplásicos (n=17), CYP2D6 (n=14), y CYP2C19 (n=6). Además, se observó una tendencia creciente respecto a la inclusión de biomarcadores según año de comercialización en Japón: antes de 1993 un 33% (n=18), 1994-2003 un 20% (n=11) y después de 2004 un 46% (n=25) (56). Por otra parte, en **2018** se realizó un nuevo estudio en el que se revisó el nivel FGx de las fichas técnicas aprobadas, partiendo de los 243 principios activos con nivel FGx registrado por alguna agencia reguladora en PharmGKB. Se obtuvo que solo un 21% (n=52) tenían un nivel FGx para las etiquetas japonesas, de las cuales 14 fueron test requerido, 1 test recomendado, 31 nivel “actionable” (útil), y 6 nivel informativo (62).

Por último, en un estudio reciente realizado en **Turquía** en **2022** se determinó que del listado de PAs con anotación FGx en ficha técnica en alguna agencia reguladora registrada en PharmGKB, un 63,52% (n=242) estaban aprobados y disponibles en Turquía. De estos, un 54,33% (n=207) contenían la misma información o similar a la de las fichas técnicas aprobadas por el resto de los organismos. Este estudio se centró en la presencia del CYP450 en la ficha técnica que aparecía en el 38,43% de los medicamentos aprobados por la agencia turca de medicamentos y dispositivos médicos (TMMDA). Además, se comparó el nivel FGx de los medicamentos aprobados por más de una agencia, que fue discrepante en el 32,98% (63).

## 1.7. Implementación de la farmacogenética

A pesar de la información contenida en fichas técnicas y la publicación de directrices que proporcionan sugerencias claras para la prescripción de medicamentos, por parte de consorcios científicos para la implementación clínica de FGx como CPIC y DPWG, la mayoría de los pacientes siguen siendo tratados según la práctica clínica habitual, sin conocer si son portadores de variantes genéticas de potencial riesgo (64). Además, las pruebas farmacogenéticas en la clínica son principalmente reactivas y se centran en analizar una sola interacción entre fármaco y gen. Para la implementación clínica rutinaria, es necesario desarrollar directrices que formulen recomendaciones en el contexto de la politerapia farmacológica habitual y la influencia de varios genes. Posteriormente se hace necesaria la evaluación de la implementación de la farmacogenética en el mundo real (65).

Aunque el uso de **pruebas genéticas** aumenta sustancialmente desde 2012, son relativamente **poco comunes** en los sistemas públicos de salud, incluso en el contexto de los pacientes que toman medicamentos con información FGx en su ficha técnica que podrían beneficiarse por el uso de dichas pruebas (66). En entornos no oncológicos, la mayoría de las pruebas FGx no son un estándar de atención, sin embargo, sí se observa una práctica emergente para mejorar las interacciones entre medicamentos y genes basadas en evidencia. (67)

Las RAMs son un importante problema de salud en todo el mundo en pacientes sometidos a tratamientos agudos o crónicos (68). Se clasifican como una de las 10 principales causas de muerte y enfermedad en los países desarrollados (8) y representan alrededor del 6,5% de los ingresos hospitalarios en adultos y aumentan a más del 15% cuando se trata de personas con

multimorbilidad (4). En Estados Unidos la carga de RAMs asciende a más de dos millones de pacientes hospitalizados y es la cuarta causa de muerte (39). Las RAMs también aumentan los costes sanitarios y la retirada de fármacos del mercado (8). Alrededor del 30% de las reacciones adversas durante el ingreso hospitalario son causadas por fármacos con una anotación FGx, lo que sugiere que podrían haber sido prevenidas por pruebas farmacogenéticas (69). La implementación de pruebas genéticas para **evitar las reacciones adversas a medicamentos (RAMs)** tiene el potencial de mejorar los resultados de salud y proporcionar ahorro económico a los sistemas de atención médica (66). Un estudio clínico reciente prospectivo a gran escala concluye que el tratamiento guiado por el genotipo redujo significativamente la incidencia de RAMs clínicamente relevantes y fue factible en diversas organizaciones y entornos del sistema de atención sanitaria europeo (21).

Ha habido **avances** en la implementación de la FGx, y en los últimos años se han iniciado varios estudios y programas de implementación, pero persisten **barreras** importantes como lo son la concienciación y educación sobre FGx de los profesionales, el desarrollo de herramientas para implementar FGx que mejoren el flujo de trabajo, que los sistemas sanitarios asuman el reembolso de las pruebas FGx, la dificultad de cuantificar los beneficios para los pacientes y la relación coste/beneficio, así como, la necesidad de más investigaciones en FGx para profundizar en la comprensión de las asociaciones genotipo-fenotipo en la respuesta a los fármacos (70).

Una limitación importante para la implementación de pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica es la interpretación del resultado en decisiones de tratamiento (44). Discrepancias en la **extrapolación del genotipo al fenotipo** entre laboratorios y guías puede causar asignaciones discordantes del fenotipo y conducir a recomendaciones terapéuticas inconsistentes y confusión (71). Por ello, el consorcio científico CPIC publica pautas sobre cómo extrapolar los diplotipos específicos para cada gen a fenotipos clínicos y recomendaciones de dosificación (44), con el propósito de estandarizar los sistemas de los diferentes consorcios en la conversión del genotipo al fenotipo (71). Por otra parte, no existe una estandarización para el informe de los resultados que puede facilitarse en diferentes formatos (únicamente con la información genética, la recomendación terapéutica final, o sistemas de iconografía o colores asociados al riesgo). Se debe tener precaución y comprender las implicaciones de cada categorización ya que no es conveniente simplificar en exceso los resultados FGx o ignorar consideraciones clínicas adicionales (30).

Sin embargo, el debate ya no se centra tanto en la evidencia científica de la validez clínica, que ha sido ampliamente reconocida (64). Ya en 2016, un estudio piloto demostró que proporcionar pruebas FGx no solo era factible, sino que proporcionaba resultados clínicamente viables (es decir, que generan potencial de cambio en la gestión actual de medicamentos) en el 30% de los pacientes (67).

Existen recomendaciones basadas en evidencia para múltiples asociaciones de genes y medicamentos que respaldan la toma de decisiones clínicas (45). Sin embargo, la **información farmacogenómica es insuficiente en la ficha técnica** de los medicamentos. Uno de los puntos importantes para implementar la FGx es que se refleje la información farmacogenómica disponible en las fichas técnicas de los medicamentos, ya que son la referencia de prescripción (6). A medida que se agregue nueva información a la ficha técnica de los medicamentos y que las pruebas estén disponibles, será fundamental guiar la evolución de estas hasta un estándar de atención clínica, donde las pruebas se realicen de forma rutinaria (67).

En **España**, el 23 de junio de 2023 el Ministerio de Sanidad aprobó la cartera de servicios genómicos para el Sistema Nacional de Salud (SNS) que incluye un paquete de farmacogenómica, decisión posteriormente ratificada por el Consejo Interterritorial del SNS. Se espera que en un futuro no muy lejano se disponga de los datos genéticos de la historia clínica electrónica (tanto en atención primaria como hospitalaria) en toda España para pautar el medicamento más adecuado para el paciente. España ya es pionera en Europa al contar con pruebas de este tipo en la cartera pública y común de servicios del SNS (72).

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 2.1. Justificación

Existe una notable heterogeneidad interindividual en la respuesta a los medicamentos, que afecta tanto a su eficacia como a la toxicidad, pudiendo provocar efectos perjudiciales en los pacientes y, por ende de la utilización ineficiente de los recursos sanitarios (73). Desde hace más de cinco décadas hay evidencias que demuestran que la genética influye en el resultado de la terapéutica con medicamentos (74). La FGx representa entre el 20% y el 95% de la variabilidad de la respuesta a los fármacos, con un papel importante en la incidencia y gravedad de las RAMs. Aproximadamente, el 50% de los medicamentos usados actualmente tienen asociaciones FGx identificadas donde sería útil el genotipado preventivo para mejorar la eficacia y reducir las RAMs (8).

La evidencia a favor de la farmacogenética ha aumentado rápidamente en las últimas décadas (75), y los datos sobre la utilidad de las asociaciones farmacogenómicas están creciendo, pero su implementación en la práctica clínica está siendo muy progresiva (4). La base de la información para los profesionales sanitarios sobre cómo utilizar el medicamento de forma segura y eficaz son las fichas técnicas aprobadas durante el proceso de autorización de la comercialización, y, por tanto, la inclusión de información FGx en ellas es cada día de mayor relevancia. Sin embargo, tradicionalmente no se han desarrollado pautas que regulen la implementación de FGx en la ficha técnica de los medicamentos aprobados a nivel nacional, o en la UE (54). Por tanto, es probable que los prescriptores desconozcan en gran medida esta información FGx (4). Además, la ausencia de un estándar internacional en las comunicaciones regulatorias sobre farmacogenómica en las fichas técnicas (39) puede conllevar a la falta de armonización entre diferentes agencias reguladoras (4).

Hasta el momento no se ha realizado ninguna revisión a nivel nacional que analice la información FGx presente en las fichas técnicas aprobadas por la AEMPS. Por tanto, conocer la presencia de dicha información, podrá ofrecernos una visión del estado actual de la implementación de la FGx en la ficha técnica de la que disponen los profesionales sanitarios en España, así como de los fármacos, biomarcadores y respectivas asociaciones farmacogenéticas con mayor relevancia en la clínica.

Por otra parte, el análisis del nivel de acción FGx implícito en esta información, particularmente en las asociaciones de fármaco-biomarcador con mayor nivel de evidencia (1A), ayudará a conocer el grado de la evidencia científica. A su vez, la comparación del nivel FGx con respecto a otras agencias reguladoras orientará sobre el nivel de concordancia y/o discrepancia entre los organismos reguladores que puede ser de gran utilidad para evaluar la necesidad de establecer un estándar internacional que garantice comunicaciones efectivas, en torno a la seguridad y el manejo clínico de los medicamentos.

## 2.2. Objetivos

### 2.2.1. Objetivo general

Analizar la información farmacogenética contenida en la ficha técnica de los medicamentos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para evaluar la presencia de biomarcadores farmacogenéticos, y las recomendaciones clínicas asociadas, y realizar un análisis comparativo frente a agencias reguladoras a nivel internacional.

### 2.2.2. Objetivos específicos

#### **Estudio 1. Análisis de la información farmacogenética presente en las fichas técnicas de principios activos autorizados por la AEMPS.**

1. Determinar la proporción de fichas técnicas de los medicamentos autorizados por la AEMPS con información **farmacogenética**.
2. Determinar la evolución **temporal** de la inclusión de biomarcadores e información farmacogenética en las fichas técnicas aprobadas por la AEMPS.
3. Determinar las **secciones** de la ficha técnica más relevantes en relación con la información relativa a biomarcadores farmacogenéticos.
4. Determinar la distribución por **área terapéutica** de los fármacos autorizados por la AEMPS con información farmacogenética en ficha técnica.
5. Determinar los **biomarcadores farmacogenéticos** más frecuentes en las fichas técnicas de los medicamentos autorizados por la AEMPS.
6. Determinar la distribución de los biomarcadores farmacogenéticos presentes en la ficha técnica española, específicamente en la **farmacocinética, farmacodinamia u otras**.
7. Analizar las **asociaciones** entre **fármacos y biomarcadores genéticos** presentes en las fichas técnicas de los medicamentos autorizados por la AEMPS y su implicación clínica según el área terapéutica.

#### **Estudio 2. Asignación del nivel de recomendación FGx para las asociaciones fármaco-biomarcador farmacogenético en las fichas técnicas aprobadas en España; análisis comparativo frente a agencias reguladoras internacionales.**

1. Asignar el **nivel FGx** en **España** para las asociaciones con nivel de evidencia 1ª fármaco-biomarcador farmacogenético.
2. Comparar a **nivel internacional**, los niveles FGx asignados en España respecto a las principales agencias reguladoras internacionales.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 Estudio 1. Análisis la información farmacogenética presente en la ficha técnica autorizada por la AEMPS.

##### 3.1.1 Búsqueda y selección de principios activos (PAs)

Para analizar la información farmacogenética contenida en ficha técnica, en primer lugar, se realiza un listado de todos los principios activos presentes en los medicamentos autorizados y comercializados en España. Para ello, se realiza la búsqueda de estos en la base de datos del centro de información de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA) hasta octubre de 2019, ordenados por grupos y subgrupos terapéuticos según la clasificación ATC.

##### Centro de información de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA)

CIMA es una aplicación creada por la AEMPS para realizar consultas bajo distintos criterios, de manera que, se obtengan distintos niveles de detalle de la información de los medicamentos sobre los que se realizan las consultas correspondientes (76).

En su página de inicio (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>) (Anexo I), se indica el número de principios activos presentes en los medicamentos autorizados, de medicamentos autorizados y sus presentaciones, entendiendo como tales cada una de las combinaciones en las que el medicamento está dispuesto para su utilización, incluyendo composición, forma farmacéutica, dosis y formato. También permite el acceso al número y listado de medicamentos biosimilares (aquellos que contienen una versión del principio activo de un producto biológico original o de referencia, cuya patente ha expirado, y frente al cual demuestra leves diferencias fisicoquímicas y biológicas que no afectan a la calidad, eficacia y seguridad (77)), así como de medicamentos huérfanos para el tratamiento de enfermedades raras, aquellas con una prevalencia inferior a 5 de cada 10.000 personas en la UE (78). Además, se puede encontrar información relevante adicional como últimos medicamentos autorizados, medicamentos en los que se haya actualizado su información en el último mes, problemas de suministro y notas informativas sobre seguridad.

Concretamente, para la búsqueda de los principios activos se recurrió al buscador CIMA para profesionales sanitarios (<https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>) (Anexo II), que dispone de varios criterios de búsqueda: por medicamentos, descripción clínica, ficha técnica o cambios de situación de registro. En este caso, se utilizó el buscador por medicamentos, a través del cual es posible establecer diferentes criterios de búsqueda: nombre, código nacional, número de registro, principio activo, o código ATC. En este caso, la búsqueda de principios activos se realizó por código ATC.

## Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)

El sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) se desarrolló en Noruega como una modificación y extensión del sistema de clasificación de la Asociación Europea de Investigación del Mercado Farmacéutico (siglas en inglés, EphMRA) (79). Su propósito es servir como herramienta para la monitorización e investigación acerca de la utilización de medicamentos con el fin de mejorar la calidad de su uso (80).

En el sistema de clasificación ATC, los principios activos se dividen en una jerarquía con 5 niveles diferentes, siendo el superior el correspondiente a los 14 grupos anatómicos /farmacológicos principales o de primer nivel (Tabla 8) (81).

Tabla 8. Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)

<b>Grupo A</b>	Tracto alimentario y metabolismo
<b>Grupo B</b>	Sangre y órganos hematopoyéticos
<b>Grupo C</b>	Sistema cardiovascular
<b>Grupo D</b>	Dermatológicos
<b>Grupo G</b>	Sistema genitourinario y hormonas sexuales
<b>Grupo H</b>	Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas
<b>Grupo J</b>	Antiinfecciosos para uso sistémico
<b>Grupo L</b>	Antineoplásicos e inmunomoduladores
<b>Grupo M</b>	Sistema musculoesquelético
<b>Grupo N</b>	Sistema nervioso
<b>Grupo P</b>	Antiparasitarios, insecticidas y repelentes
<b>Grupo R</b>	Sistema respiratorio
<b>Grupo S</b>	Órganos de los sentidos
<b>Grupo V</b>	Varios

Cada grupo principal se divide en subgrupos terapéuticos (nivel 2) y estos a su vez en grupos farmacológicos (nivel 3). A continuación, el nivel 4 corresponde a subgrupos químicos y el 5 a la sustancia química. Los niveles 2, 3 y 4 se utilizan a menudo para identificar subgrupos farmacológicos cuando se considera más apropiado que los subgrupos terapéuticos o químicos. Como ejemplo, en la Tabla 9 se detalla la clasificación completa de la metformina, de acuerdo con la estructura del código ATC (81):

Tabla 9. Ejemplo del desglose del código ATC, en este caso del fármaco metformina (81).

<b>A</b>	(1) Grupo principal anatómico (Tracto alimentario y metabolismo)
<b>A10</b>	(2) Subgrupo terapéutico (Fármacos utilizados en diabetes)
<b>A10B</b>	(3) Subgrupo farmacológico (Medicamentos hipoglucemiantes, excl. Insulinas)
<b>A10BA</b>	(4) Subgrupo químico (Biguanidas)
<b>A10BA02</b>	(5) Sustancia química (metformina)

Respecto a la asignación del código ATC, se pueden dar diferentes situaciones:

- Los medicamentos con varias indicaciones terapéuticas, normalmente tendrán un solo código ATC. A menudo se asignan según el mecanismo de acción en lugar de la terapia, por lo que un grupo ATC puede incluir medicamentos con indicaciones diferentes, y/o medicamentos con un uso terapéutico similar pueden clasificarse en diferentes grupos (81).

- Solo hay un código ATC para todas las vías de administración disponibles, pero puede recibir más de un código ATC si está disponible en varias concentraciones o vías de administración para usos terapéuticos diferentes (81).
- Los profármacos presentan códigos ATC diferentes al principio activo (81) .
- Las combinaciones de varios principios activos tienen asignado un código ATC diferente de cada principio activo individual (81).
- Los medicamentos obsoletos o retirados del mercado mantienen su código ATC, debido a que la exclusión puede crear dificultades para los usuarios del sistema al considerar datos históricos (81).

### **3.1.2 Búsqueda y selección de fichas técnicas**

Una vez identificado el listado de principios activos que conformaba cada grupo ATC a través del buscador CIMA, se seleccionaron y descargaron las fichas técnicas correspondientes a cada uno de ellos, para más tarde extraer y analizar la información farmacogenética contenida en ellas.

Para aquellos principios activos presentes en varios medicamentos pertenecientes a diferentes laboratorios titulares o presentaciones, se escoge la ficha técnica del medicamento con fecha de autorización más reciente; en el caso de medicamentos con la misma fecha de autorización, se selecciona la ficha técnica de aquel con el número de registro más elevado. Las combinaciones, y principios activos suspendidos o revocados fueron excluidos. Los medicamentos y sus respectivos principios activos que no disponían de ficha técnica fueron anotados.

A pesar de que todas las fichas técnicas son revisadas periódicamente por la AEMPS, estos criterios de selección estarían destinados a seleccionar la ficha técnica más actual de cada principio activo, y por tanto se espera que sea la más completa respecto de la información farmacogenética en su contenido.

## Ficha técnica

La ficha técnica o resumen de las características del producto es el documento autorizado por la AEMPS, donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y recoge la información científica esencial para los profesionales sanitarios. Contiene, por este orden los siguientes datos (82) (Tabla 10):

Tabla 10. Contenido de la ficha técnica autorizado por la AEMPS (82).

Sección	Contenido
1	Nombre del medicamento
2	Composición cualitativa y cuantitativa
3	Forma farmacéutica
4	Datos clínicos
4.1	Indicaciones terapéuticas
4.2	Posología y forma de administración
4.3	Contraindicaciones
4.4	Advertencias y precauciones especiales de empleo
4.5	Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
4.6	Embarazo y lactancia
4.7	Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
4.8	Reacciones adversas
4.9	Sobredosis
5	Propiedades farmacológicas
5.1	Propiedades farmacodinámicas
5.2	Propiedades farmacocinéticas
5.3	Datos preclínicos sobre seguridad
6	Datos farmacéuticos
6.1	Lista de excipientes
6.2	Incompatibilidades
6.3	Período de validez
6.4	Precauciones especiales de conservación
6.5	Naturaleza y contenido del envase
6.6	Precauciones especiales de eliminación, y «otras manipulaciones», en su caso.
7	Titular de la autorización de comercialización
8	Número de la autorización de comercialización
9	Fecha de la primera autorización/renovación de la autorización
10	Fecha de la revisión del texto
11	Dosimetría para los radiofármacos, con una explicación detallada completa de la dosimetría interna de la radiación.
12	Instrucciones para la preparación de radiofármacos, instrucciones detalladas suplementarias para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación y, en su caso, tiempo máximo de almacenamiento durante el cual cualquier preparado intermedio, como un eluido, o el radiofármaco listo para su empleo cumplan las especificaciones previstas.

### **Autorización y número de registro.**

En España, la AEMPS concede la **autorización** para comercializar un medicamento después de que el titular de la autorización de comercialización haya presentado datos suficientes de calidad, seguridad y eficacia que avalen su autorización. Esta autorización, en cualquier caso, podrá ser temporalmente suspendida o definitivamente revocada por la AEMPS o a solicitud del titular de la autorización, previa justificación de los motivos. Además, la autorización del medicamento se inscribe de oficio en el **Registro** de Medicamentos de la AEMPS. Cada número de registro se refiere a una composición, una forma farmacéutica, una dosis por unidad de administración incluyendo todas las presentaciones para la venta. Además, cada una de las presentaciones es identificada por su correspondiente Código Nacional (82).

### **3.1.3 Extracción de la información farmacogenética contenida en la FT**

#### **Identificación de biomarcadores farmacogenéticos**

Para analizar la información farmacogenética recogida en las fichas técnicas seleccionadas, se revisaron al completo y se identificaron biomarcadores farmacogenéticos, entendiendo como tales, las proteínas, o genes que codifican enzimas, implicadas en procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos), farmacodinámicos (receptores, inhibidores, inductores, diana farmacológica) u otros como aquellos implicados en la indicación, contraindicación, reacciones adversas, advertencias y precauciones, e interacciones del principio activo. No se incluyeron biomarcadores genéticos no humanos como, por ejemplo, variantes microbianas que influyen en la sensibilidad a antibióticos.

Además, se identificaron todas las pruebas o test FGx indicadas en las fichas técnicas que pueden tratarse de biomarcadores que identifiquen la presencia de la enfermedad y descripción precisa, la probabilidad del paciente de beneficiarse de la terapia (predictivo), riesgo de RAMs, o con fines de seguimiento durante o tras el tratamiento (83).

#### **Clasificación de biomarcadores**

Una vez extraídos los fragmentos de la ficha técnica que contenían información farmacogenética e identificados los biomarcadores referenciados en cada uno de ellos, estos se clasificaron según su implicación en la farmacocinética, farmacodinamia u otros procesos mencionados con anterioridad. Además, se diferenció entre aquellos biomarcadores en los que está claramente especificado o se conozca el gen que lo codifica, de aquellos a los que se mencione la familia del gen de manera generalizada.

### **3.1.4 Creación de la base de datos de información farmacogenética**

Toda la información extraída se recogió en bases de datos previamente diseñadas para incluir la información de las fichas técnicas de cada uno de los grupos ATC. En consecuencia, se crearon 14 bases de datos y para ello, se utilizó el programa informático Excel.

Las bases de datos se estructuran de la siguiente forma; En primer lugar, se creó una hoja específica para cada subgrupo, donde se indicaron los siguientes campos para cada principio

activo: Código ATC, nombre del principio activo, nombre comercial del medicamento al que pertenece la ficha técnica seleccionada, número de registro y fecha de autorización. A continuación, en esta misma hoja, se añadieron los extractos textuales de la información farmacogenética de la ficha técnica para cada principio activo, indicando la sección en la que aparece y los biomarcadores referenciados en cada extracto. Por último, se indicaron los enlaces web a las fichas técnicas. En aquellos casos donde el principio activo no presentaba ningún medicamento con ficha técnica disponible se indicó como NF (Anexo III).

Para realizar el recuento de biomarcadores y secciones en las que aparecen, para cada grupo ATC se creó una hoja denominada Tabla general, donde se creó una base de datos con todos los principios activos pertenecientes al grupo y se indicaron los biomarcadores referenciados y en las secciones de la FT en las que aparecieron. Esta Tabla recoge el número total de biomarcadores y frecuencia con la que aparece referenciado cada uno de ellos, el número total de principios activos, los principios activos con biomarcador, sin biomarcador, y sin ficha técnica disponible. Además, se incluyó el número de veces en las que aparece un biomarcador en cada sección de la ficha técnica (Anexo IV).

### **3.1.5 Análisis descriptivo y comparativo de la información FGx extraída**

Una vez extraída la información farmacogenética presente en las fichas técnicas españolas, se planteó una sistemática para el análisis respecto de la reportada en otros estudios publicados internacionalmente, donde se observó y evaluó el estado de la información farmacogenética contenida en las fichas técnicas.

## **3.2 Estudio 2. Asignación del nivel de recomendación FGx en las asociaciones fármaco-biomarcador farmacogenético en España y análisis comparativo respecto a agencias reguladoras internacionales.**

### **3.2.1 Asignación del nivel de recomendación FGx en España para los principios activos con nivel de evidencia 1A**

En primer lugar, se realizó una selección los principios activos con anotaciones clínicas en PharmGKB cuyas asociaciones fármaco-gen han sido clasificadas con nivel de evidencia 1A. Esto quiere decir que presentan un alto nivel de asociación obteniendo una calificación que supera los 80 puntos al sumar las puntuaciones obtenidas entre las anotaciones de variantes y la existencia de guías clínicas o anotación en la ficha técnica de la FDA (Tabla 7). Para la selección, se recurrió al recurso descargable “resumen de anotaciones clínicas” disponible en PharmGKB durante el año 2021 (84). Algunos de estos principios activos pueden no encontrarse autorizados o comercializados en España o no tener disponible una ficha técnica.

Por último, una vez seleccionados los fármacos, se analizó la información FGx contenida la ficha técnica aprobada por la AEMPS respecto a las asociaciones fármaco-gen con nivel de evidencia 1A que fue extraída en la primera fase de este estudio, para asignar un nivel de FGx siguiendo los criterios establecidos por PharmGKB (Tabla 11). Esta asignación se llevó a cabo por tres revisores de forma individual y autónoma. Una vez completada, fue puesta en común para discutir discrepancias o dudas, surgidas durante el proceso para finalmente llegar a una propuesta de nivel de FGx única para las asociaciones fármaco-gen 1A en España.

#### **▪ Nivel de recomendación FGx**

Como se menciona anteriormente, la base de datos de farmacogenómica (PharmGKB), <https://www.pharmgkb.org/>, proporciona información sobre cómo la variación genética humana afecta en la respuesta a los medicamentos (85). Uno de los recursos disponibles en PharmGKB son las anotaciones FGx de las fichas técnicas aprobadas por la FDA, la EMA, Swissmedic, PMDA y HCSC a las cuales PharmGKB asigna un nivel de FGx siguiendo unos criterios establecidos (test requerido, test recomendado, nivel “actionable” (útil), y nivel informativo) (36).

El "Nivel de recomendación FGx" es la interpretación que proporciona PharmGKB del nivel de acción implícito en la ficha técnica de cada medicamento y asigna un nivel a la información farmacogenética que incluye según si recomiendan o requieren que se realice una prueba a un paciente para detectar un cambio genético antes de administrarle el medicamento. La ficha técnica también puede contener indicaciones sobre ajustes de dosis según la información genética, información sobre la posibilidad de efectos adversos en personas con ciertas variantes genéticas, o información sobre proteínas involucradas en el metabolismo del medicamento (Tabla 11) (36,38).

Tabla 11. Niveles de recomendación FGx (PharmGKB) (38).

Nivel FGx	Descripción
<b>Test Requerido</b>	<p>La ficha técnica indica que <b>debe realizarse</b> algún tipo de prueba genética antes de usar este medicamento.</p> <p>PharmGKB considera un requisito de prueba que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La ficha técnica afirme la indicación del fármaco en caso de la presencia de variante.</li> <li>- La ficha técnica indique que "debería" realizarse una prueba.</li> </ul>
<b>Test Recomendado</b>	<p>La ficha técnica indica que se <b>recomienda</b> algún tipo de prueba genética antes de usar este medicamento.</p> <p>PharmGKB considera que es test recomendado cuando la ficha técnica dice que la prueba "debe considerarse" o "considerar el genotipado o el fenotipado"</p>
<b>Nivel "actionable" (útil)</b>	<p>La ficha técnica contiene información sobre cambios en la eficacia, dosis, metabolismo o toxicidad debido a variantes genéticas / proteicas / cromosómicas o fenotipos. O indica contraindicación del fármaco en un subconjunto de pacientes con variantes/ genotipos/ fenotipos particulares.</p> <p>*La ficha técnica NO indica que se requiere ni recomienda pruebas de genes, proteínas o cromosomas.</p>
<b>Nivel informativo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La ficha técnica contiene información sobre variantes genéticas/ proteicas/ cromosómicas o fenotipos metabolizadores que no afectan a la eficacia, dosis, metabolismo o toxicidad del fármaco. O bien, afectan, pero este efecto no es "clínicamente" significativo.</li> <li>- La ficha técnica aparece o apareció en el listado biomarcadores de la FDA, pero actualmente no cumple con los requisitos para ser requerida, recomendada o "actionable" (útil).</li> </ul>

### 3.2.2 Estudio comparativo con otras agencias reguladoras internacionales.

Se realizó un estudio comparativo del nivel FGx asignado a las asociaciones fármaco-gen 1A de las fichas técnicas aprobadas por la AEMPS respecto al asignado por otras agencias reguladoras (FDA, EMA, SWISS, HCSC, PMDA) registradas en el repositorio de anotaciones de ficha técnica de PharmGKB. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda en PharmGKB del nivel FGx referenciado para cada asociación fármaco-gen 1A por el resto de las agencias, y se incluye en la base de datos de este estudio. Finalmente, se realiza un análisis comparativo del nivel FGx con los datos extraídos para analizar el grado de concordancia y discrepancia entre los organismos reguladores internacionales.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Información farmacogenética presente en la ficha técnica de los medicamentos aprobados por la AEMPS

Se revisaron **1891 fichas técnicas** de medicamentos con un único principio activo autorizados en España por la AEMPS en el momento del estudio. De estas, un 55,37% (n=1047) incluyen información sobre biomarcador(es) farmacogenético(s) en diferentes secciones, el 38,65% (n=731) no refieren ningún biomarcador FGx en su FT, y un 5,98% (113) carecía de ficha técnica disponible en el momento de la revisión (Figura 1).

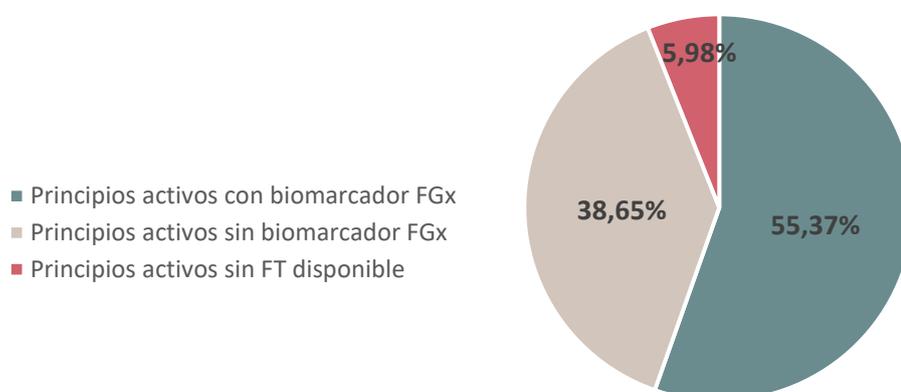


Figura 1. Porcentaje de fármacos con información farmacogenética y sin información farmacogenética, presente en ficha técnica autorizada por AEMPS, así como sin FT disponible.

En cualquiera de las secciones de la ficha técnica puede encontrarse información FGx con mayor o menor frecuencia, si bien es más prevalente en las secciones: 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, 5.1. Propiedades farmacodinámicas, 5.2. Propiedades farmacocinéticas y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Cabe destacar, que entre las secciones con menor número de referencias a biomarcadores FGx se encuentra la de reacciones adversas (4.8), con solo 17 (Figura 2).

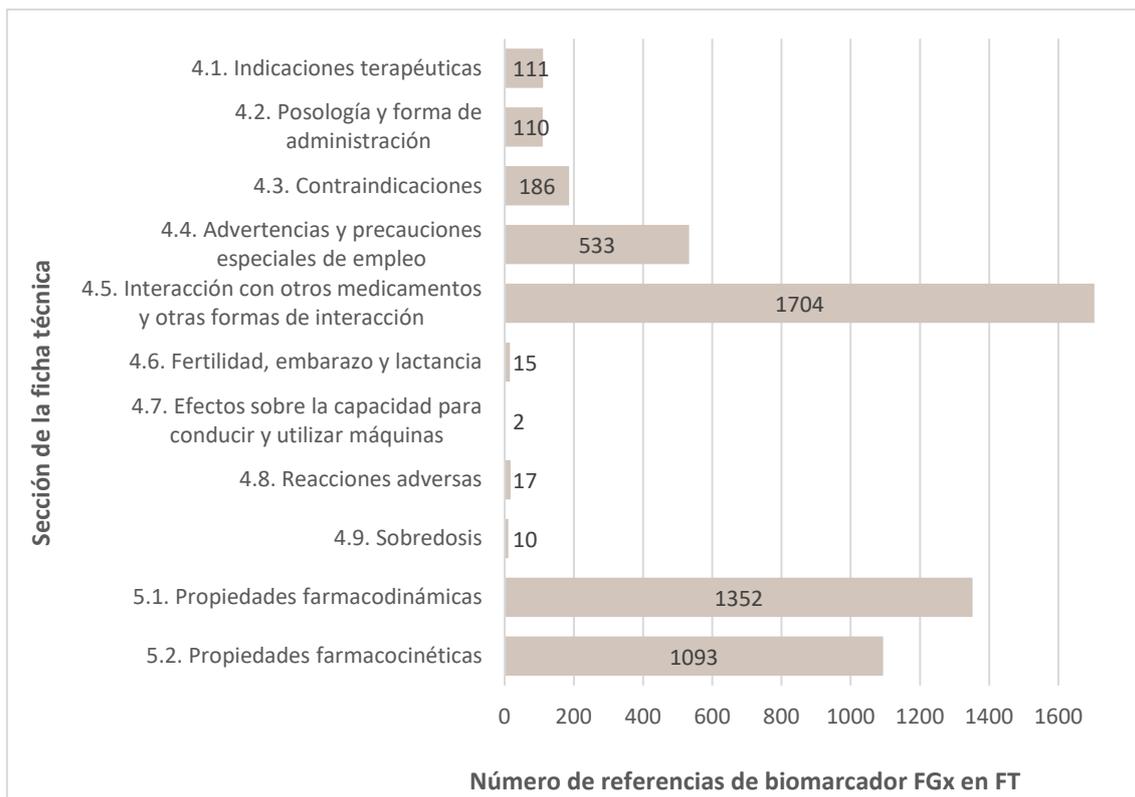


Figura 2. Distribución de biomarcadores farmacogenéticos por secciones de ficha técnica de los fármacos comercializados en España.

En función del año de autorización de la FT, se observa una tendencia creciente en cuanto a la inclusión de biomarcadores e información FGx en las fichas técnicas revisadas, siendo dicha tendencia aún más acusada en la última década (Figura 3).

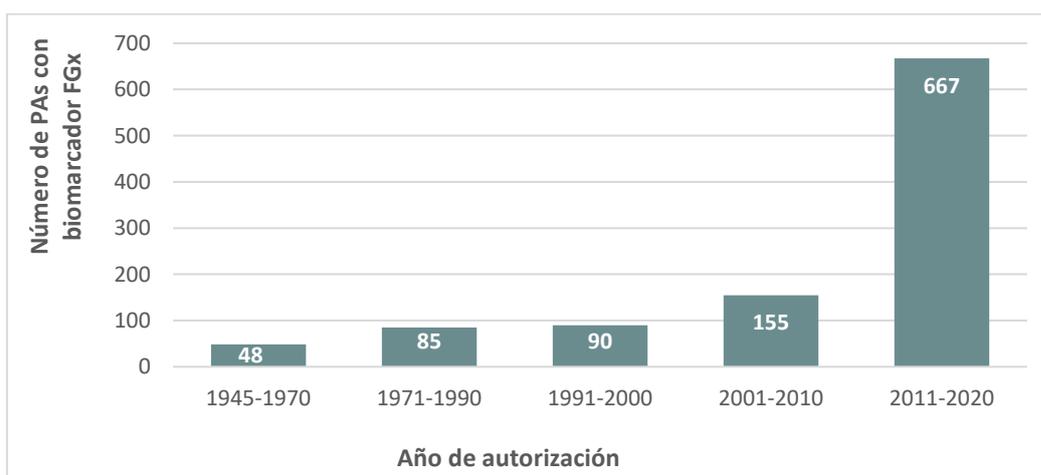


Figura 3. Evolución temporal de la presencia de biomarcadores farmacogenéticos en las fichas técnicas autorizadas por la AEMPS.

#### 4.1.1. Principios activos

Todos los grupos terapéuticos ATC contienen medicamentos autorizados por la AEMPS que fueron revisados. Se observó que los antineoplásicos e inmunomoduladores (L), los fármacos del sistema nervioso (N), los del tracto alimentario y metabolismo (A), los medicamentos antiinfecciosos (J) y los del sistema cardiovascular (C) fueron los grupos con mayor número de fármacos suponiendo alrededor del 57 % de los **principios activos revisados** (Figura 4).

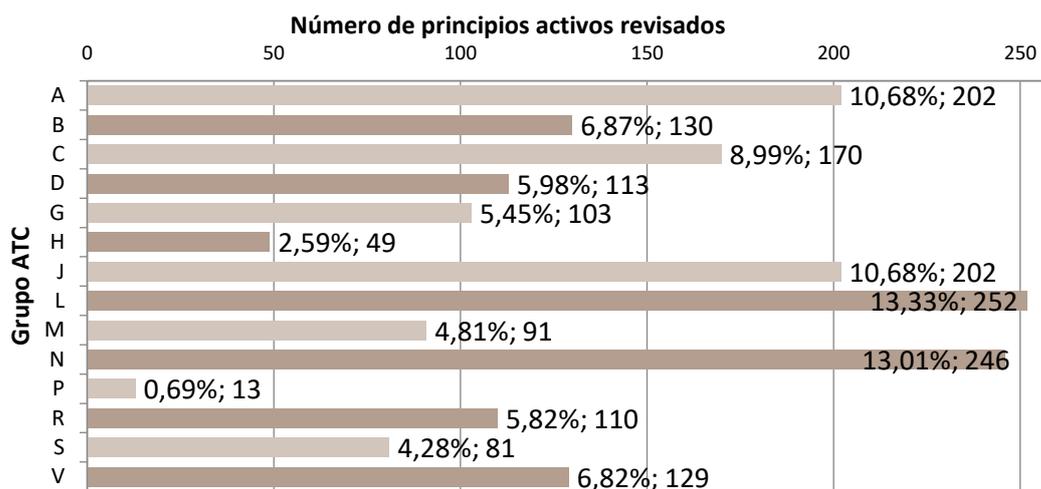


Figura 4. Distribución de los PAs revisados según el grupo terapéutico (ATC)

Respecto a la **presencia de información FGx**, todos los grupos terapéuticos contienen fármacos con biomarcadores FGx en su ficha técnica, aunque es más frecuente para los principios activos del grupo L (antineoplásicos e inmunomoduladores) con el mayor número (n=207) de PAs con biomarcador FGx presente en su ficha técnica, seguido por el grupo N (sistema nervioso) con 196 PAs, el grupo C (sistema cardiovascular) con 128, y el grupo A (tracto alimentario y metabolismo) con 104 PAs con biomarcador en su FT (Figura 5).

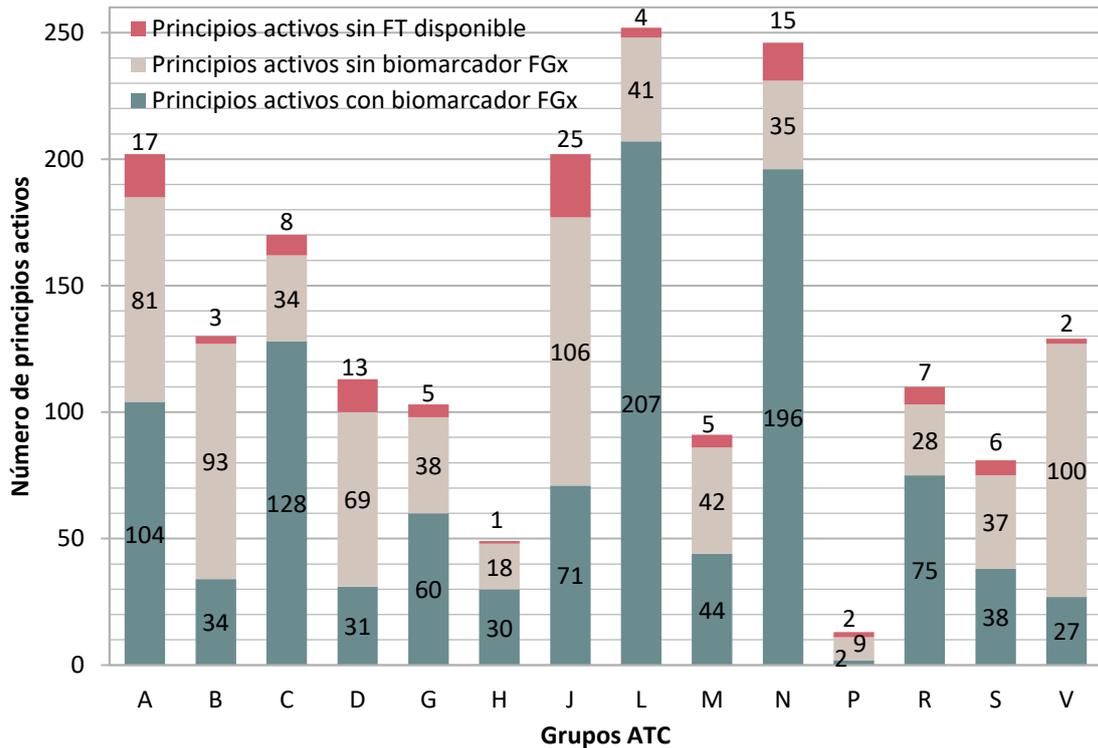


Figura 5. Distribución de principios activos que contienen biomarcadores farmacogenéticos en su FT para cada grupo ATC.

En proporción al número de PAs revisados **dentro de cada grupo terapéutico**, los medicamentos oncológicos mostraron el mayor porcentaje de fichas técnicas con biomarcadores farmacogenómicos (82,14%), seguidos de los neurológicos y psiquiátricos (79,67%), los cardiológicos (75,29%) y respiratorios (68,18%). Mientras que los fármacos del grupo V (Varios), sangre y órganos hematopoyéticos (grupo B), antiparasitarios, insecticidas y repelentes (grupo P), dermatológicos (grupo D) y Antiinfecciosos (grupo J) fueron los grupos terapéuticos con mayor porcentaje de fármacos sin información farmacogenética en ficha técnica superando el 50% de los PAs revisados dentro de cada grupo. Además, existe un porcentaje variable de PAs dentro de cada grupo ATC sin ficha técnica disponible en el momento de la revisión (desde el 1,6% en el grupo L hasta el 15% en el grupo P) (Figura 6).

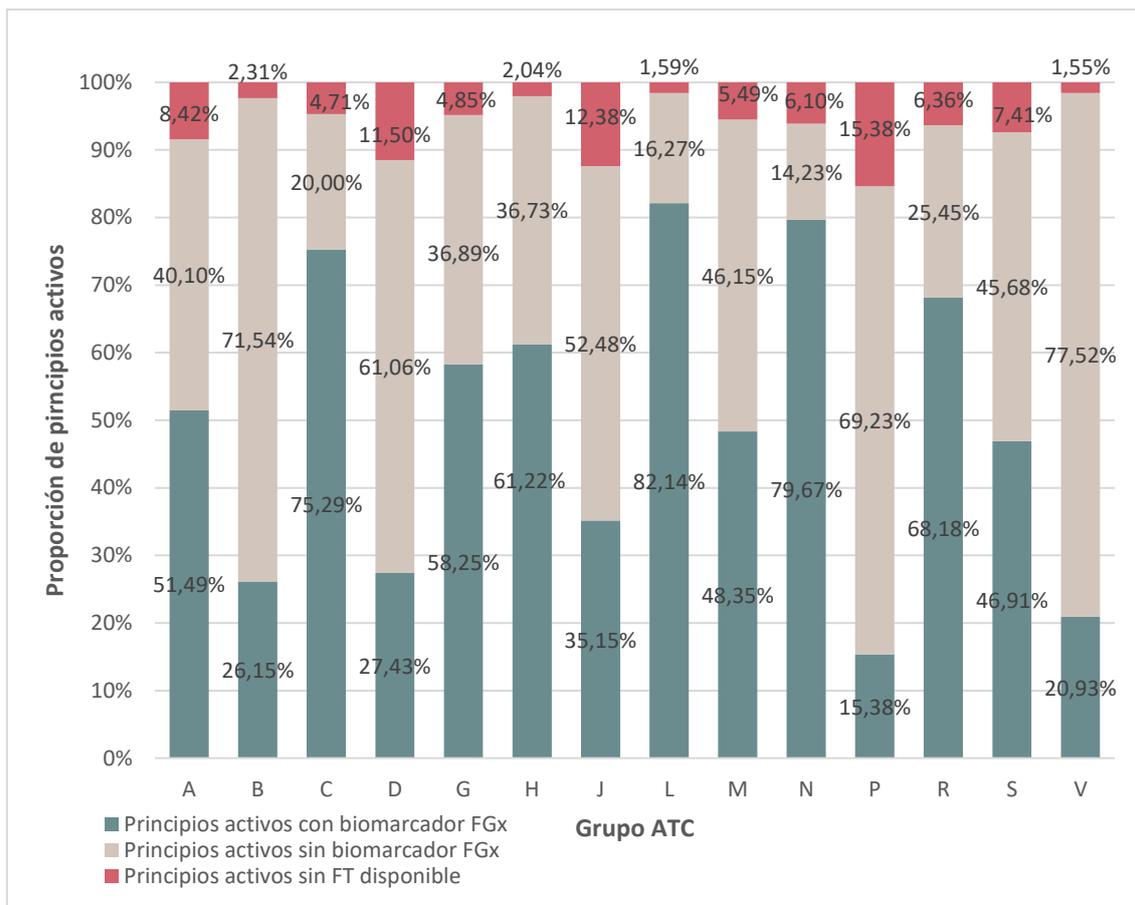


Figura 6. Proporción de principios activos dentro en cada grupo ATC que contienen biomarcadores farmacogenéticos en ficha técnica.

Dentro de los subgrupos terapéuticos se observó que el de los antineoplásicos (L01) es el que presenta mayor número de PAs con información FGx en su FT con 131, seguido por psicofármacos (N05) con 57 PAs, inmunosupresores (L04) y psicoanalépticos (N06) con 45 PAs en cada subgrupo. A continuación, se encuentran los subgrupos de antihipertensivos (C02), antivirales de uso sistémico (J05) y oftalmológicos (S01) que poseen 38 PAs en cada uno, además, antidiabéticos (A10) con 34 PAs, agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias (R03) con 33 PAs. Finalmente, le siguen los subgrupos agentes antitrombóticos (B01) con 28 PAs, urológicos (G04) con 27 PAs, agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina (C09) con 26 PAs, antiinflamatorios y antirreumáticos (M01) con 24 PAs, Analgésicos (N02) con 23 PAs y hormonas sexuales y moduladores del sistema genital (G03) con 22 PAs con biomarcador en su FT (Tabla 12).

Tabla 12. Principios activos con biomarcador farmacogenético en cada subgrupo ATC.

<b>Grupo A (Tracto alimentario y metabolismo)</b>			
		<b>Subgrupos AX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	202 (100%)		
PAs con biomarcador	104 (51,48%)	A10 (Antidiabéticos)	34 (32,69%)
PAs sin biomarcador	81 (40,10%)	A16 (Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo)	18 (17,31%)
PAs sin FT	17 (8,42%)	A03 (Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino)	10 (9,62%)
		A04 (Antieméticos y antinauseosos)	10 (9,62%)
		A07 (Antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales)	10 (9,62%)
		A02 (Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos)	9 (8,65%)
		A06 (Agentes contra el estreñimiento)	6 (5,77%)
		A05 (Terapia biliar y hepática)	2 (1,92%)
		A11 (Vitaminas)	2 (1,92%)
		A01 (Preparados estomatológicos)	1 (0,96%),
		A08 (Preparados antiobesidad excl. productos dietéticos)	1 (0,96%),
		A12 (Suplementos minerales)	1 (0,96%)
<b>Grupo B (Sangre y órganos hematopoyéticos)</b>			
		<b>Subgrupos BX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	130 (100%)		
PAs con biomarcador	34 (26,15%)	B01 (Agentes antitrombóticos)	28 (82,35%)
PAs sin biomarcador	93 (71,54%)	B06 (Otros agentes hematológicos)	3 (8,82%)
PAs sin FT	3 (2,31%)	B03 (Preparados antianémicos)	2 (5,88%)
		B02 (Antihemorrágicos)	1 (2,94%)
<b>Grupo C (Sistema cardiovascular)</b>			
		<b>Subgrupos CX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	170 (100%)		
PAs con biomarcador	128 (75,29%)	C01 (Terapia cardíaca)	35 (27,34%)
PAs sin biomarcador	34 (20,00%)	C09 (Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina)	26 (20,31%)
PAs sin FT	8 (4,71%)	C08 (Bloqueantes del canal de calcio)	16 (12,50%)
		C02 (Antihipertensivos)	14 (10,94%)
		C07 (Betabloqueantes)	13 (10,16%)
		C10 (Agentes modificadores de los lípidos)	13 (10,16%)
		C03 (Diuréticos)	8 (6,25%)
		C05 (Vasoprotectores)	3 (2,34%)
<b>Grupo D (Dermatológicos)</b>			
		<b>Subgrupos DX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	113 (100%)		
PAs con biomarcador	31 (27,43%)	D11 (Otros preparados dermatológicos)	10 (32,26%)
PAs sin biomarcador	69 (61,06%)	D07 (Preparados dermatológicos con corticosteroides)	6 (19,35%)
PAs sin FT	13 (11,50%)	D06 (Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico)	5 (16,13%)
		D04 (Antipruriginosos incl. antihistamínicos, anestésicos, etc.)	4 (12,90%)
		D01 (Antifúngicos para uso dermatológico)	2 (6,45%)
		D02 (Emolientes y protectores)	2 (6,45%)
		D03 (Preparados para el tratamiento de heridas y úlceras)	1 (3,23%)
		D10 (Preparados contra el acné)	1 (3,23%)

<b>Grupo G (Sistema genitourinario y hormonas sexuales)</b>			
		<b>Subgrupos GX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	103 (100%)		
PAs con biomarcador	60 (58,25%)	G04 (Urológicos)	27 (45%)
PAs sin biomarcador	38 (36,89%)	G03 (Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital)	22 (36,67%)
PAs sin FT	5 (4,85%)	G02 (Otros preparados ginecológicos)	11 (18,33%)
<b>Grupo H (Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas)</b>			
		<b>Subgrupos HX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	49 (100%)		
PAs con biomarcador	30 (61,22%)	H01 (Hormonas hipofisarias, hipotalámicas y análogos),	13 (43,33%)
PAs sin biomarcador	18 (36,74%)	H02 (Corticosteroides para uso sistémico),	13 (43,33%)
PAs sin FT	1 (2,04%)	H05 (Homeostasis del calcio), y	2 (6,67%)
		H03 (Terapia tiroidea).	2 (6,67%)
<b>Grupo J (Antiinfecciosos para uso sistémico)</b>			
		<b>Subgrupos JX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	202 (100%)		
PAs con biomarcador	71 (35,15%)	J05 (Antivirales de uso sistémico)	38 (53,52%)
PAs sin biomarcador	106 (52,47%)	J01 (Antibacterianos para uso sistémico)	21 (29,58%)
PAs sin FT	25 (12,38%)	J02 (Antimicóticos de uso sistémico)	5 (7,04%)
		J04 (Antimicobacterias)	5 (7,04%)
		J06 (Sueros inmunes e inmunoglobulinas)	2 (2,82%)
<b>Grupo L (Antineoplásicos e inmunomoduladores)</b>			
		<b>Subgrupos LX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	252 (100%)		
PAs con biomarcador	207 (82,14%)	L01 (Antineoplásicos)	132 (63,77%)
PAs sin biomarcador	41 (16,27%)	L04 (Inmunosupresores)	46 (22,22%)
PAs sin FT	4 (1,59%)	L02 (Terapia endocrina)	20 (9,66%)
		L03 (Inmunoestimulantes)	9 (4,35%)
<b>Grupo M (Sistema musculoesquelético)</b>			
		<b>Subgrupos MX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	91 (100%)		
PAs con biomarcador	44 (48,35%)	M01 (Antiinflamatorios y antirreumáticos)	23 (52,27%)
PAs sin biomarcador	42 (46,15%)	M02 (Productos tópicos para dolor articular y muscular)	7 (15,91%)
PAs sin FT	5 (5,50%)	M03 (Relajantes musculares)	6 (13,64%)
		M04 (Antigotosos)	5 (11,36%)
		M09 (Otros medicamentos para desórdenes del sistema musculoesquelético)	2 (4,55%)
		M05 (Preparados para el tratamiento de enfermedades óseas)	1 (2,27%)
<b>Grupo N (Sistema nervioso)</b>			
		<b>Subgrupos NX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	246 (100%)		
PAs con biomarcador	196 (79,67%)	N05 (Psicolépticos)	57 (29,08%)
PAs sin biomarcador	35 (14,23%)	N06 (Psicoanalépticos)	46 (23,47%)
PAs sin FT	15 (6,10%)	N02 (Analgésicos)	22 (11,22%)
		N07 (Otros fármacos activos sobre el sistema nervioso)	20 (10,20%)
		N03 (Antiepilépticos)	19 (9,70%)
		N01 (Anestésicos)	18 (9,18%)
		N04 (Antiparkinsonianos)	14 (7,14%)

<b>Grupo P (Antiparasitarios, insecticidas y repelentes)</b>			
		<b>Subgrupos PX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	13 (100%)		
PAs con biomarcador	2 (15,39%)	P01 (Antiprotozoarios)	2 (100%)
PAs sin biomarcador	9 (69,23%)		
PAs sin FT	2 (15,39%)		
<b>Grupo R (Sistema respiratorio)</b>			
		<b>Subgrupos RX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	110 (100%)		
PAs con biomarcador	75 (68,18%)	R03 (Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias)	33 (44,00%)
PAs sin biomarcador	28 (25,45%)	R06 (Antihistamínicos para uso sistémico)	16 (21,33%)
PAs sin FT	7 (6,36%)	R01 (Preparaciones nasales)	14 (18,67%)
		R05 (Preparados para la tos y el resfriado)	9 (12,00%)
		R07 (Otros productos para el sistema respiratorio)	2 (2,67%)
		R02 (Preparados para la garganta)	1 (1,33%)
<b>Grupo S (Órganos de los sentidos)</b>			
		<b>Subgrupos SX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	81 (100%)		
PAs con biomarcador	38 (46,91%)	S01 (Oftalmológicos)	38 (100%)
PAs sin biomarcador	37 (45,68%)		
PAs sin FT	6 (7,41%)		
<b>Grupo V (Varios)</b>			
		<b>Subgrupos VX &gt; PAs con biomarcador</b>	<b>N (%)</b>
PAs (total)	129 (100%)		
PAs con biomarcador	27 (20,93%)	V03 (Todos los demás preparados terapéuticos)	10 (37,04%)
PAs sin biomarcador	100 (77,52%)	V09 (Radiofármacos para diagnóstico)	9 (33,33%)
PAs sin FT	2 (1,55%)	V01 (Alérgenos)	3 (11,11%)
		V08 (Medios de contraste)	2 (7,41%)
		V10 (Radiofármacos terapéuticos)	2 (7,41%)
		V04 (Agentes diagnósticos)	1 (3,70%)

#### 4.1.2. Biomarcadores farmacogenéticos

Se encontraron **509 biomarcadores** FGx diferentes en las fichas técnicas aprobadas por la AEMPS y revisadas, bien referenciados una vez, o varias veces. Un 28,88% de biomarcadores FGx se recogen en FT expresados en términos generales, es decir referenciando únicamente la familia que pertenece, y donde no es posible identificar la subunidad concreta o gen codificante. (por ejemplo, monoaminooxidasa, CYP3A o receptor adrenérgico). Por otro lado, el 71.12% de los biomarcadores aparecen de manera específica en FT.

Según su función, se identificaron biomarcadores relacionados con la **farmacocinética** (n=128, 25,2%), siendo los más frecuentes CYP3A4 (*CYP3A4*), glicoproteína P (*ABCB1*), CYP2D6 (*CYP2D6*), CYP2C9 (*CYP2C9*), CYP1A2 (*CYP1A2*) y CYP2C19 (*CYP2C19*) (Figura 7), con los procesos **farmacodinámicos** (n=333, 65,4%), como es el caso del receptor Histamina H1 (*HRH1*) y la enzima convertora de angiotensina (*ACE*) (Figura 8) y biomarcadores implicados en **otras funciones** (n=48, 12,4%) como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (*G6PD*) implicada en la prevención del daño celular, el antígeno leucocitario humano (HLA) con un papel imprescindible en el sistema inmunitario y su respuesta, el factor X (*F10*) proteína esencial implicada en la cascada de coagulación, o el cromosoma Filadelfia (*BCR-ABL*) que es una anomalía genética asociada con leucemia mielógena crónica o aguda, y leucemia linfocítica aguda.

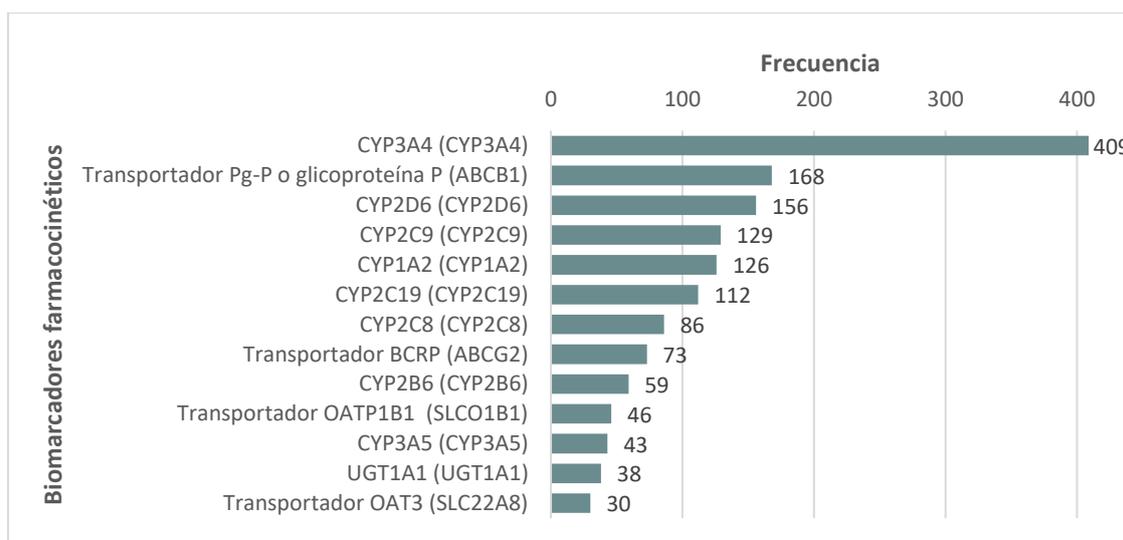


Figura 7. Frecuencia de los biomarcadores FGx farmacocinéticos más prevalentes en las fichas técnicas españolas.

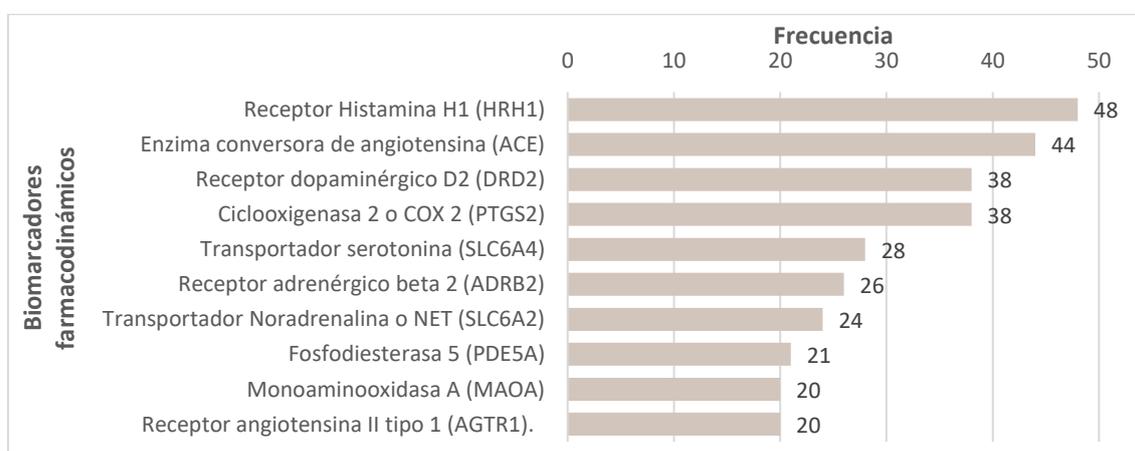


Figura 8. Frecuencia de biomarcadores FGx farmacodinámicos más prevalentes en las fichas técnicas españolas.

A nivel farmacocinético, destaca la presencia de las enzimas pertenecientes a la familia del citocromo P450, implicadas en el metabolismo de numerosos fármacos que representan casi el 34% de las referencias a biomarcadores FGx en las FTs de los PAs revisados. Mientras, a nivel farmacodinámico los receptores adrenérgicos, histamínicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos u opioides conforman el 24% de las referencias y los transportadores como la glicoproteína- P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), y los transportadores de solutos (SLC) son referenciados alrededor de un 15%.

El biomarcador FGx más frecuente es CYP3A4 (*CYP3A4*), presente en el 39% (n=409) de los PAs con información FGx en FT. A continuación, le sigue la glicoproteína-P (*ABCB1*) referenciada en el 16% (n=168), CYP2D6 (*CYP2D6*) implicado en alrededor del 15% (n=156), CYP2C9 (*CYP2C9*), que está referenciado en más del 12% (n=129), CYP1A2 (*CYP1A2*) involucrado en el 12% (n=126) y CYP2C19 (*CYP2C19*) implicado en casi el 11% (n=112) de los PAs revisados con biomarcador FGx en FT (Tabla 13).

Biomarcador ( <i>gen</i> )	Grupo ATC															TOTAL	
	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	N	%	
CYP3A4 ( <i>CYP3A4</i> )	43	16	40	9	39	17	33	88	5	90	0	25	2	2	409	22	
Glicoproteína-P ( <i>ABCB1</i> )	20	5	14	1	4	1	25	71	1	18	0	6	0	2	168	9	
CYP2D6 ( <i>CYP2D6</i> )	10	1	14	4	8	1	9	23	5	64	0	13	2	2	156	8	
CYP2C9 ( <i>CYP2C9</i> )	6	6	15	5	5	0	11	37	15	21	0	5	2	1	129	7	
CYP1A2 ( <i>CYP1A2</i> )	8	8	6	2	1	1	11	29	4	51	0	3	0	2	126	7	
CYP2C19 ( <i>CYP2C19</i> )	10	12	9	2	2	0	12	28	4	30	0	2	0	1	112	6	
CYP2C8 ( <i>CYP2C8</i> )	12	8	7	5	1	0	5	31	7	5	0	2	1	2	86	5	
Transportador BCRP ( <i>ABCG2</i> )	7	4	4	0	3	0	8	42	1	2	0	0	0	2	73	4	
CYP2B6 ( <i>CYP2B6</i> )	2	9	2	0	0	0	8	23	1	12	0	1	0	1	59	3	
Receptor histamina H1 ( <i>HRH1</i> )	0	0	0	3	0	0	0	1	0	15	0	21	8	0	48	3	
Transportador OATP1B1 ( <i>SLCO1B1</i> )	4	3	7	0	0	0	9	20	1	1	0	0	0	1	46	2	
Enzima convertora de la angiotensina ( <i>ACE</i> )	0	0	37	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	2	44	2	
CYP3A5 ( <i>CYP3A5</i> )	5	3	2	0	4	0	2	17	0	8	0	1	0	1	43	2	
Receptor dopamina D2 ( <i>DRD2</i> )	4	0	0	0	2	0	0	0	0	32	0	0	0	0	38	2	
Ciclooxigenasa 2 ( <i>PTGS2</i> )	0	0	12	0	0	0	0	0	21	3	0	1	1	0	38	2	
UGT1A1 ( <i>UGT1A1</i> )	2	1	2	0	1	0	7	18	2	1	0	3	0	1	38	2	
Transportador OAT3 ( <i>SLC22A8</i> )	5	0	1	0	0	0	7	13	2	1	0	1	0	0	30	2	
Transportador serotonina ( <i>SLC6A4</i> )	0	0	0	0	1	0	0	0	0	26	0	0	0	1	28	1	
Transportador OCT1 ( <i>SLC22A1</i> )	2	0	4	0	2	0	3	12	1	2	0	2	0	0	28	1	
Receptor adrenérgico beta 2 ( <i>ADRB2</i> )	0	0	11	0	1	0	0	0	0	1	0	13	0	0	26	1	
Transportador de Noradrenalina/ Norepinefrina o NET ( <i>SLC6A2</i> )	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	0	0	0	0	24	1	
Transportador OATP1B3 ( <i>SLCO1B3</i> )	2	1	2	0	0	0	7	9	1	1	0	0	0	1	24	1	
Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa ( <i>G6PD</i> )	6	0	0	0	0	0	9	0	0	2	2	1	0	2	22	1	
Transportador OCT2 ( <i>SLC22A2</i> )	1	0	3	0	1	0	3	11	0	2	0	0	0	1	22	1	
Fosfodiesterasa 5 ( <i>PDE5A</i> )	0	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	1	21	1	

Tabla 13. Distribución de los 25 biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes según grupo ATC.

#### 4.1.3. Asociaciones principio activo-biomarcador farmacogenético.

Se identificaron un total de **3679 asociaciones entre los 1047 fármacos incluidos y los 509 biomarcadores hallados** en las fichas técnicas. El 54,5% (n=2004) de estas asociaciones están relacionadas con la farmacocinética, mientras que el 42,4% (n=1559) hacen referencia a la farmacodinamia del fármaco y el 3,1% de las asociaciones estarían implicadas en otras funciones como, por ejemplo, el HLA que desempeña un papel importante en el procesamiento y la presentación de antígenos y cuya variación genética estaría asociada a mayor susceptibilidad a enfermedades e infecciones autoinmunes (86).

Dentro de cada grupo terapéutico, se observan diferentes frecuencias de biomarcadores farmacogenéticos. Los fármacos del tracto alimentario y metabolismo (grupo A) y hematológicos (grupo B) se asocian principalmente con los biomarcadores CYP450 y la glicoproteína P, entre otras enzimas y transportadores relacionados con el mecanismo de acción de estos principios activos como, por ejemplo, la bomba de protones (Figuras 9 y 10).

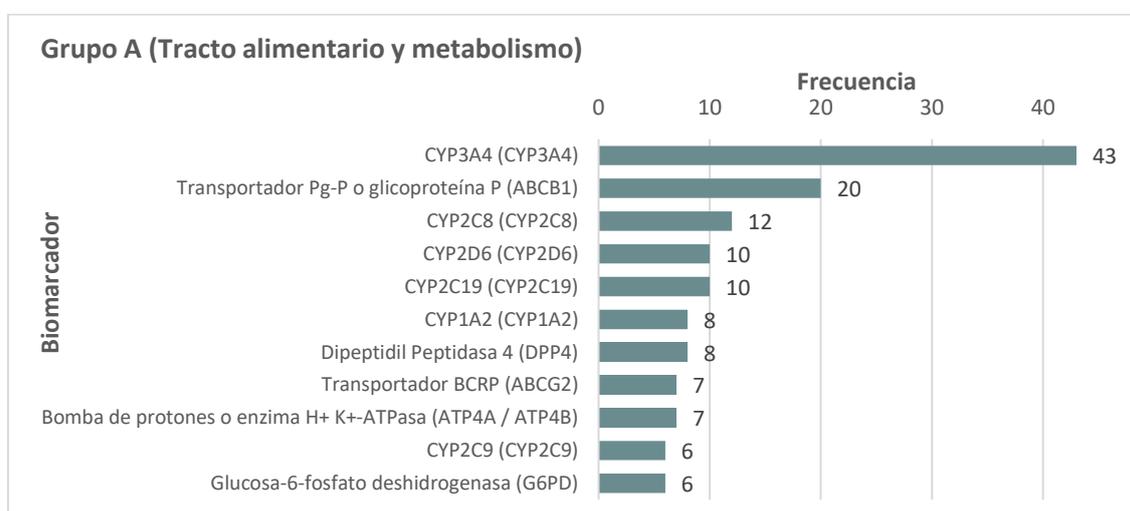


Figura 9. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en las FTs de los principios activos del grupo A (tracto alimentario y metabolismo).

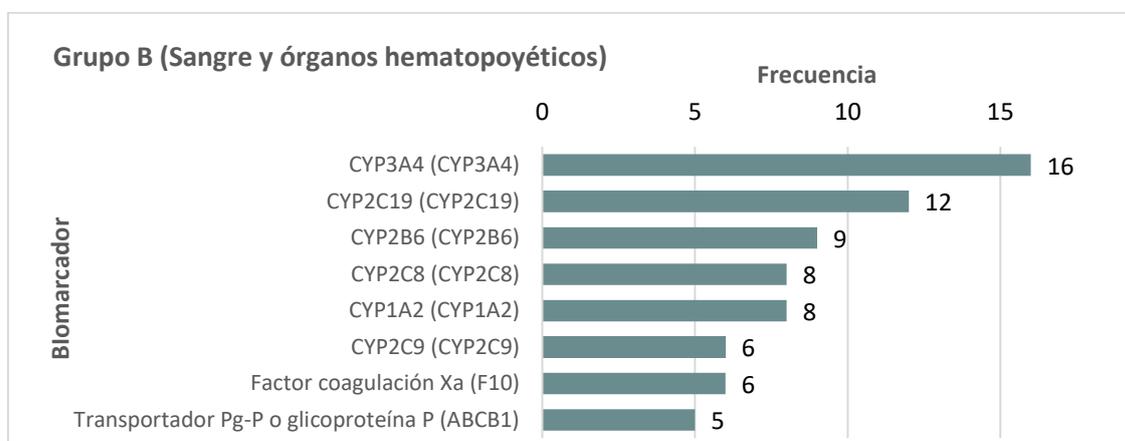


Figura 10. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en las FTs de los principios activos del grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos)

Los biomarcadores del sistema CYP450 y la glicoproteína P también están muy presentes en la ficha técnica de los fármacos cardiovasculares, junto con biomarcadores farmacodinámicos como la ECA, los receptores  $\alpha$ - y  $\beta$ -adrenérgicos, los canales de calcio o el receptor de angiotensina II AT1 (*AGTR1*) (Figura 11).

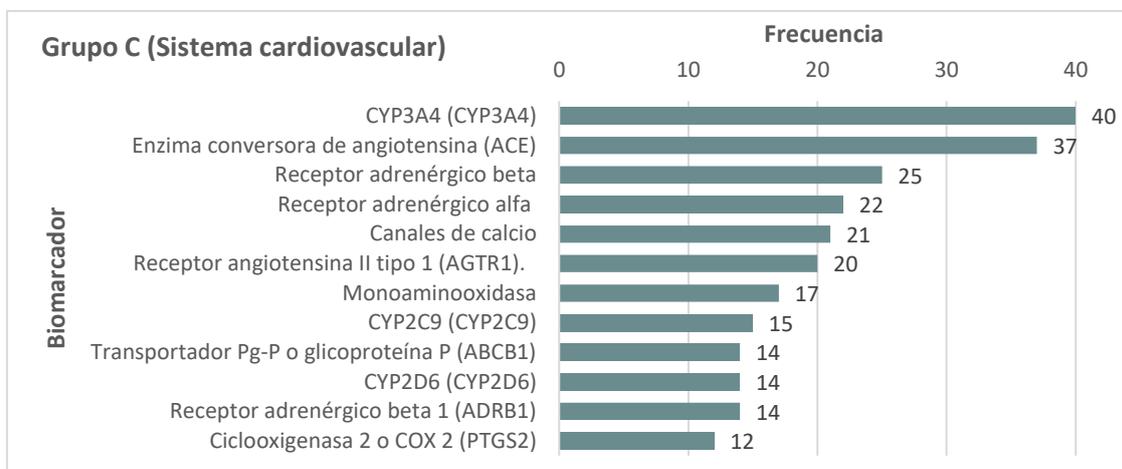


Figura 11. Biomarcadores farmacogenéticos más prevalentes en las FTs de los principios activos del grupo C (sistema cardiovascular)

Dentro del grupo D, destaca la presencia del receptor glucocorticoide (*NR3C1*) y el receptor de histamina H1 (*HRH1*), junto con las enzimas CYP450 (Figura 12).

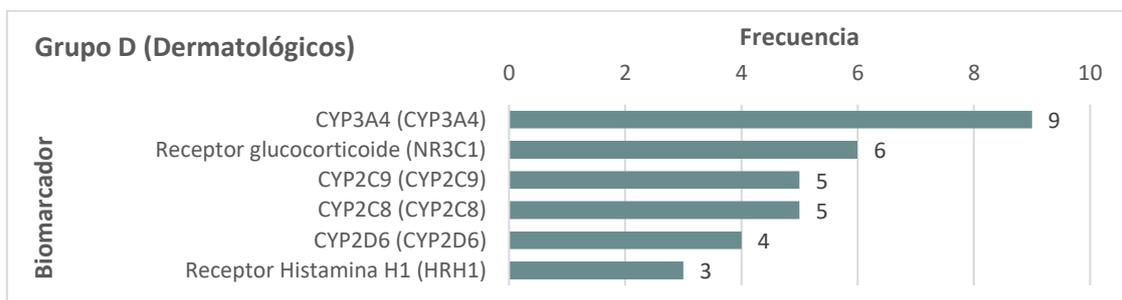


Figura 12. Biomarcadores farmacogenéticos de mayor prevalencia en las FTs de los principios activos del grupo D (dermatológicos)

Respecto a los fármacos genitourinarios y hormonas sexuales, junto a las enzimas CYP450 se observa la presencia de la fosfodiesterasa 5 (*PDE5A*), los receptores de estrógeno y progesterona (*PGR*), y del receptor colinérgico muscarínico (Figura 13).

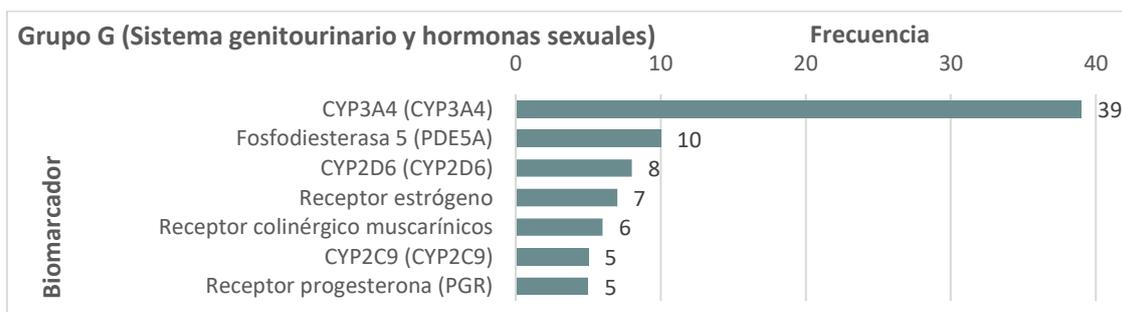


Figura 13. Biomarcadores farmacogenéticos con mayor presencia en las FTs de los principios activos del grupo G (sistema genitourinario y hormonas sexuales)

En los fármacos hormonales sistémicos observamos la presencia del CYP3A4 (*CYP3A4*) junto a receptores hormonales, como el de la hormona liberadora de gonadotropina (*GNRHR*) y los receptores de somatostatina 2 y 5 (*SSTR2/ SSTR5*) (Figura 14).

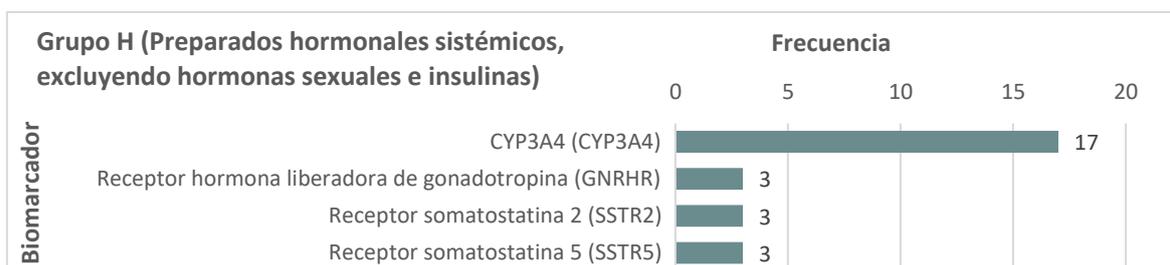


Figura 14. Biomarcadores farmacogenéticos habituales en las FTs de los principios activos del grupo H (preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas)

En los fármacos antiinfecciosos destaca la presencia de las enzimas CYP450, además de transportadores como la glicoproteína P (*ABCB1*), *OATP1B1 (SLC1B1)* y *BCRP (ABCG2)* junto a la *G6PD (G6PD)* (Figura 15).

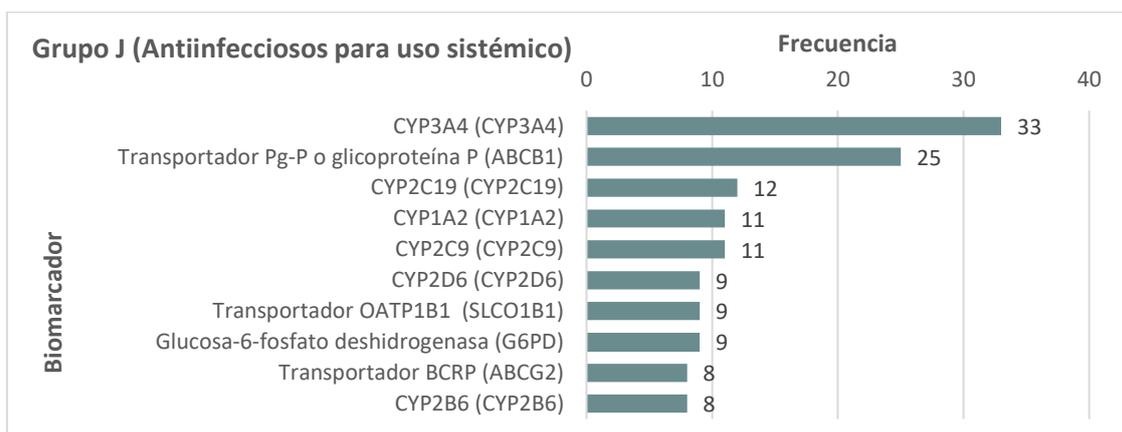


Figura 15. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en las FTs de los principios activos del grupo J (antiinfecciosos para uso sistémico)

Respecto a los biomarcadores en FTs de fármacos oncológicos no sólo se asocian con mayor frecuencia a la farmacocinética, dada la presencia de las enzimas CYP450 y transportadores como la glicoproteína P o los SLC, sino que también con los relativos a los tipos tumorales implicados, como el receptor 2 y 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (*KDR* y *FLT4*), la tirosina quinasa c-kit CD117, el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 1 (HER1) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2/neu) (Figura 16).

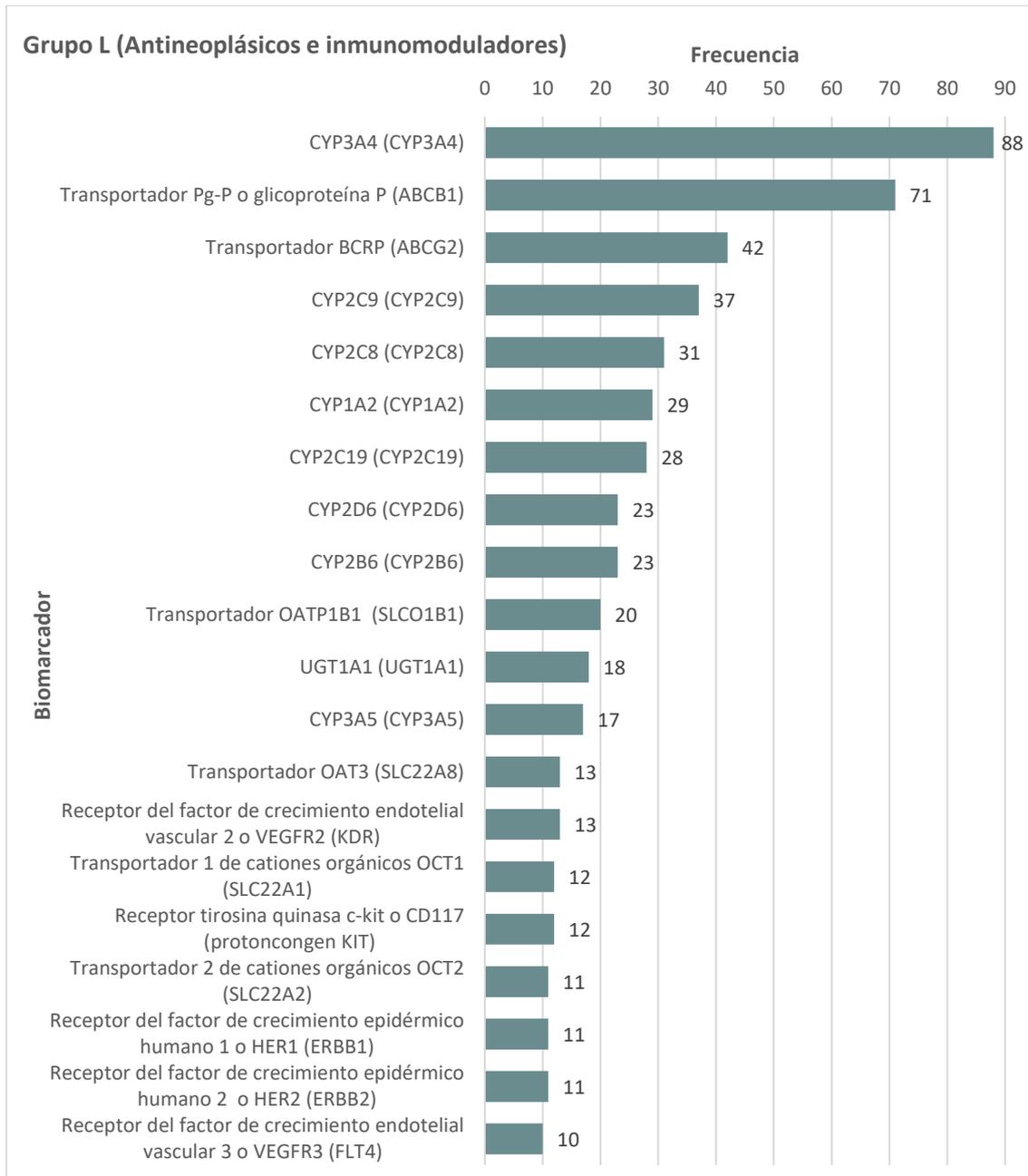


Figura 16. Biomarcadores farmacogenéticos de mayor prevalencia en las FTs de los principios activos del grupo L (antineoplásicos e inmunomoduladores)

En los fármacos del sistema musculo esquelético (grupo M) se encuentran, principalmente, la ciclooxigenasa (COX), particularmente COX 2 (*PTGS2*), junto con CYP2C9, CYP2C8 y CYP3A4 (Figura 17).

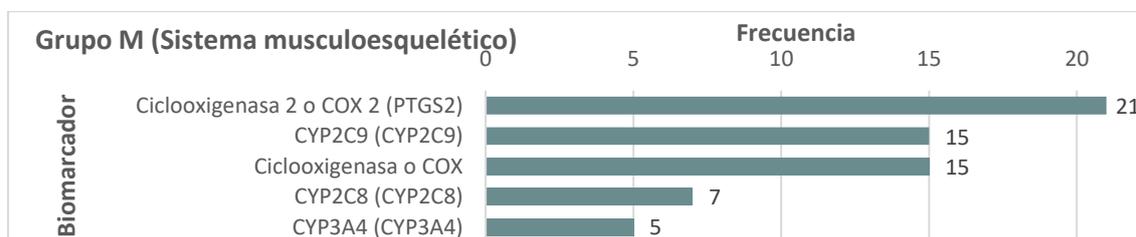


Figura 17. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en las FTs de los principios activos del grupo M (sistema musculoesquelético)

Por otro lado, los fármacos psiquiátricos y neurológicos se asocian principalmente con los biomarcadores CYP450. Dentro de las fichas técnicas del grupo N, se encuentra una frecuencia notable de transportadores y/o receptores de neurotransmisores como el receptor dopaminérgico D2 (*DRD2*), el transportador de serotonina (*SLC6A4*) y noradrenalina (*SLC6A2*), así como la monoaminooxidasa (Figura 18).

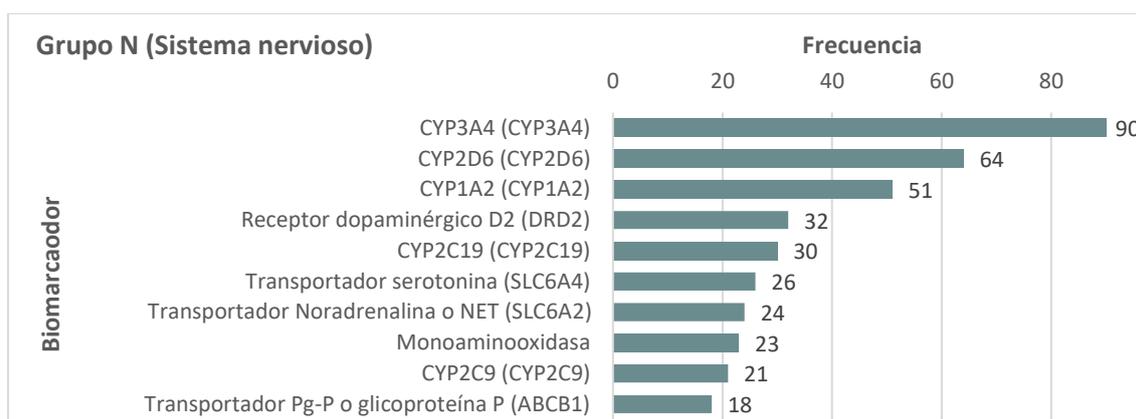


Figura 18. Biomarcadores farmacogenéticos más habituales en las FTs de los principios activos del grupo N (sistema nervioso)

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (*G6PD*) y monoaminooxidasa son los únicos biomarcadores presentes en los fármacos del grupo P (Figura 19).



Figura 19. Biomarcadores farmacogenéticos más prevalentes en las FTs de los principios activos del grupo P (antiparasitarios, insecticidas y repelentes)

Dentro de los fármacos del sistema respiratorio destaca la presencia del CYP3A4 y CYP2D6, junto a receptores de histamina 1 (*HRH1*) y adrenérgicos beta 2 (*ADRB2*) (Figura 20).

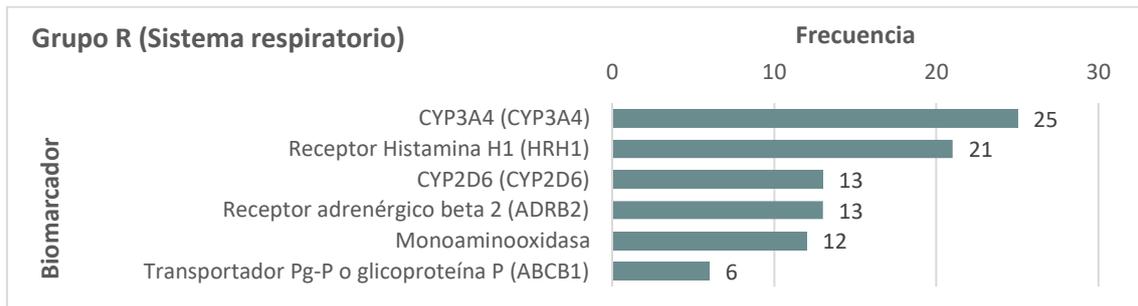


Figura 20. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en las FTs de los principios activos del grupo R (sistema respiratorio)

En el grupo S (órganos de los sentidos) únicamente contienen biomarcador los fármacos oftalmológicos, a los que se asocian principalmente receptores como el de histamina H1 y adrenérgicos, además de la MAO y CYP3A (Figura 21).

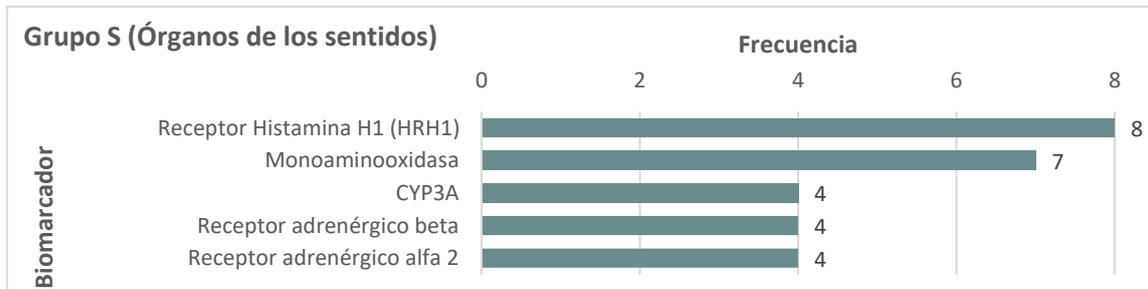


Figura 21. Biomarcadores farmacogenéticos más presentes en las FTs de los principios activos del grupo S (órganos de los sentidos)

En el grupo V, que contiene fármacos radiológicos y contrastes, están presentes biomarcadores como la MAO, COMT, y el receptor de somatostatina 2, junto a algunas enzimas CYP450 (Figura 22).

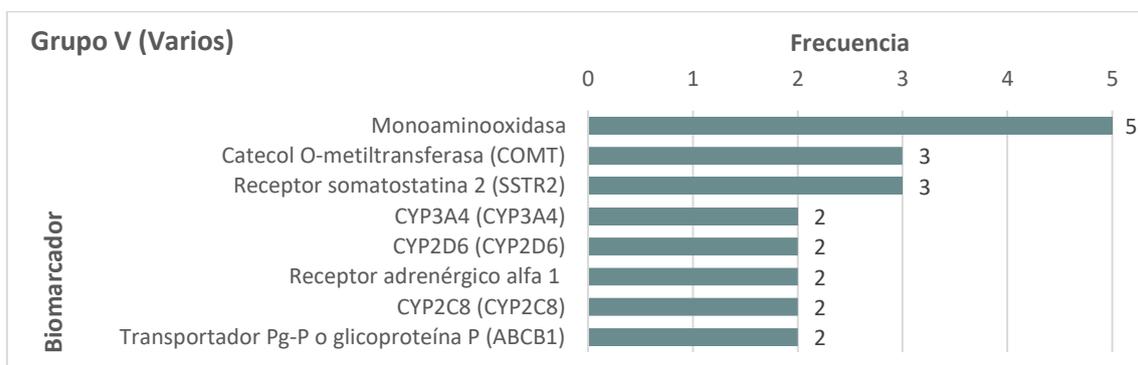


Figura 22. Biomarcadores farmacogenéticos más habituales en las FTs de los principios activos del grupo V (varios)

## 4.2. Nivel de recomendación FGx en las FTs aprobadas por la AEMPS

### 4.2.1. Asignación del nivel de recomendación FGx para los principios activos con nivel de evidencia 1A

PharmGKB® (<https://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>) contiene 102 asociaciones individuales fármaco-biomarcador FGx con nivel de evidencia 1A asignado, comprendiendo 78 fármacos diferentes y 23 biomarcadores farmacogenómicos específicos (Figura 23).

En España, 57 de estos pares fármaco-biomarcador 1A están incluidos en las fichas técnicas revisadas aprobadas por la AEMPS, formadas por 49 fármacos (62,8%) y 15 biomarcadores. 19 de estos fármacos (24,4%) no contenían información FGx relativa a estas asociaciones fármaco-biomarcador en sus fichas técnicas, o dicha FT no estaba disponible en el momento de la revisión, así como 10 de los fármacos (12,8%) no estaban autorizados ni comercializados en España (Figura 23).

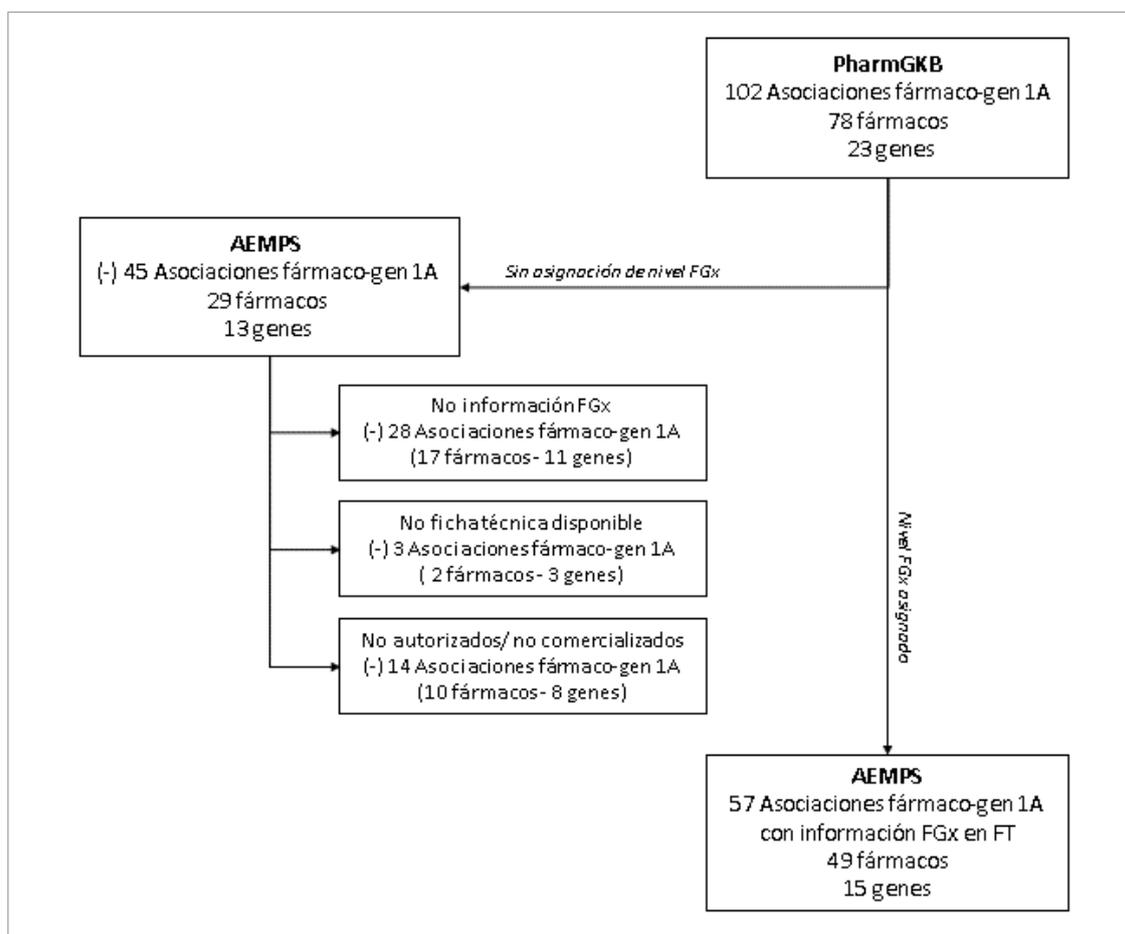


Figura 23. Diagrama de flujo para el análisis de asociaciones fármaco-biomarcador con nivel de evidencia 1A.

Tras la asignación de nivel FGx a la información contenida en cada ficha técnica española de estas 57 asociaciones fármaco-biomarcador 1A siguiendo los criterios establecidos por PharmGKB®, se encontró que el 33,33% fueron clasificados como nivel "actionable" en inglés (útil) y el 12,75% como "nivel informativo", mientras que el 4,9% y el 4,9% fueron asignados a "test requerido" y "test recomendado", respectivamente (Figura 24).

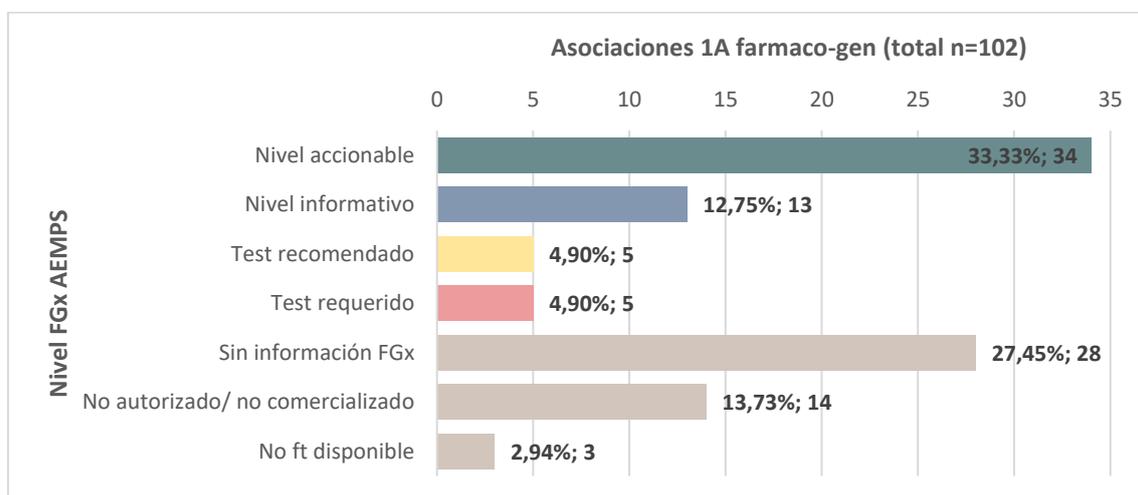


Figura 24. Nivel de evidencia asignado a la información FGx presente en la ficha técnica de la AEMPS para las asociaciones fármaco-biomarcador con nivel de evidencia 1A.

Se observa que los pares 1A fármaco-biomarcador del sistema nervioso (grupo N) contienen el mayor número de recomendaciones FGx, en su mayoría de nivel "actionable" (útil), mientras que la mayor proporción de anotaciones con nivel "test requerido" y "test recomendado" se encuentran en el grupo L (Tabla 14).

Tabla 14. Distribución del nivel FGx por grupo ATC de los pares fármaco-biomarcador nivel 1A contenidos en las fichas técnicas de los fármacos aprobados por la AEMPS.

	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	TOTAL
<b>Test requerido</b>	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0	5
<b>Test recomendado</b>	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0	0	0	5
<b>Nivel "actionable" (útil)</b>	3	2	3	0	0	0	2	5	3	14	0	1	0	1	34
<b>Nivel informativo</b>	1	1	2	0	0	0	1	0	2	6	0	0	0	0	13
<b>Sin information FGx</b>	2	3	0	0	0	0	10	5	4	19	0	2	0	0	45
<b>TOTAL</b>	6	6	5	0	0	0	14	16	9	41	0	4	0	1	102

Ninguna de las fichas técnicas con biomarcador(es) farmacogenómico(s) incluía información FGx específica para la población española, ni recomendaciones clínicas.

#### **4.2.2. Estudio comparativo con otras agencias reguladoras internacionales**

Al comparar el nivel de acción FGx asignado a la información presente en la ficha técnica autorizada por la AEMPS respecto al registrado en PharmGKB por FDA, EMA, Swissmedic, PMDA y HCSC, se observa que 10 asociaciones fármaco-biomarcador FGx están incluidas por las otras agencias reguladoras, aunque no aparecen en la ficha técnica aprobada por la AEMPS. Por el contrario, a 8 pares fármaco-biomarcador presentes en FTs de la AEMPS se pudo asignar el nivel FGx, pero no constaba en ninguna de las otras agencias reguladoras. Por otra parte, únicamente 9 fichas técnicas autorizadas por la AEMPS contenían información farmacogenética con nivel de test requerido o recomendado: abacavir, carbamazepina, oxcarbazepina, ivacaftor, fluorouracilo, gefitinib, mercaptopurina, siponimod y tegafur (Tabla 15).

Tabla 15. Nivel de recomendación FGx para cada asociación fármaco-biomarcador con nivel 1A, según las agencias reguladoras recogidas en PharmGKB® y AEMPS.

Asociación 1A fármaco-biomarcador	AEMPS	FDA	EMA	Swissmedic	PMDA	HCSC
<b>Abacavir-HLA-B</b>	Test requerido	Test requerido	Test requerido	Test requerido	Informativo	Test requerido
<b>Acenocumarol-VKORC1</b>	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Alopurinol-HLA-B</b>	“Actionable” (útil)	Test recomendado		“Actionable” (útil)	Informativo	NI
<b>Amitriptilina-CYP2C19</b>	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Amitriptilina-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
<b>Aripiprazol-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)
<b>Atazanavir-UGT1A1</b>	Informativo	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Atomoxetina-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)
<b>Atorvastatina-SLCO1B1</b>	“Actionable” (útil)	Informativo	NI	NI	NI	NI
<b>Azatioprina-TPMT</b>	“Actionable” (útil)	Test recomendado	NI	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)
<b>Azatioprina-NUDT15</b>	“Actionable” (útil)	Test recomendado	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI
<b>Boceprevir-IFNL3</b>	NC	Informativo	“Actionable” (útil)	NI	NI	Informativo
<b>Boceprevir-IFNL4</b>	NC	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Capecitabina-DPYD</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	Test recomendado	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)
<b>Carbamazepina-HLA-A</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	Test recomendado	“Actionable” (útil)	Test recomendado
<b>Carbamazepina-HLA-B</b>	Test requerido	Test requerido	NI	Test requerido	“Actionable” (útil)	Test recomendado
<b>Celecoxib-CYP2C9</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)
<b>Citalopram-CYP2C19</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)
<b>Clomipramina-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI
<b>Clomipramina-CYP2C19</b>	Informativo	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Clopidogrel-CYP2C19</b>	“Actionable” (útil)					
<b>Codeina-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)
<b>Desflurano-CACNA1S</b>	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
<b>Desflurano-RYR1</b>	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
<b>Desipramina-CYP2D6</b>	NA	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
<b>Dexlansoprazol-CYP2C19</b>	NA	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)
<b>Doxepina-CYP2C19</b>	NFT	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
<b>Doxepina-CYP2D6</b>	NFT	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
<b>Efavirenz-CYP2B6</b>	“Actionable” (útil)	NI				
<b>Enflurano-CACNA1S</b>	NA	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
<b>Enflurano-RYR1</b>	NA	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
<b>Escitalopram-CYP2C19</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI
<b>Flecainida-CYP2D6</b>	Informativo	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Flucloxacilina-HLA-B</b>	NA	NI	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI

Asociación 1A fármaco-biomarcador	AEMPS	FDA	EMA	Swissmedic	PMDA	HCSC
Fluorouracilo-DPYD	Test recomendado	“Actionable” (útil)	NI	Test requerido	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)
Flurbiprofeno-CYP2C9	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
Fluvoxamina-CYP2D6	Informativo	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI
Gefitinib-EGFR	Test requerido	Test requerido	Test requerido	NI	Test requerido	Test requerido
Gentamicina-MT-ND1	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Gentamicina-MT-RNR1	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Haloperidol-CYP2D6	“Actionable” (útil)	NI	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI
Halotano-CACNA1S	NA	NI	NI	NI	NI	NI
Halotano-RYR1	NA	NI	NI	NI	NI	NI
Hydrocodone-CYP2D6	NA	NI	NI	NI	NI	NI
Ibuprofeno-CYP2C9	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Imipramina-CYP2C19	Informativo	NI	NI	NI	NI	NI
Imipramina-CYP2D6	Informativo	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
Irinotecan-UGT1A1	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	Test recomendado	“Actionable” (útil)
Isoflurano-CACNA1S	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
Isoflurano-RYR1	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
Ivacaftor-CFTR	Test requerido	Test requerido	Test requerido	NI	NI	Test requerido
Lansoprazol-CYP2C19	“Actionable” (útil)	Informativo	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI
Lornoxicam-CYP2C9	Informativo	NI	NI	NI	NI	NI
Meloxicam-CYP2C9	Informativo	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
Mercaptopurina-NUDT15	Test recomendado	Test recomendado	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	NI
Mercaptopurina-TPMT	Test recomendado	Test recomendado	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)
Metoxiflurano-CACNA1S	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Metoxiflurano-RYR1	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Metoprolol-CYP2D6	Informativo	Informativo	NI	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)
Nortriptilina-CYP2D6	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
Omeprazole-CYP2C19	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	Informativo	Informativo
Ondansetron-CYP2D6	Informativo	Informativo	NI	Informativo	NI	NI
Oxcarbazepina-HLA-B	Test recomendado	Test recomendado	NI	Test requerido	NI	Test recomendado
Pantoprazol-CYP2C19	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	Informativo	NI	NI
Paroxetina-CYP2D6	Informativo	Informativo	NI	NI	NI	NI
Peginterferon alfa-2a-IFNL3	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Peginterferon alfa-2a-IFNL4	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Peginterferon alfa-2b-IFNL3	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
Peginterferon alfa-2b-IFNL4	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Fenprocumon-VKORC1	NA	NI	NI	NI	NI	NI

Asociación 1A fármaco-biomarcador	AEMPS	FDA	EMA	Swissmedic	PMDA	HCSC
<b>Fenitoína-CYP2C9</b>	Informativo	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI
<b>Fenitoína-HLA-B</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	NI	Test recomendado
<b>Piroxicam-CYP2C9</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI
<b>Propafenona-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)
<b>Rasburicasa-G6PD</b>	“Actionable” (útil)	Test requerido	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	Test recomendado
<b>Risperidona-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	Informativo	NI	Informativo	NI	Informativo
<b>Ribavirina-IFNL3</b>	NI	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Ribavirina-IFNL4</b>	NI	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Sertralina-CYP2C19</b>	NI	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Sevoflurano-CACNA1S</b>	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
<b>Sevoflurano-RYR1</b>	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
<b>Simvastatina-SLCO1B1</b>	“Actionable” (útil)	Informativo	NI	Test recomendado	NI	NI
<b>Siponimod-CYP2C9</b>	Test requerido	Test requerido	NI	NI	NI	NI
<b>Estreptomina-MT-RNR1</b>	NFT	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Succinilcolina-CACNA1S</b>	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
<b>Succinilcolina-RYR1</b>	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
<b>Tacrolimus-CYP3A5</b>	NI	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Tamoxifeno-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	NI	Test requerido
<b>Tegafur-DPYD</b>	Test recomendado	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Telaprevir-IFNL3</b>	NA	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Telaprevir-IFNL4</b>	NA	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Tenoxicam-CYP2C9</b>	NI	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Tramadol-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
<b>Trimipramina-CYP2C19</b>	NI	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Trimipramina-CYP2D6</b>	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	NI
<b>Tropisetron-CYP2D6</b>	NC	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Venlafaxina-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI
<b>Voriconazol-CYP2C19</b>	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	Informativo	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)	“Actionable” (útil)
<b>Warfarina-CYP2C9</b>	NI	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
<b>Warfarina-CYP4F2</b>	NI	NI	NI	NI	NI	NI
<b>Warfarina-VKORC1</b>	Informativo	“Actionable” (útil)	NI	NI	NI	“Actionable” (útil)
<b>Zuclopentixol-CYP2D6</b>	“Actionable” (útil)	NI	NI	Informativo	NI	NI

NA: no autorizado; NC: no comercializado; NFT: ficha técnica no disponible; NI: información FGx no incluida en ficha técnica. \*Niveles de recomendación FGx AEMPS asignados siguiendo criterios de PharmGKB®. Subrayado, asociación fármaco-biomarcador exclusivamente presente en ficha técnica de AEMPS.

Respecto a las tasas de coincidencia para los pares fármaco-biomarcador 1A en el nivel FGx asignado entre la AEMPS y los datos proporcionados por las agencias reguladoras registradas en PharmGKB® (<https://www.pharmgkb.org/labelAnnotations>), estas varían desde la menor que presenta un 43,18% de coincidencia con HCSC, seguido por EMA con un 44,32% y PMDA con un 48,86%, hasta las más concordantes que son FDA con un 55,68% y Swissmedic con un 65,91%. El nivel “actionable” (útil) es nivel FGx que presenta la mayor tasa de coincidencia. Por el contrario, las tasas de discrepancia no superaron el 32,95%, perteneciendo este porcentaje a la tasa de discrepancia respecto a la FDA. Cabe destacar que, según la agencia reguladora, un porcentaje variable de asociaciones 1A carecía de nivel FGx registrado en PharmGKB (Figura 25).

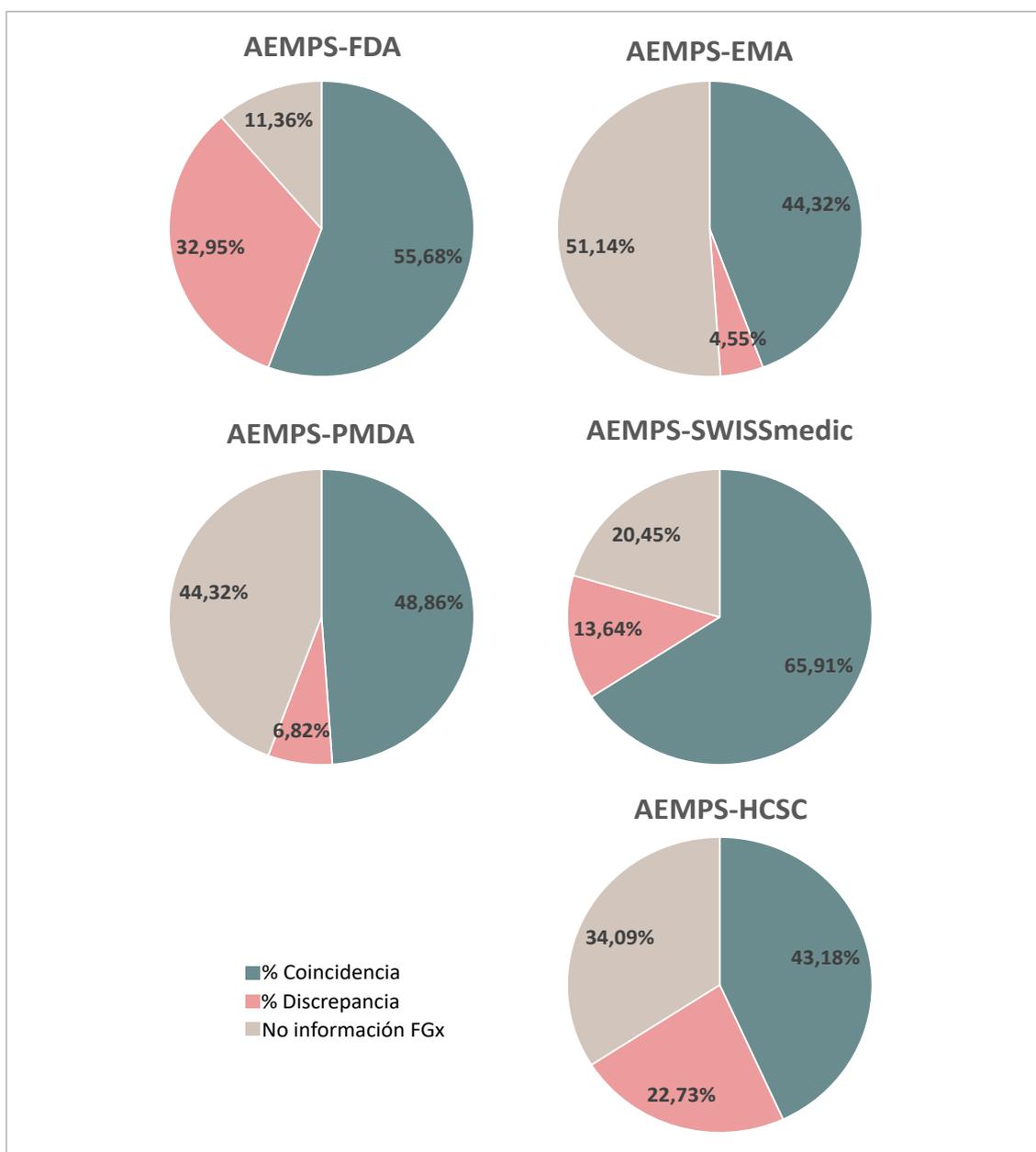


Figura 25. Porcentaje de coincidencia y discrepancia en el nivel FGx entre el asignado en la AEMPS y el registrado en PharmGKB para FDA, EMA, Swissmedic, PMDA y HCSC.

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Presencia de información farmacogenética en la ficha técnica de los medicamentos aprobados por la AEMPS

En este estudio se observa la presencia de información farmacogenética en la ficha técnica de más de la mitad (n=1047, 55.37%) de los principios activos autorizados actualmente por la AEMPS. Este porcentaje es similar al 54,33% obtenido recientemente en Turquía (63) pero mucho mayor al 15% obtenido por la EMA hace unos años (59), o más del 20-25% obtenido en Japón (56) y suiza (5). Por el contrario, también hay otros estudios que obtienen porcentajes más altos donde superan el 85% como en Hungría (60) o Croacia (54), pero donde el número de principios activos revisados es muy bajo, por lo que cualquier comparación directa está limitada por la metodología diseñada en cada estudio. Hasta la fecha, este trabajo revisa el mayor número de principios activos (n=1891) con el objetivo de representar el total de fármacos autorizados y lograr una visión extrapolable de la implementación de la farmacogenética en la ficha técnica de España.

También se ha observado una tendencia creciente en la última década a la inclusión de biomarcadores e información FGx en la ficha técnica de la AEMPS, ya que es tres veces mayor el número de fármacos con biomarcador en aquellos autorizados desde 2011 a 2020. Esta tendencia también puede observarse en estudios realizados en la EMA (59) y Japón (56).

Con estos datos se pone de manifiesto la importancia de considerar la farmacogenómica previamente a la prescripción individualizada de medicamentos en España. Sin embargo, las tasas de realización de pruebas genéticas en la práctica clínica son bajas, a pesar del uso de medicamentos con información farmacogenómica en su ficha técnica (66), por lo que la presencia de esta información no modifica necesariamente las decisiones del médico (87,88) a pesar de que se ha demostrado que las decisiones terapéuticas guiadas por la FGx para algunos medicamentos pueden mejorar los resultados clínicos (89).

#### 5.1.1. Secciones de la ficha técnica autorizada por la AEMPS con información FGx

La información FGx ha podido observarse a lo largo de todas las secciones de la ficha técnica, especialmente en interacciones, propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, y advertencias y precauciones de empleo, datos similares a los publicados recientemente en otros países europeos (5,54).

Específicamente, destaca la presencia de información FGx en la sección de interacciones (4.5). Es conocido que las toxicidades inesperadas debidas a interacciones entre medicamentos son una fuente importante de efectos adversos relacionados con la seguridad postcomercialización. La mayoría de estas interacciones están mediadas a través de los CYPs, y pueden aumentar por variantes genéticas que alteren el metabolismo junto al uso concomitante de inhibidores o inductores (90). Esto puede indicar que, junto con la determinación genética, las interacciones son un punto importante a tener en cuenta a la hora de implementar la medicina personalizada de precisión en la clínica, especialmente con una mayoría de pacientes en politerapia.

Las secciones relativas a las propiedades farmacodinámicas (5.1) y farmacocinéticas (5.2) son las más frecuentes después de interacciones, con gran presencia de información FGx reflejada. Esto puede deberse a que las vías metabólicas, transporte, mecanismos de acción y dianas farmacológicas son claves a nivel farmacogenético y se desarrollan en estos puntos, mencionando los genes y enzimas implicados.

Por último, la sección de advertencias y precauciones especiales de empleo (4.4) también cuenta con un gran número de referencias a biomarcadores FGx. En esta prevalecen las indicaciones sobre la presencia de polimorfismos genéticos relevantes para la seguridad y eficacia del fármaco, así como la indicación de realización de pruebas genéticas en el caso de requerimiento.

Llama la atención que la sección de reacciones adversas cuenta con un número muy bajo de referencias a información FGx, ya que la presencia de polimorfismos genéticos relacionados con la alteración del metabolismo o transporte estarían asociados al desarrollo de reacciones adversas de diferentes niveles de gravedad. Además, la división de la información FGx a lo largo de toda la ficha técnica y la falta de una sección específica puede ser confuso para el profesional sanitario, dificultando la implementación de la FGx.

### 5.1.2. Principios activos autorizados por la AEMPS con información farmacogenética por área terapéutica.

**Todos los grupos terapéuticos contienen fármacos con biomarcadores FGx** en su ficha técnica, a pesar de que el número de fármacos revisados dentro de cada grupo fue variable dependiendo de los principios activos existentes y autorizados. Por ende, en todas las áreas terapéuticas es importante la revisión de la farmacogenética previa a la prescripción de fármacos para evitar interacciones, toxicidad o fallo terapéutico.

**Antineoplásicos e inmunomoduladores, fármacos del sistema nervioso, cardiovascular y tracto alimentario y metabolismo** fueron los más numerosos respecto a la inclusión de información FGx en su ficha técnica. Estas áreas terapéuticas también son las más prevalentes en estudios similares en otros países (5,54,56,60,61). Cabe destacar que, pese a no ser de los grupos con mayor número de fármacos, casi el 70% de los PAs del sistema respiratorio contienen información FGx en su FT.

Por tanto, una mayor comprensión de la variabilidad genética interindividual es particularmente importante en el campo de la **oncología**, ya que el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y el fallo terapéutico o toxicidad, pueden poner en peligro la vida. La administración de medicamentos contra el cáncer se ha relacionado con la toxicidad, que va desde eventos adversos leves hasta letales (1). Un estudio reciente determinó la incidencia del 55% de hospitalización no planificada en adultos mayores con cáncer por evento adverso a medicamentos (91).

Por otra parte, los pacientes que reciben tratamiento **neuropsiquiátrico** a menudo experimentan un largo proceso de prueba y error marcado por síntomas mal controlados y/o reacciones adversas a los medicamentos antes de establecer el tratamiento y dosis correcta. En este momento, se debe considerar la variación genética al prescribir varios medicamentos utilizados en psiquiatría, ya que la evidencia publicada, las pautas de prescripción y las fichas técnicas de los productos respaldan el uso de las pruebas FGx para guiar la selección y

dosificación de medicamentos, particularmente para los antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivos y TDAH (atomoxetina) , reduciendo así los resultados indeseables (92).

Adicionalmente también existe una variación significativa en la respuesta al tratamiento de enfermedades **cardiovasculares**. Se han identificado determinantes genéticos de la respuesta a los medicamentos que pueden afectar la forma en que se metabolizan, absorben y distribuyen los medicamentos. La prescripción de fármacos guiada por FGx tiene potencial para individualizar el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y reducir los riesgos de eventos adversos relacionados con los fármacos (93).

Las RAMs, que representan aproximadamente el 3,5% del total de ingresos hospitalarios, están relacionadas principalmente con el sistema nervioso central y el sistema **gastrointestinal** y cardiovascular (94), lo que podría estar relacionado con la mayor frecuencia de información FGx presente en las fichas técnicas de la AEMPS dentro de estos grupos terapéuticos.

### 5.1.3. Biomarcadores farmacogenéticos más frecuentes en la ficha técnica de los medicamentos autorizados por la AEMPS

**Más de quinientos biomarcadores** FGx diferentes fueron identificados en las fichas técnicas revisadas de la AEMPS. **Los más frecuentes** fueron las enzimas **CYP450**. Estas son enzimas metabolizadoras de medicamentos que desempeñan un papel central en la biotransformación de 70 a 80% de fármacos en uso clínico a metabolitos inactivos o sustancias activas (profármacos). La variación en estos genes puede hacer que la actividad de las enzimas CYP450 se reduzca o esté ausente, esto hace que el fármaco no se metabolice y puede provocar una toxicidad y efectos secundarios. Por el contrario, cuando el gen se sobreexpresa conduce a una mayor actividad metabolizando más rápido el fármaco y con la consiguiente falta de efecto farmacológico (18).

Dentro de este grupo de enzimas **la más frecuente fue el citocromo P450 3A4 (CYP3A4)**, que es la enzima metabolizadora de fármacos más abundante en el hígado y participa en el metabolismo de más del 50% de los medicamentos prescritos clínicamente. Los niveles de expresión y actividad enzimática de CYP3A4 muestran una gran variabilidad entre personas, lo que influye en los resultados del tratamiento de los medicamentos metabolizados por CYP3A4 (95).

El segundo CYP más referenciado en las fichas técnicas es el **CYP2D6**, enzima particularmente importante, expresada altamente en el hígado, cerebro, intestino y células linfoides. Constituye únicamente del 2% al 4% del contenido total de CYPs hepáticas, pero está implicada en el metabolismo de aproximadamente el 20% de los fármacos de uso común incluidos analgésicos, antidepresivos, antihipertensivos y anticancerígenos como el tamoxifeno. *CYP2D6* es altamente polimórfico y de gran complejidad genética (96).

Después de CYP3A4 y CYP2D6, **CYP2C9** es el siguiente citocromo P450 más frecuente, contribuyendo al metabolismo de aproximadamente el 15% de todos los fármacos. CYP2C9 representa alrededor del 20% del contenido en CYP450 hepático total, aunque también se expresa significativamente en el tracto gastrointestinal. Los polimorfismos que resultan en una disminución de la actividad enzimática son comunes en CYP2C9 y esto, combinado con índices

terapéuticos estrechos para varios sustratos farmacológicos, resulta en problemas importantes relacionados con la seguridad y eficacia de los medicamentos (97).

Otra de las enzimas más frecuentes se trata de **CYP1A2**, que comprende alrededor del 13% de todas las proteínas CYP en el hígado (98), y metaboliza aproximadamente el 15% de los fármacos utilizados clínicamente. Sin embargo, se han notificado menos variantes que afecten a la actividad de CYP1A2; esto puede deberse a que en muchos casos no sea la única enzima metabolizadora del fármaco (99).

La subfamilia del citocromo P450 2C (CYP2C) comprende **otras dos enzimas muy referenciadas en ficha técnica: CYP2C19 y CYP2C8**.

**CYP2C19** se expresa predominantemente en hígado y, en menor medida, en intestino delgado (100). Contribuye al metabolismo de fármacos relevantes clínicamente, como antidepresivos, antiplaquetarios, antifúngicos, inhibidores de la bomba de protones y benzodiazepinas. El gen codificante, *CYP2C19*, es altamente polimórfico y puede provocar una reducción, ausencia o aumento del metabolismo de los fármacos (101).

Por otro lado, **CYP2C8** se expresa altamente en el hígado humano (102), comprende aproximadamente el 7% de los CYP hepáticos (103) y se sabe que metaboliza más de 100 fármacos prescritos clínicamente (102). Existe una variabilidad interindividual sustancial en la expresión de la proteína CYP2C8, por lo que el genotipo puede ser importante para determinar la dosis y/o la selección de medicamentos metabolizados a través de esta enzima (104).

Cabe destacar que, según la evidencia citada, el porcentaje o número de fármacos metabolizados por los diferentes CYP450 es mayor respecto al porcentaje o número observado de la presencia de estas enzimas en los fármacos revisados (Tabla 13). Esto podría indicar la falta de información FGx en numerosos fármacos autorizados por la AEMPS.

Por otra parte, el biomarcador más frecuente después del CYP3A4 es la **glicoproteína P (P-gp)**, un transportador clave en la expulsión de compuestos xenobióticos a través de la membrana plasmática. Se estima que el 50% de los medicamentos actualmente disponibles son sustratos de P-gp. Además, muchos fármacos son inhibidores o inductores de este transportador, por lo que también está implicado en la interacción de medicamentos. Variantes en el gen que codifica este transportador, *ABCB1*, resultan en cambios de la expresión y actividad de P-gp que, probablemente, expliquen parte de la variabilidad interindividual en la respuesta y la tolerancia a los fármacos (105).

#### **5.1.3.1. Implicación en la farmacocinética, farmacodinamia u otras funciones de los biomarcadores farmacogenéticos presentes en la FT autorizada por la AEMPS.**

Según su **implicación**, los biomarcadores farmacodinámicos fueron más numerosos que los farmacocinéticos (FD, 65,4% vs FC, 25,2%) si bien, estos últimos son más referenciados en ficha técnica que los farmacodinámicos (FC, 54,47% vs FD, 42,38%). Esto representa la diversidad de biomarcadores involucrados en el mecanismo de acción de los fármacos, así como la gran implicación de enzimas metabolizadoras y transportadoras en la farmacogenética. Se obtienen cifras similares en un estudio reciente que analiza los biomarcadores FGx presentes en la Tabla de la FDA (37), donde determina que aproximadamente el 35% son enzimas metabolizadoras y transportadores de fármacos (106).

Las enzimas **CYP450 (CYP3A4, 2D6, 2C9, 1A2,2C19, 2C8)** y la **glicoproteína P** fueron los biomarcadores FGx más frecuentes relacionados con la **farmacocinética**. Los CYP450 representan casi el 34% de las referencias a biomarcadores FGx en la ficha técnica de la AEMPS, por su función clave en el metabolismo de los fármacos (107). Por su parte, la **glicoproteína P** transportadora de fármacos, parece ser tan importante como el citocromo P450 en el metabolismo y la farmacocinética de los fármacos como se indica en el punto anterior.

Se han observado **similitudes** respecto a otros estudios en cuanto a los biomarcadores FGx más frecuentes relacionados con la farmacocinética: CYP2D6 y CYP2C19 también están muy presentes en las fichas técnicas de Japón (56), la EMA (59), diversas agencias reguladoras nacionales europeas (5,54,60) y la FDA (61).

Por otro lado, los biomarcadores más frecuentes relacionados con la **farmacodinámica** fueron el receptor de histamina H1 (**HRH1**), la enzima convertidora de angiotensina (**ACE**), el receptor de dopamina D2 (**DRD2**), y la ciclooxigenasa 2 (**PTGS2**).

El receptor de histamina H1 (**HRH1**) participa en reacciones de hipersensibilidad, contracción del músculo liso, permeabilidad vascular, y numerosos procesos de respuesta inmune (108). Además, participa en la fisiopatología de diferentes trastornos cerebrales como el desarrollo de sistemas de neurotransmisores (109). Los antihistamínicos actúan como antagonistas de los receptores H1 y detienen el efecto de la histamina reduciendo los síntomas de alergia (110).

La enzima convertidora de angiotensina (**ACE**) participa en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, estimulando la conversión de angiotensina I en angiotensina II (111). Los inhibidores de la ECA se utilizan como tratamiento para mantener la tensión arterial dentro del rango normal (112) ya que actúan impidiendo la conversión en angiotensina II que actúa como un potente vasoconstrictor, y cuando se inhibe, reduce la tensión arterial al dilatar los vasos y disminuir la secreción de aldosterona (111).

Entre las funciones de los receptores de dopamina D2 (**DRD2**) se encuentra la locomoción, atención, sueño, memoria, y aprendizaje. Muchas enfermedades implican un aumento de dopamina (ej. esquizofrenia) o una disminución (ej. Enfermedad de Parkinson), por lo que el tratamiento incluye medicamentos cuyo objetivo puede ser disminuir la disponibilidad de dopamina, como antipsicóticos que bloquean el receptor D2, o aumentarla como los agonistas del receptor D2 (113).

La ciclooxigenasa 2 (**PTGS2**) es una enzima que aumenta la producción de prostaglandinas, (114) se expresa en respuesta a estímulos inflamatorios (115). Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 actúan inhibiendo esta enzima y están indicados para el dolor leve por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas (116).

Estos biomarcadores farmacodinámicos forman parte del mecanismo de acción de fármacos utilizados en el tratamiento de patologías concurrentes hoy en día como los mencionados procesos alérgicos, hipertensión arterial, enfermedades neurológicas, psiquiátricas y el dolor. Por tanto, explorar posibles variantes en estas dianas farmacológicas podría ayudar a comprender mejor la variabilidad de respuesta a los fármacos.

Respecto a los biomarcadores más frecuentes relacionados con la farmacodinamia u otros procesos, que han sido reportados en otros estudios, son diversos: como G6PD y *HLA-A* por la FDA (61), y Swissmedic (5), *HLA* por la agencia reguladora croata (54), y *ESR*, *PGR*, o G6PD por la agencia de Hungría (60).

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (**G6PD**) fue el biomarcador relacionado con otras funciones más referenciado. Se trata de una enzima que desempeña un papel vital en la prevención del daño celular causado por especies reactivas de oxígeno (117). Este hecho puede deberse a que muchos medicamentos (por ejemplo, los antipalúdicos) pueden inducir estrés oxidativo en los glóbulos rojos y desencadenar anemia hemolítica en personas con deficiencia de la enzima por lo que se requiere atención especial al estado de G6PD (118).

#### 5.1.4. Asociaciones fármaco-biomarcador FGx presentes en la ficha técnica de los medicamentos autorizados por la AEMPS

Un dato novedoso, no reportado en estudios previos, es el número de asociaciones únicas (n =3679) entre fármaco y biomarcador farmacogenético observadas. Predominantemente, estas asociaciones están implicadas en la farmacocinética, reflejando así la relevancia de estos marcadores en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Asimismo, gran porcentaje estaría relacionado con la farmacodinamia, lo que sugiere la presencia de información sobre dianas farmacológicas y receptores de estos fármacos.

##### 5.1.4.1. Implicaciones clínicas relevantes de las asociaciones fármaco-gen por áreas terapéuticas

Según un estudio reciente en una amplia cohorte, el 56% de la población recibió medicamentos con información sobre biomarcadores farmacogenómicos por lo que un gran número de personas podría beneficiarse de la prescripción guiada por farmacogenómica (119). Como se puede inferir de los resultados expuestos, cada grupo terapéutico contiene múltiples asociaciones de principios activos con genes o enzimas. A continuación, se revisan aquellas más relevantes desde el punto de vista farmacogenético y clínico actualmente.

###### 5.1.4.1.1 Grupo A - tracto alimentario y metabolismo

Respecto al grupo A, se pueden encontrar varios genes destacados como el **CYP2D6**. Este interviene en el metabolismo de la mayoría de antieméticos y antinauseosos como **ondansetrón** y **tropisetron**, donde el genotipo metabolizador ultrarrápido está asociado a menor respuesta y se recomienda el uso de un fármaco alternativo no metabolizado por CYP2D6 (por ejemplo, granisetron) (71).

Por otra parte, **CYP2C19** interviene en el metabolismo de los **inhibidores de la bomba de protones** (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y dexlansoprazol), fármacos que bloquean la secreción de ácido en el estómago aliviando síntomas relacionados, y que en pacientes metabolizadores ultrarrápidos se recomienda aumentar la dosis diaria inicial y controlar la eficacia (120).

Por último, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (**G6PD**) se asocia con el desarrollo de anemia hemolítica aguda en el contexto de estrés oxidativo, que puede ser causado por la exposición a medicamentos como las **sulfonilureas**. Estos son fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Sin embargo, según la última actualización de la guía CPIC

estos fármacos fueron clasificados como medicamentos de bajo o nulo riesgo por lo que únicamente se recomienda utilizar con precaución y estrecha vigilancia (121).

#### 5.1.4.1.2 Grupo B - Sangre y órganos hematopoyéticos

Dentro del grupo B, puede destacarse la asociación del **CYP2C19** con el antitrombótico **clopidogrel**, implicado en su metabolismo y donde los metabolizadores lentos e intermedios tienen mayor riesgo de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares, recomendándose una terapia alternativa (122).

En el tratamiento con otros antitrombóticos como la **warfarina** o el **acenocumarol** es aconsejable realizar pruebas del genotipo *CYP2C9* y *VKORC1* para determinar la dosis óptima y orientar la prescripción debido a la sobreexposición y mayor riesgo de hemorragia que puede provocar un metabolismo reducido de *CYP2C9* o de la variante (c.-1639a) de *VKORC1*, por la menor expresión de la enzima (123,124). Además, para la dosificación de la warfarina, la guía CPIC recomienda el uso de algoritmos farmacogenéticos que implican el análisis de ambos genes junto a *CYP4F2* (125).

#### 5.1.4.1.3 Grupo C - Sistema cardiovascular

En el grupo C, puede destacarse la relación de **CYP2D6** con los **antiarrítmicos** propafenona y flecainida, los cuales son metabolizados por esta enzima y se recomienda reducir la dosis en metabolizadores intermedios y lentos por riesgo de efectos secundarios o elegir un antiarrítmico alternativo no metabolizado por *CYP2D6* en el caso de metabolizadores ultrarrápidos (126,127).

**CYP2D6** también interviene en el metabolismo de algunos **betabloqueantes** como carvedilol, metoprolol, nebivolol y propranolol donde los metabolizadores lentos tienen concentraciones sistémicas más altas y un mayor riesgo de reacciones adversas (41), existiendo recomendación de reducir dosis en metabolizadores intermedios y lentos únicamente en el caso de metoprolol, así como de aumentar dosis en metabolizadores ultrarrápidos (128).

Pese a no ser de los biomarcadores más frecuentes en este grupo, el transportador **SLCO1B1** está presente en ficha técnica y es relevante para la farmacogenética actual de las **estatinas** o inhibidores de la HMG-COA reductasa (simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina). *SLCO1B1* facilita la absorción hepática de las estatinas, y la disminución de su función puede aumentar la exposición sistémica y mayor riesgo de miopatía por lo que en casos de transporte deficiente o disminuido se recomienda reducir dosis y en el caso de las menos potentes (simvastatina y lovastatina) prescribir una estatina alternativa (129).

Cabe mencionar que recientemente ha sido autorizado el **mavacamten**, un nuevo fármaco para tratar la miocardiopatía hipertrófica obstructiva y cuya ficha técnica requiere el genotipado previo de **CYP2C19** para ajustar su dosificación, debido a que los metabolizadores intermedios o lentos tendrán concentraciones sistémicas más altas y un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (130,131).

#### 5.1.4.1.4 Grupo G - Sistema genitourinario y hormonas sexuales

En el grupo G, cabe señalar la asociación de **CYP2D6** con los fármacos urológicos: **tolterodina**, **darifenacina**, **fesoterodina** y **mirabregón** para tratar la frecuencia e incontinencia urinaria, así como con la **tamsulosina** fármaco para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. CYP2D6 interviene en el metabolismo de estos fármacos, advirtiéndose concentraciones sistémicas más altas en metabolizadores lentos, pero actualmente carecen de recomendaciones clínicas al respecto (41).

#### 5.1.4.1.5 Grupo J - Antiinfecciosos de uso sistémico

Dentro del grupo J, el antifúngico **voriconazol** es metabolizado principalmente por la enzima **CYP2C19**, biomarcador frecuente en este grupo (132). Las guías clínicas recomiendan seleccionar un fármaco alternativo cuyo metabolismo dependa de otra vía en el caso de metabolizadores ultrarrápidos, ya que la probabilidad de alcanzar concentraciones terapéuticas es pequeña con la dosis estándar o en metabolizadores lentos donde aumenta la probabilidad de eventos adversos (133).

Otra asociación relevante se trata del **CYP2B6** con el antiviral **efavirenz**, utilizado en el tratamiento contra el VIH. Es importante lograr la dosis correcta de medicamentos antivirales ya que una concentración demasiado alta puede aumentar el riesgo de toxicidad, incluida neurológica, mientras que una concentración demasiado baja puede estar asociada a fallo virológico, por lo que se recomienda considerar el inicio de efavirenz con una dosis reducida en pacientes que son metabolizadores lentos e intermedios del CYP2B6 (134,135).

Uno de los mejores ejemplos de investigación farmacogenética es el antiviral para el tratamiento de VIH, **abacavir**, y su asociación con **HLA-B**. La proteína HLA-B no tiene ningún efecto directo sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de abacavir, pero ser portador del alelo HLA-B\*57:01 afecta la susceptibilidad a la hipersensibilidad al fármaco por lo que no se recomienda su uso en estos casos (136,137).

Por último, mencionar la asociación de **UGT1A1** con otro antiviral para el tratamiento del VIH, **atazanavir**. UGT1A1 se encarga de la glucuronidación de la bilirrubina facilitando su excreción. Como atazanavir es un inhibidor competitivo de UGT1A1, esta interacción puede provocar un efecto adverso común que es la ictericia por hiperbilirrubinemia que no necesariamente es indicativa de daño hepático, pero puede comprometer la adherencia al tratamiento en ciertos pacientes (138). Por lo que en pacientes con actividad disminuida de esta enzima se recomienda considerar un fármaco alternativo (139).

#### 5.1.4.1.6 Grupo L - Antineoplásicos e inmunomoduladores

El grupo L es uno de los grupos de fármacos donde la farmacogenética tiene un papel relevante por la gravedad de los efectos adversos que pueden reducirse mediante la implementación de pruebas farmacogenómicas previas para optimizar la dosis.

Una de las principales asociaciones se trata de **CYP2D6** con **tamoxifeno**, que es el fármaco de primera elección utilizado en mujeres pre y posmenopáusicas para el tratamiento adyuvante del

cáncer de mama con receptores hormonales positivos, donde la terapia hormonal es obligatoria. Una limitación importante del uso de tamoxifeno es el desarrollo de resistencia y por tanto mayor riesgo de recaída de la enfermedad. CYP2D6 desempeña un papel importante en la conversión de tamoxifeno en metabolitos activos, como el endoxifeno (139), por lo que se recomienda el uso de una terapia hormonal alternativa en el caso de metabolizadores lentos e intermedios (140).

Por otra parte, destacar la asociación de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa **DPD** con las fluoropirimidinas, **5-fluorouracilo**, **tegafur** y **capecitabina**. Estos son antineoplásicos utilizados en el tratamiento de diferentes tipos de tumores sólidos, como el cáncer colorrectal, de mama y gástrico. Aunque son bien tolerados, hasta el 30% de los pacientes presentan toxicidad grave a estos fármacos incluso la muerte, que a menudo es causada por una actividad reducida de la enzima DPD, la principal enzima metabólica para la inactivación de la fluoropirimidina (141). Mientras para tegafur no hay recomendación clínica por evidencia limitada, para 5-fluorouracilo y capecitabina, se recomienda evitar su uso en metabolizadores lentos e iniciar con una reducción de dosis del 50% e ir ajustando la dosis según la toxicidad en metabolizadores intermedios (142).

Otro antineoplásico cuya farmacogenética es importante tener en cuenta es **irinotecán**, un fármaco fundamental para el tratamiento del cáncer colorrectal, pancreático y gastroesofágico. El metabolito activo de irinotecán es SN-38, cuya inactivación está mediada por la enzima **UGT1A1**. Una actividad reducida de este aumenta el riesgo de neutropenia y diarrea grave, por lo que se recomiendan reducciones de dosis de irinotecán en pacientes metabolizadores lentos, comenzando con el 70% de la dosis inicial y aumentando según la tolerancia, guiado por el recuento de neutrófilos (143).

Por otra parte, mencionar la relación de las enzimas tiopurina S-metiltransferasa (**TPMT**) y nudix hidrolasa 15 (**NUDT15**) con las tiopurinas (**mercaptopurina**, **tioguanina** y **azatioprina**) que se usan como quimioterápicos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, como inmunosupresores para el tratamiento de trastornos autoinmunes y para la profilaxis del rechazo de órganos tras un trasplante. Estas dos enzimas tienen un papel clave en el metabolismo intracelular para generar metabolitos activos que sean responsables de la eficacia terapéutica. (144) Por lo que se recomienda considerar un fármaco alternativo o una reducción de dosis extrema en pacientes que son metabolizadores lentos de TPMT o NUDT15 ya que presentan un riesgo mayor de desarrollar leucopenia, neutropenia y mielosupresión. Así mismo, iniciar con 30-80% de la dosis estándar en pacientes que son metabolizadores intermedios (145).

El **tacrolimus** es uno de los medicamentos inmunosupresores más prescritos en el trasplante de órganos. El uso clínico de tacrolimus se complica por su alta variabilidad en la farmacocinética entre pacientes, así como por su estrecho índice terapéutico que requiere monitorización terapéutica. Esto puede provocar una subexposición, aumentando el riesgo de rechazo, o una sobreexposición, con riesgo de toxicidad, incluida nefrotoxicidad, hipertensión, neurotoxicidad e hiperglucemia. Tacrolimus se elimina a través del metabolismo hepático mediante **CYP3A5** y las concentraciones sanguíneas están fuertemente influenciadas por el genotipo. Debido a que los individuos que expresan **CYP3A5** constituyen la minoría en las poblaciones europeas, se recomienda una dosis inicial más alta para metabolizadores normales e intermedios y una dosis inicial estándar para un metabolizadores lentos (146).

Por último, mencionar la asociación de **CYP2C9** con **siponimod**, un inmunosupresor selectivo que se utiliza en el tratamiento y manejo de formas recurrentes de esclerosis múltiple. Actúa

dirigiéndose a los linfocitos para disminuir la cantidad de células circulantes asociadas con los ataques sintomáticos y progresión de la enfermedad y también puede tener un impacto neuroprotector directo. Es metabolizado por CYP2C9 y, la disminución de su actividad se asocia con una mayor exposición al siponimod y riesgo de efectos adversos (147). Por lo que se recomienda disminuir la dosis en metabolizadores intermedios y evitar el uso de siponimod en metabolizadores lentos (148).

#### 5.1.4.1.7 Grupo M - Sistema musculoesquelético

En el grupo M, se encuentra una asociación destacada entre **CYP2C9** y los antiinflamatorios no esteroideos (**AINEs**), que son los analgésicos más utilizados tanto en adultos como en pacientes pediátricos para aliviar el dolor crónico, agudo, lesiones musculoesqueléticas o reducir la fiebre. Aunque se consideran seguros, pueden causar complicaciones graves, como hemorragia gastrointestinal, hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y daño renal. CYP2C9 contribuye en el metabolismo de varios AINEs (como celecoxib, flurbiprofeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, piroxicam y tenoxicam) y existe evidencia sustancial que vincula los genotipos de CYP2C9 con la variabilidad fenotípica en el metabolismo de CYP2C9 y las concentraciones plasmáticas. Por lo que se recomienda en metabolizadores lentos iniciar el tratamiento con el 25-50 % de la dosis inicial más baja y en metabolizadores intermedios comenzar el tratamiento con la dosis inicial más baja recomendada en el caso de pacientes en tratamiento con celecoxib, flurbiprofeno, ibuprofeno o lornoxicam. Los AINEs meloxicam, piroxicam y tenoxicam tienen una vida media más larga y se espera que el metabolismo alterado de CYP2C9 cause elevaciones sostenidas en la exposición al fármaco por lo que se recomienda elegir una terapia alternativa en metabolizadores lentos e intermedios excepto para meloxicam, que en metabolizadores lentos puede administrarse con una reducción del 50% de la dosis inicial más baja recomendada (149).

Por otra parte, es importante mencionar la relación de **HLA-B** con el **alopurinol**, fármaco que disminuye la producción de ácido úrico usado en el tratamiento de la hiperuricemia y la gota (150). El mecanismo por el cual el alopurinol interactúa con HLA-B\*58:01 no está claro, pero el alelo HLA-B\*58:0 positivo se asocia fuertemente con reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) inducidas por alopurinol, que incluyen el síndrome de hipersensibilidad a los medicamentos, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Por ello, el alopurinol está contraindicado en personas con el alelo HLA-B\*58:01 positivo (151).

#### 5.1.4.1.8 Grupo N - Sistema nervioso

El grupo N, es uno de los más complejos y numerosos respecto a asociaciones relevantes entre fármacos y genes. En primer lugar, destacar la asociación entre los genes **CACNA1S** y **RYR1** con los **anestésicos volátiles potentes** (sevoflurano, halotano, enflurano, isoflurano, metoxiflurano y desflurano) Estos se utilizan para inducir la anestesia general y generalmente son agentes seguros, pero variantes patogénicas en estos genes predisponen al desarrollo de hipertermia maligna, una reacción hipermetabólica grave y a veces letal. Por ello se contraindica el uso de los anestésicos volátiles mencionados en personas con variantes patogénicas de los genes CACNA1S y RYR1 (152).

Por otra parte, existe la asociación de **CYP2D6** con los analgésicos **codeína y tramadol**, que son opioides débiles prescritos comúnmente para controlar el dolor agudo y crónico (153). Codeína y tramadol son metabolizados por CYP2D6 a los metabolitos más activos morfina y O-desmetiltramadol respectivamente, y metabolizadores lentos presentaran una disminución de la analgesia y metabolizadores ultrarrápidos, mayor riesgo de toxicidad. Por tanto, en estos casos, se recomienda evitar su uso y considerar un analgésico alternativo (no opioide u opioide no afectado por el fenotipo CYP2D6) (154).

Otra asociación relevante es la de **HLA-B** con los **antiepilépticos**: fenitoína, su profármaco fosfenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina y lamotrigina. La presencia del alelo HLA-B\*15:02 positivo está asociado a mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), por lo que se recomienda evitar el uso de estos fármacos en pacientes con HLA-B\*15:02 positivo (155–157). Además, la variante del alelo HLA-A\*31:01 se asocia junto con SJS y NET con un mayor riesgo de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y exantema maculopapular (MPE) tratados con carbamazepina, por lo que se recomienda evitar su uso en individuos con HLA-A\*31:01 positivo (155). Junto con el HLA-B para la fosfenitoína y fenitoína, también tendremos que tener en cuenta el CYP2C9 involucrado en su metabolismo y donde metabolizadores intermedios y lentos pueden requerir reducción de dosis de mantenimiento (156).

Al analizar las asociaciones farmacogenéticas relevantes de los **antipsicóticos** se encuentran dos enzimas fundamentales, **CYP2D6 y CYP3A4**. En primer lugar, la asociación de CYP2D6 por su implicación en el metabolismo de los antipsicóticos típicos (haloperidol, pimozida y zuclopentixol) eficaces en el tratamiento de síntomas positivos de trastornos psicóticos, y los antipsicóticos atípicos (aripirazol, brexpiprazol, y risperidona) eficaces también para el tratamiento de los síntomas negativos de los trastornos psicóticos y en otros trastornos como el bipolar, o como terapia complementaria en el trastorno depresivo mayor. Los antipsicóticos típicos pueden provocar efectos adversos importantes, como síntomas extrapiramidales, mientras los atípicos puede provocar una variedad de efectos adversos, incluido el síndrome metabólico. La prevalencia y gravedad de los efectos adversos requieren una estrecha vigilancia. Se espera que los metabolizadores lentos de CYP2D6 presenten concentraciones plasmáticas mayores y riesgo de efectos secundarios, por lo que se recomienda reducir la dosis normal en haloperidol (60% de la dosis normal), zuclopentixol (50% de la dosis normal), pimozida (50% de la dosis normal), risperidona (67% de la dosis normal), aripirazol (68-75% de la dosis máxima normal) y brexpiprazol (50% de la dosis normal). Por la misma razón también será recomendable la disminución de dosis en metabolizadores intermedios en tratamiento con zuclopentizol (75% de la dosis normal), y pimozida (80% de la dosis normal). En metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 por reducción de la eficacia en haloperidol se recomienda aumentar 1,5 veces la dosis normal o elegir un fármaco alternativo, mientras que en risperidona por elevación del metabolito activo (paliperidona) se recomienda elegir un fármaco alternativo o valorar la dosis según la dosis máxima del metabolito activo (158).

Por otra parte, **CYP3A4** se asocia con la **quetiapina**, un antipsicótico de segunda generación ampliamente prescrito en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor. La quetiapina se metaboliza predominantemente por el CYP3A4 (159). Una actividad reducida de la enzima conlleva a una concentración plasmática de quetiapina mayor ya que disminuye la conversión en metabolitos inactivos y en el metabolito activo N-desalquilquetiapina con efecto antidepressivo. Por lo tanto, los pacientes metabolizadores lentos

tratados por depresión deben recibir un fármaco alternativo, mientras los pacientes en tratamiento por otras indicaciones deben recibir el 30% de la dosis normal (158).

Respecto a los **antidepresivos**, existen dos tipos con asociaciones farmacogenéticas relevantes que son los inhibidores de la recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos con CYP2D6 y CYP2C19.

En primer lugar, los **inhibidores de la recaptación de serotonina** (fluvoxamina, paroxetina, venlafaxina, vortioxetina, citalopram, escitalopram, y sertralina) son tratamientos para los trastornos depresivos y de ansiedad mayores. Se han asociado con estos fármacos algunos eventos adversos graves, como el síndrome serotoninérgico y las arritmias causadas por la prolongación del intervalo QT. **CYP2D6** metaboliza ampliamente fluvoxamina, paroxetina, venlafaxina y vortioxetina por lo que su actividad alterada puede resultar en una exposición mayor o menor a estos medicamentos. Debido a esto, se recomienda en metabolizadores lentos de CYP2D6 donde las concentraciones plasmáticas serán más altas, y tendrán mayor probabilidad de efectos secundarios, reducir la dosis de paroxetina (50 % en la dosis inicial y 50% dosis mantenimiento), fluvoxamina (25-50% de la dosis inicial), y vortioxetina (50% de la dosis inicial) o considerar, en estos dos últimos, un antidepresivo alternativo no metabolizado por CYP2D6. Para metabolizadores lentos en tratamiento con venlafaxina considerar un fármaco alternativo no metabolizado por CYP2D6, así como para metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 en tratamiento con paroxetina o vortioxetina, ya que las concentraciones plasmáticas serán más bajas y disminuyen la probabilidad de beneficio clínico. Por otra parte, **CYP2C19** metaboliza ampliamente citalopram, escitalopram y sertralina y las variantes que afectan la actividad del CYP2C19 pueden alterar la exposición al fármaco por lo que se recomienda considerar un antidepresivo alternativo no metabolizado predominantemente por CYP2C19 en el caso de tratamiento con citalopram o escitalopram para metabolizadores ultrarrápidos o lentos. La sertralina también es metabolizada por CYP2B6 y existe evidencia de que la variación genética de CYP2B6 está asociada con la exposición a sertralina. Las recomendaciones para metabolizadores lentos de CYP2C19 y CYP2B6 en tratamiento con sertralina consisten en considerar una dosis inicial más baja, y una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento o seleccione un antidepresivo alternativo no metabolizado predominantemente por CYP2C19 o CYP2B6. (160)

El segundo tipo de antidepresivos con asociaciones farmacogenéticas relevantes son los **antidepresivos tricíclicos** que son inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y norepinefrina y se utilizan en el tratamiento de la depresión, trastorno obsesivo compulsivo, dolor neuropático y profilaxis de la migraña. Por su intervención en el metabolismo las variantes genéticas de **CYP2D6** o **CYP2C19** afectan a la eficacia y seguridad del fármaco. Unos se ven afectados únicamente por CYP2D6 (nortriptilina y desipramina) donde se recomienda para metabolizadores lentos o ultrarrápidos de CYP2D6, considerar un fármaco alternativo o si se justifica el uso del fármaco, considerar una reducción de la dosis del 50 % en los metabolizadores lentos del CYP2D6. Para los metabolizadores intermedios de CYP2D6, se debe considerar una reducción de la dosis del 25 %. Por otra parte, amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, y trimipramina se ven afectados por ambas enzimas CYP2D6 y CYP2C19 donde se recomienda un fármaco alternativo no metabolizado por estas enzimas para los metabolizadores ultrarrápidos o lentos de CYP2D6 y ultrarrápidos, rápidos o lentos de CYP2C19 o si se justifica el uso del fármaco, considerar una reducción de la dosis del 50 % en los metabolizadores lentos de CYP2D6 o CYP2C19. Para los metabolizadores intermedios de CYP2D6, se debe considerar una reducción de la dosis del 25 % (161).

Por último, una asociación destacada es la relación de **CYP2D6** con la **atomoxetina**, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina que se usa para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Es un compuesto activo metabolizado por CYP2D6, por lo que metabolizadores lentos e intermedios presentaran concentraciones más altas y mayor riesgo de efectos adversos, mientras metabolizadores normales y ultrarrápidos es poco probable que alcancen concentraciones adecuadas y por tanto mayor interrupción del tratamiento debido a la falta de eficacia. La recomendación se basa en iniciar con la dosis menor a 40 mg/día e ir aumentando según la respuesta al tratamiento, además de considerar pruebas de concentración plasmática para estimar la exposición a atomoxetina, si no hay respuesta clínica y en ausencia de eventos adversos después de 2 semanas de terapia (162).

#### 5.1.4.1.9 Grupo R - Sistema respiratorio

Por último, en el grupo R (Sistema respiratorio) destacar la asociación del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (**CFTR**) con **Ivacaftor** que es un fármaco desarrollado para el tratamiento de la fibrosis quística. La fibrosis quística es causada por la herencia de dos copias patogénicas del gen CFTR cuya función defectuosa provoca acumulación de moco, infección, inflamación y disminución progresiva de la función pulmonar. Ivacaftor es un potenciador selectivo de CFTR diseñado para restaurar su función (163). El tratamiento con ivacaftor se recomienda sólo en pacientes con fibrosis quística que sean homocigotos o heterocigotos G551D y para determinadas variantes de CFTR (164).

## 5.2. Asignación del nivel de recomendación FGx en España para las asociaciones fármaco-gen 1A y estudio comparativo con otras agencias reguladoras internacionales.

En la segunda fase de este estudio, se revisaron las 102 asociaciones fármaco-gen con el mayor nivel de evidencia 1A, de las que a un 56% fue asignado un nivel FGx siguiendo los criterios establecidos por PharmGKB de test requerido, test recomendado, nivel “actionable” (útil) o nivel informativo a la información farmacogenética contenida en la ficha técnica aprobada por la AEMPS. Por otra parte, a un 44% de estas asociaciones 1A no pudo asignarse un nivel de acción FGx, bien porque no contenía información sobre ese gen en su ficha técnica, bien porque no tenía ficha técnica disponible en el momento de la revisión, o porque no estaba autorizado o comercializado en España.

Como puede observarse en la Tabla 16, estos porcentajes son variables en el resto de agencias reguladoras registradas en PharmGKB, conteniendo la FDA el mayor porcentaje (66.67%) de asociaciones 1A con nivel de acción FGx. Cabe señalar que la FDA actualiza periódicamente su Tabla de biomarcadores FGx para el etiquetado de medicamentos, mientras que este análisis aún no lo realizan otras agencias reguladoras internacionales (37). Puede deberse a esto que el resto de agencias reguladoras incluyen un porcentaje significativamente menor de asociaciones 1A con nivel FGx en comparación al obtenido en la AEMPS y el observado en la FDA. Es conocido que las leyes locales, las culturas, las diferencias en las frecuencias alélicas relevantes, la disponibilidad de pruebas genéticas y la variabilidad en la cobertura de seguros pueden influir en las decisiones regulatorias y, en consecuencia, en las diferencias observadas en ficha técnica entre las agencias reguladoras (165), pero estos datos pueden indicar que la situación de implementación de la FGx en ficha técnica en España es avanzada y mayor respecto a otros países. Sin embargo, también se observa margen de mejora y actualización si se tienen en cuenta los datos de la FDA.

Tabla 16. Total de asociaciones 1A con test requerido, recomendado, nivel “actionable” (útil), nivel informativo, o sin información en ficha técnica de la AEMPS y las diferentes agencias reguladoras registradas en PharmGKB.

	AEMPS		FDA		EMA		SWISS		PMDA		HCSC	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
<b>Test requerido</b>	5	4,90	6	5,88	3	2,94	4	3,92	1	0,98	4	3,92
<b>Test recomendado</b>	5	4,90	6	5,88	1	0,98	2	1,96	1	0,98	5	4,90
<b>Nivel “actionable” (útil)</b>	34	33,33	48	47,06	9	8,82	31	30,39	13	12,75	26	25,49
<b>Nivel informativo</b>	13	12,75	8	7,84	1	0,98	4	3,92	3	2,94	3	2,94
<b>No información FGx</b>	31	30,39	34	33,33	88	86,27	61	59,80	84	82,35	64	62,75
<b>No autorizado/ No comercializado</b>	14	13,73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	102	100	102	100	102	100	102	100	102	100	102	100

Tras la asignación del nivel de acción FGx a las 57 las asociaciones de nivel 1A con información farmacogenética contenidas en las fichas técnicas aprobadas por la AEMPS: 5 se clasificaron como nivel test requerido, 5 como nivel test recomendado, 34 como nivel “actionable” (útil) y 13 como nivel informativo (Tablas 16 y 17).



	AEMPS		FDA		EMA		Swissmedic		PMDA		HCSC	
	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)
	Venlafaxina	CYP2D6	Omeprazol	CYP2C19								
	Voriconazol	CYP2C19	Pantoprazol	CYP2C19								
	Zuclopentixol	CYP2D6	Peginterferon α-2b	IFNL3								
			Piroxicam	CYP2C9								
			Propafenona	CYP2D6								
			Sevoflurano	CACNA1S								
			Sevoflurano	RYR1								
			Sucinilcolina	CACNA1S								
			Sucinilcolina	RYR1								
			Tamoxifeno	CYP2D6								
			Telaprevir	IFNL3								
			Tramadol	CYP2D6								
			Trimipramina	CYP2D6								
			Venlafaxina	CYP2D6								
			Voriconazol	CYP2C19								
			Warfarina	CYP2C9								
			Warfarina	VKORC1								
<b>Nivel informativo</b>	Atazanavir	UGT1A1	Atorvastatina	SLCO1B1	Voriconazol	CYP2C19	Ondansetron	CYP2D6	Abacavir	HLA-B	Boceprevir	IFNL3
	Clomipramina	CYP2C19	Boceprevir	IFNL3			Pantoprazol	CYP2C19	Alopurinol	HLA-B	Omeprazol	CYP2C19
	Fenitoína	CYP2C9	Lansoprazol	CYP2C19			Risperidone	CYP2D6	Omeprazol	CYP2C19	Risperidone	CYP2D6
	Flecainida	CYP2D6	Metoprolol	CYP2D6			Zuclopentixol	CYP2D6				
	Fluvoxamina	CYP2D6	Ondansetron	CYP2D6								
	Imipramina	CYP2D6	Paroxetina	CYP2D6								
	Imipramina	CYP2C19	Risperidone	CYP2D6								
	Lornoxicam	CYP2C9	Simvastatina	SLCO1B1								
	Meloxicam	CYP2C9										
	Metoprolol	CYP2D6										
	Ondansetron	CYP2D6										
	Paroxetina	CYP2D6										
	Warfarina	VKORC1										
<b>Sin información</b>	Desflurano	CACNA1S	Acenocoumarol	VKORC1	Acenocoumarol	VKORC1	Acenocoumarol	VKORC1	Acenocoumarol	VKORC1	Acenocoumarol	VKORC1
	Desflurano	RYR1	Amitriptilina	CYP2C19	Alopurinol	HLA-B	Amitriptilina	CYP2C19	Amitriptilina	CYP2C19	Alopurinol	HLA-B
	Doxepina	CYP2C19	Atazanavir	UGT1A1	Amitriptilina	CYP2C19	Amitriptilina	CYP2D6	Amitriptilina	CYP2D6	Amitriptilina	CYP2C19
	Doxepina	CYP2D6	Boceprevir	IFNL4	Amitriptilina	CYP2D6	Atazanavir	UGT1A1	Aripiprazol	CYP2D6	Amitriptilina	CYP2D6
	Estreptomina	MT-RNR1	Clomipramina	CYP2C19	Atazanavir	UGT1A1	Atorvastatina	SLCO1B1	Atazanavir	UGT1A1	Atazanavir	UGT1A1
	Flurbiprofeno	CYP2C9	Estreptomina	MT-RNR1	Atomoxetina	CYP2D6	Boceprevir	IFNL3	Atorvastatina	SLCO1B1	Atorvastatina	SLCO1B1
	Gentamicina	MT-ND1	Fenprocumon	VKORC1	Atorvastatina	SLCO1B1	Boceprevir	IFNL4	Azatioprina	NUDT15	Azatioprina	NUDT15
	Gentamicina	MT-RNR1	Flecainida	CYP2D6	Azatioprina	TPMT	Clomipramina	CYP2C19	Boceprevir	IFNL3	Boceprevir	IFNL4
	Ibuprofeno	CYP2C9	Flucloxacilina	HLA-B	Azatioprina	NUDT15	Desflurano	CACNA1S	Boceprevir	IFNL4	Clomipramina	CYP2D6
	Isoflurano	CACNA1S	Gentamicina	MT-ND1	Boceprevir	IFNL4	Desflurano	RYR1	Citalopram	CYP2C19	Clomipramina	CYP2C19
	Isoflurano	RYR1	Gentamicina	MT-RNR1	Carbamazepina	HLA-A	Desipramina	CYP2D6	Clomipramina	CYP2D6	Desipramina	CYP2D6
	Metoxiflurano	CACNA1S	Haloperidol	CYP2D6	Carbamazepina	HLA-B	Doxepina	CYP2C19	Clomipramina	CYP2C19	Doxepina	CYP2C19
	Metoxiflurano	RYR1	Halotano	CACNA1S	Celecoxib	CYP2C9	Doxepina	CYP2D6	Desflurano	CACNA1S	Doxepina	CYP2D6
	Nortriptilina	CYP2D6	Halotano	RYR1	Citalopram	CYP2C19	Enflurano	CACNA1S	Desflurano	RYR1	Efavirenz	CYP2B6

AEMPS		FDA		EMA		Swissmedic		PMDA		HCSC	
(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)
Peginterferon α-2a/IFNL3		Hidrocodona	CYP2D6	Clomipramina	CYP2D6	Enflurano	RYR1	Desipramina	CYP2D6	Enflurano	CACNA1S
Peginterferon α-2a/IFNL4		Ibuprofeno	CYP2C9	Clomipramina	CYP2C19	Estreptomina	MT-RNR1	Dexlansoprazol	CYP2C19	Enflurano	RYR1
Peginterferon α-2b/IFNL3		Imipramina	CYP2C19	Codeína	CYP2D6	Fenprocumón	VKORC1	Doxepina	CYP2C19	Escitalopram	CYP2C19
Peginterferon α-2b/IFNL4		Lornoxicam	CYP2C9	Desflurano	CACNA1S	Flecainida	CYP2D6	Doxepina	CYP2D6	Estreptomina	MT-RNR1
Ribavirina	IFNL3	Metoxiflurano	CACNA1S	Desflurano	RYR1	Flurbiprofeno	CYP2C9	Enflurano	CACNA1S	Fenitoína	CYP2C9
Ribavirina	IFNL4	Metoxiflurano	RYR1	Desipramina	CYP2D6	Gefitinib	EGFR	Enflurano	RYR1	Fenprocumón	VKORC1
Sertralina	CYP2C19	Peginterferon α-2a/IFNL3		Dexlansoprazol	CYP2C19	Gentamicina	MT-ND1	Estreptomina	MT-RNR1	Flecainida	CYP2D6
Sevoflurano	CACNA1S	Peginterferon α-2a/IFNL4		Doxepina	CYP2C19	Gentamicina	MT-RNR1	Fenitoína	CYP2C9	Flucloxacilina	HLA-B
Sevoflurano	RYR1	Peginterferon α-2b/IFNL4		Doxepina	CYP2D6	Halotano	CACNA1S	Fenitoína	HLA-B	Flurbiprofeno	CYP2C9
Sucinilcolina	CACNA1S	Ribavirina	IFNL3	Enflurano	CACNA1S	Halotano	RYR1	Fenprocumón	VKORC1	Fluvoxamina	CYP2D6
Sucinilcolina	RYR1	Ribavirina	IFNL4	Enflurano	RYR1	Hidrocodona	CYP2D6	Flecainida	CYP2D6	Gentamicina	MT-ND1
Tacrolimus	CYP3A5	Sertralina	CYP2C19	Escitalopram	CYP2C19	Ibuprofeno	CYP2C9	Flucloxacilina	HLA-B	Gentamicina	MT-RNR1
Tenoxicam	CYP2C9	Tacrolimus	CYP3A5	Estreptomina	MT-RNR1	Imipramina	CYP2D6	Flurbiprofeno	CYP2C9	Haloperidol	CYP2D6
Trimipramina	CYP2D6	Tegafur	DPYD	Fenitoína	CYP2C9	Imipramina	CYP2C19	Fluvoxamina	CYP2D6	Halotano	CACNA1S
Trimipramina	CYP2C19	Telaprevir	IFNL4	Fenitoína	HLAB	Isoflurano	CACNA1S	Gentamicina	MT-ND1	Halotano	RYR1
Warfarina	CYP2C9	Tenoxicam	CYP2C9	Fenprocumón	VKORC1	Isoflurano	RYR1	Gentamicina	MT-RNR1	Hidrocodona	CYP2D6
Warfarina	CYP4F2	Trimipramina	CYP2C19	Flecainida	CYP2D6	Ivacaftor	CFTR	Haloperidol	CYP2D6	Ibuprofeno	CYP2C9
		Tropisetron	CYP2D6	Flucloxacilina	HLA-B	Lornoxicam	CYP2C9	Halotano	CACNA1S	Imipramina	CYP2D6
		Warfarina	CYP4F2	Fluorouracilo	DPYD	Meloxicam	CYP2C9	Halotano	RYR1	Imipramina	CYP2C19
		Zuclopentixol	CYP2D6	Flurbiprofeno	CYP2C9	Metoxiflurano	CACNA1S	Hidrocodona	CYP2D6	Lansoprazol	CYP2C19
				Fluvoxamina	CYP2D6	Metoxiflurano	RYR1	Ibuprofeno	CYP2C9	Lornoxicam	CYP2C9
				Gentamicina	MT-ND1	Nortriptilina	CYP2D6	Imipramina	CYP2D6	Meloxicam	CYP2C9
				Gentamicina	MT-RNR1	Paroxetina	CYP2D6	Imipramina	CYP2C19	Mercaptopurina	NUDT15
				Haloperidol	CYP2D6	Peginterferon α-2a/IFNL3		Isoflurano	CACNA1S	Metoxiflurano	CACNA1S
				Halotano	CACNA1S	Peginterferon α-2a/IFNL4		Isoflurano	RYR1	Metoxiflurano	RYR1
				Halotano	RYR1	Peginterferon α-2b/IFNL3		Ivacaftor	CFTR	Ondansetron	CYP2D6
				Hidrocodona	CYP2D6	Peginterferon α-2b/IFNL4		Lansoprazol	CYP2C19	Pantoprazol	CYP2C19
				Ibuprofeno	CYP2C9	Ribavirina	IFNL3	Lornoxicam	CYP2C9	Paroxetina	CYP2D6
				Imipramina	CYP2D6	Ribavirina	IFNL4	Meloxicam	CYP2C9	Peginterferon α-2a/IFNL3	
				Imipramina	CYP2C19	Sertralina	CYP2C19	Mercaptopurina	NUDT15	Peginterferon α-2a/IFNL4	
				Isoflurano	CACNA1S	Sevoflurano	CACNA1S	Mercaptopurina	TPMT	Peginterferon α-2b/IFNL3	
				Isoflurano	RYR1	Sevoflurano	RYR1	Metoprolol	CYP2D6	Peginterferon α-2b/IFNL4	
				Lansoprazol	CYP2C19	Siponimod	CYP2C9	Metoxiflurano	CACNA1S	Piroxicam	CYP2C9
				Lornoxicam	CYP2C9	Sucinilcolina	CACNA1S	Metoxiflurano	RYR1	Ribavirina	IFNL3
				Meloxicam	CYP2C9	Sucinilcolina	RYR1	Nortriptilina	CYP2D6	Ribavirina	IFNL4
				Metoprolol	CYP2D6	Tacrolimus	CYP3A5	Ondansetron	CYP2D6	Sertralina	CYP2C19
				Metoxiflurano	CACNA1S	Tegafur	DPYD	Oxcarbazepina	HLA-B	Simvastatina	SLCO1B1
				Metoxiflurano	RYR1	Telaprevir	IFNL3	Pantoprazol	CYP2C19	Siponimod	CYP2C9
				Nortriptilina	CYP2D6	Telaprevir	IFNL4	Paroxetina	CYP2D6	Sucinilcolina	RYR1
				Omeprazol	CYP2C19	Tenoxicam	CYP2C9	Peginterferon α-2a/IFNL3		Tacrolimus	CYP3A5
				Ondansetron	CYP2D6	Tramadol	CYP2D6	Peginterferon α-2a/IFNL4		Tegafur	DPYD
				Oxcarbazepina	HLA-B	Trimipramina	CYP2D6	Peginterferon α-2b/IFNL3		Telaprevir	IFNL3
				Pantoprazol	CYP2C19	Trimipramina	CYP2C19	Peginterferon α-2b/IFNL4		Telaprevir	IFNL4
				Paroxetina	CYP2D6	Tropisetron	CYP2D6	Piroxicam	CYP2C9	Tenoxicam	CYP2C9

	AEMPS		FDA		EMA		Swissmedic		PMDA		HCSC	
	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)	(Fármaco)	(Biomarcador)
					Peginterferon α-2a/IFNL3		Warfarina	CYP2C9	Propafenona	CYP2D6	Trimipramina	CYP2D6
					Peginterferon α-2a/IFNL4		Warfarina	CYP4F2	Ribavirina	IFNL3	Trimipramina	CYP2C19
					Peginterferon α-2b/IFNL3		Warfarina	VKORC1	Ribavirina	IFNL4	Tropisetron	CYP2D6
					Peginterferon α-2b/IFNL4				Risperidone	CYP2D6	Venlafaxina	CYP2D6
					Piroxicam	CYP2C9			Sertraline	CYP2C19	Warfarina	CYP4F2
					Propafenona	CYP2D6			Sevoflurano	CACNA1S	Zuclopentixol	CYP2D6
					Ribavirina	IFNL3			Sevoflurano	RYR1		
					Ribavirina	IFNL4			Simvastatina	SLCO1B1		
					Risperidone	CYP2D6			Siponimod	CYP2C9		
					Sertraline	CYP2C19			Sucinilcolina	CACNA1S		
					Sevoflurano	CACNA1S			Sucinilcolina	RYR1		
					Sevoflurano	RYR1			Tacrolimus	CYP3A5		
					Simvastatina	SLCO1B1			Tamoxifeno	CYP2D6		
					Siponimod	CYP2C9			Tegafur	DPYD		
					Sucinilcolina	CACNA1S			Telaprevir	IFNL3		
					Sucinilcolina	RYR1			Telaprevir	IFNL4		
					Tacrolimus	CYP3A5			Tenoxicam	CYP2C9		
					Tamoxifeno	CYP2D6			Tramadol	CYP2D6		
					Tegafur	DPYD			Trimipramina	CYP2D6		
					Telaprevir	IFNL4			Trimipramina	CYP2C19		
					Tenoxicam	CYP2C9			Tropisetron	CYP2D6		
					Tramadol	CYP2D6			Venlafaxina	CYP2D6		
					Trimipramina	CYP2D6			Warfarina	CYP2C9		
					Trimipramina	CYP2C19			Warfarina	CYP4F2		
					Tropisetron	CYP2D6			Warfarina	VKORC1		
					Venlafaxina	CYP2D6			Zuclopentixol	CYP2D6		
					Warfarina	CYP2C9						
					Warfarina	CYP4F2						
					Warfarina	VKORC1						
					Zuclopentixol	CYP2D6						
<b>No autorizados/ No comercializados</b>	Boceprevir	IFNL3										
	Boceprevir	IFNL4										
	Desipramina	CYP2D6										
	Dexlansoprazol	CYP2C19										
	Enflurano	CACNA1S										
	Enflurano	RYR1										
	Fenprocumon	VKORC1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Flucloxacillina	HLA-B										
	Halotano	CACNA1S										
	Halotano	RYR1										
	Hidrocodona	CYP2D6										
	Telaprevir	IFNL3										
	Telaprevir	IFNL4										
	Tropisetron	CYP2D6										

### 5.2.1. Test requerido

Casi un 5% de las asociaciones fármaco-gen 1A fueron clasificadas como test requerido para la ficha técnica aprobada por la AEMPS. En el resto de las agencias reguladoras los porcentajes también son similares en este nivel. Esto llama la atención, ya que se esperaba que la tendencia general del nivel de recomendación fuese más frecuente en asociaciones con mayor nivel de evidencia, pero solo un pequeño porcentaje indica en su ficha técnica que requiere pruebas genéticas antes de la prescripción (Tabla 16).

Las cinco asociaciones con test requerido por la AEMPS fueron:

- **Abacavir** y **carbamazepina** que requieren realizar pruebas de detección del alelo HLA-B\*5701 antes de iniciar el tratamiento por riesgo de SSI y NET. Abacavir requiere el test para todos los pacientes y carbamazepina en los de origen chino Han y tailandés por su mayor incidencia.
- **Gefitinib** que está indicado en el tratamiento de cáncer de pulmón con mutaciones activadoras de EGFR-TK (delección del exón 19; L858R) por lo que requiere realizar una evaluación de la mutación de EGFR en el tejido tumoral.
- **Ivacaftor** que está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística con ciertas mutaciones en el gen CFTR por lo que se debe establecer el genotipo antes de iniciar el tratamiento.
- Por último, **siponimod** tratamiento para la esclerosis múltiple que indica que se debe realizar un genotipado de CYP2C9 antes de iniciar el tratamiento, y metabolizadores lentos no deben usar siponimod por su alta exposición al fármaco.

Al revisar el nivel de estas asociaciones en el resto de las agencias reguladoras, se puede observar que abacavir-HLA-B requiere test genético en todas excepto en PMDA, donde aparece como nivel informativo. La carbamazepina-HLA-B es requerido por la FDA, recomendado por Swissmedic y HCSC, “actionable” (útil) por PMDA y en la EMA no tiene información. Respecto a gefitinib-EGFR es requerido por todas las agencias excepto por Swissmedic donde no tiene información. Continuando con ivacaftor-CFTR también es requerido por el resto de agencias excepto por Swissmedic y PMDA donde no se incluye información. Por último, siponimod-CYP2C9 solo es test requerido por la FDA mientras que en las agencias restantes no hay información sobre esta asociación (Tabla 17).

Por otra parte, todos los test requeridos por la AEMPS también lo son por la FDA. Pero la FDA, además, incluye la **rasburicasa**-G6PD por riesgo de anemia hemolítica que en la AEMPS se clasifica como nivel “actionable” (útil) ya que, a pesar de que contraindica rasburicasa en pacientes con deficiencia de G6PDH, no se expresa el requerimiento o recomendación de realizar prueba genética. Por su parte, Swissmedic también requiere test para las asociaciones de **fluorouracilo**-DPYD por riesgo de toxicidad y **oxcarbazepina**-HLA-B por riesgo de hipersensibilidad grave que en la AEMPS se consideran como test recomendado ya que en su ficha técnica no se requiere test genético si no que “si procede, está indicada la determinación” o “debe considerarse la posibilidad”. Por último, HCSC considera, además, test requerido para la asociación de **tamoxifeno**-CYP2D6 mientras en la ficha técnica aprobada por la AEMPS solo se menciona información “actionable” (de utilidad), como por ejemplo que los metabolizadores lentos pueden tener una respuesta reducida a tamoxifeno y por tanto se le asigna nivel “actionable” (útil).

Como se puede observar, no hay una clara armonía en el nivel de requerimiento de pruebas genéticas entre las diferentes agencias a pesar de disponer de evidencia sólida que asocia al uso de estos fármacos con reacciones graves de hipersensibilidad, fracaso terapéutico o riesgo de toxicidad prevenibles con pruebas genéticas previas.

### 5.2.2. Test recomendado

Casi un 5% de las asociaciones fármaco-gen 1A recomiendan una prueba genética en la ficha técnica aprobada por la AEMPS, porcentaje similar al de pruebas requeridas. Estas asociaciones abarcan principalmente fármacos del grupo de antineoplásicos e inmunomoduladores (L). Se observaron porcentajes similares en el resto de agencias reguladoras (Tabla 16).

Las cinco asociaciones clasificadas como test recomendado fueron:

- **Fluorouracilo**-DPYD y **Tegafur**-DPYD por mayor toxicidad en pacientes con actividad reducida/deficiencia de DPD.
- **Oxcarbazepina** -HLA-B por riesgo de SJS.
- **Mercaptopurina**-NUDT15 y **mercaptopurina**-TPMT, por mayor riesgo de toxicidad grave en pacientes con ausencia o reducción de la actividad por lo que se indica que debe considerarse el genotipado previo al tratamiento con estos medicamentos.

Si se revisa el nivel de recomendación FGx de estos fármacos en las otras agencias se encuentra que fluorouracilo-DYPD es test requerido en Swissmedic, como se ha comentado anteriormente, nivel “actionable” (de utilidad) por FDA, PMDA, HCSC y no tiene información registrada para la EMA. Tegafur-DPYD no presenta información en el resto de agencias. Oxcarbazepina-HLA-B es test requerido por Swissmedic y coincide como test recomendado en FDA y HCSC, mientras en EMA y PMDA no registra información. Por último, mercaptopurina-NUDT15/TPMT coincide con FDA como test recomendado, y en EMA, Swissmedic y PMDA tiene nivel “actionable” (útil), no tiene información en PMDA (Tabla 17).

Por otra parte, también pueden encontrarse otras asociaciones en el resto de las agencias reguladoras con test recomendado:

- La FDA incluye como test recomendado **alopurinol**-HLA-B y **azatioprina**- TPMT/NUDT15. En la ficha técnica de la AEMPS, se menciona tanto el riesgo de hipersensibilidad para alopurinol en pacientes con *HLA-B \* 5801* positivos como el riesgo de toxicidad si la actividad TPMT y NUDT15 es deficiente en tratamiento con azatioprina, pero no requieren ni recomiendan pruebas genéticas por tanto se clasifican como nivel “actionable” (útil).
- La EMA incluye **capecitabina**-DPYD como test recomendado. En la ficha técnica de la AEMPS se indica que la deficiencia en DPYD conduce a un aumento de la toxicidad y contraindica el fármaco en pacientes con ausencia completa de la enzima, pero como en el caso anterior no menciona el requerimiento de test genéticos por tanto se clasifica como nivel “actionable” (de utilidad). Es importante mencionar que paralelamente a esta revisión, ha sido regulado por la AEMPS la realización de pruebas fenotípicas y/o genotípicas antes del inicio del tratamiento con capecitabina, pasando a ser actualmente test recomendado. (166)
- Por su parte, Swissmedic incluye la asociación de **simvastatina**-SLCO1B1 como test recomendado, en la ficha técnica de la AEMPS se menciona mayor riesgo de rabdomiólisis en pacientes con el polimorfismo SLCO1B1, pero no se indican pruebas genéticas por tanto se clasifica como “actionable” (de utilidad).
- PMDA incluye además como test recomendado **irinotecan**-UGT1A1 mientras en la ficha técnica de la AEMPS se menciona un mayor riesgo de toxicidad hematológica en pacientes con menor actividad de esta enzima, pero que actualmente no existen datos suficientes para concluir sobre la utilidad clínica de la determinación del genotipo de UGT1A1, por tanto, se clasifica como nivel “actionable” (de utilidad).

- Por último, HCSC clasifica como test recomendado la **fenitoína**-HLA-B. Si revisamos el texto de la ficha técnica de la AEMPS menciona el riesgo de desarrollar SSJ y NET en los pacientes HLA-B\*1502 positivos indicando evitar su uso en estos casos. De nuevo no se menciona la recomendación de pruebas genéticas y por tanto se clasifica como nivel “actionable” (de utilidad).

Nuevamente puede observarse que existen discrepancias en el nivel de recomendación FGx entre agencias reguladoras. Además, que el número de asociaciones con test recomendado junto con test requerido es bajo ya que no superan el 10% de las asociaciones 1A y tampoco supera el 12% en la FDA a pesar de realizar una revisión sistemática. Sin embargo, casi 200 asociaciones aparecen registradas en PharmGKB con el nivel de test requerido/recomendado por la FDA para niveles de evidencia más bajos. En su mayoría estas asociaciones pertenecen a fármacos con genes o variantes presentes en células tumorales o cancerosas. Por lo tanto, actualmente presentar un nivel de evidencia más alto 1A no estaría asociado a un mayor número de requerimiento de pruebas genéticas previas al tratamiento. Pero sí hay evidencia sólida que confirma riesgos de efectos adversos o fallo terapéutico y se dispone de guías que concluyen recomendaciones clínicas para estas asociaciones al menos en la ficha técnica, se debería recomendar un test genético preventivo.

### 5.2.3. Nivel “actionable” (información de utilidad)

La traducción literal del término “actionable” presenta controversias, no parece estar alineado con el término en español “accionable” (útil) (RAE: adj. Dicho de un mecanismo: Que se puede accionar). Siguiendo el sentido de la clasificación y con el fin de no generar malentendido, se ha mantenido el término inglés “actionable”, entendiéndolo que podría traducirse por información de potencial utilidad, y por ello se añade el término “útil” para clarificar.

El nivel “actionable” (útil) fue el más prevalente, asignado alrededor del 33% de las asociaciones fármaco-gen 1A revisadas en las fichas de la AEMPS, conteniendo principalmente fármacos del sistema nervioso. También es el nivel más frecuente en el resto de agencias reguladoras (Tabla 16). En el nivel “actionable” (útil) la ficha técnica puede contener información sobre cambios de eficacia, dosis, metabolismo o toxicidad por variantes o fenotipos o contraindicar el fármaco en pacientes con ciertas variantes/ genotipos/ fenotipos, pero no exige ni recomienda pruebas genéticas.

Las anotaciones revisadas en la ficha técnica de la AEMPS clasificadas como nivel “actionable” (útil), se centraron principalmente en informar sobre la implicación de enzimas en el metabolismo/transporte y en el riesgo asociado a la alteración de esta actividad enzimática por polimorfismos o también riesgos por la presencia de ciertos alelos como en el caso del HLA. Solo 12 asociaciones 1A contienen recomendaciones específicas sobre cambios de dosis o contraindicación del fármaco si se conoce el genotipo, pero en ninguna ocasión recomienda el uso de pruebas, incluso se menciona que “no hay datos suficientes que apoyan una recomendación para detectar HLA-A \*31:01 antes del tratamiento” en el caso de carbamazepina o que “actualmente no existen datos suficientes para concluir sobre la utilidad clínica de la determinación del genotipo de UGT1A1” en irinotecán. Solo la ficha técnica de clopidogrel comenta que “existen pruebas para identificar el genotipo” (Tabla 18). Cabe señalar que parte de la información contenida frecuentemente hace referencia a interacciones del uso

concomitante de inhibidores o inductores enzimáticos. Estos comentarios no se incluyen en la Tabla por su extensión y además porque no influyen para la categorización en este nivel.

Tabla 18. Información farmacogenética contenida en la ficha técnica aprobada por la AEMPS para las asociaciones fármaco-gen 1A clasificadas como nivel "actionable" (útil). (MU: metabolizador ultrarrápido, MR: metabolizador rápido, MI: metabolizador intermedio, ML: metabolizador lento).

Asociaciones 1A con nivel "actionable" (útil)	Información FGx contenida en ficha técnica aprobada por la AEMPS
Acenocoumarol - VKORC1	Variante A (VKORC1): menor función de VKORC1 y pueden necesitar dosis menores de acenocoumarol. Variante G (VKORC1): mayor función de VKORC1 y pueden necesitar dosis mayores de acenocoumarol.
Alopurinol - HLA-B	Alelo HLA-B *58:01: asociado con el riesgo de síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET. *Si se sabe que el paciente es portador de HLA-B * 5801, <b>no debe iniciarse</b> el tratamiento a menos que no existan otras opciones terapéuticas aceptables y que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.
Amitriptilina - CYP2C19	Metabolismo por CYP2C19 ML: pueden tener concentraciones plasmáticas más altas. Considerar una <b>reducción del 50 %</b> de la dosis de inicio recomendada.
Amitriptilina - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6 ML: pueden tener concentraciones plasmáticas más altas. Considerar una <b>reducción del 50 %</b> de la dosis de inicio recomendada.
Aripiprazol - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6 ML: concentraciones plasmáticas más altas si uso concomitante de inhibidores potentes
Atomoxetina - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6 ML: exposición aumentada tendrán por lo tanto un riesgo mayor de reacciones adversas. Deberá <b>considerarse una dosis de inicio menor</b> y un escalado de dosis más lento.
Atorvastatina - SLCO1B1	Transporte por OATP1B1 (SLCO1B1) Polimorfismo SLCO1B1 c.521CC: riesgo de aumento de exposición, que puede producir un riesgo mayor de rbdomiólisis.
Azatioprina - TPMT	Actividad disminuida de TPMT incrementa el riesgo de leucemias secundarias y mielodisplasias
Azatioprina - NUDT15	Mutación NUDT15: riesgo mayor de toxicidad grave como leucopenia y alopecia. Habitualmente necesitan una <b>reducción de la dosis</b> , especialmente los que son homocigotos NUDT15.
Capecitabina - DPYD	<b>Contraindicado</b> si ausencia completa de actividad de DPD. Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD): Actividad baja o nula de DPD: mayor riesgo de reacciones adversas graves.
Carbamazepina - HLA-A	Alelo HLA-A *31:01: Asociado a mayor riesgo SSJ, NET, DRESS, o postulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular. HLA-A *31:01 positivo: ascendencia europea o de origen japonés puede considerarse su uso si los beneficios superan los riesgos. *No hay datos suficientes que apoyan una recomendación para detectar HLA-A *31:01 antes del tratamiento.
Celecoxib - CYP2C9	Metabolismo por CYP2C9 ML: administrar con precaución, aumenta el riesgo de reacciones adversas dosis-dependientes. Se ha de <b>considerar la reducción a la mitad de la dosis</b> mínima recomendada.
Citalopram - CYP2C19	Metabolismo por CYP2C19. ML: se <b>recomienda una dosis inicial</b> de 10 mg al día durante las dos primeras semanas de tratamiento que puede incrementarse hasta un máx de 20 mg al día dependiendo de la respuesta del paciente.
Clomipramina - CYP2D6	La eliminación de los componentes activos se cataliza mediante CYP2D6.

Asociaciones 1A con nivel "actionable" (útil)	Información FGx contenida en ficha técnica aprobada por la AEMPS
Clopidogrel – CYP2C19	MN: uso concomitante de compuestos metabolizados por CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de estos. Metabolismo por CYP2C19 ML: menor efecto sobre la función plaquetaria. *Existen pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente.
Codeína - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6. MU: <b>Contraindicado</b> por concentraciones séricas de morfina más altas y mayor riesgo de efectos adversos de toxicidad opioide. ML/MI: no se obtendrá un efecto terapéutico adecuado.
Efavirenz - CYP2B6	Metabolismo por CYP2B6 Homocigotos G516T (CYP2B6): puede incrementarse la exposición plasmática.
Escitalopram - CYP2C19	Metabolismo por CYP2C19. ML: <b>se recomienda una dosis inicial</b> de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas. Según la respuesta individual del paciente, se puede incrementar la dosis hasta 10 mg al día.
Fenitoína – HLA-B	HLA-B* 15:02 positivo: asociado a riesgo de SSJ y NET, <b>evitar el uso.</b>
Haloperidol - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6. ML: precaución, puede aumentar las concentraciones de haloperidol.
Irinotecán - UGT1A1	Metabolismo por UGT1A1 Actividad disminuida UGT1A1: mayor riesgo de toxicidad hematológica (grados 3 y 4). *Actualmente no existen datos suficientes para concluir sobre la utilidad clínica de la determinación del genotipo de UGT1A1
Lansoprazol- CYP2C19	Metabolismo por CYP2C19 ML: Exposición más alta.
Omeprazol - CYP2C19	Metabolismo por CYP2C19 ML: concentraciones plasmáticas superiores.
Pantoprazol – CYP2C19	Metabolismo por CYP2C19 ML: concentraciones plasmáticas superiores.
Piroxicam - CYP2C9	ML: administrar con precaución, pueden tener niveles plasmáticos anormalmente elevados debido al aclaramiento metabólico reducido.
Propafenona – CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6 MR: farmacocinética no es lineal. ML: farmacocinética es lineal.
Rasburicasa - G6PD	Deficiencia de G6PDH: Contraindicado
Risperidona - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6. ML: la fracción antipsicótica activa similar que en metabolizadores rápidos.
Simvastatina - SLCO1B1	Transporte por OATP1B1 (SLCO1B1) Polimorfismo SLCO1B1: riesgo de aumento de exposición, que puede producir un riesgo mayor de rhabdomiolisis.
Tamoxifeno - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6 al metabolito activo endoxifeno. ML: pueden tener una respuesta reducida. *Las consecuencias para el tratamiento de ML no han sido plenamente dilucidadas.
Tramadol - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6. ML o MI: es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado.
Venlafaxina - CYP2D6	ML: Concentraciones plasmáticas superiores, pero exposición total similar que MR, no hay necesidad de dosificación diferente.
Voriconazol - CYP2C19	Metabolismo por CYP2C19. ML: exposición al superior.
Zuclopentixol - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6. Vía metabólica sujeta al polimorfismo genético de (CYP2D6).

En este nivel, puede observarse de nuevo la ausencia significativa de recomendación de pruebas genéticas preventivas pese a conocer los riesgos asociados e indicarlos en la ficha técnica. Esta situación es controvertida, ya que deja a elección del profesional prescriptor la realización de pruebas genéticas, y para el paciente porque todos deben recibir la misma calidad en la asistencia sanitaria. Recientemente en España ha sido aprobada la inclusión de pruebas genéticas en la cartera de servicios del sistema nacional de salud con la finalidad regular su implementación en la clínica siendo accesible a toda la población española y conjunto de profesionales sanitarios (167).

Por otra parte, la presencia de frases donde se menciona la falta de evidencia respecto al uso de determinaciones genéticas puede indicar cierta desactualización en la información contenida en las fichas técnicas puesto que se trata de las asociaciones más sólidas en la actualidad. En España, la ficha técnica de un medicamento es creada por el fabricante y aprobada por la AEMPS, por lo que refleja la participación colaborativa de órganos reguladores, fabricantes de medicamentos y los expertos científicos. La regulación referente a la ficha técnica de los medicamentos evoluciona en respuesta a las leyes y al aumento de la información, para mantener un formato uniforme y facilitar la seguridad y la eficacia (165). Por ello, como la farmacogenética de los fármacos se encuentra en actualización constante esta información debería ser revisada e incluida en ficha técnica de forma frecuente y protocolizada. Con mayor motivo si se espera que la demanda de recomendaciones farmacogenéticas por parte de los profesionales sanitarios sea mayor mientras se establece la implementación de test genéticos en los sistemas de salud.

#### **5.2.4. Nivel informativo**

Casi un 13% de las asociaciones fármaco-gen 1A se categorizan como nivel informativo tras su revisión en las fichas de la AEMPS. Este porcentaje es menor en el resto de agencias reguladoras conteniendo un número bajo de asociaciones en este nivel (Tabla 16). En el nivel informativo la ficha técnica puede contener información sobre variantes o fenotipos que no afectan la eficacia, dosis, metabolismo o toxicidad de un medicamento o que afectan, pero no es “clínicamente” significativo.

En las asociaciones clasificadas como nivel informativo tras revisar la ficha técnica de la AEMPS, puede encontrarse información sobre la vía metabólica del fármaco, actividad enzimática alterada no significativa clínicamente e interacciones por uso concomitante de inhibidores o inductores enzimáticos (Tabla 19). Como se puede observar, algunas asociaciones clasificadas con nivel informativo no cumplen los criterios establecidos. Sin embargo, debido a que contienen información que puede ser de utilidad se decide asignar el nivel informativo y así, diferenciarlos de aquellos fármacos con la ausencia total de información.

Tabla 19. Información farmacogenética contenida en la ficha técnica aprobada por la AEMPS para las asociaciones fármaco-gen 1A clasificadas como nivel informativo. (MR: metabolizador rápido, ML: metabolizador lento)

Asociaciones 1A con nivel informativo	Información FGx contenida en ficha técnica aprobada por la AEMPS
Atazanavir - UGT1A1	Inhibidor de UGT: se han observado elevaciones reversibles de bilirrubina indirecta (no conjugada)
Clomipramina - CYP2C19	Metabolismo por CYP2C19 Inhibidores CYP2C19: uso concomitante puede incrementar las concentraciones Inductores CYP2C19: uso concomitante puede reducir su eficacia.
Fenitoína - CYP2C9	Metabolismo por CYP2C9 Inhibidores del CYP2C9: puede producir un incremento significativo de la concentración de fenitoína circulante y aumentar el riesgo de toxicidad medicamentosa.
Flecainida - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6 Inhibidores CYP2D6: uso concomitante puede aumentar las concentraciones plasmáticas Inductores CYP2D6: uso concomitante puede reducir las concentraciones plasmáticas *Actividad polimórfica de la enzima es insignificante tras la administración de dosis terapéuticas.
Fluvoxamina - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6 ML: concentraciones plasmáticas no son mucho mayores MR.
Imipramina - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6
Imipramina - CYP2C19	Metabolismo por CYP2C19
Lornoxicam - CYP2C9	Metabolismo por CYP2C9
Meloxicam - CYP2C9	Metabolismo por CYP2C9
Metoprolol - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6
Ondansetron - CYP2D6	Metabolismo por CYP2D6 Actividad reducida CYP2D6: normalmente es compensada por otras enzimas
Paroxetina - CYP2D6	Inhibidor del CYP2D6
Warfarina - VKORC1	Inhibidor de VKORC

Debido a que muchas de las relaciones farmacogenéticas presentes en la ficha técnica no se ajustan a las definiciones establecidas porque no brindan explícitamente orientación o información clínica, como se ha podido comprobar, recientemente PharmGKB ha realizado cambios en la clasificación de las anotaciones de ficha técnica de medicamentos. En consecuencia, se ha creado el nivel de "Criterios no cumplidos" que se define como "las anotaciones que aparecen o aparecieron en la Lista de biomarcadores de la FDA, pero que actualmente no cumplen con los requisitos para ser asignadas como test requerido, test comendado, nivel "actionable" (útil) o nivel informativo (38,168). Como esta modificación ha sido realizada meses después de la revisión realizada para este estudio no ha podido tenerse en cuenta.

Respecto a la información contenida en estas asociaciones es muy escasa e incompleta pese a existir evidencia de alto nivel como se analizó anteriormente en el punto de implicaciones clínicas relevantes de las asociaciones fármaco-gen por áreas terapéuticas (5.1.5.1.) basadas en las guías de prescripción y anotaciones clínicas de PharmGKB. Por tanto, se puede remarcar de nuevo la necesidad de actualización de la información contenida en la ficha técnica.

### 5.2.5. Sin información FGx

Más de un 30% de las asociaciones fármaco-gen 1A no vienen reflejadas en la ficha técnica del medicamento involucrado, sin tener en cuenta los no autorizados o no comercializados en España (Tabla 16), porcentaje preocupante debido a que estas asociaciones son relevantes para la seguridad y eficacia del fármaco y disponen de al menos una guía clínica o anotación de ficha técnica aprobada por la FDA con recomendaciones.

Dentro de estas asociaciones 1A sin información FGx en la ficha técnica aprobada por la AEMPS, puede encontrarse la warfarina asociada a mayor riesgo de hemorragia por sobreexposición que puede provocar un metabolismo reducido de CYP2C9, el riesgo de rechazo en trasplante de órganos por subexposición a tacrolimus cuyas concentraciones sanguíneas están fuertemente influenciadas por el genotipo de CYP3A5, el riesgo de hipertermia maligna grave y a veces letal por variantes patogénicas en CACNA1S y RYR1 asociado a anestésicos volátiles potentes, o el riesgo de fracaso terapéutico o efectos secundarios asociados al metabolismo alterado de CYP2D6 y CYP2C19 en el tratamiento con antidepresivos (125,146,152,161).

Además, 16 de estas asociaciones tampoco disponen de anotación en la ficha técnica de la FDA, ni en ninguna de las agencias reguladoras registradas en PharmGKB (Tabla 17). Si se observa el porcentaje de ausencia de información FGx en ficha técnica es similar en la FDA, pero en el resto de agencias es mucho mayor. Alrededor del 60% en Swissmedic y HCSC, y más del 80% en la EMA y PMDA (Tabla 16). Esto puede ser debido a que la revisión en estas agencias se hizo en un momento determinado y no ha sido actualizada desde entonces. Sin embargo, en el caso de EMA y HCSC, cuando se anotan nuevas etiquetas de la FDA, se comprueban sus fichas técnicas pero puede haber un desfase ya que no se revisan de forma rutinaria para detectar actualizaciones según indica PharmGKB (38). Por tanto, puede observarse que un alto porcentaje ni siquiera incluye información en su ficha técnica, pese a la alta evidencia de estas asociaciones farmacogenéticas y a ser un documento regulatorio de referencia para los profesionales sanitarios.

### 5.2.6. Análisis comparativo entre AEMPS y agencias reguladoras internacionales

Si se analizan los porcentajes totales de coincidencias y discrepancias (Figura 25) en los niveles de recomendación entre la AEMPS y el resto de agencias reguladoras registradas en PharmGKB, para las asociaciones fármaco-gen 1A, puede observarse alto nivel de concordancia con todas ellas superando el 40 % en todos los casos.

La mayor tasa de coincidencia se da con Swissmedic (65.91%) y FDA (55,68%). Esto tiene sentido ya que la revisión en suiza se hizo recientemente y además es lógico que compartan mayor información similar en la ficha técnica al ser un país europeo. La alta tasa de concordancia con la FDA, se trata de dato beneficioso para AEMPS puesto que la FDA es una agencia de referencia en cuanto a farmacogenética por su actualización sistemática.

En cuanto a la tasa de discrepancia, no fue muy alta respecto al resto de agencias y, a pesar de que la variación en la incidencia de variantes genéticas puede ser influyente, debería ser un objetivo de mejora para estudios futuros. El mayor porcentaje de discrepancia se da con la FDA (32,95%) esto puede indicarnos una diferencia en la actualización del texto contenido en la ficha técnica en base a la evidencia disponible.

Por último, respecto al porcentaje de asociaciones 1A sin información registrada en las agencias reguladoras pero que si disponen de información en la ficha técnica de la AEMPS es muy variable desde un 11,36% en la FDA hasta un 51,14% en la EMA. Este no es un dato sorprendente, ya que un gran número de asociaciones 1A no contenía información FGx registrada en PharmGKB para la EMA y sí para la FDA.

### 5.3. Limitaciones del estudio

Este estudio pretende reflejar una visión extrapolable de la implementación de la farmacogenética en la ficha técnica de España, y por ello se revisa el total de principios activos autorizados por la AEMPS. Sin embargo, la regulación de los medicamentos se trata de un proceso dinámico en el tiempo ya que pueden llevarse a cabo nuevas autorizaciones, suspensiones temporales o revocaciones definitivas de la comercialización en algunos medicamentos.

Debido al tiempo que requiere la revisión realizada, extensa en volumen, atención al detalle y varios años de trabajo, esto se convierte en una de las limitaciones del estudio, de modo que el estado de autorización como el número de fármacos autorizados en España ha podido cambiar a lo largo de este periodo. Además, cualquier comparación directa de datos respecto a otros estudios estará limitada por la metodología diseñada en cada uno de ellos (por ejemplo, la selección y número de los principios activos revisados, análisis de la información empleada como puede ser manual o PLN, etc).

Por otra parte, la constante actualización de la información en farmacogenética es una de las principales limitaciones encontradas. Es decir, las fichas técnicas de los medicamentos son revisadas y actualizadas periódicamente por parte de la AEMPS, por lo que la información farmacogenética extraída ha podido cambiar o diferir durante el proceso. De igual forma, han podido sufrir variaciones tanto el nivel FGx asignado para las fichas técnicas de la AEMPS como el del resto de agencias reguladoras registrado en PharmGKB, desde el momento en el que se realiza la revisión hasta la publicación de este trabajo.

Finalmente, habría que tener en cuenta que la revisión se realizó de forma manual. Esto pudo conllevar a posibles errores debido al alto volumen de datos extraídos y analizados. Esta probabilidad de error se intentó abordar mediante la revisión por parte de varios investigadores y el establecimiento de criterios bien definidos tanto para la identificación de información farmacogenética en el texto de las fichas técnicas como para la asignación del nivel FGx para las asociaciones fármaco-biomarcador.

## 5.4. Situación actual y perspectivas futuras

Hoy en día el campo de la farmacogenética se encuentra en pleno crecimiento, debido a la constante actualización de la evidencia que la respalda junto con la puesta en marcha de nuevas estrategias, tanto a nivel nacional como internacional, para facilitar su implementación en la práctica clínica. En este trabajo, y en consonancia con estas estrategias, tras realizar una revisión de la información farmacogenética contenida en las fichas técnicas aprobadas por la AEMPS, que es un documento de referencia para los profesionales del SNS, se han obtenido resultados que orientan sobre la información farmacogenética disponible en la ficha técnica y su utilidad, así como, la importancia de ser considerada previamente a la prescripción de los medicamentos. Además, se pretende contribuir a la concienciación y educación de los profesionales sanitarios, alentándolos a hacer uso de la información farmacogenética disponible para garantizar un empleo seguro de los medicamentos y evitar RAMs, sin olvidar que son necesarias herramientas de prescripción que faciliten la implementación.

Como parte del grupo de investigación clínica y traslacional en farmacogenética y medicina personalizada (CTS012), en relación con este trabajo existen varias líneas presentes y futuras de desarrollo en colaboración nacional e internacional.

Actualmente, la iniciativa de medicina personalizada y de precisión “MedeA” para la evaluación de la implementación clínica de la FGx desarrollada en el Servicio Extremadura de Salud (SES) uno de los proyectos principales del grupo. Para desarrollar un proceso de implementación clínica preciso es esencial determinar los fenotipos reales, pero también evaluar factores de influencia adicionales como la función hepática o renal, y el tratamiento concomitante para prevenir interacciones farmacológicas. “MedeA” establece un enfoque integral para desarrollar una herramienta de apoyo a la prescripción individualizada de medicamentos durante la práctica clínica habitual, donde se espera que el uso de esta estrategia preventiva ayude a reducir reacciones adversas a medicamentos, fracaso terapéutico y, en última instancia, los costos que estos conllevan (169). Este estudio, aporta para ser integrado en la herramienta, una revisión actualizada de la información FGx relevante contenida en la ficha técnica aprobada por la AEMPS que se debe tener en cuenta previa a la prescripción.

A nivel nacional, actualmente se trabaja en la actualización y concreción de la cartera común de servicios en el área de la genética a través del desarrollo de un catálogo de pruebas genéticas/genómicas, que pretende garantizar a todos los pacientes que lo precisen un acceso más homogéneo y equitativo en el marco del SNS a las mismas. Considerando que las pruebas genéticas/genómicas constituyen un elemento esencial para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades, para la selección y el seguimiento de tratamientos óptimos, así como para tomar decisiones reproductivas. La farmacogenómica se incluye en la primera parte de catálogo de pruebas genéticas ya aprobada por el Consejo Interterritorial del SNS el 23 de junio del 2023. La elaboración del catálogo ha tenido un carácter multidisciplinar. Participando sociedades científicas implicadas, el Instituto de Salud Carlos III, la Red Española de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones Sanitarias del SNS, y más de 100 profesionales de las comunidades autónomas (167,170). Dicha propuesta incluyó aquellos fármacos con recomendación farmacogenética de test requerido o recomendado por la AEMPS o alguna de las agencias reguladoras registradas en PharmaGKB (FDA, EMA, Swissmedic, PMDA y HCSC) excluyendo aquellas asociaciones con genes o variantes presentes en tumores. Además, se propone el uso secundario de la información obtenida en el genotipado para el ajuste de los fármacos con asociaciones de alto nivel de evidencia 1A.

Por otra parte, tomando como referencia la Tabla de biomarcadores creada por la FDA donde enumeran los principios activos aprobados en la FDA con información farmacogenómica en su ficha técnica (37) se trabaja en colaboración con la AEMPS, en la elaboración de una tabla similar para los medicamentos aprobados en España.

Por último, en colaboración con PharmGKB se propone la inclusión de la información extraída de la AEMPS en este trabajo, en el repositorio de anotaciones en ficha técnica de los medicamentos junto con el registrado por otras agencias reguladoras (FDA, EMA, Swissmedic, PMDA y HCSC).(36) Esto supondría una mayor difusión de la información tratándose de una base de consulta internacional para todos los profesionales sanitarios.

## 6. CONCLUSIONES

### General

---

El estudio demuestra la existencia, en aumento, de información farmacogenética en todas las secciones de las fichas técnicas de medicamentos en España, principalmente en antineoplásicos e inmunomoduladores. En términos generales, con algunas discrepancias, la presencia de biomarcadores genéticos en fichas técnicas en España es similar a las de otras agencias reguladoras internacionales, aunque es imprescindible un esfuerzo de armonización.

### Específicas

---

**Estudio 1.** Análisis de la información farmacogenética presente en las fichas técnicas de principios activos autorizados por la AEMPS.

1. En este estudio se observó la presencia de **información farmacogenética** en la ficha técnica de más de la mitad (55.37%) de los principios activos autorizados actualmente por la AEMPS.
2. Se encuentra una **tendencia creciente**, especialmente en la última década, a la inclusión de biomarcadores e información FGx en la ficha técnica de la AEMPS.
3. La información FGx ha podido observarse a lo largo de todas las **secciones** de la ficha técnica, especialmente en interacciones, propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, y advertencias y precauciones de empleo.
4. Los **fármacos** antineoplásicos e inmunomoduladores, junto a los fármacos del sistema nervioso, cardiovascular y tracto alimentario y metabolismo fueron los más numerosos respecto a la inclusión de información FGx en su ficha técnica.
5. Fueron identificados más de quinientos **biomarcadores** FGx diferentes fueron identificados en las fichas técnicas revisadas de la AEMPS siendo los más frecuentes los CYP450, implicados en la biotransformación de fármacos.
6. Según su implicación, los biomarcadores **farmacodinámicos** fueron más numerosos que los **farmacocinéticos** (FD, 65,4% vs FC, 25,2%) sin embargo, estos fueron más referenciados en ficha técnica que los farmacodinámicos (FC, 54,47% vs FD, 42,38%).
7. Se observan un total de 3679 **asociaciones** únicas entre fármaco y biomarcador relevantes. Predominan las implicadas en la farmacocinética reflejando la relevancia de estos marcadores en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Así mismo, un gran porcentaje estarían relacionadas con la farmacodinamia lo que sugiere la presencia de información sobre dianas farmacológicas y receptores de estos fármacos.

**Estudio 2.** Asignación del nivel de recomendación FGx para las asociaciones fármaco-biomarcador farmacogenético en las fichas técnicas aprobadas en España; y análisis comparativo frente a agencias reguladoras internacionales.

1. Tras la asignación de **nivel FGx** a la información contenida en cada ficha técnica española de estas 57 asociaciones fármaco-biomarcador 1A, se encontró que el 33,33% fueron clasificados como nivel "actionable" (útil), el 12,75% como "nivel informativo", el 4,9% y el 4,9% fueron asignados a "test requerido" y "test recomendado", respectivamente. Por otra parte, más de un 30% de las asociaciones fármaco-gen 1A no vienen reflejadas en la ficha técnica del medicamento involucrado, sin tener en cuenta los no autorizados o no comercializados en España.
2. A pesar del alto nivel de **concordancia** en el nivel FGx para las asociaciones fármaco-gen 1A que supera el 40% en todos los casos entre la AEMPS y el resto de agencias reguladoras registradas en PharmGKB, se puede observar cierta falta de armonía en la información farmacogenética contenida en las fichas técnicas de los diferentes países.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Papachristos A, Patel J, Vasileiou M, Patrinos GP. Dose Optimization in Oncology Drug Development: The Emerging Role of Pharmacogenomics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3233.
2. Wolf CR, Smith G. Pharmacogenetics. *Br Med Bull*. 1999;55(2):366–86.
3. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. Prediction of drug response and adverse drug reactions: From twin studies to Next Generation Sequencing. *Eur J Pharm Sci*. 2019;130:65–77.
4. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Nat Rev Genet*. 2023;24(6):350–62.
5. Jeiziner C, Suter K, Wernli U, Barbarino JM, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Pharmacogenetic information in Swiss drug labels – a systematic analysis. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(4):423–34.
6. Yoon DY, Lee S, Ban MS, Jang IJ, Lee S. Pharmacogenomic information from CPIC and DPWG guidelines and its application on drug labels. *Transl Clin Pharmacol*. 2020;28(4):189.
7. Yamazaki S. A retrospective analysis of actionable pharmacogenetic/genomic biomarker language in FDA labels. *Clin Transl Sci*. 2021;14(4):1412.
8. Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13302.
9. EMEA: European Medicines Agency. International Conference on harmonisation (ICH). Topic E15. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. 2007.
10. Zhang G, Nebert DW. Personalized medicine: Genetic risk prediction of drug response. *Pharmacol Ther*. 2017;175:75–90.
11. Pritchard D, Patel JN, Stephens LE, McLeod HL. Comparison of FDA Table of Pharmacogenetic Associations and Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines. *Am J Heal Pharm*. 2022;79(12):993–1005.
12. Cheng CM, So TW, Bubp JL. Characterization of Pharmacogenetic Information in Food and Drug Administration Drug Labeling and the Table of Pharmacogenetic Associations. *Ann Pharmacother*. 2021;55(10):1185–94.
13. Paver EC, Morey AL. Biomarkers and biomarker validation: a pathologist’s guide to getting it right. *Pathology*. 2024;56(2):147–57.
14. Cder F. THE BEST RESOURCE: HARMONIZING BIOMARKER TERMINOLOGY Why was BEST developed? 2016.
15. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST ( Biomarkers , EndpointS , and other Tools ). Updat Sept 25. 2017;(Md):55.
16. Kraus VB. Biomarkers as drug development tools: discovery, validation, qualification and use. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):354–62.
17. Arbitrio M, Scionti F, Di Martino MT, Caracciolo D, Pensabene L, Tassone P, et al.

- Pharmacogenomics Biomarker Discovery and Validation for Translation in Clinical Practice. *Clin Transl Sci*. 2021;14(1):113–9.
18. Westergaard N, Vermehren C, Jørgensen JT. [Predictive biomarkers in medical treatment]. *Ugeskr Laeger*. 2022;184(34).
  19. Kirkwood SC, Hockett RDJ. Pharmacogenomic biomarkers. *Dis Markers*. 2002;18(2):63–71.
  20. Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(5):407–42.
  21. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet (London, England)*. 2023;401(10374):347–56.
  22. Carr DF, Pirmohamed M. Biomarkers of adverse drug reactions. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(3):291–9.
  23. Kim JA, Ceccarelli R, Lu CY. Pharmacogenomic Biomarkers in US FDA-Approved Drug Labels (2000–2020). *J Pers Med*. 2021;11(3):1–13.
  24. Kalman L V, Agúndez J, Appell ML, Black JL, Bell GC, Boukouvala S, et al. Pharmacogenetic allele nomenclature: International workgroup recommendations for test result reporting. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(2):172–85.
  25. Jannetto PJ, Laleli-Sahin E, Wong SH. Pharmacogenomic genotyping methodologies. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(11):1256–64.
  26. Gao J, Tian X, Zhou J, Cui M-Z, Zhang H-F, Gao N, et al. From Genotype to Phenotype: Cytochrome P450 2D6-Mediated Drug Clearance in Humans. *Mol Pharm*. 2017;14(3):649–57.
  27. Valdes RJ, Yin DT. Fundamentals of Pharmacogenetics in Personalized, Precision Medicine. *Clin Lab Med*. 2016;36(3):447–59.
  28. Haplotype [Internet]. [citado 2024 Jun 10]. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/haplotype>
  29. 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(2):215–23.
  30. Wake DT, Ilbawi N, Dunnenberger HM, Hulick PJ. Pharmacogenomics: Prescribing Precisely. *Med Clin North Am*. 2019;103(6):977–90.
  31. About Us [Internet]. [citado 2024 Abr 26]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/about>
  32. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):563–72.
  33. Variant Annotations [Internet]. [citado 2024 Abr 26]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/variantAnnotations>
  34. Scoring of PharmGKB Variant Annotations [Internet]. [citado 2024 Abr 26]. Disponible en:

- <https://www.pharmgkb.org/page/varAnnScoring>
35. Clinical Annotation Levels of Evidence [Internet]. [citado 2024 Abr 26]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>
  36. Drug Label Annotations [Internet]. [citado 2021 Abr 6]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/whatIsPharmgkb/annotations>
  37. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling | FDA [Internet]. [citado 2023 Ago 21]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
  38. Drug Label Information and Legend [Internet]. [citado 2021 Abr 6]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/page/drugLabelLegend>
  39. Tan-Koi WC, Lim ESH, Teo YY. Health regulatory communications of well-established safety-related pharmacogenomics associations in six developed countries: an evaluation of alignment. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(2):121–7.
  40. Schuck RN, Grillo JA. Pharmacogenomic Biomarkers: an FDA Perspective on Utilization in Biological Product Labeling. *AAPS J.* 2016;18(3):573–7.
  41. Table of Pharmacogenetic Associations | FDA [Internet]. [citado 2024 Abr 28]. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>
  42. Tutton R. Pharmacogenomic biomarkers in drug labels: what do they tell us? *Pharmacogenomics.* 2014;15(3):297–304.
  43. FDA Announces Collaborative Review of Scientific Evidence to Support Associations Between Genetic Information and Specific Medications | FDA [Internet]. [citado 2024 Abr 28]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-collaborative-review-scientific-evidence-support-associations-between-genetic>
  44. Relling M V, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464–7.
  45. Abdullah-Koolmees H, van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPgX Guidelines. *Front Pharmacol.* 2020;11:595219.
  46. Bank PCD, Caudle KE, Swen JJ, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):599–618.
  47. Regulatory authority | European Medicines Agency [Internet]. [citado 2024 Abr 14]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/regulatory-authority>
  48. PARLAMENTO EUROPEO Y CONSEJO EUROPEO. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea* 2004.
  49. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto-ley 1345/2007, de 11 de octubre de 2007, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado* 2007.

50. European Medicines Agency (EMA). Del laboratorio al paciente: el itinerario de un medicamento evaluado por la Agencia Europea de Medicamentos. 2020.
51. Estévez-Paredes M, Mata-Martín MC, de Andrés F, Llerena A. Pharmacogenomic biomarker information on drug labels of the Spanish Agency of Medicines and Sanitary products: evaluation and comparison with other regulatory agencies. *Pharmacogenomics J.* 2024;24(1):2.
52. European Commission. Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). 2009;(September).
53. European Medicines Agency. Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products. EMA/CHMP/37646/2009. 2012.
54. Skvrce NM, Krivokapić S, Božina N. Implementation of pharmacogenomics in product information. *Pharmacogenomics.* 2020;21(7):443–8.
55. Shimazawa R, Ikeda M. International differences in companion diagnostic approvals: how are we able to manage the differences? Vol. 15, Expert review of molecular diagnostics. England; 2015. p. 157–9.
56. Otsubo Y, Asahina Y, Noguchi A, Sato Y, Ando Y, Uyama Y. Similarities and differences between us and japan as to pharmacogenomic biomarker information in drug Labels. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):142–9.
57. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. How to Consider Rare Genetic Variants in Personalized Drug Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):745–8.
58. Haga SB, Mills R, Moaddeb J. Pharmacogenetic information for patients on drug labels. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2014;7:297–305.
59. 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(3):201–10.
60. Varnai R, Szabo I, Tarlos G, Szentpeteri LJ, Sik A, Balogh S, et al. Pharmacogenomic biomarker information differences between drug labels in the United States and Hungary: implementation from medical practitioner view. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(3):380–7.
61. Mehta D, Uber R, Ingle T, Li C, Liu Z, Thakkar S, et al. Study of pharmacogenomic information in FDA-approved drug labeling to facilitate application of precision medicine. *Drug Discov Today.* 2020;25(5):813–20.
62. Shimazawa R, Ikeda M. Pharmacogenomic biomarkers: Interpretation of information included in United States and Japanese drug labels. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(4):500–6.
63. Güner MD, Ekmekci PE, Kurtoglu B. Variability of Pharmacogenomics Information in Drug Labels Approved by Different Agencies and its Ethical Implications. *Curr Drug Saf.* 2022;17(1):47–53.
64. Cecchin E, Roncato R, Guchelaar HJ, Toffoli G. Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx): The Time for Implementation is Now. An Horizon2020 Program to Drive Pharmacogenomics into Clinical Practice. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(3):204–9.
65. Peñas-Lledó E, Llerena A. Clinical use of pre-emptive pharmacogenetic programmes.

- Lancet (London, England). 2023;401(10374):320–1.
66. Young J, Bhattacharya K, Ramachandran S, Lee A, Bentley JP. Rates of genetic testing in patients prescribed drugs with pharmacogenomic information in FDA-approved labeling. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(3):318–25.
  67. Dressler LG, Bell GC, Ruch KD, Retamal JD, Krug PB, Paulus RA. Implementing a personalized medicine program in a community health system. *Pharmacogenomics*. 2018;19(17):1345–56.
  68. Osanlou O, Pirmohamed M, Daly AK. Pharmacogenetics of Adverse Drug Reactions. *Adv Pharmacol*. 2018;83:155–90.
  69. Chan SL, Ang X, Sani LL, Ng HY, Winther MD, Liu JJ, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(6):1636–46.
  70. Van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VH, et al. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(3):341–58.
  71. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):116–24.
  72. Ejarque Doménech I, Souviron Rodríguez A, Herrero Cervera MJ, Llerena A. Implementation of pharmacogenetics in primary care. *Aten Primaria*. 2024;56(5):1–2.
  73. Turner RM, Park BK, Pirmohamed M. Parsing interindividual drug variability: an emerging role for systems pharmacology. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2015;7(4):221–41.
  74. Bank PC, Swen JJ, Guchelaar H-J. Pharmacogenetic biomarkers for predicting drug response. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14(6):723–35.
  75. Luzum JA, Petry N, Taylor AK, Van Driest SL, Dunnenberger HM, Cavallari LH. Moving Pharmacogenetics Into Practice: It's All About the Evidence! *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):649–61.
  76. CIMA Centro de información de medicamentos [Internet]. [citado 2023 Ago 21]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
  77. Asociación Española de Biosimilares. Guía De Medicamentos Biosimilares. 2019;35.
  78. Orphan designation: Overview | European Medicines Agency [Internet]. [citado 2021 Mar 26]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
  79. CIMA Buscador avanzado de medicamentos [Internet]. [citado 2023 Ago 21]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
  80. WHOCC - Purpose of the ATC/DDD system [Internet]. [citado 2023 Ago 21]. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/purpose\\_of\\_the\\_atc\\_ddd\\_system/](https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/)
  81. WHOCC - Structure and principles [Internet]. [citado 2023 Ago 21]. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)
  82. CIMA Glosario [Internet]. [citado 2023 Ago 21]. Disponible en:

<https://cima.aemps.es/cima/publico/glosario.html>

83. Graig LA, Phillips JK, Moses HL, Therapies C on PI in the CD and U of B for MT, Services B on HC, Medicine I of, et al. Glossary - Biomarker Tests for Molecularly Targeted Therapies - NCBI Bookshelf.
84. Clinical annotation summaries from PharmGKB [Internet]. [citado 2024 Abr 30]. Disponible en: <https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/data/clinicalAnnotations.zip>
85. PharmGKB FAQs [Internet]. [citado 2021 Abr 6]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/page/faqs#what-is-the-pharmgkb>
86. Dean L. Carbamazepine Therapy and HLA Genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL MA, editor. Medical Genetics Summaries. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2015.
87. Van Grootheest ACK, Edwards IR. Labelling and “Dear Doctor” letters: are they noncommittal? *Drug Saf.* 2002;25(15):1051–5.
88. Guo JJ, Curkendall S, Jones JK, Fife D, Goehring E, She D. Impact of cisapride label changes on codispensing of contraindicated medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12(4):295–301.
89. Roden DM, McLeod HL, Relling M V, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. Pharmacogenomics. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10197):521–32.
90. Banerjee P, Dunkel M, Kemmler E, Preissner R. SuperCYPsPred-a web server for the prediction of cytochrome activity. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(W1):W580–5.
91. Walsh DJ, Sahm LJ, O’Driscoll M, Bolger B, Ameen H, Hannan M, et al. Hospitalization due to adverse drug events in older adults with cancer: A retrospective analysis. *J Geriatr Oncol.* 2023;14(6):101540.
92. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, Amare AT, Aschauer H, Baune BT, et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2021;54(1):5–17.
93. Zhu Y, Swanson KM, Rojas RL, Wang Z, St. Sauver JL, Visscher SL, et al. Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases. *Genet Med.* 2020;22(3):475–86.
94. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):5.
95. Collins JM, Wang D. Regulation of CYP3A4 and CYP3A5 by a lncRNA: a potential underlying mechanism explaining the association between CYP3A4\*1G and CYP3A metabolism. *Pharmacogenet Genomics.* 2022;32(1):16–23.
96. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1295.
97. Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J Pers Med.* 2017;8(1):1.
98. Dean L, Kane M. Clozapine Therapy and CYP Genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Bethesda (MD); 2016.
99. Zhou S-F, Yang L-P, Zhou Z-W, Liu Y-H, Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome

- P450 1A2. *AAPS J.* 2009;11(3):481–94.
100. Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, Hulot J-S, Thorn CF, Altman RB, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(2):159–65.
  101. Dean L, Kane M. Omeprazole Therapy and CYP2C19 Genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Bethesda (MD); 2012.
  102. Backman JT, Filppula AM, Niemi M, Neuvonen PJ. Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):168–241.
  103. Shah MB. Inhibition of CYP2C8 by Acyl Glucuronides of Gemfibrozil and Clopidogrel: Pharmacological Significance, Progress and Challenges. *Biomolecules.* 2022 Sep;12(9).
  104. Aquilante CL, Niemi M, Gong L, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(12):721–8.
  105. Decaix T, Magny R, Gouin-Thibaut I, Delavenne X, Mismetti P, Salem J-E, et al. Plasma lipidomic analysis to investigate putative biomarkers of P-glycoprotein activity in healthy volunteers. *Clin Transl Sci.* 2023;1935–46.
  106. Yamazaki S. A retrospective analysis of actionable pharmacogenetic/genomic biomarker language in FDA labels. *Clin Transl Sci.* 2021;14(4):1412–22.
  107. Fatunde OA, Brown S-A. The Role of CYP450 Drug Metabolism in Precision Cardio-Oncology. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):604.
  108. Chu J-T. Histamine H1 receptor gene polymorphism acts as a biological indicator of the prediction of therapeutic efficacy in patients with allergic rhinitis in the Chinese Han population. *J Cell Biochem.* 2019;120(1):164–70.
  109. Yao Y, Baronio D, Chen Y-C, Jin C, Panula P. The Roles of Histamine Receptor 1 (hrh1) in Neurotransmitter System Regulation, Behavior, and Neurogenesis in Zebrafish. *Mol Neurobiol.* 2023;6660–75.
  110. Lou H, Huang Y, Zhang L. Antihistamines. Chronic Rhinosinusitis: the Mucosal Concept. 2023;337–9.
  111. Goyal A, Cusick AS, Thielemier B. ACE Inhibitors. *StatPearls.* 2023;
  112. Heo S-Y, Kang N, Kim E-A, Kim J, Lee S-H, Ahn G, et al. Purification and Molecular Docking Study on the Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE)-Inhibitory Peptide Isolated from Hydrolysates of the Deep-Sea Mussel *Gigantidas vrijenhoeki*. *Mar Drugs.* 2023;21(8):458.
  113. Bhatia A, Lenchner JR, Saadabadi A. Biochemistry, Dopamine Receptors. *StatPearls.* 2023;
  114. Malik K, Dua A. Prostaglandins. *Encycl Toxicol Third Ed.* 2022;1120–2.
  115. Moussa N, Dayoub N. Exploring the role of COX-2 in Alzheimer’s disease: Potential therapeutic implications of COX-2 inhibitors. *Saudi Pharm J.* 2023;31(9):101729.
  116. Qureshi O, Dua A. COX Inhibitors. *Encycl Immunotoxicol.* 2023;
  117. Richardson SR, O’Malley GF. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *StatPearls.* 2022;
  118. Kane M. Chloroquine Therapy and G6PD Genotype. *Med Genet Summ.* 2023;

119. Liu D, Olson KL, Manzi SF, Mandl KD. Patients dispensed medications with actionable pharmacogenomic biomarkers: rates and characteristics. *Genet Med*. 2021;23(4):782–6.
120. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1417–23.
121. Gammal RS, Pirmohamed M, Somogyi AA, Morris SA, Formea CM, Elchynski AL, et al. Expanded Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Medication Use in the Context of G6PD Genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;113(5):973–85.
122. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Actualizado. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(5):959–67.
123. Annotation of RNPgX Guideline for acenocoumarol, fluindione, warfarin and CYP2C9, VKORC1 [Internet]. [citado 2024 Mar 18]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166202621/annotation>
124. Lamoureux F, Duflot T. Pharmacogenetics in cardiovascular diseases: State of the art and implementation-recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics (RNPgX). *Therapie*. 2017;72(2):257–67.
125. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Actualizado. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397–404.
126. Annotation of DPWG Guideline for flecainide and CYP2D6 [Internet]. [citado 2024 Mar 18]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104969>
127. Annotation of DPWG Guideline for propafenone and CYP2D6 [Internet]. [citado 2024 Mar 18]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104962>
128. Annotation of DPWG Guideline for metoprolol and CYP2D6 [Internet]. [citado 2024 Mar 18]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104995>
129. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(5):1007–21.
130. Annotation of FDA Label for mavacamten and CYP2C19 [Internet]. [citado 2024 Mar 18]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166273021>
131. Annotation of EMA Label for mavacamten and CYP2C19 [Internet]. [citado 2024 Mar 18]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166317641>
132. Barbarino JM, Owusu Obeng A, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: voriconazole pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(5):201–9.
133. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):45–51.
134. Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(4):726–33.

135. McDonagh EM, Lau JL, Alvarellos ML, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Efavirenz pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(7):363–76.
136. Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 actualizado. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(5):499–500.
137. Barbarino JM, Kroetz DL, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: abacavir pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(5):276–82.
138. Alvarellos M, Guillemette C, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: atazanavir pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(5):127–37.
139. Gammal RS, Court MH, Haidar CE, Iwuchukwu OF, Gaur AH, Alvarellos M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(4):363–9.
140. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar H-J, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(5):770–7.
141. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1459–67.
142. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Actualizado. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):210–6.
143. Emery LP, Brooks GA. Revisiting UGT1A1 Pharmacogenetic Testing Before Irinotecan-Why Not? *JCO Oncol Pract*. 2022;18(4):281–2.
144. Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. TPMT and NUDT15 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Ro. *J Mol Diagn*. 2022;24(10):1051–63.
145. Relling M V, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui C-H, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Actualizado. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1095–105.
146. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(1):19–24.
147. Kane M. Siponimod Therapy and CYP2C9 Genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Bethesda (MD); 2012.
148. Annotation of DPWG Guideline for siponimod and CYP2C9 [Internet]. [citado 2024 Mar 19]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166211021>
149. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and

- Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):191–200.
150. Dean L, Kane M. Allopurinol Therapy and HLA-B\*58:01 Genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Bethesda (MD); 2012.
  151. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, Hershfield MS, McDonagh EM, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 actualizado. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(1):36–7.
  152. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for the Use of Potent Volatile Anesthetic Agents and Succinylcholine in the Context of RYR1 or CACNA1S Genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1338–44.
  153. Batistaki C, Chrona E, Kostroglou A, Kostopanagiotou G, Gazouli M. CYP2D6 Basic Genotyping of Patients with Chronic Pain Receiving Tramadol or Codeine. A Study in a Greek Cohort. *Pain Med.* 2020;21(11):3199–204.
  154. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):888–96.
  155. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Müller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Actualizado. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):574–81.
  156. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Actualizado. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(2):302–9.
  157. Annotation of DPWG Guideline for lamotrigine and HLA-B [Internet]. [citado 2024 Mar 25]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166265341/annotation>
  158. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk A-M, Guchelaar HJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(3):278–85.
  159. Yau K, McArthur E, Jeyakumar N, Tsobo Muanda F, Kim RB, Clemens KK, et al. Adverse events with quetiapine and clarithromycin coprescription: A population-based retrospective cohort study. *Heal Sci reports.* 2023;6(6):e1375.
  160. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114(1):51–68.
  161. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 actualizado. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):37–44.
  162. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, et al. Clinical

- Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Cytochrome P450 (CYP)2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):94–102.
163. Fohner AE, McDonagh EM, Clancy JP, Whirl Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: ivacaftor pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(1):39–42.
  164. Annotation of CPIC Guideline for ivacaftor and CFTR [Internet]. [citado 2024 Mar 26]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166114461>
  165. Shimazawa R, Ikeda M. Differences in pharmacogenomic biomarker information in package inserts from the United States, the United Kingdom and Japan. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(6):468–75.
  166. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa | AEMPS [Internet]. [citado 2024 Mar 28]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/#>
  167. Sistema Nacional de Salud. Aprobación del acuerdo sobre el Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo n.º: 1553. Pleno: 23 de junio de 2023. Acta n.º: 273. 2023.
  168. Actualizados to Drug Label Annotation Tags and Criteria for PGx levels [Internet]. [citado 2024 Mar 30]. Disponible en: <https://pharmgkb.blogspot.com/2023/12/updates-to-drug-label-annotation-tags.html>
  169. 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. Vol. 35, *Drug metabolism and personalized therapy.* Germany; 2020.
  170. Sanidad pone en marcha el catálogo común de pruebas genéticas | Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia Gobierno de España. [Internet]. [citado 2024 Abr 7]. Disponible en: <https://planderrecuperacion.gob.es/noticias/Sanidad-pone-marcha-catalogo-comun-pruebas-geneticas-sistema-nacional-salud-prtr>

## 8. PUBLICACIONES

Estévez-Paredes, M., Mata-Martín, M. C., de Andrés, F., & LLerena, A. (2024). Pharmacogenomic biomarker information on drug labels of the Spanish Agency of Medicines and Sanitary products: evaluation and comparison with other regulatory agencies. *The Pharmacogenomics Journal*, 24(1), 2. <https://doi.org/10.1038/s41397-023-00321-y>

### ▪ COMUNICACIONES A CONGRESOS

Estévez-Paredes M, Mata-Martín MC, de Andrés F, LLerena A. Pharmacogenomics in Spanish drug labels: a drug regulatory view. III Jornada Científica del Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura. Cáceres; 2022.

## 9. ANEXOS

ENCUENTRA TU MEDICAMENTO AQUÍ

Busca por medicamento, principio activo, código nacional o número de registro

Buscador para profesionales sanitarios >>>

Medicamentos y genéricos | Info. Prospecto | Virus del COVID-19

14.793 Medicamentos \* | 2.549 Principios activos \* | 32.561 Presentaciones \*\* | 361 Biosimilares \*\* | 247 Huérfanos \*\*

\* Datos de medicamentos autorizados \*\* Datos para presentaciones de medicamentos

ÚLTIMOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS | ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES | PROBLEMAS DE SUMINISTRO | NOTAS DE SEGURIDAD

LENALIDOMIDA KRKA D.O. NOVO MESTO 25 MG CAPSULAS DURAS EFG | YERVOY 5 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | URBASON 250 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE O PARA PERFUSION, 1 ampolla + 1 ampolla de disolvente | El Ministerio de Sanidad suspende a partir de mañana y durante las dos próximas semanas la vacunación con la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca

Anexo I. Página de inicio del Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA) (76)

## BUSCADOR PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Buscador de medicamentos

Buscador por descripción clínica

Buscador por ficha técnica

Cambios en situación de registro

Selecciona un tipo de buscador. Cumplimenta los criterios solicitados y pulsa en el botón buscar.

Cada buscador es distinto y presentará información distinta del medicamento

### Buscador de medicamentos

CRITERIOS DE BÚSQUEDA (PUEDE RELLENAR UNO O MÁS CRITERIOS)

Escribe el nombre del medicamento, código nacional o número de registro

Escribe el nombre del principio activo

Escribe el nombre de otro principio activo

Selecciona la cantidad de principios activos | Selecccion

Escribe el nombre del laboratorio

Escribe el código ATC

Buscar

Anexo II. Buscador para profesionales sanitarios del Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA) (79)

A	B	C	D	E	AEMPS																				AA	AB			
ATC CODE	DRUGS (ACTIVE SUBSTANCE)	Nombre Comercial	Nº Registro	Fecha Autorización	4.1. Indicaciones terapéuticas	4.1. B	4.2. Posología y Forma de administración	4.2. B	4.3. Contraindicaciones	4.3. B	4.4. Advertencias y precauciones	4.4. B	4.5. Interacción con otros medicamentos	4.5. B	4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia	4.6. B	4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas	4.7. B	4.8. Reacciones adversas	4.8. B	4.9. Sobredosis	4.9. B	5.1. Propiedades farmacodinámicas	5.1. B	5.2. Propiedades farmacocinéticas	5.2. B	LINKS		
C01BA02	Procainamida Hidrocloruro	BIOCORYL VALVIFOR PHARMA	22971	09/03/1955	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	
C01BA03	Disopiramida	DICORYMAN 100 mg CAPSULAS	52549	09/09/1974	-	-	-	-	-	-	-	-	Existen evidencias de que la flecainida...	CYP3A	-	-	-	-	-	-	-	-	La disopiramida es un agente bloqueante de canales de sodio	Canal de sodio	-	-	<a href="https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299">https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299</a>		
C01BA03	Hidroquinidina Hidrocloruro	HIROQUINI DINA SERECOR	79946	19/06/2015	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Estos medicamentos modifican la concentración plasmática de	-	La concentración plasmática de	CYP3A4	<a href="https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299">https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299</a>		
C01BB01	Lidocaína Hidrocloruro	LIDOCANA FERRAUN 014	61105	09/12/1996	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<a href="https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299">https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299</a>	
C01BC03	Propafenona Hidrocloruro	PROPAPAFENONA HIDROCLORURO	62299	27/07/2017	-	-	-	-	-	-	-	-	Cuando propafenona se utiliza de forma concomitante con otros fármacos...	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Se sabe que el hidrocloruro de propafenona sufre una...	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2	<a href="https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299">https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299</a>	
C01BC04	Flecainida Acetato	FLECAINIDA APOTEX 100 MG	79337	22/12/2014	-	-	-	-	-	-	-	-	Se debe proceder con precaución con...	CYP2D6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	El citocromo 2D6 contribuye al metabolismo	CYP2D6	<a href="https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299">https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299</a>	
C01BD01	Amiodarona Hidrocloruro	AMIODARONA AURICHTAS 200 MG COMPRIMIDOS	81291	06/09/2006	-	-	-	-	-	-	-	-	Beta-bloqueantes e inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la conducción...	CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C3, CYP2D6, CYP2C19	-	-	-	-	-	-	-	-	Efecto antiadrenérgico (es un bloqueante no competitivo) inhibe los...	Receptores $\alpha_1$ y $\beta$ -adrenérgicos, canales de Na <sup>+</sup> y K <sup>+</sup>	Se metaboliza principalmente a través del CYP 3A4 y también a través del CYP 2D6	CYP3A4, CYP2C3, CYP2D6, CYP2C19	<a href="https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299">https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299</a>		
C01ED07	Dronedarona	MULTAQ 400 mg COMPRIMIDOS	9591003	15/12/2009	-	-	-	-	Administración conjunta con inhibidores potentes del...	CYP3A4	No se recomienda el uso de inductores	CYP3A4, MAO	Dronedarona es metabolizada principalmente...	CYP3A4, CYP2D6, transportador P-gp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dronedarona es un bloqueante multicanal que...	Receptores $\alpha_1$ y $\beta$ -adrenérgicos, canal de calcio	Dronedarona se metaboliza ampliamente, principalmente...	CYP3A4	<a href="https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299">https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299</a>
C01ED07	Dronedarona Clorhidrato	DROMEDARONA TEVA 400 MG COMPRIMIDOS	84026	11/04/2019	-	-	-	-	Administración conjunta con inhibidores potentes del...	CYP3A4	No se recomienda el uso de inductores	CYP3A4, MAO	Dronedarona es metabolizada principalmente...	CYP3A4, CYP2D6, transportador P-gp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dronedarona es un bloqueante multicanal que...	Receptores $\alpha_1$ y $\beta$ -adrenérgicos, canal de calcio	Dronedarona se metaboliza ampliamente, principalmente...	CYP3A4	<a href="https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299">https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299</a>
C01EG11	Verapamil Hidrocloruro	VERAPAMIL BRNAVESS 20 mg/ml, CONCENTRADO PARA SOLUCIONES	10645002	19/09/2010	-	-	-	-	-	-	-	-	Aunque verapamil es un sustrato de CYP2D6. No...	CYP2D6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Verapamil se elimina fundamentalmente por O...	CYP2D6	<a href="https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299">https://firma.aemps.es/firma/cimaldocht/mkt/02299</a>

Anexo III. Base de datos biomarcadores: hoja de subgrupos con extractos de la información farmacogenética de la ficha técnica.

Código ATC	PRINCIPIO ACTIVO	Transportador OATP1B1 (SLC01B1)	Transportador OATP1B3 (SLC01B5)	Transportador OATP2B1 (SLC02B2)	Transportador OCT1 (SLC22A1)	Transportador OCT2 (SLC22A4)	Transportador Pg-P o glicoprote	Troponina C	UGT1A1 (UGT1A1)	UGT1A3 (UGT1A3)	UGT1A9 (UGT1A9)	UGT2B7 (UGT2B7)	Nº Biomarcadores:	76		
C09AA09	Farinapril												2			
C09AA09	Farinaprilzédico												2			
C09AA10	Trandolapril												1			
C09AA11	Epirapril Hidrocloruro												HF			
C09AA15	Zafenapril cálcica												4			
C09AA16	Imidapril hidrocloruro												2			
C09CA01	Lazartán patárica												4			
C09CA02	Eprazartán mesilato												1			
C09CA03	Valartán	4.5	4.5										6			
C09CA04	Irbazartán												2			
C09CA06	Candazarartán ciloxetilo												3			
C09CA07	Telmizartán												3			
C09CA08	Olmazartán medaxamila												3			
C09CA09	Azilartán medaxamila												2			
C09CA02	Aliskirena						4.3, 4.5, 4.5						6			
C10AA01	Simvastatina	5.2											3			
C10AA02	Lovastatina												2			
C10AA03	Pravastatinazédica												1			Sección FT Frecuencia Biomarcad
C10AA04	Fluvastatinazédica												3			4.1 0
C10AA05	Atorvastatina cálcica	4.5, 5.2											3			4.2 12
C10AA05	Atorvastatina cálcica	4.5, 5.2											3			4.3 28
C10AA07	Rosuvastatina cálcica	4.5, 5.2											8			4.4 75
C10AA08	Pitavastatina cálcica	4.5, 5.2											5			4.5 254
C10AB02	Bezafibrato												1			4.6 3
C10AB04	Genfibrato							4.4, 5.2	4.4, 5.2				6			4.7 0
C10AB05	Fenofibrato												4			4.8 0
C10AC01	Calcitriol												0			4.9 0
C10AC02	Calcitriol hidrocloruro												0			5.1 144
C10AC04	Calcitriol hidrocloruro												0			5.2 113
C10AK06	Acidulomegá 3 Ertorol etilico												0			
C10AK09	Exetimiba												1			
C10AK12	Lomitapida						4.5						8			
C10AM13	Evolocumab												0			
C10AM14	Alirocumab												0			
TOTAL PA's	170	7	2	1	4	3	14	1	2	2	2	1	433	Número total de veces en las que aparece referenciada		
En rojo, PA sin FT													128	PA con biomarcador en FT		
													34	PA sin Biomarcador		
													8	PA Sin FT		

Anexo IV. Base de datos (Tabla general PA-Biomarcador).

## 10. AGRADECIMIENTOS

Hace cinco años comencé esta etapa doctoral sin imaginar cuánto me aportaría esta experiencia. Este camino no solo ha sido un viaje académico, sino también un recorrido personal lleno de aprendizaje que ha contribuido enormemente a mi desarrollo personal y profesional.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director, el Dr Adrián Llerena, por creer en mí desde el principio y brindarme la oportunidad de formar parte de este equipo. El camino ha sido largo, y su apoyo y confianza en mi trabajo, especialmente en los momentos más difíciles, ha sido muy motivador. Me siento muy afortunada de poder trabajar y aprender de un profesional de tal nivel en el campo, tanto nacional como internacionalmente. Su liderazgo y visión han sido y son una fuente de inspiración para mí.

Por supuesto, también quiero agradecer a mi codirector, el Dr Fernando de Andrés, quien ha sido una constante guía y apoyo durante todo este tiempo. Su compromiso con este proyecto ha sido fundamental y a pesar de sus obligaciones profesionales y la distancia, siempre ha ofrecido su disponibilidad, dedicación y paciencia. Es admirable la perseverancia que le ha permitido alcanzar su objetivo profesional demostrando su dedicación todos estos años.

La mejor recompensa de todo este tiempo ha sido poder compartirlo con compañeros tan increíbles, que, por todas las horas que hemos pasado juntos, se han convertido en mi familia. A Bea, que me acogió desde el primer día que llegué al CICAB, por sus buenos consejos y palabras de ánimo todo este tiempo. A Álvaro, que siempre consigue sacarnos una sonrisa hasta en los días más difíciles. A Carolina Gómez por transmitirme siempre su gran energía. A Cristina, por aportar ese punto de serenidad que le caracteriza. A Belén, a quien siempre recorro para solucionar problemas, por su calma, resolución y buenos consejos. A Patricia, siempre dispuesta a ayudarme en lo que necesite. A Mariloli, por su alegría y anécdotas divertidas que nos alegran el día. A Fran, por transmitirnos ese buen carácter sevillano. A Alba Sánchez, por la sonrisa que siempre le representa. A Carolina Godoy, por su forma de ver la vida desde el lado positivo. A Javier porque ha sido un buen compañero, persona y se ha convertido en un buen amigo. A Antonio, por su buen humor y palabras de ánimo siempre. A Santi, Pilar y Alba Teresa que, a pesar de la reciente incorporación al equipo, ya sois uno más.

Tengo que agradecer especialmente a Raquel, por ser uno de mis grandes apoyos, por los buenos momentos y sonrisas que hemos compartido todos estos años. Es admirable su responsabilidad, profesionalidad y buen humor ante los problemas siempre aportando su mejor versión.

A Carla porque desde el primer día pude percibir su valor como persona. Su ayuda, sinceridad, y transparencia ha hecho que nos convirtamos en buenas confidentes, espero que sigamos compartiendo comidas, consejos y el amor por los animales durante muchos años.

A Mercedes, con quién rápidamente conecté y se convirtió en alguien importante. Admiro tu autenticidad y actitud positiva y llena de energía que mantienes ante los retos de la vida y que me transmites siempre que puedes. Has conseguido que este camino sea más bonito.

Por último, y para mí, más importante ya que ha recorrido este camino conmigo desde el primer día, quiero agradecer a la Dr Carmen Mata, por ser la mejor compañera y amiga que podía esperar. Siempre ha sido una fuente de inspiración para mí.

También agradecer a Humberto, Paloma, Inés, y Marta que siempre me reciben con una sonrisa y me ofrecen su ayuda cuando la necesito. Valoro mucho todo lo que me enseñaron durante la estancia en la unidad de ensayos clínicos.

A la Dr. Eva Peñas y el Dr Pedro Dorado, por trasmitirme ese entusiasmo por la investigación cuando fui su alumna, y tener siempre palabras de ánimo durante estos años.

Además, me gustaría agradecer a los compañeros que ya no trabajan en el equipo, pero fueron un parte fundamental de este trabajo como Áurea y Mariu que iniciaron este proyecto. A Elena, por su gran ayuda y tiempo compartido durante su estancia en el grupo. Y a Lorena por su alegría y apoyo durante todo este tiempo.

Quiero agradecer a mi familia y a Miguel, porque son lo más importante para mí, y su apoyo y comprensión durante todos estos años ha sido fundamental. A mis amigas, quienes, al igual que yo, han vivido esta larga etapa que parecía no tener fin, y cuyo ánimo fue imprescindible.

Finalmente, gracias a todas las mujeres que abrieron camino para dejarnos un mundo mejor.