



Fundación JL Castaño  
SEQC

SEQC<sup>ML</sup>

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2020-2021

## CURSO DE EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed. Cont. Lab. Clin 50: 59 - 72

---

### AVANCES EN FARMACOGENÉTICA: MEDICINA PERSONALIZADA

#### **Natalia Suárez Fuentetaja**

*Laboratorio de Análisis Clínicos de Hospital Virxe da Xunqueira/Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña*

#### **Lucía Núñez Fernández**

*Profesora asociada de Farmacología. Departamento Ciencias de la Salud. Facultad de Enfermería y Podología. Universidad de A Coruña*

### INTRODUCCIÓN

La farmacogenética surge a mediados de los años 50 cuando el profesor Arno Motulsky publicó la relación observada entre las reacciones adversas a fármacos y las variaciones en la actividad de las enzimas determinadas genéticamente. Actualmente, y gracias al conocimiento adquirido en los diferentes proyectos de secuenciación masiva (Proyecto Genoma Humano (2003), proyecto HapMap (2002-2009) y Proyecto ENCODE (*ENCyclopedia Of DNA Elements*), entre otros), la farmacogenética se define, según la *European Medicines Agency* (EMA), como la ciencia que estudia la influencia que tienen las variaciones en la secuencia del ADN en relación con la respuesta a los fármacos.

Hoy en día sabemos que el genoma humano consta de 3.000 millones de pares de bases (purinas y pirimidinas) empaquetadas en 23 pares de cromosomas dentro del núcleo celular, y entre 20.000-30.000 genes de los que solamente 1,5-2 % codifican para proteínas. Pero también sabemos que el ADN presenta una gran variabilidad interindividual, esencial para la respuesta a fármacos. Las principales fuentes de variabilidad del ADN son los polimorfismos, variantes presentes en la población con una frecuencia >1 %, y las mutaciones, variantes con frecuencia en la población <1 %. Los polimorfismos pueden ser por sustitución de una única base (*Single nucleotide polymorphism* (SNP)), por inserción/delección de una base, de un conjunto de bases o por inserción/delección de secuencias repetidas a lo largo de todo el ADN. De estas fuentes de variación, los SNPs representan el 90 % de la

---

variabilidad en el genoma humano, y se ha descrito que, al menos, por cada 1.000 pares de bases hay 1 SNP. De hecho, en la base de datos dbSNP se han descrito más de 11.500.000 de SNPs. En muchos casos, estas variantes genéticas carecen de importancia pues la proteína resultante es funcional, como en el caso de las variantes sinónimas. Sin embargo, la presencia de SNPs puede codificar proteínas con función anormal o incluso podría producir la falta de expresión de la proteína. Cuando el impacto de estos polimorfismos se traduce en proteínas que intervienen en la acción del fármaco (farmacodinámica) o en los procesos relacionados con el curso temporal del fármaco en el organismo (farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y eliminación) puede condicionar la respuesta farmacológica. De este modo, los biomarcadores farmacogenéticos se centran principalmente en el estudio de los polimorfismos y de su impacto sobre el tratamiento farmacológico.

## BIOMARCADORES FARMACOGENÉTICOS

Los biomarcadores farmacogenéticos pueden clasificarse en dos grupos en base a su objetivo final:

- a) **Biomarcadores de selección de fármaco:** aportan información para seleccionar aquellos pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de terapias dirigidas concretas. El principal campo de aplicación, hoy en día, es en el área de la oncología. (Tabla 1)

Cáncer	Biomarcador	Fármaco
Mama	<i>ESR, PGR</i>	Tamoxifeno, Fulvestrant Letrozol, Exemestano
	<i>ERBB2 (HER2)</i>	Trastuzumab, Lapatinib
Pulmón	<i>EGFR</i>	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib
	<i>ALK</i>	Crizotinib
Colon	<i>RAS</i>	Cetuximab, Panitumumab
Melanoma	<i>BRAF</i>	Vemurafenib
Gastrointestinal	<i>KIT</i>	Imatinib
Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	<i>BCR-ABL1</i> (cromosoma Philadelphia)	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib

**Tabla 1.** Biomarcadores recomendados por la *Food & Drug Administration* (FDA) relacionados con las indicaciones de uso de cada fármaco.

<https://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>

- b) **Biomarcadores de ajuste de dosis:** incluyen variantes en genes relacionados con la farmacodinámica y la farmacocinética. La gran mayoría de biomarcadores de ajuste

de dosis están relacionados con el metabolismo de los fármacos y según la modificación en la función metabolizadora, los pacientes se clasifican en cuatro subcategorías:

- **Metabolizador estándar:** tiene la secuencia de ADN de referencia en los dos alelos que codifican para la proteína activa. Por tanto, este paciente debería ser tratado con la dosis estándar del fármaco. Esta situación es la más habitual.
- **Metabolizador intermedio:** solo tiene uno de los alelos con la secuencia de referencia y el otro alelo es no funcional. Este paciente tendrá una proteína con una actividad metabolizadora intermedia.
- **Metabolizador lento:** tiene variantes en ambos alelos con la consecuente disminución o incluso pérdida de actividad de la proteína. Si a este paciente se le administrase la dosis estándar se alcanzarán concentraciones plasmáticas más elevadas de las indicadas y podrían aparecer efectos adversos y efectos tóxicos debido a la sobredosificación.
- **Metabolizador ultrarápido:** Estos pacientes tienen más copias del gen, por lo que metabolizarán más rápidamente el fármaco y por lo tanto pueden estar infratratados, lo que repercutirá en un posible avance de la enfermedad.

Por lo tanto, debido a la diferente respuesta de los pacientes a los tratamientos farmacológicos debido a sus características genéticas, se ha propuesto el término de “prescripción personalizada”, basándose en las características individuales, la evidencia científica y la información farmacogenómica de las guías publicadas.

## **BIOMARCADORES FARMACOGENÉTICOS DE AJUSTE DE DOSIS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

La necesidad de realizar estudios farmacogenéticos es una realidad en la práctica clínica diaria de la mayoría de las áreas clínicas. De hecho, actualmente, la FDA y la EMA exigen/recomiendan el estudio de los principales genes en los que hay suficiente evidencia científica para poder determinar un ajuste de dosis o, en caso de ser necesario, un tratamiento alternativo. En los siguientes apartados se recogen los principales biomarcadores farmacogenéticos empleados en diversas áreas clínicas para inicio de tratamiento y ajuste de dosis:

### **1.- Oncología**

- **Fluorouracilo/ Capecitabina:** El 5-fluorouracilo (5-FU) es una pirimidina fluorada que pertenece a la clase de antimetabolitos antineoplásicos que inhibe la timidilato sintetasa, interfiriendo en la síntesis de ADN y ARN. Se emplea en diversos tipos de tumores sólidos. La capecitabina es un profármaco que se puede administrar por vía oral y tras una serie de pasos, se transforma en 5-FU, el cual se cataboliza en el hígado y otros tejidos por la acción de la dihidropirimidindeshidrogenasa (*DPYD*). Los efectos tóxicos de este fármaco

incluyen: estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad. La FDA recomienda reducir en un 25-50 % la dosis de 5-FU en pacientes con variantes con función disminuida de la enzima DPYD (polimorfismos tales como c.2846A>T; c.557A>G; HapB3) o buscar tratamiento alternativo en el caso de pacientes con variantes no funcionales de DPYD (*DPYD*\*2A; \*3; \*7; \*8; \*10; \*12 y \*13).

- **Irinotecan:** Es un profármaco anticanceroso, empleado fundamentalmente en el cáncer de colon, que inhibe específicamente la topoisomerasa I, alterando la replicación de ADN. Este profármaco es metabolizado por la carboxilesterasa a SN-38, que es el metabolito activo y con actividad citotóxica. El SN-38 es eliminado tras conjugación hepática con ácido glucurónico por la UDP-glucuroniltransferasa (*UGT1A1*). Entre los efectos tóxicos del SN-38 se incluyen: mielotoxicidad, neutropenia y diarrea. En la secuencia de referencia de la caja TATA de la región promotora del gen *UGT1A1* hay 6 repeticiones del dinucleótido TA: A(TA)<sub>6</sub>TAA (*UGT1A1*\*1). Una inserción simple del dinucleótido TA en el promotor produce la variante más común del gen: A(TA)<sub>7</sub>TAA (*UGT1A1*\*28) que produce una disminución de la actividad de la enzima. Además, en determinadas etnias son más frecuentes otras variantes que también alteran la actividad de la enzima: i) en la etnia africana el alelo (TA)<sub>5</sub> (*UGT1A1*\*36) aumenta la actividad de UGT1A y el (TA)<sub>8</sub> (*UGT1A1*\*37) la disminuye; ii) en la etnia asiática: el alelo *UGT1A1*\*6, que produce un cambio de aminoácido, se encuentra en pacientes con disminución de la actividad en individuos homocigotos. La FDA recomienda disminuir la dosis de inicio en pacientes con menor actividad de UGT1A1.
- **Tamoxifeno:** Fármaco anti-estrógeno empleado en cáncer de mama, administrado en pacientes con receptores hormonales positivos. El tamoxifeno se metaboliza principalmente a través de la vía CYP3A4 a N-desmetil-tamoxifeno, que es de nuevo metabolizado por el CYP2D6 a otro metabolito más activo, el endoxifeno. En pacientes que carecen del enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son aproximadamente un 75 % menores que en pacientes con niveles normales de actividad de CYP2D6. Pacientes con 2 alelos no funcionales (*CYP2D6*\*3, \*4, \*5 y \*6) o con un alelo \*10 o \*41 y otro no funcional, tendrán menores concentraciones de endoxifeno en sangre, con un mayor riesgo de recurrencia y menor tasa de supervivencia libre de enfermedad. En estos casos se recomienda iniciar tratamiento con inhibidores de la aromatasa o aumentar las dosis de tamoxifeno, en caso de contraindicaciones para los inhibidores de la aromatasa.
- **Lapatinib:** Inhibidor reversible del dominio intracelular tirosinkinasa de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) y de HER2. Induce la detención del crecimiento y la apoptosis de las líneas celulares dependientes de EGFR y HER2. La amplificación del gen que codifica para HER2 (ErbB2) y la correspondiente sobreexpresión del receptor HER2, ocurre en aproximadamente el 20-25 % de los tumores de mama y está asociado con un peor pronóstico. Se ha descrito que los haplotipos *HLA DQA1*\*02:02 y *DRB1*\*07:01 son

más frecuentes en pacientes que desarrollan hepatotoxicidad tras tratamiento con lapatinib, por lo que se requiere su estudio antes de administrar el fármaco.

## 2.- Enfermedades autoinmunes

- **Azatioprina y Mercaptopurina:** Estos fármacos son antimetabolitos análogos de las purinas, las cuales son precursores fundamentales en la síntesis de ADN y ARN y actúan, por tanto, como citostáticos en cáncer y como agentes inmunosupresores en algunas enfermedades autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico) y en los pacientes trasplantados. Las enzimas tiopurina metil transferasa (TPMT) y nudix hidrolasa 15 (NUD15) intervienen en el metabolismo de la azatioprina y de la 6-mercaptopurina, dando lugar a metabolitos inactivos. Una metabolización deficiente, por ejemplo por la presencia de polimorfismos en ambos genes, se asocia con mielotoxicidad y leucopenia inducida por tiopurinas. Variantes de la *TPMT* con 1 alelo no funcional (\*2, \*3A, \*3B, \*3C y \*4) tendrán una actividad intermedia y la presencia de 2 alelos no funcionales produce una actividad deficiente. En el caso de *NUD15* las variantes con 1 alelo no funcional (\*2 y \*3) tendrán una actividad intermedia y con 2 alelos no funcionales la actividad será deficiente. La FDA recomienda el análisis de variaciones en el gen de *TPMT* y en el gen *NUD15* previo tratamiento, haciendo respectivas recomendaciones de ajustes de dosis (1 alelo no funcional) o tratamiento alternativo (dos alelos no funcionales).

## 3.- Cardiología

- **Simvastatina:** Fármaco empleado en pacientes con hipercolesterolemia, importante factor de riesgo cardiovascular. La simvastatina inhibe la enzima Hidroximetilglutaril-CoA reductasa, paso clave en la síntesis de colesterol. En el metabolismo de la simvastatina intervienen varias isoenzimas del citocromo P450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9...), pero cabe resaltar el papel de dos moléculas transportadoras clave, codificadas por *SLCO1B1* y *ABCB*. Este fármaco se asocia a una importante toxicidad muscular (mialgia, miopatía y rabdomiolisis). La FDA recomienda reducción de la dosis en pacientes con el alelo C en *SLCO1B1*, debido al riesgo elevado de miotoxicidad. En esos pacientes, si la eficacia terapéutica con la dosis reducida no es suficiente debe valorarse un tratamiento alternativo.
- **Clopidogrel:** Profármaco antiagregante plaquetario, que inhibe la unión del ADP a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y la activación subsiguiente del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP. Es el tratamiento de elección en el síndrome coronario agudo, en pacientes que han presentado recientemente un infarto agudo de miocardio, pacientes con infarto cerebral o que padecen de enfermedad arterial periférica establecida. Se ha documentado una importante variabilidad en respuesta a clopidogrel, lo que conlleva un incremento del riesgo de hemorragias y eventos trombóticos. La evidencia actual apunta al CYP2C19 como la enzima más involucrada en los pasos de bioactivación del profármaco.

El alelo *CYP2C19\*1* es el alelo de referencia, mientras que los alelos *CYP2C19\*2* al *\*8* tienen pérdida de función (mayor riesgo de trombosis) y el *CYP2C19\*17* ganancia de función, aumentando la capacidad antiagregante y el riesgo de hemorragias. De entre todos los polimorfismos con implicación clínica conocidos, la FDA recomienda solamente el estudio de la variante *CYP2C19\*2*, debido a su elevada frecuencia en nuestra población.

- **Warfarina y Acenocumarol:** Anticoagulantes orales empleados principalmente en la prevención de episodios tromboembólicos. Actúan disminuyendo la activación de los factores de coagulación vitamina K-dependientes al inhibir su enzima epóxido reductasa. Determinados polimorfismos en el gen *CYP2C9* (interviene en su metabolismo hepático) y en el gen *VKORC1* (que codifica la epóxido reductasa de la vitamina K, diana farmacológica de estos fármacos), se han asociado a un mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico. Mientras que el alelo de referencia (*CYP2C9\*1*) tienen un metabolismo normal, los dos alelos más frecuentes, el *\*2* y el *\*3*, tienen un metabolismo deficiente de la warfarina, con un mayor riesgo de hemorragia que requiere una dosis inicial menor de fármaco. Del mismo modo, pacientes con el polimorfismo *-1639G>A* en *VKORC1* requieren disminuir la dosis inicial de warfarina o recibir la mitad de la dosis inicial de acenocumarol y someterse a controles más frecuentes de su nivel de anticoagulación mediante INR.

#### 4.- Psiquiatría

- **Clozapina:** Antipsicótico atípico empleado en el tratamiento de la esquizofrenia. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos alfa, histaminérgicos H1 y colinérgicos muscarínicos. Este fármaco se metaboliza principalmente por el citocromo *CYP1A2*, aunque otras enzimas clave en su metabolismo son *CYP3A4* y *CYP2D6*. Altas dosis de clozapina pueden causar neutropenia grave (<500 neutrofilos/ $\mu$ L), convulsiones, miocarditis, hipertensión ortostática, bradicardia y síncope. El alelo *\*1C* del gen *CYP1A2* se asocia a un descenso en la actividad de la enzima con la consecuente elevación en plasma de la concentración de clozapina y una mayor toxicidad; mientras que el alelo *\*1F* se asocia a una mayor actividad enzimática (metabolizadores ultrarápidos) y por tanto responderían mal al tratamiento. *CYP4A4* muestra poca variabilidad genética, con 3 alelos que tienen descenso de actividad enzimática *CYP3A4\*6*, *\*20* y *\*26*. Sin embargo, la FDA solo recomienda reducir la dosis en pacientes que tengan 2 alelos no funcionales del gen *CYP2D6*: *\*3-\*8*, *\*11-\*16*, *\*19-\*21*, *\*38*, *\*40* y *\*42*.
- **Carbamacepina:** Fármaco empleado en el tratamiento de la epilepsia, manía o enfermedad bipolar y en el dolor neuropático. Estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas reduciendo la propagación sináptica de los impulsos nerviosos, al actuar sobre los canales de sodio dependientes de voltaje. Se recomienda un tratamiento alternativo en pacientes que lleven al menos una copia

de haplotipo *HLA-B\*15:02* o *HLA-A\*31:01* debido a la asociación de estos alelos con un mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. Además, el haplotipo *HLA-A\*31:01* se asocia con un mayor riesgo de exantema maculopapular.

- **Amitriptilina/nortriptilina:** Antidepresivo tricíclico, que actúa mediante la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina y noradrenalina. La amitriptilina se metaboliza por el citocromo CYP2C19 a nortriptilina, metabolito también con actividad farmacológica. Posteriormente, la nortriptilina es metabolizada por el CYP2D6 a metabolitos hidroxilados causantes de cardiotoxicidad. Se recomienda un tratamiento alternativo en pacientes con los siguientes polimorfismos: i) en el gen *CYP2C19*: metabolizadores ultrarrápidos *\*17/\*17*, metabolizadores rápidos *\*1/\*17* y los metabolizadores lentos: *\*2/\*2*, *\*2/\*3* y *\*3/\*3*; ii) en el gen *CYP2D6*: metabolizadores ultrarrápidos (aquellos que llevan más de dos copias del alelo funcional) y lentos (portador de 2 alelos no funcionales *\*3-\*6*).

## 5.- Enfermedades infecciosas

- **Abacavir:** Profármaco antirretroviral del grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos, que presentan similitud estructural con los 2'-desoxinucleósidos naturales. Se activan intracelularmente por medio de enzimas que los fosforilan convirtiéndolos en nucleótidos trifosfato. Su metabolismo es principalmente hepático, por glucuronación y carboxilación, eliminando los metabolitos inactivos por vía renal. Su reacción adversa más característica es la reacción de hipersensibilidad, que se ha visto que tiene una mayor incidencia en pacientes portadores del haplotipo *HLAB\*5701*. Por ello, se debe de estudiar la presencia del alelo *HLAB\*5701* en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento.
- **Efavirenz:** Profármaco antirretroviral del grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a los nucleósidos en el tratamiento de VIH tipo-1. De manera similar al Abacavir, depende para su actividad de la activación intracelular. Su metabolismo es principalmente hepático, por el citocromo CYP2B6 y posterior glucuronación, eliminando los metabolitos inactivos por vía renal. Se recomienda reducción de dosis en metabolizadores intermedios (*\*1/\*6*, *\*1/\*18*, *\*4/\*6*, *\*4/\*18*, *\*6/\*22*, *\*18/\*22*) y lentos (*\*6/\*6*, *\*18/\*18*, *\*6/\*18*) de *CYP2B6*.

## BASES DE DATOS Y GUÍAS CLÍNICAS

Existen diversas bases de datos en red que nos permiten consultar los genes y las variaciones genéticas que afectan a la diferencia de respuesta a un tratamiento, a la vez que nos indican la necesidad de realizar un test farmacogenético previa prescripción del fármaco de elección. Entre las bases de datos más reconocidas están: i) PharmaADME <http://www.pharmaadme.org>; ii) Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) <https://www.pharmgkb>.

org; iii) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium(CPIC®) <https://cpicpgx.org/>;  
iv) Drug Bank <https://www.drugbank.ca>.

Además de los recursos web descritos, cabe mencionar las páginas web de las agencias reguladoras de medicamentos: i) U.S. Food & Drug Administration (FDA) <https://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> y ii) European Medicines Agency (EMA) <https://www.ema.europa.eu/en>.

## MUESTRAS Y ANÁLISIS EN FARMACOGENÉTICA

### Muestras a partir de las cuales se pueden realizar estudios de farmacogenética:

Para realizar estudios de farmacogenética se pueden utilizar cualquier muestra biológica a partir de la cual se pueda extraer ADN. Sin embargo, hay dos tipos de muestra que por su uso habitual o por su fácil extracción son las más utilizadas:

- a) **Sangre periférica:** el ADN se extraerá de las células nucleadas de la sangre y el ADN genómico extraído es abundante y de alta calidad. Idealmente, la extracción de ADN se realizará de sangre total fresca sin haber separado sus componentes y sin coagular. El anticoagulante de elección es el ácido etilendiaminotetracético (EDTA). Otra alternativa sería la sangre seca que contiene un ADN muy estable en el tiempo y es de fácil manejo, ya que se conserva a temperatura ambiente.
- b) **Células epiteliales bucales:** estas células se pueden obtener por el raspado del interior de la boca o el centrifugado de un enjuague bucal. La gran ventaja de obtener el ADN de las células epiteliales bucales es la no invasividad de la toma de muestras.

Por otra parte, en aquellos casos en los que se estén buscando mutaciones somáticas, es esencial que la muestra de partida sea el tejido neoplásico. En estos casos hay que tener en cuenta si el tejido es fresco o está embebido en parafina para su correcto procesamiento.

Una vez extraído el ADN, éste se debe almacenar congelado a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , aunque sería suficiente su almacenaje a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Para su descongelación se aconseja hacerlo inicialmente de  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  y luego a temperatura ambiente.

### Técnicas para el genotipado

Las técnicas analíticas que se utilizan en farmacogenética son muy diversas. En investigación se realizan estudios que incluyen muchas variables (muchos SNPs o el análisis de muchos genes simultáneamente) para buscar la asociación con la respuesta a un fármaco. Así, técnicas como el GWAS o la secuenciación masiva (NGS) son fundamentales a la hora de buscar posibles SNPs o genes candidatos.



A nivel asistencial hoy en día las técnicas más utilizadas son:

- a) **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** las ventajas de la PCR son la rapidez, especificidad, sensibilidad, bajo coste y simplicidad. Hay diferentes tipos de PCR: PCR convencional, PCR a tiempo real y qPCR. Por su mayor sensibilidad, rapidez y menor probabilidad de contaminación, la PCR a tiempo real suele ser de elección. En especial el genotipado de SNPs por sondas Taqman es muy utilizado.
- b) **Microarrays o biochips:** el número de SNPs que se pueden analizar de forma simultánea aumenta a cientos de miles de diferentes secuencias impresas en el microarray. Además es un sistema rápido y que permite la automatización.
- c) **Secuenciación masiva (*next generation sequencing*):** en la última década se ha ido implantando la secuenciación a gran escala de un gran número de genes y en farmacogenética se dispone de paneles de interés, es decir, análisis de todos los genes que pueden tener una repercusión en la respuesta de fármacos. Hay muchos sistemas de secuenciación diferentes entre los que cabe destacar Illumina, 454, SOLID e Ion Torrent, y los de tercera generación: PacBio y Nanopore. En un futuro próximo es posible que esta tecnología llegue a la práctica clínica rutinaria. Ello permitirá obtener una gran cantidad de datos genéticos del paciente y será fundamental la interpretación personalizada de los mismos en función de las patologías y tratamientos del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

**Akhtar T, Bandyopadhyay D, Ghosh RK, Aronow WS, Lavie CJ, Yadav N.** Advances in the Pharmacogenomics of Antiplatelet Therapy. *Am J Ther* In press-2019. doi: 10.1097/MJT.0000000000001013.

**Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, Klein TE, McLeod HL, Caudle KE, Diasio RB, Schwab M.** Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:210-216. doi: 10.1002/cpt.911.

**Brown L, Eum S, Haga SB, Strawn JR, Zierhut H.** Clinical Utilization of Pharmacogenetics in Psychiatry - Perspectives of Pharmacists, Genetic Counselors, Implementation Science, Clinicians, and Industry. *Pharmacopsychiatry* In press-2019. doi: 10.1055/a-0975-9595.

**Dávila-Fajardo CL, Díaz-Villamarín X, Antúnez-Rodríguez A, Fernández-Gómez AE, García-Navas P, Martínez-González LJ, Dávila-Fajardo JA, Barrera JC.** Pharmacogenetics in the Treatment of Cardiovascular Diseases and Its Current Progress Regarding Implementation in the Clinical Routine. *Genes (Basel)* 2019;1: E261. doi: 10.3390/genes10040261.

**Dean L.** Clozapine Therapy and CYP2D6, CYP1A2, and CYP3A4 Genotypes. *Medical Genetics Summaries*. Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, et al., editors. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

**EMA:** Committee for Human Medicinal Products (CHMP): European Medicines Agency. Reflection Paper on PGx samples, testing and data handling. Doc. Ref. EMA/CHMP/PGxWP/201914/2006. 2007 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-pharmacogenomic-samples-testing-data-handling\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-pharmacogenomic-samples-testing-data-handling_en.pdf) (enero 2020).

**Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M.** Requirements for comprehensive pharmacogenetic genotyping platforms. *Pharmacogenomics* 2016;17:917-924. doi: 10.2217/pgs-2016-0023.

**Müller DJ1,2,3, Rizhanovsky Z1.** From the Origins of Pharmacogenetics to First Applications in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry* In press-2019. doi: 10.1055/a-0979-2322.

**Rissmann R1, Dubois EA, Franson KL, Cohen AF.** Concept-based learning of personalized prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:589-596. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04270.x.

**Sousa-Pinto B, Pinto-Ramos J, Correia C, Gonçalves-Costa G, Gomes L, Gil-Mata S, Araújo L, Delgado L.** Pharmacogenetics of abacavir hypersensitivity: a systematic review and meta-analysis of the association with HLA-B\*57:01. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1092-1094. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.019.

**Tavakolpour S, Darvishi M, Ghasemiadl M.** Pharmacogenetics: A strategy for personalized medicine for autoimmune diseases. *Clin Genet*. 2018;93:481-497. doi: 10.1111/cge.13186.

---

## **EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN**

D. Balsells Rosselló, F. Calvo Boyero, A. Dayaldasani Khialani, A. Fabregat Bolufer, N. Giménez Gómez, A. Merino González, N. Rico Santana (*Presidenta*), M. Rodríguez Espinosa, T. Rodríguez Nieto, P. Rodríguez Vázquez, M. Serrando Querol, M.C. Villà Blasco, J. Alexander Wong Arteta.

ISBN 978-84-09-21185-2 Enero 2021 (Recibido para publicación Junio 2020)