



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**FARMACOGENÓMICA Y MEDICINA
PERSONALIZADA**

**PHARMACOGENOMICS AND
PERSONALIZED MEDICINE**

Autor/a: María Adela Jordán Zárate

Director/es: María Amor Hurlé González

Santander, junio 2022

ÍNDICE

ACRÓNIMOS	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	4
1. Conceptos generales.....	6
1.1. La farmacología en la medicina personalizada: farmacogenómica y farmacogenética	6
1.2. Iniciativas relacionadas con el desarrollo de la farmacogenética y farmacogenómica.....	7
1.3. Tipos de pruebas farmacogenéticas	8
1.3.1. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS).....	8
1.3.2. Estudios de genes candidatos.....	8
1.4. Polimorfismos genéticos que afectan a la respuesta clínica en eficacia y seguridad.....	8
1.4.1. Polimorfismos farmacocinéticos que afectan el metabolismo de los fármacos ..	9
1.4.2. Polimorfismos farmacocinéticos que afectan a transportadores de fármacos..	10
1.4.3. Polimorfismos farmacodinámicos que afectan a los receptores sobre los que actúan los fármacos	11
1.4.4. Polimorfismos farmacodinámicos que afectan a canales iónicos	11
1.4.5. Polimorfismos en enzimas que son dianas farmacológicas.....	11
1.4.6. Polimorfismos relacionados con el sistema inmune.....	11
2. Farmacogenética aplicada a fármacos específicos	12
2.1. Bloqueantes beta-adrenérgicos	12
2.2. Tos por IECA.....	13
2.3. Miopatía por estatinas	13
2.4. Osteonecrosis mandibular por bifosfonatos.....	16
2.5. Codeína.....	17
- 1,25-2,25: Metabolizador normal (43-67% de la población).....	18
- 0,5-1: Metabolizador intermedio (10-44% de la población)	18
- 0: Metabolizador pobre/lento (0,4-5% de la población)	18
- >2,25: Metabolizador ultrarrápido (1-2% de la población).....	18
2.6. Alopurinol.....	20
2.7. Carbamazepina.....	22
2.8. Abacavir.....	23
2.9. Azatioprina y 6-mercaptopurina	25
CONCLUSIONES	27
AGRADECIMIENTOS.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	29

ACRÓNIMOS

5SPM: 5 Step Precision Medicine Model
6-MeMP: 6-Metil Mercaptopurina
AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
BSC-CNS: Barcelona Supercomputing Center
CIBER: Centro de Investigación Biomédica en Red
CIBERER: CIBER de Enfermedades Raras
CIBERESP: CIBER de Epidemiología y Salud Pública
CK: Creatina Quinasa
CLASP1: Cytoplasmatic Linker Associated Protein 1
CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad
CPIC: Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica
DPWG: Grupo de Trabajo Holandés de Farmacogenética
DRESS: Reacción a medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos
EMA: Agencia Europea de Medicamentos
FDA: Food and Drug Administration
G-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos
GRK: G-protein coupled Receptor Kinase
GWAS: Estudio de Asociación del Genoma Completo
HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos
IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IMPACT: Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y a la Tecnología
ISCIII: Instituto de Salud Carlos III
MedeA: proyecto de Medicina Personalizada Aplicada
MTHFR: Metilentetrahidrofólico Reductasa
m-TOR: Inhibidores de la Diana de la Rapamicina
NHI: Instituto Nacional de Salud
NUDT15: Nudix Hidrolasa 15
OIRD: Depresión Respiratoria Inducida por Opioides
ONM: Osteonecrosis Mandibular
OPRM1: Receptor Opioide Mu
PEAG: Pustulosis Exantémica Aguda Generalizada
RYR1: Receptor de Rianodina
SAOS: Síndrome de la Apnea Obstructiva del Sueño
SERT: Transportador de Serotonina
SIRT1: Sirtuina 1
SJS: Síndrome de Stevens-Johnson
SLCO1B1: Transportador de Solutos de Aniones Orgánicos
SNP: Polimorfismo de un Solo Nucleótido
TEN: Necrólisis Epidérmica Tóxica
TGFA: Transforming Growth Factor Alpha
TGN: Nucleótidos de Tioguanina Activados
TIMP: Monofosfato de Tiioinosina
TPMT: Tiopurina S-Metiltransferasa
TSER: Timidilato Sintetasa
UGT1A1: Uridindifosfoglucoroniltransferasa
β-1-AR: Receptor β-Adrenérgico 1

RESUMEN

En el ámbito de la farmacoterapia, es bien conocido que la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos requiere la individualización del tratamiento. La medicina personalizada utiliza el perfil genético de los pacientes para la toma de decisiones en relación con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. En el marco de esta disciplina, la farmacogenómica estudia qué variabilidades en el genoma humano permiten predecir la respuesta (eficacia y toxicidad) a un fármaco en particular. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) constituyen el 90% de todas las variaciones genómicas humanas. Los estudios farmacogenéticos han descubierto numerosos SNPs que determinan diferencias en la respuesta a los fármacos, influyendo su farmacocinética (absorción, transporte, metabolismo y eliminación), y su farmacodinamia (unión a receptores y otras dianas). La repercusión de estas diferencias es particularmente importante en lo que se refiere a las reacciones adversas inducidas por algunos fármacos que, a pesar de no ser muy prevalentes, son muy graves. La depresión respiratoria por codeína o la osteonecrosis mandibular por bifosfonatos son sólo dos ejemplos de este tipo de efectos adversos que ilustran la necesidad de potenciar la investigación clínica en este campo e integrar la farmacogenómica en todos los ámbitos asistenciales del paciente.

ABSTRACT

In the field of pharmacotherapy, it is well known that interindividual variability in drug response requires individualization of treatment. Personalised medicine uses the genetic profile of patients to make decisions regarding the prevention, diagnosis and treatment of diseases. Within this discipline, pharmacogenomics studies which variabilities in the human genome allow predicting the response (efficacy and toxicity) to a particular drug. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) account for 90% of all human genomic variations. Pharmacogenetics uncovered numerous SNPs that determine differences in response to drugs, influencing their pharmacokinetics (absorption, transport, metabolism and elimination), and pharmacodynamics (interaction with receptors and other drug targets). The impact of these differences is particularly important with regard to the adverse reactions induced by some drugs which, although not very prevalent, are very serious. Respiratory depression due to codeine or osteonecrosis of the jaw due to bisphosphonates are just two examples of these type of adverse effects that illustrate the need to strengthen clinical research in this field and to integrate pharmacogenomics in all areas of patient care.

INTRODUCCIÓN

Denominamos medicina personalizada a la disciplina que utiliza el perfil de los pacientes para la toma de decisiones en relación con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. En el ámbito de la farmacoterapia, es bien conocido que la variabilidad interindividual en la respuesta a numerosos fármacos requiere la individualización del tratamiento. Los factores clásicamente implicados en dicha variabilidad se relacionan con aspectos fisiológicos (edad,

sexo, IMC, y estado nutricional, embarazo, lactancia, etc.), patológicos (patología de base y comorbilidades) y las interacciones medicamentosas en pacientes polimedicados (1,2). En la actualidad, los genes pueden explicar, cada vez con más frecuencia, por qué las personas difieren en la respuesta clínica a un fármaco cuando es administrado a la misma dosis y en las mismas circunstancias fisiopatológicas, y por qué un fármaco causa efectos secundarios o tóxicos en algunos individuos, pero no en otros (2–4).

La primera referencia a diferencias interindividuales en la vulnerabilidad a los efectos tóxicos de compuesto químico se remonta al siglo V a.C., cuando Pitágoras y sus discípulos matemáticos, también expertos en medicina, describieron que el consumo de habas provocaba en algunas personas graves episodios de fatiga, orinas negras, y piel amarillenta, potencialmente mortales. Hoy en día sabemos que la divicina, una molécula que contienen las habas, es capaz de oxidar los glóbulos rojos provocando anemia hemolítica solo en aquellos individuos con déficit de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (2,5,6). Más adelante (1956), Friedrich Vogel introduce el término farmacogenética para explicar la variación interindividual en la respuesta clínica a los fármacos (7–9).

En el marco de la medicina personalizada, la farmacogenómica se define como la ciencia que estudia el genoma para identificar alteraciones genéticas que permitan predecir la respuesta a un fármaco (1,4,8,9). Por otro lado, su disciplina derivada, la farmacogenética, tal y como ya fue definida en 1956 por Friedrich Vogel, explica las diferencias interindividuales en los efectos terapéuticos y tóxicos de los fármacos, en base a aspectos diferenciales del genoma de los pacientes (2,3,8,10). Ambas disciplinas están íntimamente concretadas y tienen como objetivo final la elección del fármaco y pauta de tratamiento más adecuados y seguros para un paciente concreto en el marco de una determinada patología.

Es evidente que, para mejorar la efectividad de un tratamiento y minimizar los posibles efectos indeseables, es importante disponer de conocimientos mecanísticos y pruebas diagnósticas que permitan adecuar la farmacodinamia y farmacocinética del medicamento a la genómica del paciente en cuestión, averiguar cuál es su dosis óptima y anticipar cualquier efecto adverso perjudicial (1–4,8,9).

El genotipo de las personas difiere en millones de bases (polimorfismos genéticos) (11). Así pues, el polimorfismo genético, cromosómico o de secuencia del ADN, es el responsable directo de la gran variabilidad interindividual. Estos pueden encontrarse en regiones codificantes del ADN (regiones codificantes de proteínas), o en regiones que no codifican para ningún producto génico, pero que al mismo tiempo pueden tener una función reguladora (12). Estos últimos son a los que llamamos “polimorfismos genéticos”, que cuando afectan solamente a un único nucleótido, se denominan “polimorfismo de un solo nucleótido” (SNP) (1–3,9,12). Los SNPs constituyen el 90% de todas las variaciones genómicas humanas. Los estudios farmacogenéticos investigan cómo las variaciones genéticas determinan diferencias en la respuesta a los fármacos, influyendo sobre su farmacocinética (diferencias en la absorción,

transporte, metabolismo y eliminación de los fármacos: variabilidad en los niveles séricos), farmacodinamia, diferencias en los receptores a los que se unen y otras dianas farmacológicas (1,9,12).

Los genes más estudiados son aquellos que afectan al metabolismo y a la concentración del fármaco. El metabolismo de una gran cantidad de fármacos se relaciona con el citocromo P450, por eso es tan interesante el estudio de los polimorfismos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 (13). Los individuos se clasifican en metabolizadores lentos, intermedios, rápidos y ultra-rápidos. En general, el efecto de un fármaco es mayor en metabolizadores lentos y menor en metabolizadores ultra-rápidos. Con dosis estándar el fármaco puede no tener efecto en los metabolizadores ultra-rápidos, mientras que los metabolizadores lentos pueden sufrir efectos adversos por un exceso de dosis (3,13). Todo esto se traduce en que muchos fármacos solo son efectivos en una proporción de los pacientes. Por ejemplo, del 15-35% de los pacientes manifiestan una respuesta inadecuada o incluso no responden a los beta-bloqueantes (11,13). Por otro lado, la individualización de la dosis al fenotipo metabolizador o evitar fármacos en algunos pacientes vulnerables permitiría prevenir efectos adversos en muchos casos. Ello es de importancia máxima, si tenemos en cuenta el interés del tema que en EEUU se estima que los efectos adversos de los fármacos causa en torno a 100.000 muertes al año (13).

Hoy en día la farmacogenómica todavía no está incorporada de forma sistemática a la práctica clínica (2–4). Las pruebas requeridas se utilizan de forma rutinaria sólo para unos pocos problemas de salud. No obstante, se trata de una disciplina en pleno desarrollo y evolución y se espera que pronto conduzca a importantes mejoras en el manejo de los medicamentos para controlar las enfermedades cardíacas, el cáncer, el asma, la depresión y muchas otras enfermedades comunes (2,3). Actualmente existen aproximadamente 200 fármacos para los cuales disponemos de marcadores farmacogenéticos. Algunos de ellos los desarrollaremos en el cuerpo de este trabajo, con el objetivo de comprender la importancia de estandarizar y protocolizar esta disciplina para su aplicación a la actividad clínica cotidiana.

1. Conceptos generales

1.1. La farmacología en la medicina personalizada: farmacogenómica y farmacogenética

En todo momento la intención del médico es la prescripción de fármacos a la dosis adecuada, en el momento oportuno, y en la forma galénica y vía de administración mejor toleradas por el paciente. Para que un medicamento alcance el desarrollo clínico debe demostrar su eficacia y ausencia de toxicidad en ensayos clínicos aleatorizados y controlados (14). Las dosis estándar para la población se establecen en función de la experiencia derivada de los ensayos. No obstante, son muchos los fármacos cuya dosis e intervalo de administración deben ser ajustados a la edad, sexo, características demográficas y antropométricas y modificados en determinadas situaciones fisiopatológicas como son la insuficiencia renal o hepática (14). Hoy en día, disponemos de herramientas que permiten determinar aquellas diferencias genotípicas de los

pacientes que dan lugar a cambios fenotípicos farmacocinéticos y farmacodinámicos y, subsiguientemente, variabilidad en las respuestas farmacológicas, terapéuticas y/o tóxicas, entre ellos (1,2,13).

Los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos dependen del genoma individual, ya que las dianas farmacológicas son proteínas codificadas por genes que pueden sufrir mutaciones y generar polimorfismos afectando a la funcionalidad de las mismas y por ende hacer que el efecto terapéutico del fármaco difiera al descrito para la población general (12).

1.2. Iniciativas relacionadas con el desarrollo de la farmacogenética y farmacogenómica

Con el fin de estandarizar la farmacogenómica en la práctica clínica cotidiana, han ido surgiendo iniciativas relacionadas con su desarrollo. PharmGKB, es una base de datos organizada por el Instituto Nacional de Salud (NIH), que incorpora datos clínicos, información sobre el genoma y datos moleculares, para su uso como material proactivo en investigación (16).

Ubiquitous Pharmacogenomics es un consorcio que contempla e intenta resolver los retos y las limitaciones para integrar las variantes farmacogenéticas en la atención del paciente, teniendo en cuenta la heterogeneidad de condiciones entre los distintos centros de salud y hospitales (17).

En el año 2020, el Gobierno Español aprueba la puesta en marcha de la Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y a la Tecnología (IMPACT), dependiente del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), el de Medicina Genómica desde el CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), y el de Ciencia de Datos desde el Barcelona Supercomputing Center (BSC-CNS). Se trata de una iniciativa para implementar la estrategia española de medicina personalizada basada en la medicina preventiva, la ciencia de los datos y la medicina genómica (18).

La estrategia de implementación en España del programa Proficiency Testing fue diseñada en 2018-21 para determinar la calidad analítica de las pruebas farmacogenéticas e implantar patrones de calidad que armonicen la actividad de los diferentes laboratorios que trabajan en este campo (19).

El proyecto de Medicina Personalizada Aplicada (MedeA) se desarrolló en Extremadura para optimizar la prescripción personalizada con aplicabilidad tanto en condiciones clínicas reales como en el proceso de investigación clínica (ensayos clínicos). Integra diversos datos analíticos en relación con el genotipo, las interacciones farmacológicas y la pluripatología individual (20).

En Castilla y León se puso en marcha el modelo 5 Step Precision Medicine Model (5SPM) para aplicar la farmacogenómica en pacientes con contrastado fracaso terapéutico o efectos adversos graves. Su objetivo es establecer las posibles vías relacionadas con este desenlace, anotando datos clínicos relacionados con

el proceso, identificando biomarcadores y analizando el genotipado para el reajuste de la medicación (21).

1.3. Tipos de pruebas farmacogenéticas

Dentro del campo de la medicina personalizada, son las pruebas farmacogenéticas las responsables de estudiar la influencia que tienen los polimorfismos genéticos sobre el mecanismo de acción de los fármacos. Para reconocer y localizar en el genoma los polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta a los fármacos, podemos seguir dos estrategias distintas:

1.3.1. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

Por un lado, los GWAS analizan el genoma en su totalidad, sin tener que partir de un gen candidato en concreto. Se trata de estudios de casos frente a controles, en los que los sujetos se reclutan en función de que presenten una respuesta alterada al fármaco o no la presenten. Una vez obtenemos su ADN, buscamos en todo su genoma SNPs, mediante técnicas de genotipado de alto rendimiento. Entre el ADN de los casos y de los controles se identifica alguna franja donde haya diferencias constantes entre todos ellos. Una vez establecida la zona, se podrá proponer, siempre y cuando haya pocos falsos positivos, que ese polimorfismo se relaciona con el proceso patológico. La ventaja de los estudios GWAS frente al estudio de genes candidatos, es que no requieren conocer la etiopatogenia (ruta de metabolismo del fármaco, diana farmacológica, etc.) de antemano. De esta manera se reducen los posibles sesgos preconcebidos que podrían afectar a los resultados del ensayo (22–26).

1.3.2. Estudios de genes candidatos

Cuando la influencia del polimorfismo genético en el efecto farmacológico es muy clara, o cuando intervienen genes de alta penetrancia, son superiores los estudios de genes candidatos frente a los GWAS. En este caso el estudio se dirige a una región del genoma que se sabe que contiene el gen que buscamos, a la que llamamos región candidata (22–26).

1.4. Polimorfismos genéticos que afectan a la respuesta clínica en eficacia y seguridad.

Desde que el fármaco entra en el organismo tiene que experimentar una serie de procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), y farmacodinámicos para producir su efecto clínico (13). La absorción de los fármacos, su incorporación a la circulación sistémica y su acceso al lugar de acción (biodisponibilidad) tienen lugar por difusión pasiva, pasiva facilitada, pinocitosis, o a través de transportadores inespecíficos (p.ej. glicoproteína P) o específicos. La biodisponibilidad del fármaco en la biofase está influenciada por: la forma de presentación del fármaco (comprimido, supositorio, parche, solución, etc.), su principio activo (propiedades físico-químicas), los excipientes añadidos para facilitar la absorción, las características

fisiopatológicas del paciente, así como la capacidad de almacenamiento del fármaco que tiene el paciente. Una vez absorbido, la distribución depende de su capacidad de atravesar membranas y de su solubilidad en los distintos compartimentos del organismo. Una vez alcanzada la biofase, el fármaco interacciona con su diana farmacológica (enzimas, receptores, canales iónicos, etc.) para producir una respuesta biológica (27).

En el momento que el fármaco ya ha realizado su acción, debe ser eliminado, lo que se lleva a cabo por procesos de metabolismo y excreción. Los procesos de biotransformación se llevan a cabo principalmente en el sistema microsomal hepático. Aunque la mayoría de los medicamentos suelen inactivarse al metabolizarse, algunos se convierten en metabolitos activos. El metabolismo tiene dos fases. En la fase I, participan las enzimas que se encargan de oxidar, reducir, o hidrolizar un grupo funcional del fármaco. En la fase II intervienen enzimas dirigidas a conjugar el fármaco con sustancias endógenas, transformándolo en un metabolito más polar para facilitar la excreción (28).

Se han descrito polimorfismos genéticos que afectan a los transportadores de influjo y de eflujo del parénquima hepático, o al sistema enzimático de fase I (citocromo P-450), entre otros. Si a las variaciones genéticas se le suman las patologías concomitantes (p.ej. insuficiencia hepática) y las interacciones farmacológicas (fármacos que inducen o inhiben el metabolismo), en algunos casos, el metabolismo impediría alcanzar concentraciones sanguíneas y tisulares eficaces o, por el contrario, el metabolismo podría llegar a ser tan lento como para provocar efectos tóxicos indeseables (28).

Por último, la excreción de los fármacos depende sobre todo del riñón y de la vía biliar, que también requieren de transportadores activos cuyas variaciones genéticas podrían condicionar su funcionalidad (29).

Las distintas estructuras implicadas en cada una de las fases de la farmacocinética de un fármaco es susceptible de presentar variaciones genéticas de las que se comentan ejemplos particulares:

1.4.1. Polimorfismos farmacocinéticos que afectan el metabolismo de los fármacos

Son frecuentes los polimorfismos que afectan a enzimas hepáticas de fase I y de fase II, que se traducen en aumento o reducción de función metabólica. Los polimorfismos que reducen el metabolismo de los fármacos suelen aumentar sus concentraciones plasmáticas, su efecto terapéutico, y su toxicidad, dependiente de dosis, en los individuos metabolizadores lentos. Por el contrario, los polimorfismos que facilitan el metabolismo de los fármacos tienden a reducir sus concentraciones plasmáticas, lo que puede ocasionar ineficacia terapéutica en los individuos metabolizadores rápidos (13). En general, los polimorfismos genéticos de enzimas metabolizantes producen disminución de su actividad, reduciendo el aclaramiento de los fármacos con la consecuente elevación de sus concentraciones plasmáticas y efecto terapéutico. Eventualmente, pueden producir aumento de la actividad de vías

metabólicas compensatorias no habituales (p.ej. Fenacetina y CYP1A2), aumento del metabolismo que conlleva ineficacia (p.ej. Nortriptilina y CYP2D6) o aumento de la concentración de metabolitos tóxicos (p.ej. la conversión de codeína en morfina por CYP2D6) (13).

- Enzimas de fase I:
 - Isoenzima CYP2D6:
 - En metabolizadores ultralentos existe más riesgo de toxicidad por **antidepresivos tricíclicos**, **fluoxetina**, **antipsicóticos** (discinesias) (30). Riesgo de ineficacia con **codeína** (31).
 - En metabolizadores ultrarrápidos existe riesgo de: ineficacia con **tricíclicos** y **ondansetrón**; depresión respiratoria por **codeína** (31).
 - Isoenzima CYP2C9:
 - En metabolizadores ultralentos hay más riesgo de toxicidad por **warfarina**, **fenitoína**, **glibenclamida**, **glipizida**, **valproato**, etc. (3,13,30,31).
 - Isoenzima CYP2C19:
 - En ultralentos hay más riesgo de toxicidad por **warfarina**, más eficacia en la erradicación de Helicobacter Pylori con amoxicilina + claritromicina + inhibidor de la bomba de protones (IBP), y más eficacia y toxicidad con **isoniazida**, **sertralina**, **citalopram**, y sedación excesiva por **citalopram** (2,31).
- Enzimas de fase II:
 - Isoenzima N-acetiltransferasa
 - En acetiladores lentos existe más riesgo de hepatotoxicidad y neuropatía periférica por **isoniazida**; más frecuencia de lupus por **hidralazina**, **procainamida** e **isoniazida** (13).
 - En acetiladores ultrarrápidos se tiende a la ineficacia de la **isoniazida** (13).
 - Isoenzima Uridindifosfoglucoroniltransferasa (UGT1A1)
 - En ultralentos más riesgo de neutropenia por **irinotecan** (30,31).
 - Isoenzima UGT2B7*2 se asocia a enfermedad hepática inducida por diclofenaco (31).
 - Isoenzima Tiopurinmetiltransferasa (TPMT)
 - En ultralentos más riesgo de toxicidad por **azatioprina**, **6-mercaptopurina**, llegando a ser mortal en algunos casos (2,3,30,31).

1.4.2. Polimorfismos farmacocinéticos que afectan a transportadores de fármacos

Los polimorfismos en los transportadores de los fármacos pueden afectar a su absorción y eliminación. Los transportadores se localizan en barreras específicas del cerebro, del feto, de los testes, ovarios, linfocitos, etc. Así, las variaciones en los genes que codifican para transportadores pueden producir irregularidades en las concentraciones plasmáticas y dificultades

en el acceso a determinados órganos. Por ejemplo, la glucoproteína P es una proteína ABC (ATP-binding cassette) de la membrana apical de la célula, codificada por el gen *ABCB1* o *MDR1*, que transporta el fármaco del interior al exterior celular (31). Se localiza en la barrera hematoencefálica, en los conductos biliares, en el intestino delgado, en los túbulos renales, en los testículos, en los ovarios y en la placenta. Su actividad dependerá de la localización. Por ejemplo, en el intestino, su déficit o su inhibición aumentarán la absorción y los niveles plasmáticos del fármaco. Mientras que la sobreexpresión y la inducción de la PgP reducirá la absorción y los niveles séricos del fármaco. Su papel en la excreción renal consiste en aumentar la eliminación del fármaco y en el SNC reduce su acceso. En las personas que sobreexpresan PgP existe una mayor resistencia a los **antiepilepticos** y una mayor resistencia a las **antraciclinas** en cáncer de mama y vejiga. Otro ejemplo es el transportador *SLCO1B1*, cuya actividad reducida se asocia con miopatía e incluso rabdomiólisis por **simvastatina** (31).

1.4.3. Polimorfismos farmacodinámicos que afectan a los receptores sobre los que actúan los fármacos

- Receptor β 2-adrenérgico: desarrollo de tolerancia a los **beta-miméticos** en pacientes asmáticos con genotipo arg16arg.
- Transportador de serotonina (SERT): los homocigotos con variante larga presentan mejor respuesta al **aloserón**.
- Receptor opioide (μ) (OPRM1): adicción a la **heroína** (32).
- Receptor de rianodina (RYR1): los anestésicos generales como **halotano** + **succinilcolina** pueden producir hipertermia maligna (33).

1.4.4. Polimorfismos farmacodinámicos que afectan a canales iónicos

- Canales de potasio (KVLQT1, HERG, KCNE1): los pacientes con mutaciones en estos canales tienen mayor riesgo de arritmias con fármacos que alargan el QT (34).

1.4.5. Polimorfismos en enzimas que son dianas farmacológicas

- Timidilato sintetasa (TSER): pacientes con la mutación TSER*3/*3 que sobreexpresan la enzima son refractarios a los efectos del **5-fluoruracilo**.
- Metilentetrahidrofólico reductasa (MTHFR): el déficit de esta enzima incrementa la toxicidad del **metotrexato** (8).
- Glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa: anemia hemolítica en pacientes con déficit de esta enzima por **dapsona**, **nitrofurantoína** y **sulfamidas** (6).

1.4.6. Polimorfismos relacionados con el sistema inmune

- Antígenos leucocitarios humanos (HLA):
 - HLA-B*1502: síndrome de Stevens-Johnson (SJS) por **carbamazepina** (3,30,31).

- HLA-B*5701: hipersensibilidad por **abacavir** (3,30,31).
- HLA-A*02:01: enfermedad hepática inducida por **amoxicilina-clavulánico** (35).
- HLA-B*12:02: necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y SJS por **fenitoína**.
- HLA-B*5801: TEN y SJS por **alopurinol** (36).

2. Farmacogenética aplicada a fármacos específicos

2.1. Bloqueantes beta-adrenérgicos

Los bloqueantes beta-adrenérgicos son fármacos que se usan extensamente en el tratamiento, entre otros, en la insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, arritmias o la angina de pecho (3,37–39).

Los β -bloqueantes se clasifican en: “selectivos” (atenolol, bisoprolol, nebivolol, metoprolol, etc.) que, a dosis bajas, actúan sobre receptores β -1; “no selectivos” (propanolol, bucindolol, etc.) que actúan sobre receptores β -1 y β -2; y mixtos (carvedilol, labetalol) que bloquean receptores α - y β -adrenérgicos (3,37–39).

Entre los efectos adversos más comunes de los β -bloqueantes se encuentran fatiga, hipotensión, bradicardia, mareo, pérdida de memoria, etc., y con menor frecuencia hipotensión grave o broncoespasmo (3,37–39).

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con β -bloqueantes se ha detectado que un número reducido de personas presentan una respuesta farmacológica alterada, relacionada con polimorfismos genéticos en los receptores β -adrenérgicos y en la quinasa celular que fosforila receptores acoplados a proteínas G (G-protein coupled receptor kinase, GRK) implicada en la regulación de la señalización del receptor β . También, se han hallado variantes en el citocromo P450 que afectan el metabolismo y reducen la efectividad del metoprolol (3,37,38).

GRK 2 y GRK 5 se expresan a niveles altos en los cardiomiocitos. Tras la activación del receptor β -1 miocárdico por un agonista, las GRKs lo fosforilan. Ello permite reclutar a la proteína beta arrestina, que participa en la desensibilización de los receptores β -adrenérgicos acoplados a proteínas G, causando un silenciamiento específico de la respuesta celular. Distintos estudios describen el polimorfismo Gln41Leu en GRK5 y comprueban que existen marcadas diferencias étnicas. En un estudio de casos y controles en el que se analiza la respuesta del atenolol en individuos caucásicos y de raza negra se observó que la variante Gln41Leu aparece particularmente en personas afroamericanas. El polimorfismo Gln41Leu en GRK5 codifica una enzima de ganancia de función que potencia la desensibilización del receptor β -1-AR, confiriendo un menor efecto de los fármacos β -bloqueantes en la población negra (37).

2.2. Tos por IECA

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) se utilizan para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. También son tratamiento preventivo de la mortalidad pos infarto.

A pesar de la buena tolerancia que presentan los pacientes al tratamiento con IECAs, aproximadamente un 20% de ellos se ven obligados a interrumpirlo debido a los efectos secundarios, principalmente la tos. Es el efecto adverso más común de este grupo de fármacos y puede aparecer incluso en las horas siguientes a la primera dosis (43). En cuanto a la epidemiología, es más frecuente en mujeres y en no fumadores.

No obstante, la patogénesis y el mecanismo de producción de la tos inducida por IECA continúan siendo motivo de controversia. Hay estudios que proponen una menor degradación de la bradicinina como principal mecanismo implicado. La bradicinina es un potente broncoconstrictor y mediador inflamatorio en el tracto respiratorio superior. Su degradación está mediada por varios enzimas incluida la ECA/quininasa II, cuya inhibición por los IECAs aumenta los niveles de bradicinina y la sensibilidad del reflejo de la tos (43).

Además, se han demostrado implicados en la tos otros mecanismos varios independientes de la vía de la degradación de la bradicinina, tales como el polimorfismo de inserción/delección de la ECA, el polimorfismo del gen del receptor de la bradicinina, etc. (43,44).

Un estudio poblacional en Suecia, en una cohorte formada por 124 casos y 1.345 controles tratados con IECAs, genotipados mediante GWAS, detectó SNPs relevantes en regiones de genes codificantes, como *CLASP1* y *TGFA* (44). La proteína asociada al enlazador citoplasmático 1 (CLASP1) es responsable de estabilizar los microtúbulos citoplasmáticos, lo que ayuda a coordinar el movimiento de las microvellosidades del epitelio respiratorio para transportar el moco hacia la faringe. Mientras que, el factor de crecimiento transformante- α (TGFA) está implicado en la producción de mucina en las vías respiratorias. Tanto el mal funcionamiento de los cilios en las vías respiratorias, como la alteración en la producción de mucina, mediados por polimorfismos en los genes *CLASP1* y *TGFA*, podrían desencadenar la tos. Los autores concluyen que aquellos pacientes con el polimorfismo rs62151109 para *CLASP1*, presentan un mayor riesgo de tos por IECA (44).

2.3. Miopatía por estatinas

Las cifras de colesterol LDL elevadas en sangre aumentan el riesgo cardiovascular en la población de forma significativa. Las estatinas son fármacos que reducen significativamente los niveles circulantes de colesterol-LDL y aumentan los de colesterol-HDL, además de poseer acciones pleiotrópicas por la producción de óxido nítrico endógeno y disminuir la liberación de interleucinas inflamatorias, de tal forma que sus efectos son beneficiosos para la función cardiovascular. Por este motivo, el tratamiento de prevención primaria con

estatinas ha demostrado ser eficaz para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en sujetos con dislipemias (46,47).

En general, el riesgo de aparición de efectos secundarios asociado a las estatinas es escaso, ya que se trata de fármacos seguros. La reacción adversa más común entre los pacientes que toman estatinas está en relación con el músculo esquelético, y tiene tres niveles de afectación. En primer lugar, el paciente puede referir mialgia, que se define como dolor en un músculo o grupo muscular. Sucesivamente, las estatinas pueden provocar mialgia con evidencia de degradación muscular, lo que se conoce como miopatía. Y, por último y menos frecuente, pero más grave, puede aparecer rabdomiólisis como efecto secundario, que se caracteriza por una afectación del tejido muscular grave con liberación de proteínas musculares a la sangre que pueden causar lesión renal aguda (48).

La creatina quinasa (CK) sérica sirve como indicador aproximado de la afectación muscular, aunque sus niveles no se correlacionen exactamente con la clínica. Un nivel de CK superior a 10, e inferior a 50 veces el límite superior de la normalidad, indica miopatía; mientras que niveles de CK superiores a 50 veces, sugieren rabdomiólisis (48).

Entre los factores clínicos que asocian riesgo de toxicidad muscular por estatinas, se encuentran: edad avanzada; interacciones de medicamentos; sexo femenino; bajo IMC; comorbilidades metabólicas, como el hipotiroidismo; y niveles elevados de estatinas (48). Este último es el factor de riesgo con mayor evidencia científica relacionado con la afectación muscular.

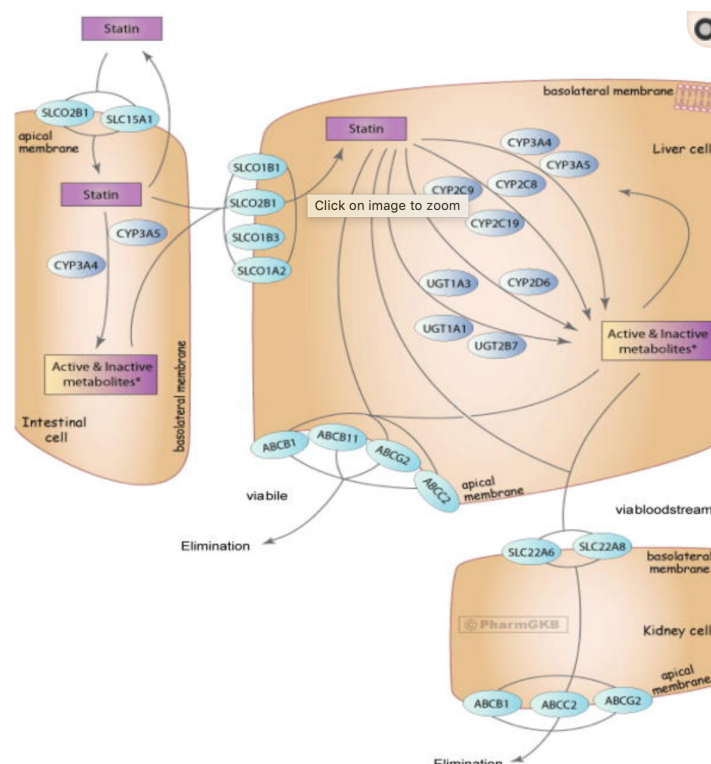


Figura 1. Representación de todos los genes implicados en el transporte, metabolismo y eliminación de las estatinas. Obtenida de: Kitzmiller J, Mikulik E, Dauki A, Mukherjee C, Luzum J. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2016 Oct;Volume 9:97–106.

Como se observa en la Figura 1, las estatinas, una vez que alcanzan la célula intestinal, son metabolizadas a metabolitos activos e inactivos por enzimas codificadas por genes como *CYP3A4*. Una vez absorbidas en la sangre, y realizada su función, son captadas por transportadores activos localizados en la membrana del hepatocito que favorecen su eliminación. El OATP1B1 es un transportador de aniones orgánicos, codificado por el gen *SLCO1B1*. Se localiza en la membrana de los hepatocitos y facilita la eliminación hepática de fármacos como las estatinas, pero sobre todo de aquellas que son hidrofílicas que, como la simvastatina, necesitan de un transportador activo (46,48). Varios estudios observaron una fuerte asociación entre la variante rs4149056 en *SLCO1B1* y la miopatía por simvastatina. En aquellos pacientes portadores de al menos una copia del alelo C de *SLCO1B1* rs4149056 (que implica una actividad disminuida del transportador), se recomienda administrar dosis bajas de simvastatina, además de monitorizar la CK para ajustar la dosis, o incluso optar por una estatina alternativa (48). *SLCO1B1* 521C se considera la variante más relevante y con mayor evidencia clínica de relación con miotoxicidad tras la administración de simvastatina (46–48). En consecuencia, se implementan las siguientes recomendaciones de dosificación del fármaco, incluidas en la Tabla 1, por la Food and Drug Administration (FDA):

Dosing recommendations for simvastatin, when rs4149056 genotype (or phenotype) is available				
Genotype at rs4149056	Anticipated phenotype	Implications for simvastatin	Dosing recommendations for simvastatin ^a	Classification of the recommendation ^b
TT	Normal activity	Normal myopathy risk	FDA recommends against 80 mg (unless already tolerated 12 months). Prescribe desired starting dose and adjust doses of simvastatin based on disease-specific guidelines.	Strong
TC	Intermediate activity	Intermediate myopathy risk	FDA recommends against 80 mg. Consider a lower dose; if suboptimal efficacy, consider an alternative statin.	Strong
CC	Low activity	High myopathy risk	FDA recommends against 80 mg. Prescribe a lower dose or consider an alternative statin; consider routine CK surveillance.	Strong

Tabla 1. Recomendaciones para la dosificación de simvastatina, cuando se dispone del genotipo (o fenotipo) rs4149056. Obtenida de: Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, Maxwell WD, McLeod HL, Voora D, et al. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC Guideline for *SLCO1B1* and Simvastatin-Induced Myopathy. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2012 Jul 23;92(1):112–7.

Los hallazgos sobre otros polimorfismos clave en genes como *ABCB1* y *CYP3A*, también implicados en la eliminación hepática de estatinas, justifican la realización de investigaciones adicionales en relación con la farmacogenética de la miotoxicidad por estatinas, ya que hasta el momento no se encontraron asociaciones muy consistentes. No obstante, se recomienda no prescribir simvastatina en aquellos pacientes en tratamiento con inhibidores del *CYP3A4* (fibratos; inhibidores de la proteasa, como ritonavir, indinavir o saquinavir;

amiodarona; y ciclosporina) y elegir preferentemente estatinas que se metabolicen por vías alternativas (46,47).

La incorporación de tests farmacogenéticos a la práctica clínica rutinaria, antes de empezar el tratamiento con estatinas, no está justificada, ya que el riesgo de desarrollar rabdomiólisis por estatinas es muy bajo (46).

2.4. Osteonecrosis mandibular por bifosfonatos

La osteonecrosis mandibular (ONM) inducida por bifosfonatos es un efecto adverso poco frecuente, pero de carácter grave y discapacitante, que afecta a pacientes con osteoporosis, Mieloma Múltiple o cáncer metastásico. Su fisiopatología es desconocida, pero se han publicado varios estudios, entre los años 2008 y 2018, en los que se identifican variantes genéticas como posibles factores etiopatogénicos (49).

En el Mieloma Múltiple los bifosfonatos se utilizan para tratar la enfermedad ósea por su efecto antirresortivo. Sin embargo, en una minoría de pacientes, producen una pérdida de irrigación vascular y/o un deterioro de la reabsorción ósea en zonas específicas de la cavidad oral, como el maxilar o la mandíbula, produciendo ONM (50). Para la ONM, la mejor opción es realizar un estudio de casos y controles, que precisamente es útil para investigar efectos adversos poco frecuentes.

Se realizó un GWAS con dos grupos de pacientes diferentes, en el que se incluyen 22 casos (pacientes con Mieloma Múltiple con ONM), y 65 controles (pacientes con Mieloma Múltiple sin ONM), emparejados por edad, sexo y raza. Todos los pacientes habían recibido pamidronato (inhibidor de la reabsorción ósea osteoclástica) o zoledronato y fueron genotipados con el chip de Affymetrix 500K (50).

Cuatro SNPs (rs1934951, rs1934980, rs1341162 y rs17110453) dentro del gen CYP2C8 del citocromo P450 mostraron una asociación significativa con la ONM, particularmente el SNP rs1934951, situado en el intrón 8. Entre los casos, destacaba la sobrerrepresentación del alelo T, mientras que en los controles predominaba el genotipo heterocigoto CT y homocigoto CC (50).

La asociación americana de cirujanos orales y maxilofaciales sustituyó el término “osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos” por el de “osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación”, debido a que numerosos estudios prueban la asociación de la osteonecrosis mandibular con muchos otros fármacos, como los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los inhibidores de la diana de la rapamicina (m-TOR) o el adalimumab (51).

En otro estudio se analizó el genotipo de 61 pacientes europeos tratados con bifosfonatos intravenosos, en dos fases. En la primera se estudiaron 44 pacientes con mieloma múltiple y se dividieron en casos (individuos con ONM) y controles (individuos sin ONM), emparejados por edad, sexo y raza; mientras que en la segunda fase se estudiaron 17 pacientes con cánceres sólidos. 2 SNPs

localizados en el locus SIRT1/HERC4 del cromosoma 10 presentaron una asociación significativa con la osteonecrosis mandibular.

Sirt1 es un gen que codifica la proteína Sirtuina 1 (Sirt1), y esta pertenece a una familia de enzimas reguladoras de varios procesos biológicos implicados en el crecimiento y diferenciación celular. Sirt1 ha demostrado ser un potente promotor de la osteogénesis o crecimiento óseo a través de varias vías (potenciación de la señalización de la vía Wnt, inhibición de la vía de señalización RANK/RANK, estimulación de la producción de colágeno de tipo I, etc.). Todo esto explica por qué los polimorfismos rs7896005, rs3758391 o rs7894483, que inhiben la expresión del gen *sirt1*, predisponen al desarrollo de la osteonecrosis mandibular en los pacientes que toman bifosfonatos u otros fármacos antirresortivos (51).

2.5. Codeína

La codeína es un analgésico opiáceo, que pertenece al escalón II de la Escala Analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y que se emplea para paliar el dolor leve-moderado y, menos frecuentemente, para aliviar la tos. La codeína es un agonista del receptor opiáceo muy localizado en el sistema nervioso central, hacia donde se dirigen mayoritariamente los efectos deseados, aunque el receptor también se encuentra en tejidos periféricos, como el tracto gastrointestinal, donde ejerce efectos no deseados (52–54).

Como podemos observar en la Figura 2, el 80% del aclaramiento de la codeína corresponde a la N-desmetilación a norcodeína por CYP3A4, y a la glucuronidación a codeína-6-glucurónido. Ambos metabolitos son inactivos y carecen de actividad analgésica. En el hígado, el 10 % de la codeína es convertida en morfina por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 (52–54). A continuación, la morfina es convertida en morfina-6-glucurónido (metabolito activo) y morfina-3-glucurónido (metabolito inactivo). Ambos metabolitos son eliminados por el riñón, siendo susceptibles de acumularse en pacientes con fallo renal (52,53).

La intoxicación opiáceo por codeína puede causar somnolencia, aturdimiento, mareo, sedación, dificultad respiratoria, náuseas y vómitos, y menos frecuentemente, depresión respiratoria en los individuos más vulnerables (metabolizadores ultrarápidos). En raras ocasiones, puede producir depresión circulatoria y respiratoria, graves (52). Estos efectos adversos han resultado mortales en un pequeño número de individuos susceptibles, con

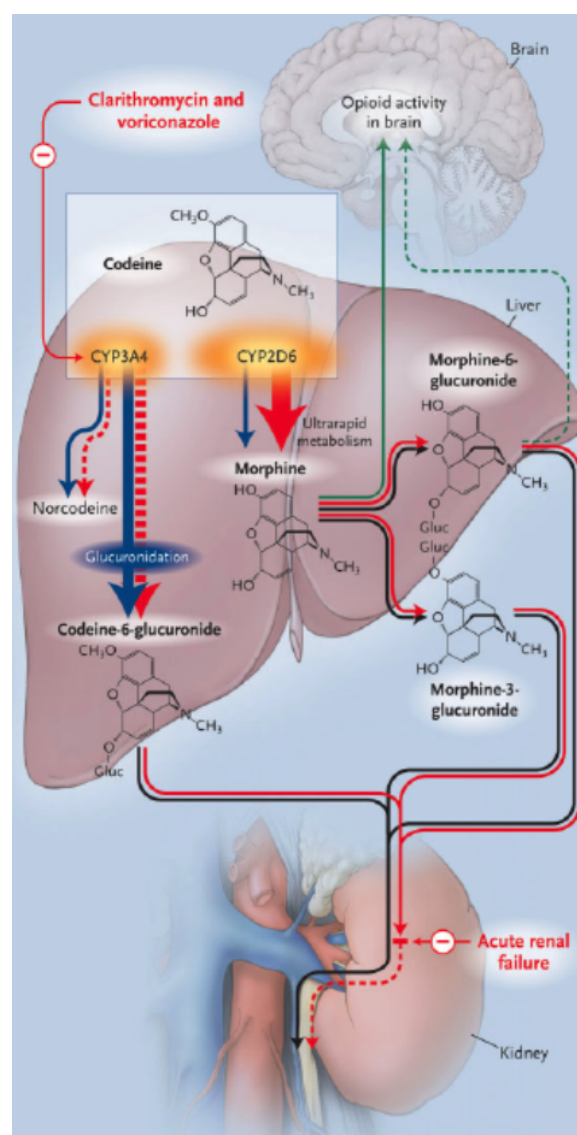


Figura 2. Aclaramiento de la codeína. Obtenida de: Grinberg D. Farmacogenómica. 4º curso de genética humana de la SEG. Departament de Genètica. Universitat de Barcelona.

unas características muy concretas. Obviamente, la codeína está contraindicada en pacientes con esta susceptibilidad.

El porcentaje de codeína convertida en morfina varía según el fenotipo metabolizador del CYP2D6, que clasificaremos según la puntuación de actividad enzimática (55,56):

- 1,25-2,25: Metabolizador normal (43-67% de la población)
- 0,5-1: Metabolizador intermedio (10-44% de la población)
- 0: Metabolizador pobre/lento (0,4-5% de la población)
- >2,25: Metabolizador ultrarrápido (1-2% de la población)

Los individuos que carecen de alelos activos para el CYP2D6 (fenotipo metabolizador pobre) experimentan un menor efecto analgésico, mientras que en los sujetos con 2 o más copias de función normal del gen CYP2D6 (fenotipo metabolizador ultrarrápido) pueden mostrar síntomas de intoxicación opiácea, incluso con dosis terapéuticas de codeína (52).

Dada la evidencia actual, el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC), el Grupo de Trabajo Holandés de Farmacogenética (DPWG), y la FDA, recomiendan incorporar unas directrices en el prospecto del producto de la codeína. Para los metabolizadores normales e intermedios se recomienda una dosis inicial estándar de codeína con vigilancia estrecha de la respuesta analgésica en los metabolizadores intermedios, por si fuese necesario ofrecer un analgésico alternativo (52).

En el caso de que las pruebas farmacogenéticas identifiquen a un individuo como metabolizador pobre, no existen estudios solventes que apoyen el aumento de dosis de codeína, sino que es preferible usar analgésicos opioides que no sean sustrato de la isoenzima CYP2D6. El tramadol, en este caso, no sería una alternativa terapéutica aconsejable por esta misma razón, ya que su metabolismo también depende de la isoenzima CYP2D6 (52).

Para los metabolizadores ultrarrápidos, la evidencia actual apoya evitar el uso de codeína y tramadol y, en su lugar, considerar analgésicos no opiáceos u opiáceos no metabolizados por CYP2D6 como alternativas terapéuticas potenciales, para evitar el riesgo de toxicidad grave y mortal, incluso con dosis estándar (52).

La codeína es un fármaco antitusígeno que actúa directamente a nivel central deprimiendo el centro de la tos, suprimiendo su reflejo. En un estudio de series de casos de pacientes con neumonía bilateral, a los que se les administró codeína como tratamiento sintomático para la tos, se observaron síntomas de intoxicación opioide, llegando incluso a amenazar la vida de los individuos. El genotipo de los mismos identificó 3 o más alelos funcionales del CYP2D6, justificando el metabolismo ultrarrápido. Aunque también contribuyeron el efecto inhibitorio de CYP3A4 por otros medicamentos y una reducción transitoria de la función renal, lo que conduce a una mayor concentración del metabolito activo morfina-6-glucurónido (57).

Un estudio con pacientes pediátricos menores de 12 años, estableció la relación entre el consumo de opiáceos y la depresión respiratoria inducida por opioides (OIRD), ingreso hospitalario debido a eventos respiratorios; y muerte. El conjunto de datos se dividió a posteriori en cuatro categorías distintas (58):

- Categoría “pediátrica”: Se estudiaron 14 pacientes entre 0-12 años tratados con opioides. Cinco de ellos tomaban codeína para el alivio del dolor postoperatorio tras una adenoamigdalectomía. Estos individuos fueron genotipados como metabolizadores ultrarrápidos con duplicaciones del gen CYP2D6. Los otros tres pacientes tenían una infección pulmonar o de las vías respiratorias superiores y recibían codeína para la tos persistente. En este grupo, el número de desenlaces mortales fue de 6, mientras que los 8 casos restantes experimentaron una depresión respiratoria casi mortal.
- Categoría “perinatal”, en la que fallece un neonato tras ingerir leche de una madre tratada con codeína para el dolor de la episiotomía. Esta paciente fue diagnosticada como metabolizadora ultrarrápida con duplicación del gen CYP2D6.
- Categoría “error”, en la que la OIRD se produjo debido a un error del personal sanitario, y en la que no se informó de ninguna muerte.
- Categoría “no médica”, en la que la OIRD se produce en el contexto de una intervención no médica. Estos casos incluían, por ejemplo, la automedicación de un padre al niño con un medicamento para la tos que contenía opioides, y, lo que es más común, la ingesta accidental de opioides recetados a los padres por el niño.

Se registraron en total 27 casos de OIRD, de los cuales 7 resultaron ser mortales. Estos individuos mostraron tres patrones distintos relacionados con la OIRD:

1. La insuficiencia renal provocó un acúmulo del metabolito activo de la morfina.
2. Pacientes con polimorfismos del gen CYP2D6, metabolizadores ultrarrápidos presentaron una mayor producción del metabolito activo del opioide.
3. En pacientes adenoamigdalectomizados y tratados con opioides en el postoperatorio, o con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), se observó una potenciación de la OIRD inducida por la hipoxia.

La FDA contraindica el uso de codeína en niños menores de 12 años para el dolor postoperatorio de una amigdalectomía y/o adenoidectomía, a la luz de que han demostrado ser perfiles susceptibles de los efectos depresores respiratorios por la codeína, especialmente si existen condiciones asociadas a la hipoventilación, como la apnea obstructiva del sueño, la obesidad, la enfermedad pulmonar grave, la enfermedad neuromuscular, y la interacción por el uso concomitante de otros medicamentos depresores (59).

La codeína, así como sus metabolitos activos e inactivos (entre los que se incluye la morfina), se secreta a través de la leche materna, pero la cantidad resulta insignificante para el lactante. No obstante, madres con un fenotipo metabolizador ultrarrápido para el CYP2D6, pueden alcanzar elevadas concentraciones de morfina en la leche, habiéndose descrito series de casos de

intoxicaciones mortales de bebés amamantados. Estos desenlaces fatales acarrearón la contraindicación, por parte de la FDA, del uso de codeína y tramadol (ambos sustratos del CYP2D6) durante la lactancia materna (52). Esto es particularmente importante si la codeína es pautaada durante más de cuatro días, por lo que las directrices de seguridad elaboradas recomiendan el uso de codeína durante menos de 4 días y, si no cede el dolor, administración de analgésicos no opioides (58).

2.6. Alopurinol

El alopurinol es un fármaco inhibidor de la xantina oxidasa, cuyo efecto se traduce en el bloqueo de la producción de ácido úrico. Se utiliza para el tratamiento de la gota, la hiperuricemia secundaria al síndrome de lisis tumoral en pacientes con neoplasias hematológicas, y la nefrolitiasis por ácido úrico (60).

El factor que limita su uso es su potencial toxicidad, que, aunque en la mayoría de casos se limita a erupciones cutáneas leves (exantema maculopapular), en el 0,4% de los casos puede desencadenar una reacción de hipersensibilidad, que se presenta aproximadamente a las 3 semanas del inicio del tratamiento, y que es potencialmente mortal (36,61).

En un estudio de casos y controles de una población China se asoció el polimorfismo HLA-B*58:01 a las reacciones adversas cutáneas graves inducidas por alopurinol con una elevada significación estadística. De los 146 pacientes que se reclutaron, 106 presentaban reacciones adversas cutáneas graves y los 40 restantes presentaban exantema maculopapular. Paralelamente, se seleccionaron 285 pacientes como controles tolerantes al alopurinol. En el estudio se observó que el alelo HLA-B*58:01 estaba fuertemente asociado a las reacciones cutáneas graves. La presencia de HLA-B*58:01 se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad, con una Odds Ratio (OR)=44,0 para las reacciones graves, y una OR=8,5 para el exantema maculopapular (61). Además, los pacientes homocigotos para el alelo HLA-B*58:01 presentaban una OR significativamente mayor (OR=72,45) que los heterocigotos (OR=15,25).

En pacientes con alelo HLA-B*58:01, insuficiencia renal concomitante aumentó el riesgo de aparición de reacciones adversas cutáneas graves (OR=15,25 para HLA-B*58:01 heterocigoto y función renal normal y OR=1269,45 para HLA-B*58:01 homocigoto y deterioro renal grave) (61).

El papel que desempeña la insuficiencia renal como factor de riesgo para las reacciones adversas cutáneas graves en pacientes con HLA-B*58:01, se explica por la siguiente razón: el alopurinol es transformado en oxipurinol por la xantina oxidasa, y más tarde, tanto el alopurinol como sus metabolitos son excretados por vía renal. La alteración de la función renal puede retener fármaco y metabolitos con la consiguiente prolongación de su semivida plasmática e incremento del riesgo de efectos adversos graves. Además, la insuficiencia renal se asocia a un mal pronóstico, correlacionándose con una mayor mortalidad y reacciones cutáneas prolongadas.

La interacción entre el alopurinol y oxipurinol con el HLA-B*58:01 activa una respuesta policlonal de células T-efectoras dosis dependiente, de manera que concentraciones elevadas de ambas moléculas se asocian a un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas graves (SJS/ TEN / reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)). En la figura 3 se puede observar la gravedad de estos efectos.



Figura 3. Síndrome de DRESS inducido por alopurinol. Obtenida de: Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, Gil-Mata S, Araújo L, Correia O, et al. HLA and Delayed Drug-Induced Hypersensitivity. Archivos Internacionales de Alergología e Inmunología. 2016;170(3):163–79.

Se postula que unas bajas concentraciones de alopurinol y oxipurinol no llegan a generar una señal lo suficientemente fuerte como para activar al receptor de las células T (TCR). Sin embargo, concentraciones elevadas de ambas moléculas, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica, constituyen un estímulo suficiente para la activación celular (figura 4).

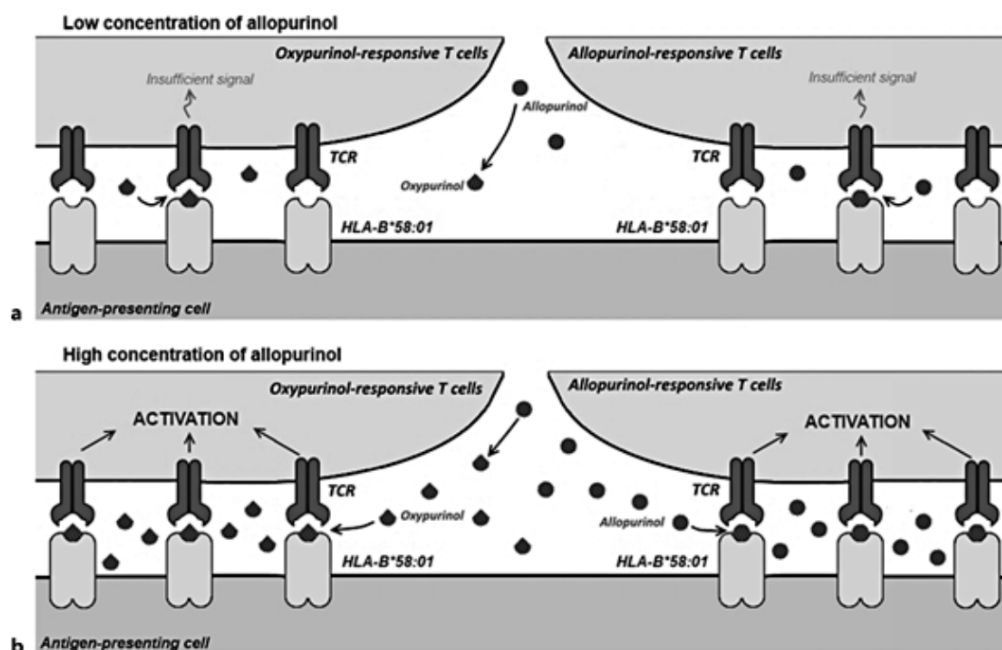


Figura 4. A) Concentración baja de alopurinol. B) Concentración elevada de alopurinol. Imagen obtenida de: Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, Gil-Mata S, Araújo L, Correia O, et al. HLA and Delayed Drug-Induced Hypersensitivity. Archivos Internacionales de Alergología e Inmunología. 2016;170(3):163–79.

En base a estos resultados, se recomienda evitar el uso del alopurinol para el tratamiento de la hiperuricemia en los pacientes con deterioro de la función renal, que presenten una tasa de filtración glomerular estimada $<30\text{ml}/\text{minuto}/1,73\text{m}^2$, y haplotipo homocigoto para HLA-B*58:01 (61).

En otro estudio de asociación de casos y controles realizado sobre una población tailandesa, se investigó la predisposición de los individuos con el haplotipo HLA-B*58:01 a desarrollar diferentes tipos de reacciones adversas cutáneas inducidas por alopurinol, como el exantema maculopapular, el SJS, la TEN y el DRESS. En este estudio se concluyó que el 99% de los pacientes resultaron ser al menos heterocigotos para HLA-B*58:01, y que HLA-B*58:01 estaba presente en todos los pacientes que desarrollaban SJS, TEN y DRESS. Estos resultados recomiendan el cribado farmacogenético de los alelos HLA-B*58:01 en los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento con alopurinol (36).

Un metaanálisis revela que el riesgo de desarrollar SJS y TEN por alopurinol, en los pacientes con HLA-B*58:01, es completamente independiente de la etnia siendo la asociación equivalente en todas las poblaciones, tanto asiáticas como no asiáticas. El estudio abrió el debate sobre la característica multifactorial de la patogénesis de las reacciones adversas cutáneas graves inducidas por alopurinol. Se concluye que la presencia del gen y de la dosis de HLA-B*58:01 no es suficiente y otros polimorfismos y factores ambientales podrían contribuir a su aparición (60).

2.7. Carbamazepina

La carbamazepina pertenece al grupo de fármacos antiepilépticos aromáticos y su uso está aprobado para el tratamiento de las crisis parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria de la epilepsia, para la neuralgia del trigémino, para la manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maniaco-depresiva, y para el síndrome de la abstinencia al alcohol (60).

Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por la carbamazepina afectan sobre todo a la piel y son reacciones inmunomediadas dosis-independiente. El fenómeno de la hipersensibilidad se desencadena a través de la interacción de la carbamazepina con los receptores inmunitarios del complejo mayor de histocompatibilidad, que estimulan a las células T y a los eosinófilos (60).

Estas reacciones afectan aproximadamente a 1-6 de cada 10.000 pacientes que reciben carbamazepina, en países con poblaciones caucásicas. El riesgo en la etnia asiática se estima que es 10 veces mayor (60).

Aunque la mayoría de las reacciones adversas sean relativamente leves (exantema maculopapular o eritema multiforme), existe un pequeño porcentaje de reacciones tóxicas graves inducidas por el uso de este fármaco, como son SJS, TEN, DRESS y la pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG) (60).

Se ha observado una fuerte asociación entre ser portador del alelo HLA-B*15:02 y el riesgo de desarrollar reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina, como son la TEN y el SJS, en varios países asiáticos. Sin

embargo, la asociación es negativa en países caucásicos y en japoneses y, por lo tanto, HLA-B*15:02 no puede considerarse marcador universal para el SJS inducido por carbamazepina (60).

Por otro lado, se ha identificado el alelo HLA-A*31:01 como variante genética de riesgo para TEN, SJS, DRESS, PEAG y erupción maculopapular en personas europeas y japonesas tratadas con carbamazepina (60).

No hay evidencias claras del mecanismo por el que ambos alelos confieren un mayor riesgo de desarrollar reacciones cutáneas adversas graves inducidas por carbamazepina. Se cree que la aparición de estas reacciones adversas está asociada a las diferentes moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) específicas de cada persona. Los antígenos del CMH codificados por HLA-B*15:02 y HLA-A*31:01 interactúan con la carbamazepina y son reconocidas por las células T como “extrañas”, desencadenando una reacción inmunitaria (60).

2.8. Abacavir

El abacavir es un antirretroviral de la clase de los inhibidores de la transcriptasa inversa utilizado para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (60).

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, deben identificarse a todos aquellos individuos infectados por el VIH portadores del alelo HLA-B*5701, independientemente del origen racial. Aproximadamente el 5% de los pacientes en tratamiento con abacavir desarrollan un síndrome de hipersensibilidad caracterizado por fiebre, erupción cutánea, síntomas gastrointestinales y respiratorios, y otros síntomas sugerentes de afectación multiorgánica, algunos de ellos potencialmente mortales.

Las reacciones adversas tienden a aparecer en las primeras 6 semanas tras el inicio del tratamiento y desaparecen tras la retirada. La re exposición al fármaco tras la retirada es potencialmente mortal, por ello se recomienda, tras la interrupción del tratamiento con abacavir por sospecha de reacción de hipersensibilidad, no reiniciar el tratamiento con el mismo fármaco, ya que puede ocasionar la reaparición de los síntomas en poco tiempo y la recurrencia es significativamente más grave que la reacción inicial (63).

Los estudios actuales demuestran que el alelo HLA-B*5701 está fuertemente asociado al síndrome de la hipersensibilidad por abacavir, tanto en las poblaciones caucásicas como en las afroamericanas, lo que justifica el uso de pruebas farmacogenéticas antes de iniciar el tratamiento (63).

El síndrome de la hipersensibilidad por abacavir está mediado por las células T citotóxicas y sigue el “modelo de repertorio alterado” (60,63). El abacavir pasa del medio extracelular al retículo endoplásmico celular y se une de forma no covalente a residuos específicos del bolsillo F de la hendidura de unión a péptidos del HLA-B*5701, de manera que modifica el repertorio de autopéptidos capaces de unirse a estas moléculas, permitiendo la presentación de nuevos

péptidos “propios”. Estos péptidos serán percibidos como extraños y es así como se desencadena la respuesta por las células T citotóxicas (obsérvese en la figura 5). Pacientes VIH en tratamiento con abacavir portadores del alelo HLA-B*5701 son especialmente sensibles al bolsillo F, y concretamente al residuo Ser116 (60).

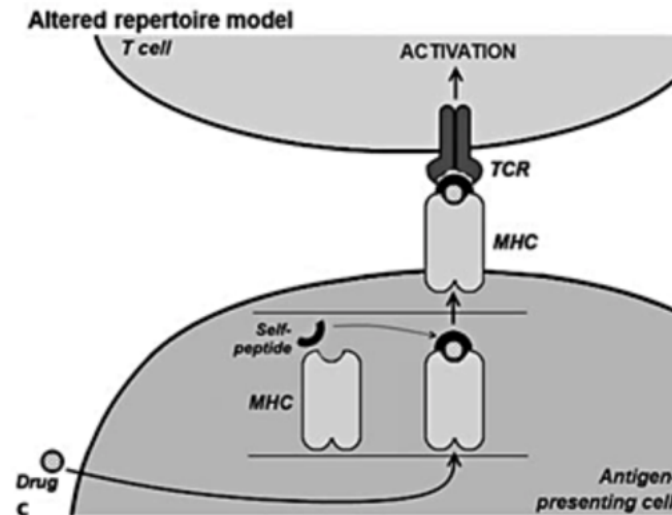


Figura 5. Modelo de repertorio alterado. Obtenida de: Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, Gil-Mata S, Araújo L, Correia O, et al. HLA and Delayed Drug-Induced Hypersensitivity. Archivos Internacionales de Alergología e Inmunología. 2016;170(3):163–79.

El hecho de que la re exposición al abacavir tras su retirada sea potencialmente mortal, se explica por el “concepto p-i”(60), representado en la figura 6. El concepto p-i implica que el fármaco induce la reacción de hipersensibilidad sin necesidad de unirse a un portador o formar complejo hapteno-portador, sino que se une de forma directa, reversible y no covalente a los receptores de células T (TCR) y a las moléculas del CMH, y desencadena una fuerte respuesta inmunitaria mediada por células T (60). De este modo, la activación de las células T de memoria tisular descrita por el concepto p-i justifica apropiadamente el desarrollo de manifestaciones cutáneas o generalizadas tras la re exposición al abacavir.

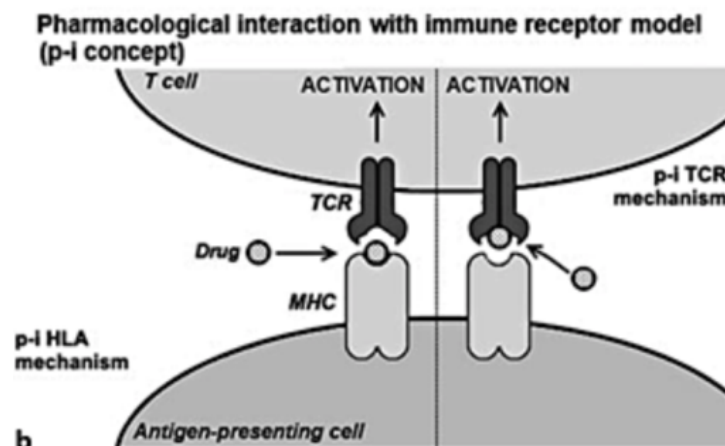


Figura 6. Interacción farmacológica con el modelo de receptor inmunitario. Obtenida de: Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, Gil-Mata S, Araújo L, Correia O, et al. HLA and Delayed Drug-Induced Hypersensitivity. Archivos Internacionales de Alergología e Inmunología. 2016;170(3):163–79.

2.9. Azatioprina y 6-mercaptopurina

La azatioprina es un antimetabolito inmunosupresor utilizado, generalmente en combinación con corticosteroides, para el aumento de la supervivencia de los trasplantes de órganos (riñón, corazón e hígado). Tiene un efecto ahorrador de esteroides, de manera que reduce significativamente su toxicidad en pautas prolongadas. La azatioprina se usa también en la enfermedad inflamatoria intestinal moderada-grave, en la esclerosis múltiple de tipo recurrente-remitente y en las formas más graves de otras enfermedades inmunitarias, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis, la polimiositis, la hepatitis crónica activa autoinmune, el pénfigo vulgar, la poliarteritis nodosa, la anemia hemolítica autoinmune, la púrpura trombocitopénica idiopática y el pioderma gangrenoso.

En la clínica se utilizan tres tiopurinas: la azatioprina, que es a su vez un profármaco de la 6-mercaptopurina y la tioguanina (64). La azatioprina se utiliza sobre todo en trastornos inmunológicos no malignos, mientras que la 6-mercaptopurina se usa para neoplasias linfoides, y la tioguanina para leucemias mieloides. El ajuste de dosis de los tres fármacos difiere según la etnia del paciente, la indicación clínica y el fenotipo metabolizador para tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y nidox hidrolasa 15 (NUDT15)(64), que se explicarán a continuación con la ayuda de la figura 7:

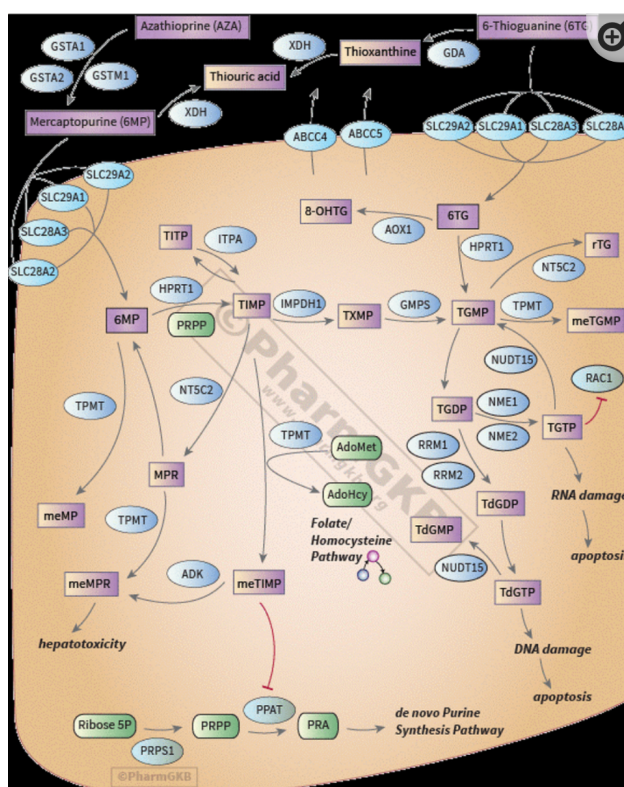


Figura 7. Metabolismo de la azatioprina, tioguanina y mercaptopurina. Figura obtenida de: Relling M v., Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui C, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on *TPMT* and *NUDT* 15 Genotypes: 2018 Update. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2019 May 20;105(5):1095–105.

La azatioprina se metaboliza inicialmente a 6-mercaptopurina mediante reacciones no enzimáticas. Posteriormente compiten tres enzimas diferentes por metabolizar la 6-mercaptopurina (64). Es importante que la enzima TPMT convierta la 6-mercaptopurina en 6-metil mercaptopurina (6-MeMP) para disminuir el anabolismo de nucleótidos de tioguanina activados (TGNs), que como veremos más adelante, son los sustratos responsables de originar una mielosupresión potencialmente mortal. Esto explica que los individuos TPMT deficientes (homocigotos) o aquellos que hereden un solo alelo de pérdida de función de la enzima (heterocigotos), manifiesten una sensibilidad exagerada al efecto mielosupresor de la azatioprina, con dosis convencionales (64).

La NUDT15 tiene un papel fundamental en el metabolismo de la azatioprina, puesto que es la encargada de catalizar el tirofosfato de tioguanina (metabolito activo tóxico) en monofosfato de tioguanina (metabolito no tóxico). De esta manera, se impide la unión de metabolitos activos de la azatioprina al ADN, reduciendo el efecto citotóxico de la misma (64,65).

La mielosupresión inducida por tiopurinas es una reacción adversa susceptible de ser monitorizada realizando controles sanguíneos periódicos durante las primeras ocho semanas tras el inicio del tratamiento. Se debe consultar al médico si aparece uno de los siguientes signos: infección, úlceras en la garganta, alopecia, hematomas inesperados o hemorragias. Los individuos TPMT-deficientes, en tratamiento con azatioprina y otros fármacos inhibidores de la TPMT (como la mesalazina o la sulfasalazina), son susceptibles de experimentar una mielosupresión potencialmente más grave.

En un estudio retrospectivo de una cohorte de ascendencia asiática, se detectaron cuatro loci de mutaciones en la NUDT15 (rs116855232, el rs554405994, el rs186364861 y el rs147390019), de los cuales el más común resultó ser el rs116855232 (415C>T). Esta última mutación se relaciona con una pérdida de estabilidad de la proteína NUDT15, probablemente por la pérdida de enlaces intramoleculares, lo que la convierte en una enzima no funcional. Los resultados del estudio demostraron que la tasa de mielosupresión y leucopenia, inducidas por azatioprina, en los pacientes homocigotos para el alelo T con el genotipo NUDT15 415C>T, es significativamente más alta (83,33%) que la de los heterocigotos (11,76%) (65).

En el año 2017 se publicó un caso clínico sobre un paciente chino de 46 años diagnosticado de hepatitis autoinmune y colangitis biliar primaria, tratado con ácido ursodesoxicólico, prednisolona y azatioprina, que ingresó en el año 2016 por un cuadro de fiebre y dolor de garganta. A la exploración se observó hiperemia faríngea y en la analítica presentaba un fuerte descenso de las células sanguíneas, alcanzando un grado 4 de mielosupresión. Se suspendió inmediatamente el tratamiento con azatioprina y prednisolona, y se intentó revertir el cuadro utilizando factor estimulante de colonias de granulocitos humanos y trombopoyetina humana recombinante. El paciente no respondió adecuadamente a este tratamiento y sus células sanguíneas (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) continuaron disminuyendo progresivamente. Ese mismo día, el paciente presentaba una erupción difusa y alopecia severa, además de desarrollar una infección grave por *Pseudomona* durante su hospitalización. El recuento celular fue recuperándose lentamente hasta volver a los valores

normales 25 días después del inicio del tratamiento. Cuando se genotipó al paciente, se observaron polimorfismos de riesgo para NUDT15 y TPMT (66).

Aproximadamente un 60% de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, son tratados con azatioprina o 6-mercaptopurina para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica. No obstante, muchos de los pacientes se ven obligados a limitar su uso como ahorrador de corticosteroides, debido a la mielosupresión. Se presenta a continuación un caso clínico relacionado con este tema (67).

Una paciente de 17 años fue diagnosticada de enfermedad de Crohn y se le administró azatioprina 100 mg (2mg/kg), prednisolona y mesalamina. La paciente acudió tres semanas después al hospital, por no notar mejoría en su dolor abdominal y por presentar, además, fiebre alta, vómitos y alopecia. Se le realizó una analítica, en la que se objetivó una pancitopenia (anemia, leucopenia con neutropenia y trombocitopenia) con marcadores inflamatorios elevados. Ante el cuadro de neutropenia febril de la paciente, se prescribieron antibióticos de amplio espectro y Filgrastim (análogo del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)). El tratamiento no resultó eficaz, y la paciente continuó con fiebre y desarrolló una obstrucción intestinal de asa cerrada del íleon proximal con hemorragia en la pared intestinal debido a la grave trombocitopenia que presentaba. La obstrucción intestinal evolucionó adecuadamente con el tratamiento y poco a poco fueron mejorando sus recuentos celulares. Tras realizarle pruebas farmacogenéticas, la paciente mostró un genotipo homocigoto para la variante NUDT15 415C>T. La paciente falleció 2 meses después, estando ingresada por otro cuadro de obstrucción intestinal complicado (67).

Los laboratorios ofrecen test para la evaluación preventiva de la actividad enzimática de la TPMT, no obstante, estos no han demostrado identificar a todos los pacientes con riesgo de toxicidad severa, por lo tanto, es necesario continuar con los recuentos sanguíneos periódicos. Para aquellos individuos que sí que tengan la oportunidad de ser genotipados, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) establece que en los pacientes con poca o sin actividad heredada de la TPMT y de la NUDT15, aumenta el riesgo de toxicidad grave por azatioprina a la dosis convencional de esta, y generalmente es necesaria una reducción sustancial de la dosis (64).

CONCLUSIONES

En la práctica clínica cotidiana, aún no está estandarizado el uso de la farmacogenómica en el tratamiento del paciente. De hecho, disponemos de escasos estudios de implantación del estudio farmacogenético en la terapia de la enfermedad, debido a las siguientes incidencias (3):

- Falta de estudios coste-efectividad
- Pocas iniciativas que promuevan el desarrollo de tests farmacogenéticos para los fármacos ya comercializados tradicionales
- Implicaciones éticas
- Violación de la privacidad

- Escasa representación de muestras étnicamente diversas, ya que la mayoría de pruebas farmacogenéticas se han realizado a personas de raza blanca y de ascendencia europea no hispana
- El acceso a las tecnologías para la realización de estudios farmacogenéticos no es igual para todos los centros sanitarios
- Falta de formación del personal sanitario en esta disciplina sobre la disponibilidad del material y sobre la interpretación y aplicación de los resultados en el contexto de otras variables clínicas

Cuando se produce fracaso terapéutico, el médico responsable tiende a aumentar la dosis saturando los sistemas encargados de la eliminación del fármaco, produciendo efectos adversos que pueden ser graves e incluso mortales. Ello se verá solventado cuando consigamos integrar la farmacogenómica en la prescripción de los medicamentos, incluyendo el perfil genómico del paciente en la historia clínica. Para ello es necesario formalizar los siguientes retos futuros:

- Potenciación de la investigación
- El análisis de costes de estas intervenciones provocaría un mejor planteamiento decisorio en cuanto a la financiación y establecimiento de precios
- Incluir la información farmacogenética en la ficha técnica de los medicamentos aprobados por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
- Base de datos farmacogenómicos que armonice el trabajo en equipo entre los distintos laboratorios y servicios implicados
- Desarrollo de un marco legal y ético de carácter global para todas las poblaciones garantizando que no haya ningún tipo de discriminación
- Acceso equitativo a los fármacos
- Incluir los estudios farmacogenéticos en las fases más tempranas de los ensayos clínicos para evitar sesgos
- Formación de los profesionales sanitarios para aplicar e interpretar los resultados

La medicina personalizada es muy importante en patologías crónicas como enfermedades oncológicas, inflamatorias crónicas, mentales, neurodegenerativas o cardiovasculares, ya que requieren tratamiento de larga duración y la aparición de efectos adversos es más probable. De hecho, es en el campo de la onco-hematología donde más consolidado está su uso.

Sin embargo, no es suficiente con aplicar la farmacogenómica en la prescripción del medicamento y pensar que de esa manera se verán solucionados los problemas de fracaso terapéutico y aparición de efectos adversos. Ello obedece a la influencia de otros factores además de la genética, como la epigenética o la exposición ambiental del individuo a diversos factores responsables del fenotipo (resultado de una combinación entre genotipo y entorno).

Así pues, algoritmos que incluyan factores genómicos y no genómicos, serán el enfoque más exitoso para el abordaje de esta disciplina en todos los ámbitos asistenciales, pero sobre todo en Atención Primaria donde prevalece la atención al paciente pluripatológico. Estos pacientes se beneficiarán de una menor

toxicidad en su tratamiento y de una mejora de las consecuencias en los ámbitos asistencial y social, derivadas de estos factores adversos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a María Amor Hurlé, mi tutora, por sus consejos y experiencia.

A mis padres y hermano, personas a las que admiro y adoro, por ser mi fuente de tranquilidad e inspiración.

A mi abuela, por su ilusión tan tremenda por que me convierta en una buena médico.

A mis mejores amigas de Tenerife, mis seres de luz, por ser la diversión personificada.

A mis queridísimas 6, por compartir la misma pasión y ser apoyo incondicional. Mencionar a Oli y a Ana, en especial, por enseñarme sus truquitos en el mundo de la tecnología.

Y, por último, a Andrés, mi vía de escape y mi familia durante toda esta etapa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pierna Álvarez M, Marcos-Vadillo E, García-Berrocal B, Isidoro-García M. Farmacogenómica: la medicina personalizada. Revista del Laboratorio Clínico. 2019 Jul;12(3):147–54.
2. Arturo Prior-González O, Garza-González E, Fuentesde la Fuente HA, Rodríguez-Leal C, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Farmacogenética y su importancia clínica: hacia una terapia personalizada segura y eficiente. Medicina Universitaria [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2021 Nov 16];13(50):41–9. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-farmacogenetica-su-importancia-clinica-hacia-X1665579611026775>
3. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? The Pharmacogenomics Journal. 2017 Oct 13;17(5):395–402.
4. Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. Genes (Basel). 2020 Jun 22;11(6):679.
5. Reyes-Fernández MN. «De color amarillo». SEMERGEN - Medicina de Familia. 2011 Dec;37(10):580–3.
6. Bello Gutiérrez P, Mohamed Dafa L. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso. Pediatría Atención Primaria. 2015 Dec;17(68):361–8.
7. Müller DJ, Rizhanovsky Z. From the Origins of Pharmacogenetics to First Applications in Psychiatry. Pharmacopsychiatry. 2020 Jul 23;53(04):155–61.

8. Motulsky AG, Qi M. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and ecogenetics. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*. 2006 Feb;7(2):169–70.
9. Nebert DW, Zhang G. Pharmacogenomics. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics. Elsevier; 2019. p. 445–86.
10. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *The Pharmacogenomics Journal*. 2017 Oct 13;17(5):395–402.
11. Dorn GW. Pharmacogenetic profiling in the treatment of heart disease. *Translational Research*. 2009 Dec;154(6):295–302.
12. Sandra Torrades. Diversidad del genoma humano: los polimorfismos. Elsevier. 2002 May;21(5):122–5.
13. Grinberg D. 4º curso de genética humana de la SEG. Farmacogenómica. Universitat de Barcelona; 2018.
14. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *SciELO-Scientific Electronic Library Online*. 2004 Sep 23;
15. Rivera M. El complejo proceso de crear un medicamento: por qué solo uno de cada 10.000 candidatos sale adelante. *El Español*. 2021;
16. Thorn CF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB: The Pharmacogenomics Knowledge Base. In 2013. p. 311–20.
17. Cecchin E, Roncato R, Guchelaar H j., Toffoli G, Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium for the. Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx): The Time for Implementation is Now. An Horizon2020 Program to Drive Pharmacogenomics into Clinical Practice. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2017 Apr 16;18(3):204–9.
18. El Centro de Investigación Biomédica en Red y el Centro Nacional de Supercomputación liderarán la puesta en marcha de la nueva Infraestructura de Medicina de Precisión (IMPACT) [Internet]. 2020 [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.ciencia.gob.es/Noticias/2020/Diciembre/El-Centro-de-Investigacion-Biomedica-en-Red-y-el-Centro-Nacional-de-Supercomputacion-liderar-n-la-puesta-en-marcha-de-la-nueva-Infraestructura-de-Medicina-de-Precision.html>
19. Las iniciativas españolas para la implantación de la farmacogenética y medicina personalizada en los servicios públicos de salud al frente de Europa [Internet]. 2019 [cited 2022 May 17]. Available from: <https://seff.es/las-iniciativas-espanolas-para-la-implantacion-de-la-farmacogenetica-y-medicina-personalizada-en-los-servicios-publicos-de-salud-al-frente-de-europa/>
20. Farmacogenética y medicina personalizada (terapia centrada en el paciente) [Internet]. 2022 [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.proyectomedeas.es>
21. Carrascal-Laso L, Franco-Martín MÁ, García-Berrocal MB, Marcos-Vadillo E, Sánchez-Iglesias S, Lorenzo C, et al. Application of a Pharmacogenetics-Based Precision Medicine Model (5SPM) to Psychotic

- Patients That Presented Poor Response to Neuroleptic Therapy. *Journal of Personalized Medicine*. 2020 Dec 18;10(4):289.
22. Chanock SJ. A twist on admixture mapping. *Nature Genetics*. 2011 Mar 24;43(3):178–9.
 23. Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochemical Journal*. 2010 Aug 1;429(3):435–49.
 24. Lappalainen T, Sammeth M, Friedländer MR, 't Hoen PAC, Monlong J, Rivas MA, et al. Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. *Nature*. 2013 Sep 15;501(7468):506–11.
 25. Galanter JM, Fernandez-Lopez JC, Gignoux CR, Barnholtz-Sloan J, Fernandez-Rozadilla C, Via M, et al. Development of a Panel of Genome-Wide Ancestry Informative Markers to Study Admixture Throughout the Americas. *PLoS Genetics*. 2012 Mar 8;8(3):e1002554.
 26. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and Drug Response. *New England Journal of Medicine*. 2011 Mar 24;364(12):1144–53.
 27. Vertzoni M, Augustijns P, Grimm M, Koziolk M, Lemmens G, Parrott N, et al. Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UNGAP review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019 Jun;134:153–75.
 28. Pan G. Roles of Hepatic Drug Transporters in Drug Disposition and Liver Toxicity. In 2019. p. 293–340.
 29. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clinical Pharmacokinetics*. 2018 Sep 13;57(9):1107–21.
 30. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic Biomarkers for Prediction of Severe Adverse Drug Reactions. *New England Journal of Medicine*. 2008 Feb 7;358(6):637–9.
 31. Lauschke VM, Zhou Y, Ingelman-Sundberg M. Novel genetic and epigenetic factors of importance for inter-individual differences in drug disposition, response and toxicity. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019 May;197:122–52.
 32. Levran O, Peles E, Randesi M, da Rosa JC, Adelson M, Kreek MJ. The μ -opioid receptor nonsynonymous variant 118A>G is associated with prolonged abstinence from heroin without agonist treatment. *Pharmacogenomics*. 2017 Oct;18(15):1387–91.
 33. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Aug 4;10:93.
 34. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Keating MT. Genomic Structure of Three Long QT Syndrome Genes: KVLQT1, HERG, and KCNE1. *Genomics*. 1998 Jul;51(1):86–97.
 35. Stocco G, Lucafò M, Decorti G. Pharmacogenomics of Antibiotics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Aug 19;21(17):5975.
 36. Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, Puangpetch A, Koomdee N, Satapornpong P, et al. HLA-B*58:01 for Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Interpretation in Thailand. *Frontiers in Pharmacology*. 2016 Jul 18;7.
 37. Kurnik D, Cunningham AJ, Sofowora GG, Kohli U, Li C, Friedman EA, et al. *GRK5* Gln41Leu polymorphism is not associated with sensitivity to β_1 -adrenergic blockade in humans. *Pharmacogenomics*. 2009 Oct;10(10):1581–7.

38. Aleong RG, Sauer WH, Davis G, Murphy GA, Port JD, Anand IS, et al. Prevention of Atrial Fibrillation by Bucindolol Is Dependent on the Beta 1 389 Arg/Gly Adrenergic Receptor Polymorphism. *JACC: Heart Failure*. 2013 Aug;1(4):338–44.
39. Beta Adrenergic Blocking Agents. 2012.
40. Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A Gain-of-function Polymorphism in a G-protein Coupling Domain of the Human β 1-Adrenergic Receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 1999 Apr;274(18):12670–4.
41. Joseph SS, Lynham JA, Grace AA, Colledge WH, Kaumann AJ. Markedly reduced effects of (-)-isoprenaline but not of (-)-CGP12177 and unchanged affinity of β -blockers at Gly389- β 1-adrenoceptors compared to Arg389- β 1-adrenoceptors. *British Journal of Pharmacology*. 2004 May;142(1):51–6.
42. Rathz DA, Gregory KN, Fang Y, Brown KM, Liggett SB. Hierarchy of Polymorphic Variation and Desensitization Permutations Relative to β 1- and β 2-Adrenergic Receptor Signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 Mar;278(12):10784–9.
43. Yilmaz I. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. *Turkish Thoracic Journal*. 2019 Jan 21;20(1):36–42.
44. Hallberg P, Persson M, Axelsson T, Cavalli M, Norling P, Johansson HE, et al. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a genome-wide association study in a Swedish population. *Pharmacogenomics*. 2017 Feb;18(3):201–13.
45. Luo JQ, He FZ, Wang ZM, Sun NL, Wang LY, Tang GF, et al. SLCO1B1 Variants and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Enalapril) -Induced Cough: a Pharmacogenetic Study. *Scientific Reports*. 2015 Dec 26;5(1):17253.
46. Peters BJ, Klungel OH, Visseren FL, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Pharmacogenomic insights into treatment and management of statin-induced myopathy. *Genome Medicine*. 2009;1(12):120.
47. Kitzmiller J, Mikulik E, Dauki A, Mukherjee C, Luzum J. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2016 Oct;Volume 9:97–106.
48. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, Maxwell WD, McLeod HL, Voora D, et al. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012 Jul 23;92(1):112–7.
49. N. Bastida-Lertxundi IOLCJHVRMIAASGGMJSC. Pharmacogenomics in medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic literature review. 2019;23:10184–94.
50. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2709–12.
51. Yang G, Hamadeh IS, Katz J, Riva A, Lakatos P, Balla B, et al. *SIRT1/HERC4* Locus Associated With Bisphosphonate-Induced

- Osteonecrosis of the Jaw: An Exome-Wide Association Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018 Jan;33(1):91–8.
52. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014 Apr 23;95(4):376–82.
 53. Reizine N, Danahey K, Schierer E, Liu P, Middlestadt M, Ludwig J, et al. Impact of *CYP2D6* Pharmacogenomic Status on Pain Control Among <scp>Opioid-Treated</scp> Oncology Patients. *The Oncologist*. 2021 Nov 1;26(11):e2042–52.
 54. Chidambaran V, Sadhasivam S, Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2017 Jun;30(3):349–56.
 55. Chung KF. Currently Available Cough Suppressants for Chronic Cough. *Lung*. 2008 Feb 2;186(S1):82–7.
 56. Crews KR, Caudle KE, Dunnenberger HM, Sadhasivam S, Skaar TC. Considerations for the Utility of the CPIC Guideline for *CYP2D6* Genotype and Codeine Therapy. *Clinical Chemistry*. 2015 May 1;61(5):775–6.
 57. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid *CYP2D6* Metabolism. *New England Journal of Medicine*. 2004 Dec 30;351(27):2827–31.
 58. Kelly LE, Chaudhry SA, Rieder MJ, 't Jong G, Moretti ME, Lausman A, et al. A Clinical Tool for Reducing Central Nervous System Depression among Neonates Exposed to Codeine through Breast Milk. *PLoS ONE*. 2013 Jul 29;8(7):e70073.
 59. Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New Evidence about an Old Drug — Risk with Codeine after Adenotonsillectomy. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jun 6;368(23):2155–7.
 60. Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, Gil-Mata S, Araújo L, Correia O, et al. HLA and Delayed Drug-Induced Hypersensitivity. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2016;170(3):163–79.
 61. Ng CY, Yeh YT, Wang CW, Hung SI, Yang CH, Chang YC, et al. Impact of the HLA-B*58:01 Allele and Renal Impairment on Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Reactions. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016 Jul;136(7):1373–81.
 62. Somkruea R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*58:01 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2011 Dec 9;12(1):118.
 63. Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, Hwang S, Fung V, Nakamura H, et al. Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):496–506.
 64. Relling M v., Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui C, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on <scp>*TPMT*</scp> and <scp>*NUDT*</scp> 15 Genotypes: 2018 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019 May 20;105(5):1095–105.
 65. Chen ZY, Zhu YH, Zhou LY, Shi WQ, Qin Z, Wu B, et al. Association Between Genetic Polymorphisms of Metabolic Enzymes and Azathioprine-

- Induced Myelosuppression in 1,419 Chinese Patients: A Retrospective Study. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 May 18;12.
66. Yang X, Xu H, Yang J, Yang L. Rare gene variants in a patient with azathioprine-induced lethal myelosuppression. *Annals of Hematology*. 2017 Dec 22;96(12):2131–3.
 67. Jain S, Udgirkar S, Contractor Q, Rath P, Debnath P, Nair S. Thiopurine-induced Myelosuppression with Severe Sepsis in a Patient with Crohn's Disease: A Case Report. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021 Feb 22;25(2):228–30.