

# IBJ Clinical Pharmacology

Volumen 1, Suplemento Especial 2, octubre 2019

## **Farmacogenética: *Investigación traslacional e implementación en el SNS***

***Abstracts de las III Jornadas Científicas SEFC***

Madrid, 2 de octubre de 2019

FARMACOGENÉTICA:  
**INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL E  
IMPLEMENTACIÓN EN EL SNS**

**III JORNADAS CIENTÍFICAS SEFC**



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
**Farmacología  
clínica**

Madrid, 2 de octubre de 2019  
Hospital Universitario La Paz (Aula Ortiz Vázquez)

# FARMACOGENÉTICA: III JORNADAS CIENTÍFICAS SEFC

Hospital Universitario La Paz (Aula Ortiz Vázquez)

*Investigación traslacional e implementación en el SNS*

## **ABSTRACTS BOOK LIBRO DE ABSTRACTS**

Madrid, 2 de octubre de 2019

Sede: Hospital Universitario La Paz. Aula Ortiz Vázquez

Jornadas acreditadas con 6 ECMEC's presenciales, otorgados por el Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continua (SEAFORMEC).

# Carta de presentación

Queridos colegas y amigos:

Tenemos el placer de invitaros a las III Jornadas Científicas de la Sociedad Española de Farmacología Clínica que llevan por título: “Farmacogenética: Investigación Traslacional e Implementación en el Sistema Nacional de Salud”. Tendrán lugar el día 2 de octubre de este año en el Hospital Universitario La Paz de Madrid.

El objetivo de estas jornadas es debatir sobre los retos actuales para la implementación de la farmacogenética en el SNS e intercambiar experiencias sobre las iniciativas ya en marcha y las estrategias futuras de implementación en nuestro entorno. Hemos trabajado para confeccionar un programa científico atractivo que aborde los desafíos y oportunidades de la farmacogenética para los profesionales de la Farmacología Clínica.

El programa se estructura en torno a tres mesas redondas. Durante la hora del café se revisarán y comentarán los trabajos enviados en formato póster, que estarán en relación con la experiencia y dificultades de los distintos grupos en la implementación de la farmacogenética en sus respectivos centros. Todos los trabajos, así como las presentaciones de las mesas redondas serán publicados en la revista IBJ Clinical Pharmacology.

Complementando estas Jornadas Científicas, se ha preparado también un Curso on-line titulado “Farmacogenética Básica y Clínica para Farmacólogos Clínicos” que incluirá la realización de un taller práctico el mismo día 2 de octubre, previamente al inicio de las Jornadas.

Pondremos todo nuestro empeño para que estas Jornadas Científicas de la SEFC sean lo más gratificantes y fructíferas posible.

Os esperamos en Madrid el 2 de Octubre ¡¡¡Ven y participa!!!

**Alberto Borobia Pérez.** Miembro del Comité Organizador.

**Cristina Avendaño Solá.** Miembro de la Junta Directiva de la SEFC.

# Comité

## Comité Organizador

**Jesús Frías.** Presidente.

**Alberto M. Borobia.** Secretario.

Vocales:

**Antonio J. Carcas**

**Elena Ramírez**

**Lucía Díaz**

**Irene García**

**Cristina Avendaño**

**Antònia Agustí**

**Ana Isabel Terleira**

**Joan Albert Arnáiz**

**Itziar de Pablo**

**José Antonio Sacristán**

**Inmaculada Fuentes**

**Rosa Morros**

**Laura Javaloyes**

**Paloma Rodríguez**

## Comité Científico

**Antonio J. Carcas.** Presidente.

**Francisco Abad.** Secretario.

Vocales:

**Jesús Frías**

**Alberto M. Borobia**

**Elena Ramírez**

**Adrián Llerena**

**Salvador Aliño**

**Ana Peiró**

**Maribel Lucena**

**José Agúndez**

**Elena García**

**Consuelo Rodríguez**

**Irene Dapía**

# Ponentes



**Salvador F. ALIÑO PELLICER**

*Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
Universidad de Valencia*

**Francisco ABAD SANTOS**

*Hospital Universitario de La Princesa  
Universidad Autónoma de Madrid*

**José A.G AGÚNDEZ**

*Universidad de Extremadura*

**Alberto M. BOROBIÁ PEREZ**

*Hospital Universitario La Paz  
Universidad Autónoma de Madrid*

**Antonio J. CARCAS SANSUAN**

*Hospital Universitario La Paz  
Universidad Autónoma de Madrid*

**Ángel CARRACEDO ÁLVAREZ**

*Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (SERGAS)  
Universidad de Santiago de Compostela*

**Adrián LLERENA RUIZ**

*Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura.  
Universidad de Extremadura*

**Ana María PEIRÓ PEIRÓ**

*Hospital Central de Alicante  
Universidad Miguel Hernández*

**Elena RAMÍREZ GARCÍA**

*Hospital Universitario La Paz  
Universidad Autónoma de Madrid*

**Consuelo RODRÍGUEZ JIMÉNEZ**

*Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.  
Universidad La Laguna, Tenerife, España*

# Programa

FARMACOGENÉTICA:  
**INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL E  
IMPLEMENTACIÓN EN EL SNS  
III JORNADAS CIENTÍFICAS SEFC**

Madrid, 2 de octubre de 2019

**Hospital Universitario La Paz (Aula Ortiz Vázquez)**

**8:15 - 9:45** Taller práctico para los alumnos del curso on-line: “**Farmacogenética Básica y Clínica para Farmacólogos Clínicos**” (Aula Jaso. Hospital Infantil. Hospital La Paz).

- Dr. Alberto M. Borobia (MADRID)

**10:00 - 10:30 BIENVENIDA Y PRESENTACIÓN**

- Dr. Juan José Ríos. Director Médico del Hospital Universitario La Paz (MADRID)
- Dr. Antonio J. Carcas. Sº de Farmacología Clínica. Hospital La Paz (MADRID)
- Dra. Cristina Avendaño. Presidenta de la SEFC (MADRID)

**10:30 - 12:00 MESA REDONDA 1:** “*Hacia una estrategia nacional para la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica*”

Moderador: *Dr. Francisco Abad* (MADRID)

- Plan Nacional de Medicina Personalizada. Ministerio de Sanidad. **Dr. Ángel Carracedo** (20 minutos) (GALICIA).
- Experiencia de una CCAA: Proyecto MEDEA. **Dr. Adrián Llerena** (20 minutos). (EXTREMADURA)
- Estrategia de implementación de la farmacogenética desde el punto de vista del farmacólogo clínico. **Dr. Antonio J. Carcas** (20 minutos) (MADRID)

*Coloquio: 30 minutos*

**12:00 - 12:30 CAFÉ**

**12:30 - 14:00 MESA REDONDA 2:** “Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica”

Moderador: *Dr. Antonio J. Carcas* (MADRID)

- Hospital General de Alicante. **Dra. Ana Peiró** (15 minutos) (ALICANTE)
- Hospital Universitario de La Princesa. **Dr. Francisco Abad** (15 minutos) (MADRID)
- Hospital La Fe de Valencia. **Dr. Salvador Aliño** (15 minutos) (VALENCIA)
- Hospital Universitario La Paz. **Dr. Alberto M. Borobia** (15 minutos) (MADRID)

*Coloquio: 30 minutos*

**14:00 - 15:30 COMIDA DE TRABAJO**

**15:30 - 17:00 MESA REDONDA 3:** “El futuro de la farmacogenética clínica”

Moderadores: *Dra. Maribel Lucena* (MÁLAGA) y *Dra. García-Martín* (EXTREMADURA)

- El papel de los consorcios en el futuro de la farmacogenética: proyecto Pharmvar. **Dr. José Agúndez** (20 minutos) (EXTREMADURA)
- Biomarcadores farmacogenéticos aplicados a la farmacovigilancia: necesidad de colaboración intercentros. **Dra. Elena Ramírez** (20 minutos) (MADRID)
- Farmacogenética en la individualización terapéutica. **Dra. Consuelo Jiménez Rodríguez** (20 minutos) (TENERIFE)

*Coloquio: 30 minutos*

**17:00 CONCLUSIONES Y CLAUSURA**

- Dr. Alberto M. Borobia. Hospital Universitario La Paz
- Dra. Cristina Avendaño. Presidenta de la SEFC

**17:30 - 19:00 ASAMBLEA DE LA SEFC**

# Mesa redonda 1

# Abstracts ponencia

# Plan Nacional de Medicina Personalizada.

**Ponente:** Angel Carracedo.

**Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (SERGAS) y Universidad de Santiago de Compostela.**

---

Desde hace años hay un clamor para el establecimiento de un Plan Nacional de Medicina Personalizada y en el 2018 el Ministerio de Sanidad presentó un borrador para aprobación en el Consejo Interterritorial. El plan estaba sustentado en tres puntos fundamentales, el primero poner al paciente como eje del sistema, el segundo un abordaje integrador y colaborativo del Sistema Nacional de Salud y el Sistema de I+D+i en el desarrollo de tecnologías ómicas y su inclusión en el sistema sanitario y finalmente el desarrollo a partir de los recursos y capacidades ya existentes.

Paralelamente una ponencia en el Senado impulsada por el senador José Martínez Olmos que emitió unas recomendaciones para su implantación.

Actualmente la acción más significativa a nivel nacional es la participación de España en la Acción europea de Un millón de Genomas impulsada por los Ministerios de Sanidad e Ciencia y Tecnología y coordinada desde el ISCIII.

Otros documentos de interés son los distintos informes de la Fundación Instituto Roche como el Mapa de comunidades, el Observatorio de Tendencias o las recomendaciones para su implantación.

---

**Keywords:** Medicina personalizada, Plan Nacional, Proyecto Un Millón Genomas.

**Published** October 2, 2019.

Copyright: © 2019 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Cite as:** Carracedo A., Plan Nacional de Medicina Personalizada. IBJ Clin Pharmacol 2019 (S2):e0001 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00001.

**Funding:** The authors declare no funding.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.

## Experiencia de una CCAA: Proyecto MEDEA.

**Ponente:** Adrián Llerena Ruiz.

**INUBE Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura. Servicio Extremeño de Salud. Universidad de Extremadura. España.**

---

El Proyecto Implementación Clínica Medicina Personalizada en Servicios de Salud (Medicina Personalizada Aplicada-MedeA-) consiste en un programa de innovación, a través de la utilización de la Compra Pública Innovadora (CPI) como instrumento de promoción de I+D+i en las empresas y en el marco del modelo de innovación abierta promovido por el Servicio Extremeño de Salud y el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO) (CPI- 2017-09-SES-14) que se inicia el 3 de Marzo del 2013, que prevee ejecutarse de 2017 a 2021 y con una dotación inicial de 5.465.74 M Euros, enmarcado en el Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE) por el Grupo de Investigación en Investigación Clínica y Farmacogenética.

El objetivo general es el desarrollo y evaluación en condiciones reales de uso de una herramienta de apoyo a la prescripción farmacológica personalizada (PPS). Hay dos aspectos diferenciales a nivel innovación:

1) En la construcción del PPS (interconexión de base con un modulo de prescripción desarrollado con algoritmos de IA) además del análisis genético, se integraran otros datos relevantes para la prescripción (interacciones, antecedentes personales y familiares de respuesta a fármacos, datos bioquímicos y hematológicos, condiciones fisiopatológicas contenidos todos en la historia clínica electrónica). Este conjunto de información debe servir para generar una herramienta de prescripción personalizada que permita apoyar la toma de decisión razonada a la prescripción farmacológica individual, mediante la consulta a información relevante para la prescripción farmacológica. 2) Evaluación. Este sistema (PPS) se aplicará al menos a 3000 pacientes en condiciones reales de uso, evaluando el 2.1) impacto individual y 2.2) a nivel de utilización de recursos del sistema sanitario. Al final del proyecto se dispondrá de un Sistema de Prescripción personalizada Validado en condiciones clínicas reales en el Sistema Extremeño de Salud, con conexión al sistema de prescripción electrónica (el Jara en el SES), evaluado en condiciones reales de uso. En la actualidad (Sep.2019) se ha finalizado la fase de Consulta Preliminar al Mercado, fase a la que se han presentado 88 propuestas a los 5 Retos Tecnológicos formulados, procedentes de empresas de 14 países, por un valor de 50 M de Euros (<https://www.proyectomedea.es>).

---

**Keywords:** MEDEA, INUBE, Farmacogenética.

**Published** October 2, 2019.

Copyright: © 2019 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Cite as:** Llerena Ruiz, A., INUBE Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura. Servicio Extremeño de Salud. Universidad de Extremadura. España. IBJ Clin Pharmacol 2019 (S2):e0002 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00002.

**Acknowledgement:** Eva M. Peñas-Lledó, Agustín Pijierro, Jesús Cobaleta.

**Funding:** The authors declare no funding.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.

# Estrategia de implementación de la farmacogenética desde el punto de vista del farmacólogo clínico.

**Ponente:** Antonio J. Carcas Sansuán.

**Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ, Facultad de Medicina, UAM.**

Ya William Osler (1849-1919) llamó la atención sobre la importante variabilidad en los fenómenos fisiológicos, fisiopatológicos y clínicos. La búsqueda de los factores que determinan la variabilidad en la respuesta a los fármacos está en la raíz del nacimiento y desarrollo de la Farmacología Clínica. Dentro de esta búsqueda surgió primero la implantación en la práctica clínica de la Monitorización Terapéutica de Fármacos y posteriormente la identificación de la carga genética como una importante fuente de variabilidad en la respuesta a los fármacos. El desarrollo de la genómica y la introducción de términos como medicina de precisión o medicina personalizada han dado un importante impulso a la farmacogenética como una potente herramienta para la actividad clínica y la investigación del farmacólogo clínico en su objetivo de mejorar la individualización del tratamiento farmacológico.

Sin embargo, la implantación y generalización de la farmacogenética clínica se han encontrado con importantes barreras, ya bien identificadas en la literatura. Así pues, desde el punto de vista de un farmacólogo clínico, la implantación de la farmacogenética clínica tiene, en mi opinión, tres pilares fundamentales:

- 1) La aplicación clínica de datos poblacionales exige una interpretación cuidadosa de las evidencias científicas y experiencia clínica.
- 2) Debe basarse en una evaluación clínica integral del paciente. Esto supone considerar, antes de tomar una actitud terapéutica, otros muchos factores que, en interacción con la genética, determinan, no siempre de manera cuantitativamente predecible, la variabilidad en la respuesta.
- 3) Debe considerar que la información farmacogenética es con frecuencia parcial y que pacientes individuales pueden presentar variaciones genéticas no identificadas, por lo que la interpretación de la información genética debe estar siempre dirigida por la clínica.

Teniendo en cuenta estos fundamentos y la situación en nuestro medio, una estrategia de implementación de la farmacogenética clínica debería incluir:

- 1) Colaboración transversal e integración de un laboratorio de farmacogenética que asegure la calidad de los resultados analíticos.
- 2) Genotipado anticipado en pacientes de “riesgo” como etapa de transición a un genotipado anticipado universal.
- 3) Una aproximación transversal a la implementación de la farmacogenética, desarrollando protocolos clínicos para su uso en estos pacientes “de riesgo”.
- 4) Priorizar la consulta y los informes individualizados de Farmacogenética sobre la integración de información farmacogenética en los sistemas de prescripción, que deberían utilizarse solo en casos determinados: alto riesgo, actitud unívoca, etc.
- 5) Nexos estrechos entre investigación (traslacional), docencia y asistencia clínica, que permita una rápida transición de las evidencias a la práctica clínica.

**Keywords:** farmacogenética clínica.

**Published** October 2, 2019.

Copyright: © 2019 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Cite as:** Carcas Sansuán A.J., Estrategia de implementación de la farmacogenética desde el punto de vista del farmacólogo clínico.

IBJ Clin Pharmacol 2019 (S2):e0003 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00003.

**Funding:** The authors declare no funding.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.

# Mesa redonda 2

# Abstracts ponencia



# Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica: Hospital General de Alicante

**Ponente:** Ana M Peiró

<sup>1</sup>Farmacología Clínica. Departamento de Salud Alicante-Hospital General, Alicante, España.

<sup>2</sup>Neurofarmacología del Dolor (NED), Instituto de Salud e Investigación Biomédica de Alicante (Fundación ISABIAL), Alicante, España.

---

Los seres humanos nacemos, crecemos y morimos prácticamente con la misma información genética en nuestras células, siendo esta naturaleza estable, una gran fuente de biomarcadores de potencial aplicación clínica. Desde el proyecto Genoma Humano, fueron muchos los que anticiparon que, a medio plazo, las enfermedades podrían diagnosticarse y tratarse de forma individualizada. Así, una dotación genética particular del individuo (variaciones genéticas heredadas en bloque o haplotipo), modulada por factores fisiológicos, patológicos o ambientales (epigenética), podría explicar, en parte, las variaciones en la acción del fármaco o la concentración alcanzada en su lugar de acción. Rápidamente, se empezó a promover un nuevo modelo de investigación basado en los pacientes, se aceleraron los descubrimientos biomédicos y se generaron nuevas herramientas para ayudar a seleccionar qué terapias funcionan mejor en cada persona. La Medicina Personalizada revolucionaba los laboratorios y la farmacogenética se ponía de moda. Se empezó a investigar el modo en que la presencia de variaciones de un nucleótido dentro de la secuencia de ADN podría ser responsable de que una proporción de la población alcance, por ejemplo, un alivio diferente de su dolor (fenotipo) al interferir en su mecanismo de acción (farmacodinamia) y/o en su concentración en el lugar de acción (farmacocinética).

En el área del manejo del dolor, uno de los principales motivos de asistencia en atención primaria, se han descrito multitud de genes candidatos. Dos de ellos son los que codifican el receptor opioide mu (gen OPRM1, rs1799971), cuyas variantes pueden dar lugar a un receptor 3 veces más activo o a requerimientos mayores de dosis de morfina; y la catecol-O-metiltransferasa (gen COMT), cuyas variantes pueden disminuir su actividad enzimática de 3 a 4 veces. Por otro lado, otros genes pueden afectar a los canales iónicos (sodio, potasio, calcio) o al metabolismo y / o eliminación de los medicamentos (la familia de enzimas CYP450, enzimas responsables de la glucuronidación, proteínas transportadoras de fármacos y enzima COX, entre otros). De estos últimos, destaca el CYP2D6, una de las proteínas que forman el complejo CYP450 y que debido a sus variantes genéticas, presenta una alta variabilidad fenotípica. Por tanto, el tipo de metabolizador podría condicionar cambios en la dosis farmacológica.

Sin embargo, a día de hoy, la interpretación y traslación de los resultados de los test genéticos a la medicina del dolor, sigue en discusión. Esto puede ser debido a la existencia de diferentes mecanismos de nocicepción, a la naturaleza multigénica del dolor, o a la escasa estandarización de los análisis genéticos que requieren métodos GWAS. Dichos predictores potenciales de respuesta analgésica merecen ser evaluados en ensayos clínicos, con seguimiento a largo plazo, incluyendo muestras grandes y diversas, para que puedan demostrar su utilidad en el mundo real.

---

**Keywords:** Medicina Personalizada; Dolor; OPRM, COMT; CYP2D6; opiodes.

**Published** October 2, 2019.

Copyright: © 2019 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Cite as:** Peiró A.M., Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica. IBJ Clin Pharmacol 2019 (S2):e0004 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00004.

**Funding:** The authors declare no funding.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.

# Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica: Hospital Universitario de La Princesa (MADRID)

**Ponente:** Francisco Abad Santos.

**Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.**

---

Empezamos la línea de investigación en farmacogenética en el año 2000 dedicándonos a estudiar la influencia de los polimorfismos en enzimas metabolizadoras en la farmacocinética de los principios activos que estudiábamos en los ensayos clínicos de bioequivalencia. Esta actividad se extendió a nivel asistencial para guiar el tratamiento de los pacientes gracias a diferentes acontecimientos que se produjeron en esos años:

- En el año 2006, el Servicio de Digestivo solicitó la determinación de los polimorfismos de tiopurina metil transferasa (TPMT) para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con azatioprina o mercaptopurina, porque surgieron dificultades para medir la actividad de la enzima como estaban haciendo hasta entonces. Posteriormente otros servicios que tratan a pacientes con enfermedades autoinmunes también empezaron a pedir la prueba, y hasta la fecha se han analizado 652 pacientes.
- A raíz de la modificación de la ficha técnica de abacavir en el 2008, los especialistas de infecciosas nos solicitaron que determinásemos el alelo HLA-B\*5701 para evitar el riesgo de hipersensibilidad. Desde ese año hemos analizado más de 1200 pacientes (unos 100 pacientes anuales), resultando 4% positivos.
- En el año 2011 se comercializaron dos fármacos para el tratamiento de la hepatitis C (telaprevir y boceprevir) y el Ministerio de Sanidad solo autorizaba su utilización en aquellos pacientes que presentaban unos polimorfismos de interleuquina 28 (IL28B) de baja probabilidad de respuesta a interferón pegilado y ribavirina. Entre el año 2011 y el año 2014 genotipamos más de 700 pacientes, de los cuales un 65% pudieron recibir telaprevir o boceprevir, pero desde la comercialización de los antivirales de acción directa en 2015 la prueba prácticamente ha quedado en desuso.
- En el año 2013, los radiólogos que realizaban intervencionismo carotídeo nos solicitaron la determinación de los polimorfismos de CYP2C19 para los pacientes que recibían clopidogrel ya que algunos no respondían y otros respondían en exceso. De esta forma, hemos genotipado.

---

**Keywords:** farmacogenética, HLA-B\*5701, TPMT, CYP2C19, IL-28B, CYP2D6, DPD.

**Published** October 2, 2019.

Copyright: © 2019 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Cite as:** Abad Santos F., Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica. Hospital Universitario de La Princesa (MADRID). IBJ Clin Pharmacol 2019 (S2):e0005 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00005.

**Acknowledgment:** Miriam Saiz Rodríguez, Gina Mejía Abril.

**Funding:** The authors declare no funding.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.

# Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica: Hospital La Fe (VALENCIA)

**Ponente:** Salvador F. Aliño Pellicer.

**Unidad de Farmacología Clínica del HUPLF de Valencia y Departamento de Farmacología de la Universitat de València, Facultad de Medicina.**

La Unidad de Farmacología Clínica del Hospital La Fe, manifestó en 2005 a la dirección del hospital su interés de incorporar la farmacogenética en el centro. Los estudios retrospectivos iniciales, en el trasplante de órganos (corazón, hígado, pulmón y riñón) así como el cáncer de mama y leucemia mieloide aguda, permitió desarrollar paneles de variantes genéticas de potencial interés clínico en el trasplante y se obtuvo autorización de la dirección para evaluar su potencial implementación.

El objetivo principal fue la evaluación preliminar (flujo y circuito de trabajo, frecuencia y grado de relevancia de las variantes) de la información en la práctica clínica de las variantes genéticas relacionadas con los fármacos empleados en el trasplante (tx) hematológico y órgano sólido.

En el estudio se genotipó 101 pacientes trasplantados (55 hematológico, 32 hepático, 6 renal, 4 cardíaco, 4 pulmonar) utilizando el panel de diseño propio (VIP Basic) con 68 variantes genéticas con evidencias sólidas en la actualidad (PharmGKB clinical annotations niveles 1 y 2; fichas técnicas FDA-EMA; Consorcios Internacionales de Farmacogenómica CPIC-DPWG) de su asociación con la respuesta a los fármacos. Los análisis (por triplicado) se realizó utilizando la plataforma MassArray (AgenaBioscience). Se elaboró el informe clínico de resultados sobre las variantes de riesgo relacionadas con: azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, busulfán, ciclofosfamida, metotrexato, corticoides, tacrólimus, ciclosporina, sirólimus, ácido micofenólico, everólimus, omeprazol, voriconazol, celecoxib y diclofenaco. El estudio traslacional se realizó en el contexto del proyecto de Farmacogenética en el trasplante, aprobado por el CEIm del centro, con financiación aprobada por la Dirección médica del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe (HUPLF) de Valencia y previa obtención del consentimiento informado de los pacientes.

Como resultado, se estableció el protocolo de trabajo para peticiones, autorizaciones, recogida y procesados de muestras. La incidencia de las variantes de riesgo para azatioprina, mercaptopurina y tioguanina (nivel 1) fue del 8%, para metotrexato (nivel 2) 100%. Para tacrólimus (nivel 1) la incidencia fue del 20%, sirólimus y ciclosporina alrededor del 15% y el 90% para corticoides (nivel 2). En fármacos concomitantes, la incidencia para celecoxib y diclofenaco (nivel 2) fue del 10% y para el voriconazol (nivel 1) y omeprazol (nivel 2) el 30 % aproximadamente. Fármacos de nivel 3, con interés en trasplante fueron también evaluados: everólimus 80%, ácido micofenólico el 100% y busulfán 70%.

Se debe resaltar que el 50% de los pacientes presentó al menos una variante de riesgo de nivel 1, mientras que el 100% de los pacientes porta al menos una de nivel 2, con una potencial recomendación farmacogenética de nivel alto o moderado, previa al tratamiento. Los pacientes portadores de estas variantes presentan, un valor promedio de variantes 1.7 de nivel 1 y 2.7 de nivel 2 por paciente.

**Keywords:** trasplante de órgano, trasplante hematopoyético, farmacogenética, traslación clínica.

**Published** October 2, 2019.

Copyright: © 2019 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Cite as:** Aliño Pellicer S.F., Estudio piloto para la evaluación de la implementación clínica de los análisis farmacogenéticos en el trasplante. *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0006 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00006.

**Acknowledgement:** MJ Herrero, L Sendra, G Olivera, JV Cervera, Montoro J, Sanz Jaime, Piñana Jose Luis, Montalvá Eva, López-Andújar Rafael, Sales Gabriel, Alménar L, Hernández J.

**Funding:** The authors declare no private funding.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.

# Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica: Hospital Universitario La Paz (MADRID)

**Ponente:** Alberto M. Borobia

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Paz, Universidad Autónoma de Madrid.

## INTRODUCCIÓN

En el año 2013 creamos en el Hospital Universitario La Paz la Unidad de Farmacogenética Clínica. Se trata de una unidad multidisciplinar integrada por el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y el Servicio de Farmacología Clínica, integrada totalmente en el circuito asistencial del hospital.

En el proceso de implementación de esta Unidad en el Hospital, se ha evolucionado desde una estrategia de genotipado ad hoc (caso por caso) a una estrategia anticipada en la que la información genética se obtiene ab initio en poblaciones de riesgo y, por lo tanto, está disponible en el momento de la prescripción. Para ello ha sido fundamental el desarrollo de protocolos en colaboración con los servicios clínicos peticionarios que incluyen marcadores farmacogenéticos relevantes para medicamentos utilizados para enfermedades específicas (p.e. TPMT-Azatioprina-Enfermedad inflamatoria; CYP2C19-Voriconazol-Paciente inmunodeprimido, CYP3A5, CYP3A4, ABCB1, POR-Ciclosporina-Paciente trasplantado,...)

Un punto fundamental en cualquier estrategia de implementación de farmacogenética es el disponer de una técnica de genotipado que sea sencilla, eficiente y asumible por el SNS. En nuestro caso diseñamos un microarray personalizado basado en la tecnología OpenArray (Thermo Fisher Scientific®) al que denominamos PharmArray®. Por otro lado, los estudios de antígeno leucocitario humano (HLA)-B se realizan mediante secuenciación Sanger y ensayos INNO-LIP HLA-B (Fujirebio, Malvern, PA®) para una discriminación precisa del alelo.

## FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD

La Unidad evalúa las consultas internas y externas para las que podría ser adecuada la realización de un estudio farmacogenético: i) predicción de la respuesta al fármaco; ii) optimización de la dosis; y la identificación del fracaso de la terapia, reacciones adversas o interacciones relacionadas con la variación genética. Para manejar las solicitudes recibidas, clasificamos las pruebas de farmacogenética en tres grupos (1) Marcadores genéticos de interpretación directa (p.e. HLA-B\*57:01 para prevenir la hipersensibilidad por abacavir), (2) Medicamentos con un protocolo bien definido y consensuado con el servicio peticionario (p.e., CYP2C19-Voriconazol-Paciente que va a ser sometido a trasplantes de células hematopoyéticas) y (3) Medicamentos sin un protocolo bien definido en el hospital (p.e. CYP2D6-psicofármacos). Esta clasificación es dinámica, y un medicamento en particular puede cambiar de un grupo a otro tras haberlo consensuado con el servicio peticionario.

Una vez realizado el estudio genético, la información clínica y la molecular se integran individualmente para cada paciente para desarrollar una verdadera recomendación clínica personalizada basada no solo en la información genética, sino también teniendo en cuenta el historial médico, otros factores clínicos, tratamientos concomitantes y las preferencias del paciente.

## ACTIVIDAD DE LA UNIDAD (2014-2018)

En el periodo comprendido entre 2014 y 2018 la Unidad ha recibido más de 3.500 solicitudes; 973 fueron para pruebas incluidas en protocolos consensuados con los servicios clínicos, y aproximadamente 2.500 fueron marcadores genéticos indicados para la selección del tratamiento (p.e. HLA-B\*57:01).

**Keywords:** trasplante de órgano, trasplante hematopoyético, farmacogenética, traslación clínica.

**Published** October 2, 2019.

Copyright: © 2019 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Cite as:** Borobia A.M., Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica: Hospital Universitario La Paz (MADRID). *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0007 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00007.

**Funding:** The authors declare no funding.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.



# Mesa redonda 3

# Abstracts ponencia

# El papel de los consorcios en el futuro de la farmacogenética: Proyecto Pharmvar.

**Ponente:** José A. García-Agúndez.

Instituto Universitario de Biomarcadores de Patologías Moleculares, Universidad de Extremadura. Avda de la Universidad s/n 10071, Cáceres.

---

El uso, cada vez más frecuente, de técnicas de secuenciación masiva en los test farmacogenéticos y la reciente introducción de nuevas técnicas como la secuenciación basada en nanoporos, o los genome-wide copy number microarrays, han supuesto un salto cualitativo y cuantitativo en la información de la variabilidad en genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos y, de forma muy especial, en los citocromos P450. Las definiciones de alelos que se han utilizado hasta la fecha han quedado obsoletas ya que se basaban en análisis aislados de unos pocos SNPs o en análisis estructurales basados en técnicas de escasa resolución comparadas con las disponibles actualmente.

El consorcio PharmVar (Pharmacogene Variation), constituye un repositorio central para variaciones en farmacogenes, incluyendo estructuras de los haplotipos y variaciones alélicas, con el objetivo de facilitar la interpretación de los resultados de los test farmacogenéticos, contribuyendo así a optimizar la medicina de precisión. Este consorcio no solamente representa la evolución natural de la página de la base de datos de nomenclatura de citocromos P450 humanos, sino que aporta numerosas herramientas adicionales para el análisis de estas variantes alélicas a la vez que cataloga y refina la información de las variaciones en los genes relevantes en el metabolismo de fármacos y aporta un sistema unificado de nomenclatura, manteniendo además una estrecha interacción con otros consorcios como PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledge Base) y CIPC (Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium).

PharmVar está integrado por más de 100 expertos internacionales y aporta una base de datos abierta y actualizable para toda la comunidad. Además, publica periódicamente actualizaciones de las variaciones de los farmacogenes más importantes. La información acerca de los nuevos alelos que se reciben se analiza por un panel de expertos (actualmente hay paneles para CYP2D6, CYP2C, NUDT15, DPYD y CYP2B6) que se reúnen mensualmente y siguen unos criterios de asignación claros y transparentes.

Como ejemplo de la actividad de PharmVar, hasta la fecha para el gen CYP2D6 se han definido 23 nuevos alelos (\*115 a \*137), más de 70 nuevos subalelos, y se han eliminado 8 alelos en comparación con la clasificación anterior.

Consortios globales como PharmVar, CPIC o PharmGKB consiguen aunar esfuerzos, unificar criterios y centralizar ingentes cantidades de información farmacogenética procedente de todo el mundo, lo que aporta grandes ventajas frente a iniciativas nacionales o consorcios de unos pocos países.

---

**Keywords:** Farmacogenética, Farmacogenómica, Guías de práctica clínica.

**Published** October 2, 2019.

Copyright: © 2019 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Cite as:** García-Agúndez, J.A., El papel de los consorcios en el futuro de la farmacogenética: Proyecto Pharmvar. IBJ Clin Pharmacol 2019 (S2):e0008 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00008.

**Funding:** PI15/00303, PI18/00540 y RETICS RD16/0006/0004 del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, España, y IB16170, GR18145 de Junta de Extremadura, España. Financiado parcialmente con fondos FEDER.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.



# Biomarcadores farmacogenéticos aplicados a la farmacovigilancia: necesidad de colaboración intercentros.

**Ponente:** Elena Ramírez García.

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz -Cantoblanco -Carlos III, IdiPAZ, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

**Introducción:** La OMS lanzó en 2017 el tercer reto de seguridad del paciente para reducir a la mitad el daño que producen los medicamentos en cinco años. Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) son una preocupación importante en el desarrollo de fármacos y en la práctica clínica diaria, representando una de las causas más comunes de muerte en las sociedades occidentales. Las RAM pueden aparecer como resultado de una prescripción inadecuada, hipersensibilidad al fármaco, anomalías relacionadas con la edad y el sexo en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de drogas (ADME), e interacciones farmacológicas. Esto es particularmente importante en pacientes con enfermedades crónicas que requieren tratamientos a largo plazo y en los ancianos que, en más del 50% de los casos, están polimedicados. Además, más del 30% de pacientes hospitalizados y el 67% de los pacientes de cuidados intensivos experimentan interacciones farmacológicas de ellas el 10-25% producen RAMs.

**Opinión: (i) la prevención de RAMs:** la FG representa más del 80% de variabilidad en la eficacia y seguridad del fármaco. Más de 400 genes son relevantes en eficacia y seguridad del fármaco, y más de 240 farmagenes están asociados a RAMs. La colaboración intercentros permite realizar estudios de caso-control de asociación. P.ej. en el consorcio PElEnRed hemos identificado asociaciones significativas entre Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) / necrosis epidérmica tóxica (NET) por antiepilépticos aromáticos (AEA) que son diferentes de los encontrados para el DRESS (Drug reaction with eosinophilia systemic symptoms) en población española caucásica: en el SJS/NET = la combinación de HLA-A\*02:01 y Cw\*15:02 por fenitoína (PHT), HLA-B\*38:01 por lamotrigina (LTG) y PHT, HLA-B\*11:01 por carbamazepina (CBZ); en el DRESS = HLA-A\*24:02 DRESS por LTG y PHT. Además, hemos confirmamos un fuerte asociación entre el HLA\*31:01 y el DRESS por CBZ en europeos. (ii) Diagnóstico del medicamento causal en RAMs: la FG podría mejorar la especificidad de los algoritmos de causalidad (alta sensibilidad y baja especificidad). Presentamos el caso de un paciente de 61 años con DILI (aspartato aminotransferasa = 2735 U/L, (límite superior de la normalidad (LSN): 37), alanina aminotransferasa = 492 U/L (LSN: 61), bilirrubina total (TBili) = 1.7 mg/dL, INR = 2, actividad de protrombina = 35%) al noveno día de tratamiento con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, se interconsulta al servicio de Farmacología Clínica para estudio de causalidad: algoritmo RUCAM puntúa 10 puntos "altamente probables" a los cuatro antibióticos, se recomienda la suspensión hasta conclusión de estudios in vitro. El test de transformación linfocitaria fue negativo, finalmente el PhGx test reveló dos alelos N-Acetiltransferasa -2 lentos (\*5/\*6) implica una disminución de la actividad de la enzima y acumulación de isoniazida. Se puede reanudar el tratamiento con rifampicina, pirazinamida y etambutol y moxifloxacino con buena evolución.

**Keywords:** farmacovigilancia, reacción adversa a medicamento, interacción farmacológica, farmacogenética, test farmacogenómico.  
**Published** October 2, 2019.

Copyright: © 2019 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Cite as:** Ramírez García, E., Biomarcadores farmacogenéticos aplicados a la farmacovigilancia: necesidad de colaboración intercentros. IBJ Clin Pharmacol 2019 (S2):e0009 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00009.

**Funding:** The authors declare no funding.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.



# Farmacogenética en la individualización terapéutica.

**Ponente:** Consuelo Rodríguez Jiménez.

**Servicio de Farmacología Clínica. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Departamento de Medicina Física y Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad La Laguna, Tenerife, España.**

---

Desde que en 1959 Frederick Vogel usara por primera vez el término farmacogenética, se ha producido un gran desarrollo de las técnicas genéticas que ha conllevado al descubrimiento del genoma humano en el año 2001. Esto ha permitido la identificación y caracterización de genes relevantes y su asociación con la toxicidad y el efecto terapéutico de los fármacos. Estas variaciones genéticas están presentes en transportadores, receptores, enzimas metabolizadoras, y moléculas diana de los fármacos, y están implicadas en la variabilidad interindividual de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos.

Esto ha supuesto un cambio en la medicina clásica, hemos pasado de un enfoque “dosis estandarizada para todos”, a una medicina más predictiva, a la individualización del tratamiento, prescribir “el fármaco adecuado en la dosis adecuada al paciente adecuado”.

En la actualidad existen biomarcadores farmacogenéticos que nos pueden ayudar en la individualización terapéutica. Para ello, contamos con la información publicada en los consorcios “The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)”, y “The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)”.

Se han publicado 47 guías, entre las elaboradas, se refieren, entre otras, a las siguientes parejas gen/fármaco: CYP3A5/Tacrolimus, TPMT/tiopurinas, CYP2C19/clopidogrel, CYP2C9+VKORC1/warfarina, CYP2D6/codeína, CYP2C19/voriconazol, HLA-B\*5701/abacavir, SLCO1B1/simvastatina, HLA-B\*5801/alopurinol, y CYP2D6-CYP2C19/antidepresivos tricíclicos.

Se está tratando de implementar la farmacogenética en la práctica clínica mediante varios modelos. En el modelo “caso a caso”, la prueba genética se solicita de forma individualizada, basando la decisión de usar el fármaco en una o varias variaciones genéticas específicas; y el modelo de “genotipado anticipado”, que obtiene la información genética al inicio, en población de riesgo, y por lo tanto estaría disponible en el momento de la prescripción.

Sin embargo, a pesar del gran avance en el conocimiento de la farmacogenética en los últimos años, su aplicación clínica en la toma de decisiones progresa más lentamente y muchos de estos biomarcadores todavía no se están utilizando en la práctica clínica diaria en todos los centros en nuestro país. Las barreras que limitan su aplicación son, entre otras, falta de promoción de la farmacogenética en el Sistema Nacional de Salud, descentralización del mismo, conciencia insuficiente entre los clínicos, falta de recursos económicos e implicaciones éticas, sociales y legales.

En conclusión, la prescripción utilizando la farmacogenética es necesaria en aquellos pacientes que puedan presentar efectos adversos graves o en los que exista un alto riesgo de falta de eficacia, pudiendo mejorar el resultado clínico, reducir los ingresos por efectos adversos graves y los costes asociados.

---

**Keywords:** Farmacogenética, biomarcadores, individualización terapéutica, modelos de genotipado.

**Published** October 2, 2019.

Copyright: © 2019 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Cite as:** Rodríguez Jiménez, C., Farmacogenética en la individualización terapéutica. IBJ Clin Pharmacol 2019 (S2):e0010 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00010.

**Funding:** The authors declare no funding.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.

**Notas:**

**Notas:**

