

22

2024



MONOGRAFÍAS DE FARMACIA HOSPITALARIA

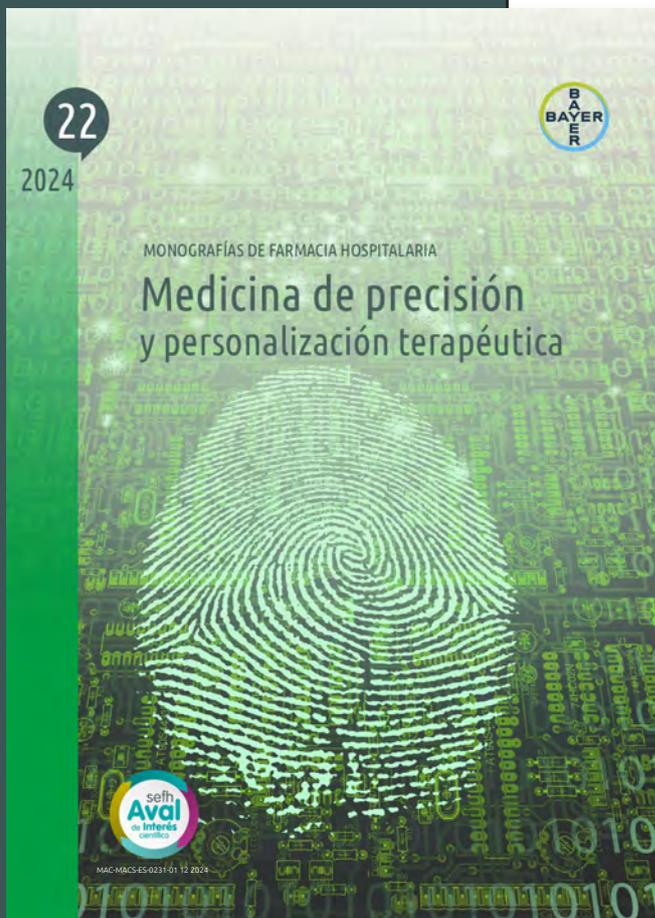
# Medicina de precisión y personalización terapéutica



MAC-MACS-ES-0231-01 12 2024

# Monografías de Farmacia Hospitalaria

Año 2024 Número 22



Edita:  
**BAYER HISPANIA, S.L.**  
Sociedad Unipersonal  
Avenida. Baix Llobregat, 3-5  
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)  
C.I.F. Nº B08193013

ISBN: 978-84-09-68190-7

Cómo citar esta obra  
VV.AA. Monografías de Farmacia Hospitalaria: Medicina de precisión y personalización terapéutica (nº 22). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2024.

Reservados todos los derechos. Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcial, por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, reimpresión, etc.) sin autorización expresa del editor.

**Monografías de Farmacia Hospitalaria** no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores.

# Medicina de precisión y personalización terapéutica

Número coordinado por:

**José Luis Poveda Andrés**

Director Gerente Departamento Salud.  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

## Consejo editorial

**Miguel Ángel Calleja Hernández**

Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Virgen Macarena de Sevilla.

**Eduarne Fernández de Gamarra Martínez**

Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**Alicia Herrero Ambrosio**

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**M<sup>a</sup> Isabel Martín Herranz**

Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

**Javier Merino Alonso**

Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación.  
Dirección General de Programas Asistenciales del SCS.

**José Luis Poveda Andrés**

Director Gerente Departamento Salud. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

# SUMARIO

## Prólogo

Dolors Soy

8

## Estrategia de medicina de precisión y la incorporación del farmacéutico hospitalario

Juan Eduardo Megías Vericat

1. Introducción
2. Concepto de biomarcador
3. Estrategias de medicina de precisión en el Sistema Nacional de Salud
4. Papel de la farmacia hospitalaria en la medicina de precisión
5. Conclusiones
6. Bibliografía



24

## Farmacogenética, introducción y aplicación a la farmacia hospitalaria

Clara Muñoz Castro  
Jaime Cordero Ramos

1. Introducción
2. Objetivos docentes
3. Conceptos básicos
4. Farmacogenética de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción
5. Estado actual de la farmacogenética
6. Fármacos biológicos en psoriasis
7. La farmacogenética y los servicios de farmacia hospitalaria
8. Bibliografía



52

## Comité molecular en el área de oncología, papel del farmacéutico de hospital oncológico

Beatriz Bernárdez Ferrán

1. Introducción
2. Comités moleculares de tumores
3. Papel del farmacéutico oncológico en el comité molecular de tumores, nivel internacional
4. Papel del farmacéutico oncológico en el comité molecular de tumores, nivel nacional
5. Introducción a los análisis moleculares
6. Clasificación de los hallazgos moleculares y bases de datos genómicas
7. Tiempos de respuesta del comité molecular de tumores
8. Recursos formativos para el farmacéutico oncológico
9. Lo que dice la inteligencia artificial sobre el farmacéutico oncológico en el comité molecular de tumores
10. El comité molecular de tumores como estructura funcional de las estrategias de medicina de precisión
11. Conclusiones
12. Bibliografía



82

## La farmacia hospitalaria en la medicina de precisión y personalización terapéutica, experiencias propias

Fernando Gutiérrez Nicolás

1. Introducción
2. Farmacocinética
3. Farmacogenética
4. Conclusión
5. Bibliografía

# Prólogo



**Dra. Dolors Soy**

*Especialista en Farmacia Hospitalaria. Doctora en Farmacia. Consultor Senior. Jefa del Servei de Farmacia. Àrea del Medicament. Hospital Clínic de Barcelona. Profesora agregada. Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica. Facultat de Farmacia. Universitat de Barcelona.*

## Medicina personalizada: ¿pensando en futuro o reto actual?

Hace tiempo que, en mayor o menor grado, desde la Farmacia Hospitalaria se ha apostado por la medicina personalizada. Esto supone pensar no solo en el medicamento, sino principalmente en el paciente. La introducción en los años 80 de la farmacocinética clínica en los servicios de farmacia hospitalaria (SFH), que permite individualizar los regímenes terapéuticos para conseguir máxima eficacia y mínima toxicidad, es un ejemplo de esta apuesta por parte del farmacéutico de hospital. Es cierto que su expansión no se ha producido con igual intensidad en todos los territorios ni hospitales, pero la incorporación de las actividades de monitorización de fármacos en base a criterios farmacocinéticos/ farmacodinámicos (FC/FD) en la cartera de servicios de muchos SFH, ha permitido personalizar los tratamientos y también ha facilitado la incorporación del farmacéutico de hospital en los equipos clínicos, al aportar un conocimiento adicional a la farmacoterapia.

La incorporación de la farmacogenética/farmacogenómica (FG) en nuestros hospitales ha supuesto un paso adelante en la personalización de los tratamientos. El Proyecto

del genoma humano (PGH) y el desarrollo de tecnologías de análisis hicieron posible la “explosión” de esta disciplina a principios de este siglo XXI. La personalización de los tratamientos, con base FG, debe ayudar a prevenir o evitar posibles efectos adversos y respuestas inadecuadas a los tratamientos.

Como farmacéuticos de hospital, la combinación de nuestros conocimientos en farmacocinética, farmacodinamia y farmacogenética (FC/FD/FG) nos presenta un escenario excelente para optimizar y personalizar la farmacoterapia en situaciones concretas y poblaciones de pacientes. Esta monografía nos muestra algunos ejemplos de cómo puede el farmacéutico de hospital participar en la optimización de tratamientos en base a sus conocimientos en FC/FD/FG, ya sea en: (i) la identificación, interpretación y validación de biomarcadores genéticos; (ii) la participación en los comités moleculares de tumores (principalmente oncológicos); (iii) la capacidad en integrar estos conocimientos e incorporarlos con rapidez en la práctica clínica, en determinados fármacos y pacientes, por ejemplo, en el caso de trastuzumab en cáncer gástrico HER2 positivo, etc.

Queda todavía mucho por hacer, principalmente en cuanto a la formación del farma-

céutico de hospital en este campo. La inclusión de pruebas genéticas en la cartera básica del Sistema Nacional de Salud es un gran paso para la uniformidad y accesibilidad a los análisis moleculares. Pero sin una formación sólida en FC/FD/FG, que nos permita entender, participar, opinar, decidir, investigar, es difícil avanzar. Uno de los capítulos de esta monografía presenta algunos programas formativos nacionales e internacionales que pueden ser de ayuda en esta formación; clave en todos los sentidos.

Por otra parte, la reciente irrupción de programas y proyectos de inteligencia artificial es, sin duda, otro punto de inflexión a considerar, puesto que debería ser una excelente herramienta de soporte para la implantación de nuestros conocimientos en FC/FD/FG en la personalización de los tratamientos.

Y retomando la primera frase: medicina personalizada ¿pensando en futuro o reto actual? La respuesta es obvia para los farmacéuticos de hospital: *reto actual*. Podemos y debemos trabajar de manera colaborativa, con compañeros de otras disciplinas, para garantizar que los pacientes reciben tratamientos personalizados, óptimos, seguros y eficaces.



# 1 Estrategia de medicina de precisión y la incorporación del farmacéutico hospitalario

Juan Eduardo Megías Vericat



## **Juan Eduardo Megías Vericat**

Responsable de la Oficina Autónoma de Medicina Predictiva, Personalizada y Terapias Avanzadas de la Comunitat Valenciana. Valencia.

# Índice

1. Introducción
2. Concepto de biomarcador
3. Estrategias de medicina de precisión en el Sistema Nacional de Salud
4. Papel de la farmacia hospitalaria en la medicina de precisión
5. Conclusiones
6. Bibliografía

# 1. Introducción

La medicina de precisión, también conocida como medicina personalizada o individualizada, se define como un enfoque médico en rápida evolución que busca personalizar la atención médica teniendo en cuenta las características genéticas/moleculares, ambientales y de estilo de vida del paciente<sup>1</sup>.

En farmacia, la medicina de precisión implica el uso de información específica del paciente para optimizar la selección de medicamentos, la dosificación y el seguimiento del tratamiento. Este enfoque contrasta con el modelo tradicional de medicina *one-size-fits-all* (enfoque único para todos), donde los tratamientos se prescriben basándose en criterios generales y promedios poblacionales. Este cambio de paradigma ha generado un gran interés en la comunidad científica y médica, debido a su potencial para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos, así como para reducir los costes asociados a la atención sanitaria<sup>2</sup>.

La medicina de precisión se ha beneficiado enormemente de los avances en tecnologías de secuenciación genómica y diagnóstico molecular, que han permitido identificar bio-

marcadores genéticos y moleculares asociados a enfermedades específicas y la respuesta a tratamientos. Por ejemplo, en el cáncer, la identificación de mutaciones genéticas específicas ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas, que son más efectivas y menos tóxicas que los tratamientos convencionales. Además, la medicina de precisión se está aplicando cada vez más en enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos y enfermedades raras, entre otras muchas áreas terapéuticas.

En este contexto, el papel del farmacéutico hospitalario emerge como fundamental en la implementación exitosa de esta estrategia, dado su conocimiento especializado en medicamentos y su capacidad para optimizar la farmacoterapia de manera personalizada, aplicando además sus conocimientos de farmacocinética, farmacodinamia y farmacogenética. En esta introducción a la monografía titulada "Medicina de precisión y personalización terapéutica", queremos analizar la integración del farmacéutico hospitalario en la estrategia de medicina de precisión, destacando su importancia, sus funciones y los desafíos.

## 2. Concepto de biomarcador

El National Cancer Institute (NCI) define biomarcador como una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros líquidos o tejidos del cuerpo, y cuya presencia es un signo de un proceso normal o anormal, de una afección o de una enfermedad. Además, algunos biomarcadores se utilizan para determinar la respuesta del cuerpo a un tratamiento para una enfermedad o afección<sup>3</sup>.

Es fundamental determinar la validez de los biomarcadores antes de utilizarlos de forma generalizada. Para ello, los biomarcadores deben tener **validez analítica, validez clínica y utilidad**. No se trata solo de cumplir con la validez analítica, es decir, ser capaces técnicamente de medir su presencia en una muestra biológica, sino también de tener la capacidad de definir grupos de pacientes (validez clínica) y, luego, ver la diferencia de cómo afecta el decidir usar los resultados o no (utilidad).

Con el objetivo de definir la validez de los biomarcadores en oncología, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) elaboró en 2018 la escala para la viabilidad clínica de

dianas moleculares (ESCAT, *Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*)<sup>4</sup>.

Las puntuaciones ESCAT describían el nivel de evidencia para las alteraciones genómicas como biomarcadores para el uso de terapias dirigidas, incluyendo las siguientes categorías (Figura 1):

- **ESCAT I:** implica que la correlación de una alteración y un medicamento había sido validada en ensayos clínicos, y debía impulsar la decisión de tratamiento en la práctica diaria. Algunos ejemplos serían HER2 en el cáncer de mama, BRCA1/2 en el cáncer de mama y de ovario o el factor de crecimiento epitelial, ROS1/ALK en el cáncer de pulmón no microcítico, entre otros.
- **ESCAT II:** asociación de una alteración molecular y un medicamento en términos de respuesta que se ha observado en ensayos en fase I/II o en análisis retrospectivos de ensayos aleatorios. No existe evidencia suficiente para reconocer la magnitud y se necesitan

más datos, pero es probable que los pacientes se beneficien de un fármaco dirigido (PTEN, PIK3CA, AKT1).

- **ESCAT III:** incluye alteraciones validadas en otro cáncer o para dianas moleculares similares (por ejemplo, BRAF en tumores distintos al melanoma), pero no en la enfermedad a tratar.
- **ESCAT IV:** incluye alteraciones hipotéticamente dianas basadas en datos preclínicos. Son dianas potenciales para futuros ensayos clínicos.
- **ESCAT V:** evidencia que apoyan estrategias de uso conjunto con otras dianas, aunque no se ha demostrado todavía (por ejemplo, PIK3CA en el cáncer de mama con receptor estrogénico positivo, HER negativo).
- **ESCAT X:** falta de valor clínico.

Esta escala ha sido la guía que se ha seguido en los últimos años, implementada con las recomendaciones de los consensos nacionales e internacionales. El objetivo es centrarse fundamentalmente en el grupo ESCAT I, aquellas con suficiente evidencia y con fármacos específicos para estas mutaciones o

alteraciones accionables, teniendo en cuenta también la potencial implementación de los biomarcadores ESCAT II. Un ejemplo de la aplicabilidad de esta escala fue publicado en 2022 por *Nature*, en un estudio que mejoraba la supervivencia libre de progresión cuando las alteraciones genómicas se clasifican como nivel I/II, según la ESCAT, en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo, mientras que no había diferencias en supervivencia para biomarcadores con ESCAT III o superior<sup>5</sup>.

Las alteraciones moleculares de interés pueden ser analizadas por diferentes métodos que incluyeran la determinación de un gen único o múltiples genes simultáneamente. El creciente número de biomarcadores necesarios con interés terapéutico y el coste asociado al sumatorio de las técnicas para determinación de gen a gen ha hecho que la determinación simultánea de múltiples genes por técnicas de secuenciación masiva (secuenciación de nueva generación [NGS, *next generation sequencing*]) vaya siendo la técnica óptima en diferentes patologías oncológicas, recomendado por las diferentes sociedades científicas. Ya en 2020, la ESMO recomendaba el uso de NGS de forma rutinaria para cánceres metastásicos de pulmón no microcítico, de próstata, de ovario y colangiocarcinoma<sup>6</sup>.



## ESCAT

### Escala ESMO para la viabilidad clínica de objetivos moleculares

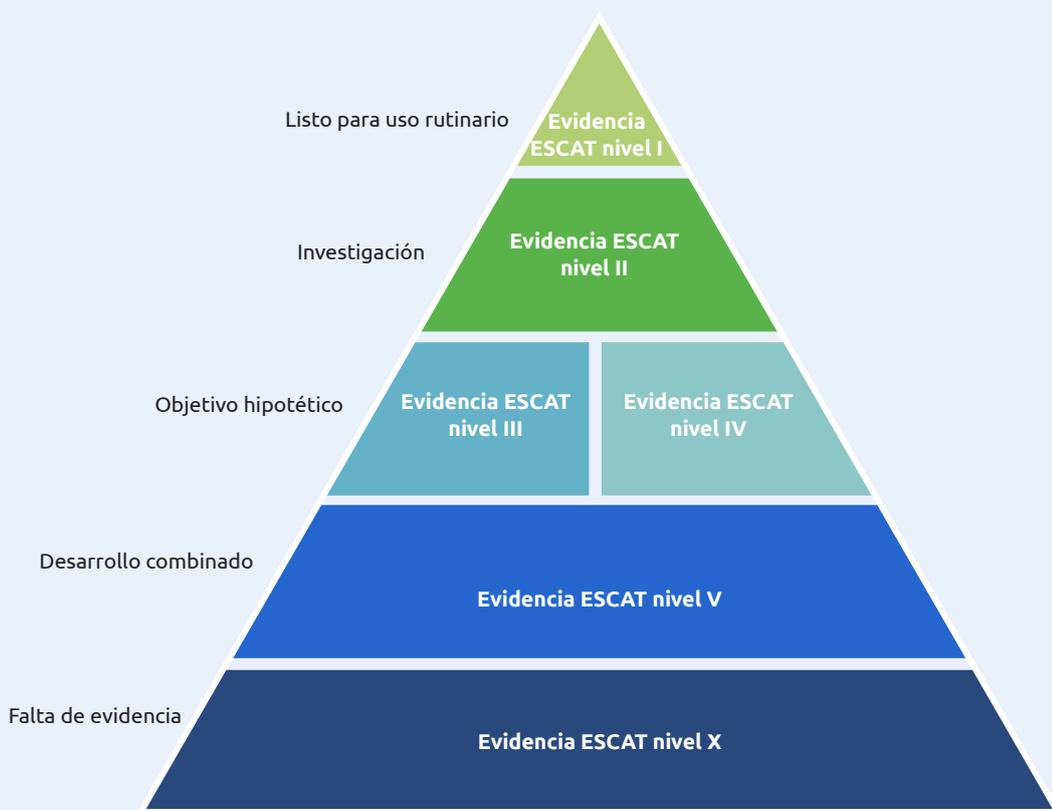


Figura 1.

Escala para la viabilidad clínica de objetivos moleculares (ESCAT, *Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*) de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

Tomada de: ESMO *Scale for Clinical Actionability of molecular Targets* (ESCAT). [Internet]. En: Esmo.org. Disponible en: <https://www.esmo.org/scales-and-tools/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>  
Traducción propia.

### 3. Estrategias de medicina de precisión en el Sistema Nacional de Salud

Las pruebas genéticas, moleculares y genómicas son herramientas cruciales para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades de alto impacto sanitario y gran impacto social, como son las enfermedades complejas y raras, las enfermedades oncológicas y las enfermedades sin diagnóstico. Asimismo, son clave para la selección y el seguimiento de tratamientos farmacológicos óptimos, lo que redundará en una mayor seguridad y eficiencia de las terapias dirigidas. Actualmente, se produce un continuo y rápido desarrollo de nuevas pruebas genéticas, fundamentalmente en técnicas de NGS. La adquisición de tecnología y equipamiento de secuenciación de alto rendimiento permite realizar determinaciones genómicas complejas y de biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento en cualquier enfermedad de base genética en un tiempo más corto.

El Ministerio de Sanidad, en septiembre de 2022, anunció la implementación del Plan 5P<sup>7</sup> (medicina personalizada, predictiva, preventiva, participativa y poblacional), que bus-

ca consolidar una medicina más innovadora, segura, eficiente y de precisión. El objetivo principal de este plan es actualizar y ampliar la infraestructura de los centros sanitarios en la consolidación de la medicina personalizada de precisión, permitiendo adaptar de manera individualizada el diagnóstico genético y las medidas preventivas y/o terapéuticas a cada paciente.

El objetivo del programa es implementar la cartera común de servicios en el ámbito de la genómica y el correspondiente catálogo en todas las comunidades autónomas de forma efectiva, homogénea, equitativa y de acuerdo con criterios de calidad, garantizando el acceso y la atención a todas las personas que lo precisen, y consolidar así la medicina de precisión en el sistema sanitario público de España. El 23 de junio de 2023, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS)<sup>8</sup> aprobó el catálogo de biomarcadores en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) para los ocho primeros subgrupos de patologías/áreas: oncohematología de adultos (cáncer somático y cáncer

hereditario); oncohematología en pediatría; cardiopatías y trastornos del sistema circulatorio; enfermedades metabólicas hereditarias y mitocondriales; enfermedades neurológicas y neuromusculares; enfermedades oftalmológicas; y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo déficit cognitivo y farmacogenómica. Se incluyeron un total de 672 biomarcadores correspondientes a enfermedades/genes o regiones a estudiar en los que existe contrastada evidencia de su utilidad y validez clínica y analítica. Quedan pendientes dos fases que incluyen 11 áreas/patologías para las que se publicará su correspondiente cartera de biomarcadores durante 2024 (Tabla 1).

El proceso de creación y actualización del catálogo de pruebas genéticas es un proyecto multidisciplinario que involucra a más de cien profesionales de diversas comunidades autónomas, sociedades científicas, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Red Española de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones Sanitarias del SNS.

Además, se ha desarrollado la herramienta informática del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas (CGEN) (disponible en: <https://cgen.sanidad.gob.es>), que desempeña un papel crucial, al hacer que el catálogo sea accesible tanto para la ciudadanía como para los profesionales de la salud y las administraciones sanitarias. Esta plataforma permite la consulta pública del catálogo y facilita su actualización continua.

Asimismo, se planea la creación de un mapa genético que exhiba la distribución de los centros autorizados en España para llevar a cabo estas pruebas, junto con los criterios de calidad que deben cumplir.

En este sentido, la Conselleria de Sanidad de la Comunitat Valenciana considera que la administración sanitaria tiene el deber de planificar y organizar los recursos sanitarios para garantizar a la ciudadanía el acceso, la comprensión, la interpretación y la utilización de información fiable que apoye la aplicación de los avances a la asistencia sanitaria.

Además, se debe facilitar la participación de las partes interesadas en la incorporación inteligente de la medicina de precisión para el abordaje de las enfermedades de base genética. La administración sanitaria ha de establecer fórmulas organizativas que impulsen la equidad en el acceso a las tecnologías complejas en los análisis genéticos, la calidad de los procedimientos empleados, la capacitación de los profesionales que las realizan o interpretan y, en resumen, la incorporación equitativa de estas tecnologías a la práctica clínica optimizando su efectividad, adecuación, eficiencia y calidad.

Como parte de las líneas estratégicas que se planea desarrollar por parte de la Oficina Autónoma de Medicina Predictiva, Personalizada y Terapias Avanzadas de la Comunitat Valenciana (OMPTA) y la Secretaría Autónoma de Planificación, Información y Transformación Digital, se ha estado trabajando en la organización de la cartera de servicios de genética por hospitales, utilizando el Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del Ministerio de Sanidad publicado hasta la fecha.

Para implementar dicha cartera genómica, se han constituido diferentes nodos NGS y el diagnóstico molecular de la Comunitat Valenciana, coordinado con la organización en Agrupaciones Sanitarias Interdepartamentales (ASI), con el objetivo de homogeneizar

T01

Tabla 1.

Enfermedades incluidas en el Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas.

| Fecha de publicación                         | Áreas/patologías   |
|--|--|
| Junio de 2023                                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oncohematología para adultos</li> <li>2. Oncohematología pediátrica</li> <li>3. Farmacogenómica</li> <li>4. Cardiopatías y trastornos del sistema circulatorio</li> <li>5. Enfermedades oftalmológicas</li> <li>6. Enfermedades metabólicas hereditarias y mitocondriales</li> <li>7. Enfermedades neurológicas y neuromusculares</li> <li>8. Trastornos del neurodesarrollo, incluyendo déficit neurocognitivo</li> </ol> |
| Pendiente<br>Primer semestre de 2024         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfermedades de la piel</li> <li>2. Enfermedades digestivas, hepáticas, enfermedades renales y trastornos urogenitales</li> <li>3. Enfermedades respiratorias</li> <li>4. Enfermedades óseas, incluyendo anomalías craneofaciales</li> <li>5. Enfermedades otorrinolaringológicas</li> </ol>   |
| Pendiente<br>Primer/segundo semestre de 2024 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inmunodeficiencias</li> <li>2. Enfermedades autoinmunes</li> <li>3. Autoinflamatorias y enfermedades del tejido conectivo</li> <li>4. Enfermedades endocrinas</li> <li>5. Enfermedades hematológicas hereditarias</li> <li>6. Anomalías fetales</li> <li>7. Trastornos de la fertilidad</li> </ol>   |

todo el proceso de diagnóstico molecular y genético.

Esos centros o nodos NGS consolidados en dicha comunidad tendrán una cartera de servicios disponibles para el resto de los centros valencianos, distribuyendo el tipo

de pruebas realizado en cada nodo NGS, quienes derivarían muestras a cada uno de ellos. También se crea la figura de nodos NGS emergentes, estableciendo los criterios, acreditaciones e indicadores de calidad pertinentes para establecerse como nodos NGS consolidados.

## 4. Papel de la farmacia hospitalaria en la medicina de precisión

La medicina personalizada siempre ha estado implícita en la farmacia hospitalaria, desde ajustar la posología de los fármacos a las características antropométricas y clínicas de los pacientes (peso, edad, sexo, comorbilidades, interacciones, insuficiencia hepática y/o renal, etc.), así como la adecuación y el acondicionamiento de medicamentos para adaptarlos a la situación clínica del paciente, destacando la formulación magistral estéril y no estéril, la elaboración de nutriciones parenterales o de quimioterapia. Nos aproximamos más a la definición de medicina de precisión al aplicar la farmacocinética en la monitorización terapéutica de fármacos (TDM, *therapeutic drug monitoring*), que permite controlar los niveles de fármaco en la sangre del paciente para garantizar que se alcancen las concentraciones terapéuticas. La TDM puede ayudar a ajustar la dosis, especialmente de fármacos con un índice terapéutico estrecho, para optimizar la eficacia del fármaco y reducir sus potenciales toxicidades<sup>2</sup>.

En las últimas décadas, se ha sumado a la TDM la aplicación de la farmacogenética, que

investiga cómo las variaciones genéticas entre individuos afectan la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos y cómo esto influye en la respuesta al fármaco. Estas variaciones pueden determinar la eficacia de enzimas y proteínas implicadas en el transporte o metabolismo de los fármacos, así como la interacción con receptores celulares o las vías de señalización intracelular. A través de la identificación de los polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*), es posible predecir cómo responderá un paciente a determinados fármacos, y así poder elegir el tratamiento más adecuado y ajustar las dosis para conseguir resultados óptimos y reducir las reacciones adversas potenciales.

La reciente incorporación por primera vez de pruebas farmacogenéticas a la cartera común de servicios del SNS<sup>8</sup> refleja el impacto clínico contrastado de estos marcadores genéticos en la individualización terapéutica de 23 fármacos diferentes (Tabla 2). Su implantación en la práctica clínica es posible gracias a la disponibilidad de diferentes pruebas genéti-



**Tabla 2.**

Enfermedades incluidas en el Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas.

| Fármaco        | Gen            | SNP   |
|----------------|----------------|---|
| Abacavir       | <i>HLA-B</i>   | HLA-B*57:01   |
| Alopurinol     | <i>HLA-B</i>   | HLA-B*58:01   |
| Atazanavir     | <i>CYP2C19</i> | CYP2C19 *2, *3, *4 y *17. Precaución con fármacos inhibidores/sustratos de CYP2C19  |
| Azatioprina    | <i>NUDT15</i>  | NUDT15*2 y *3   |
| Azatioprina    | <i>TPMT</i>    | TPMT *2, *3A, *3B, *3C y *4   |
| Azatioprina    | <i>TPMT</i>    | TPMT *2, *3A, *3B, *3C y *4   |
| Azatioprina    | <i>NUDT15</i>  | NUDT15*2 y *3   |
| Azatioprina    | <i>TPMT</i>    | TPMT *2, *3A, *3B, *3C y *4   |
| Azatioprina    | <i>NUDT15</i>  | NUDT15*2 y *3   |
| Capecitabina   | <i>DPYD</i>    | c.1905+1G>A (*2A), c.1679T>G (*13), c.2846A>T, [c.1129-5923C>G/c.1236G>A] (HapB3)   |
| Carbamacepina  | <i>HLA-B</i>   | HLA-B*15:02   |
| Carbamacepina  | <i>HLA-B</i>   | HLA-B*15:02   |
| Carbamacepina  | <i>HLA-A</i>   | HLA-A*31.01   |
| Clopidogrel    | <i>CYP2C19</i> | CYP2C19 *2, *3, *4 y *17<br>Precaución con fármacos inhibidores/sustratos de CYP2C19  |
| Eliglustat     | <i>CYP2D6</i>  | CYP2D6: *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *36 y *41, junto con la determinación del número de copias activas del gen. Precaución con fármacos inhibidores/sustratos de CYP2D6  |
| Fenitoína      | <i>HLA-B</i>   | HLA-B*15:02. Puede ser útil para el ajuste de flucloxacilina o lamotrigina  |
| Fluorouracilo  | <i>DPYD</i>    | c.1905+1G>A (*2A), c.1679T>G (*13), c.2846A>T, [c.1129-5923C>G/c.1236G>A] (HapB3)   |
| Irinotecán     | <i>UGT1A1</i>  | UGT1A1*28. Puede ser útil para el ajuste de sacituzumab govitecán   |
| Ivacaftor      | <i>CFTR</i>    | CFTR: F508del (c.1521_1523delCTT), R117H (c.350G>A), G178R (c.532G>A), S549R (c.1645A>C), S549N (c.1646G>A), G551S (c.1651G>A), G551D (c.1652G>A), G1244E (c.3731G>A), G1349D (c.4046G>A), S1251N (c.3752G>A), S1255P (c.3763T>C) |
| Mercaptopurina | <i>NUDT15</i>  | NUDT15*2 y *3   |
| Mercaptopurina | <i>TPMT</i>    | TPMT *2, *3A, *3B, *3C y *4   |
| Omeprazol      | <i>CYP2C19</i> | CYP2C19 *2, *3, *4 y *17. Precaución con fármacos inhibidores/sustratos de CYP2C19  |
| Oxcarbacepina  | <i>HLA-B</i>   | HLA-B*15:02. Puede ser útil para el ajuste de flucloxacilina o lamotrigina  |
| Pimocida       | <i>CYP2D6</i>  | CYP2D6: *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *36 y *41, junto con la determinación del número de copias activas del gen. Precaución con fármacos inhibidores/sustratos de CYP2D6  |
| Rasburicasa    | <i>G6PD</i>    | NM_001360016.2(G6PD): c.563C>T, c.844G>C, c.376A>G/c.680G>T, c.376A>G/c.202G>A, c.376A>G/c.968T>C, c.376A>G/c.95A>G, c.1360C>T o c.1376G>T. Los alelos dependen de la ubicación geográfica y de la etnia                          |
| Simvastatina   | <i>SLCO1B1</i> | NM_006446(SLCO1B1): c.521T>C. Puede ser útil para el ajuste de atorvastatina  |
| Siponimod      | <i>CYP2C9</i>  | CYP2C9*2 y *3. Precaución con fármacos inhibidores/sustratos de CYP2C9  |
| Tegafur        | <i>DPYD</i>    | c.1905+1G>A (*2A), c.1679T>G (*13), c.2846A>T, [c.1129-5923C>G/c.1236G>A] (HapB3)   |
| Tetrabenacina  | <i>CYP2D6</i>  | CYP2D6: *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *36 y *41, junto con la determinación del número de copias activas del gen. Precaución con fármacos inhibidores/sustratos de CYP2D6  |
| Tioguanina     | <i>NUDT15</i>  | NUDT15*2 y *3   |
| Voriconazol    | <i>CYP2C19</i> | CYP2C19 *2, *3, *4 y *17. Precaución con fármacos inhibidores/sustratos de CYP2C19  |

cas, cada vez más asequibles, que pueden ir desde la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para medir SNP concretos, o el Open-Array®, que permite medir en una sola prueba gran cantidad de SNP, especialmente útil si se quieren medir todos los marcadores incluidos en cartera o para proyectos de investigación, pero que requieren agrupar muestras de pacientes. También ha sido clave disponer de evidencia clínica sólida, como las guías del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) y los repositorios *online*, como PharmGKB, que desarrollan algoritmos para ajustar la dosificación de fármacos en función del genotipo, siendo en muchos casos reflejada la recomendación de analizar determinados SNP en las fichas técnicas de los medicamentos.

Una reciente publicación en *Farmacia Hospitalaria* hacía una revisión sistemática sobre la relación genotipo-respuesta para examinar cómo influye el perfil genético de los pacientes en la respuesta a tratamientos, y analizar las áreas de investigación que necesitan más estudios para avanzar hacia una medicina de precisión basada en genética. Esta revisión concluyó que los fármacos con mayor evidencia y más sólida son: opioides, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, tacrólimus, anticoagulantes orales, antineoplásicos, antipsicóticos atípicos, efavirenz, clopidogrel, lamotrigina, antifactor de necrosis tumoral alfa, voriconazol, anti-depresivos y estatinas<sup>9</sup>.

En el ámbito de la medicina de precisión, cabe destacar el papel de los farmacéuticos hospitalarios especializados en oncología, y su papel en los comités moleculares de tumores. El objetivo de estos comités es proporcionar tanto una orientación diagnóstica (ofrecer a los pacientes un buen diagnóstico

de precisión) y una orientación terapéutica (seleccionando el tratamiento dirigido contra una alteración molecular si está indicado). La experiencia del farmacéutico en la selección de medicamentos basados en la información genómica y clínica del paciente, considerando factores como la eficacia, seguridad y posibles interacciones medicamentosas, puede ayudar al equipo multidisciplinar a optimizar la farmacoterapia del paciente oncológico. Para ello, es necesaria una formación continua, especializada y actualizada, ya no solo en los antineoplásicos y terapias dirigidas disponibles, sino también en las dianas frente a las que actúa<sup>10</sup>.

De igual manera, también cabe destacar la función del farmacéutico en la investigación y en el desarrollo de los ensayos clínicos. Cada vez es más frecuente la investigación en tumores agnósticos, que son aquellos con diferente origen, pero comparten una misma alteración genómica específica, susceptible de ser tratada con un fármaco dirigido contra la misma. La estrategia de terapia tumoragnóstica precisa una implementación de técnicas de secuenciación masiva y el desarrollo de ensayos clínicos con nuevos diseños basados del tipo *basket*. Este cambio de paradigma requiere también cambios desde farmacia a la hora de orientar los tratamientos oncológicos, cobrando cada vez más peso la mutación o biomarcador, cuya determinación condiciona poder acceder a un ensayo con una terapia dirigida innovadora<sup>10</sup>.

Otros ámbitos de la investigación incluirían la aplicación de biomarcadores en el diagnóstico de otro tipo de patologías, especialmente en enfermedades raras, destacando aquellas mutaciones accionables para las que existe o está en desarrollo una terapia específica. Es el caso de las terapias génicas actualmente

comercializadas en España, como onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®), indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1*, y voretigén neparvovec (Luxturna®), indicada en distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica.

La importancia de disponer de tecnología que permita el diagnóstico precoz es crucial, sobre todo en el caso de la atrofia muscular espinal, donde retrasar el inicio del tratamiento supone un daño neurológico irreversible, por lo que se está incluyendo en el cribado neonatal en muchas comunidades autónomas.

## 5. Conclusiones

La incorporación del farmacéutico hospitalario en la estrategia de medicina de precisión representa un paso crucial hacia una atención médica más personalizada, segura y efectiva. Su participación activa en la selección y optimización de tratamientos en base a su conocimiento en farmacología, farmacocinética y farmacogenética contribuye significativamente a mejorar los resultados clínicos del paciente. Es necesario promover una cultura

de trabajo colaborativo entre los profesionales de la salud, reconociendo el valor añadido que aporta el farmacéutico hospitalario en el abordaje integral de la medicina de precisión, así como un compromiso continuo por parte de las autoridades sanitarias, instituciones académicas y profesionales de la salud para superar los desafíos y maximizar los beneficios de esta integración.

## 6. Bibliografía

1. Metzler I. Biomarkers and their consequences for the biomedical profession: a social science perspective. *Per Med.* 2010;7(4):407-20.
2. López-Briz E, Ordovás-Baines JP. From real world data to personalized pharmacotherapy. Where do we stand? *Farm Hosp.* 2021;45(7):1-2.
3. Biomarcador. [Definición]. En: Diccionario de cáncer del NCI. Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Institutos Nacionales de la Salud. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/biomarcador>
4. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, González-Pérez A, López-Bigas N, *et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018;29(9):1895-902.
5. Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, *et al.* Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. *Nature.* 2022; 610(7931):343-8.
6. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema LP, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491-505.
7. Ministerio de Sanidad. La ministra Darias anuncia el Plan 5P del Sistema Nacional de Salud para avanzar en la medicina personalizada de precisión. [Internet]. En: Sanidad.gob.es. 26 Sept 2022. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=5869>
8. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Aprobación del acuerdo sobre el Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo nº 1553. [Internet]. En: Sanidad.gob.es. 23 Jun 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/1553.pdf>
9. Amaro-Álvarez L, Cordero-Ramos J, Calleja-Hernández MÁ. Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review. *Farm Hosp.* 2024;S1130-6343(24)00003-5.
10. Moreno Martínez ME, Rodríguez-Lescure A, Felip Font E, Delgado Sánchez O. *10 desafíos comunes para farmacia hospitalaria y oncología.* Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2022. Disponible en: [https://seom.org/images/10\\_DESAFIOS\\_ONCOLOGIA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/10_DESAFIOS_ONCOLOGIA_2022.pdf)



# 2

## **Farmacogenética, introducción y aplicación a la farmacia hospitalaria**

Clara Muñoz Castro  
Jaime Cordero Ramos



### **Clara Muñoz Castro**

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.



### **Jaime Cordero Ramos**

Facultativo Especialista de Área (FEA) de Farmacia Hospitalaria. Servicio Extremeño de Salud. Servicios Centrales. Gestión Farmacéutica. Investigador asociado. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).

# Índice

1. Introducción
2. Objetivos docentes
3. Conceptos básicos
4. Farmacogenética de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción
5. Estado actual de la farmacogenética
6. Fármacos biológicos en psoriasis
7. La farmacogenética y los servicios de farmacia hospitalaria
8. Bibliografía

# 1. Introducción

La medicina moderna está experimentando una transformación sin precedentes con la llegada de la medicina personalizada y, en concreto, con el desarrollo de la farmacogenética. Este campo emerge ofreciendo una personalización más precisa y efectiva de las terapias farmacológicas. En la actualidad, es un componente fundamental de la medicina de precisión, con el potencial de mejorar significativamente la seguridad y la eficacia de los tratamientos.

La farmacogenética trata de dilucidar el intrincado vínculo entre nuestra variación genética única y la respuesta a los fármacos, desentrañando cómo estas diferencias influyen en la farmacocinética y la farmacodinamia. Las variaciones genéticas afectan a la eficiencia de las enzimas y proteínas involucradas

en el metabolismo de los fármacos, así como a su interacción con los receptores celulares y las vías de señalización. Este conocimiento nos permite predecir cómo un paciente individual responderá a medicamentos específicos, lo que nos capacita para personalizar los tratamientos de manera más efectiva.

A través de la identificación de biomarcadores genéticos, la farmacogenética nos brinda la capacidad de seleccionar los fármacos más adecuados para cada paciente, ajustar las dosis de manera óptima y predecir posibles reacciones adversas. Esta aproximación personalizada tiene el potencial de mejorar drásticamente los resultados terapéuticos, minimizando los efectos secundarios y maximizando la eficacia de los fármacos.

## 2. Objetivos docentes

El objetivo de esta monografía es presentar los conceptos básicos de la farmacogenética y sus aplicaciones a la clínica actual basada en la evidencia. Tras completar esta unidad, el lector debe ser capaz de:

- Conocer los conceptos básicos farmacogenéticos, así como los principales genes con importancia clínica.
- Describir las estrategias farmacogenéticas y su aplicación a la individualización terapéutica.

## 3. Conceptos básicos

La farmacogenética explora cómo las variaciones genéticas influyen en la respuesta de los individuos a los fármacos. Esta relación se debe a que los genes contienen la información necesaria para la síntesis de proteínas, que son cruciales para casi todos los procesos biológicos, incluyendo la metabolización y el efecto de los medicamentos.

El eje central de esta relación, el gen, está constituido por varios elementos: el promotor, que regula la expresión del gen; regiones 5' y 3' no traducidas; exones que codifican la proteína e intrones. Si existen variaciones en la secuencia del ácido desoxirribonucleico, es decir, mutaciones, las proteínas podrían no expresarse correctamente, no funcionar adecuadamente o no alcanzar la localización necesaria. En la Tabla 1, se listan los defectos proteicos más probables según los tipos de mutaciones involucradas.

La mayoría de las variantes genéticas relevantes farmacológicamente implican diferencias en la función o expresión de las proteínas resultantes (pérdida completa de función,

incremento sustancial en la expresión, etc.). Como consecuencia, tienen un importante efecto en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas del fármaco.

Las mutaciones pueden originarse a partir de inserciones o eliminaciones de nucleótidos, así como por sustituciones de pares de bases (transiciones o transversiones), lo que lleva a polimorfismos de un solo nucleótido. Además, pueden producirse por eliminaciones, duplicaciones, inversiones, translocaciones o inserciones de segmentos cromosómicos.

Las mutaciones en el ácido desoxirribonucleico que ocurren con una frecuencia igual o superior al 1% se conocen como polimorfismos. Cada uno de estos cambios en la estructura genética introduce una variante del gen en la población, conocida como un alelo del gen original. Estos polimorfismos pueden o no predisponer al desarrollo de enfermedades complejas. Es importante tener en cuenta que existen diferencias étnicas en la prevalencia de estos polimorfismos.



| Mutación   | Defecto proteico asociado  |
|--|--|
| Deleción   | Ausencia de proteína (y función).  |
| Duplicación o multiplicación                         | Aumenta la expresión del producto (fenotipo hiperactivo).  |
| Duplicación con variación estructural                | Pérdida de función.  |
| Translocación  | Gen no funcional.  |
| SNP  | El efecto dependerá de la localización del polimorfismo.   |
| SNP en el dominio regulador                          | Afectación de la regulación del gen.   |
| SNP en exones codificantes                           | Mutación silenciosa o con efecto si da lugar a un cambio de aminoácido importante para la función proteica.  |
| SNP en intrones                                      | Típicamente silenciosas. Si altera un nucleótido crítico para el <i>splicing</i> del ácido ribonucleico durante la maduración, conlleva una disminución o pérdida de función proteica. |
| En el codón de inicio                                | Ausencia de proteína.  |
| En el codón de <i>stop</i> (de parada)               | Tamaño proteico alterado.  |
| En el promotor                                       | Expresión inadecuada, fallo en la respuesta a señales de control normales.   |
| Cola de poliadenilación de la región no traducida 3' | Alteración en la estabilidad, expresión inadecuada.  |

SNP: polimorfismos de un único nucleótido.

**Tabla 1.**

Defectos proteicos más probables asociados a diferentes tipos de mutaciones.

Desde una perspectiva clínica, es crucial entender el mecanismo de herencia (autosómica dominante, recesiva, codominancia, ligada al sexo o mitocondrial por herencia materna), ya que otros miembros de la familia podrían estar afectados, y este conocimiento podría ayudar a predecir la respuesta del paciente o de sus familiares.

# 4. Farmacogenética de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción

La variabilidad genética puede influir en los diferentes procesos farmacocinéticos.

## Absorción

Las mutaciones en proteínas de membrana o transportadoras pueden afectar la absorción de fármacos.

## Distribución

Las variaciones en proteínas transportadoras pueden influir en la distribución de los fármacos.

La glucoproteína P 1 (MDR1 o ABCB1) es el transportador más estudiado y juega un papel clave en el transporte de diversos sustratos (como digoxina, verapamilo, ciclosporina A, colchicina y vinblastina) tanto a nivel compartimental como celular. Esta proteína se encuentra en varios tejidos humanos (hígado, páncreas, riñón, colon y yeyuno), y se distribuye ampliamente en las células de la

corteza suprarrenal y la médula. En el intestino, MDR1 también afecta la absorción al restringir la entrada de fármacos. Además, colocaliza con CYP3A4 en el intestino delgado y el hígado, lo que sugiere su implicación en la absorción y eliminación de fármacos.

Los polimorfismos en este gen pueden alterar la distribución y los niveles plasmáticos del fármaco, afectando la eficacia y el riesgo de efectos adversos en tratamientos con ciclosporina, ivermectina, antirretrovirales como efavirenz y nelfinavir, y ciertos tratamientos de quimioterapia. En el estudio de Klarica *et al.*<sup>1</sup>, se encontró que la variante ABCG2 421C>A se asoció con un 20-25% menos de concentración de lamotrigina en comparación con el alelo salvaje. No se encontró ningún efecto del polimorfismo MDR1/ABCB1 1236C>T (rs1128503) en la disposición de lamotrigina. Tampoco pudieron detectar ningún impacto relevante de UGT1A4\*3 o UGT2B7 -161C>T en las concentraciones de lamotrigina, lo que va en contra de datos previamente publicados.

## Metabolismo

Muchas variantes genéticas se encuentran en genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos, afectando la expresión o función de enzimas de las fases I y II, esenciales para la formación de productos activos, inactivos o tóxicos. Estas variantes pueden aumentar o reducir la tasa de metabolismo del fármaco. El impacto en la respuesta terapéutica depende de si el fármaco es activo o un profármaco que requiere activación metabólica.

Según su tasa metabólica, los individuos se clasifican en cuatro grupos:

- **Metabolizadores lentos:** carecen de enzima funcional por ser homocigotos para dos alelos defectuosos.
- **Metabolizadores intermedios:** pueden ser homocigotos con dos alelos de actividad reducida o heterocigotos con un alelo defectuoso.
- **Metabolizadores rápidos:** tienen dos alelos normales.
- **Metabolizadores ultrarrápidos:** portan múltiples copias del gen o duplicaciones.

Estos pacientes pueden requerir ajustes de dosis, ya que las dosis estándar pueden aumentar el riesgo de efectos adversos en metabolizadores lentos o resultar ineficaces en metabolizadores ultrarrápidos.

### Fase I

Las enzimas de la fase I muestran variabilidad en expresión y actividad, con el 40% de esta variabilidad atribuida a polimorfismos

genéticos. Estos polimorfismos resultan en diferencias en el metabolismo de los fármacos, influyendo en los niveles sanguíneos y la respuesta a los mismos.

A continuación, se detallan ejemplos importantes de polimorfismos en el metabolismo de fármacos.

### *Citocromo P450 2D6*

El CYP2D6 participa en el metabolismo del 20-25% de los fármacos clínicos, incluidos antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, antiarrítmicos, opioides y medicamentos para el trastorno de atención con hiperactividad, prevención de náuseas y vómitos en quimioterapia, y síntomas de alergias y resfriados. Los polimorfismos en CYP2D6 que ralentizan el metabolismo son comunes en el 5-10% de los caucásicos y en el 1-3% de otras poblaciones.

Los metabolizadores lentos pueden experimentar reacciones adversas graves con dosis habituales de fármacos con márgenes terapéuticos estrechos o no responder a profármacos que requieren activación por CYP2D6. Por el contrario, los metabolizadores ultrarrápidos pueden no obtener efectos terapéuticos con dosis normales o sufrir toxicidad por profármacos.

Muchos fármacos metabolizados por CYP2D6 se usan en psiquiatría, como haloperidol, risperidona y diversos antidepresivos, que se asocian a respuestas terapéuticas tardías, márgenes terapéuticos estrechos y múltiples reacciones adversas.

El CYP2D6 es crucial para convertir el tamoxifeno en endoxifeno, su metabolito activo con una afinidad 100 veces mayor por el receptor de estrógeno.

F01

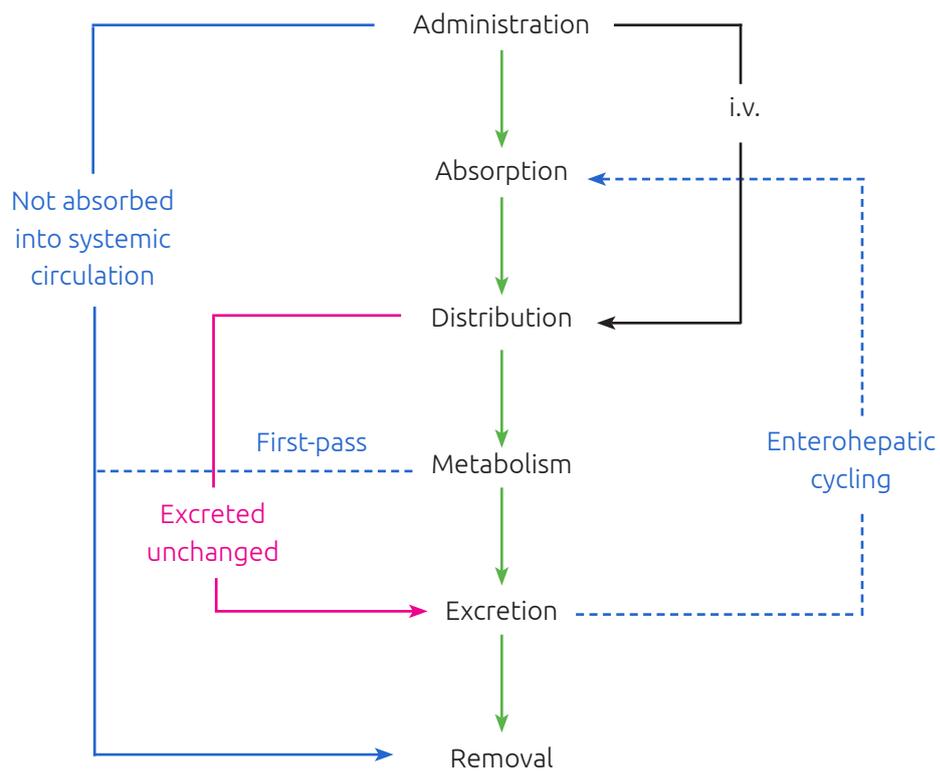


Figura 1.

Esquema del proceso LADME (acrónimo de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción).

La codeína, oxicodona, hidrocodona y tramadol, son profármacos activados por CYP2D6, lo que puede causar toxicidad en metabolizadores ultrarrápidos y falta de analgesia en metabolizadores lentos.

Los metabolizadores lentos también tienen un riesgo cuatro o cinco veces mayor de reacciones adversas con metoprolol.

### **Citocromo P450 2C8**

El CYP2C8 es fundamental para metabolizar fármacos como el paclitaxel, antidiabéticos como repaglinida, rosiglitazona y troglitazona, el antiarrítmico amiodarona y la cerivastatina. La importancia clínica de los polimorfismos en CYP2C8 aún no está clara.

Se han observado polimorfismos que reducen el metabolismo de (R)-ibuprofeno y aumentan el riesgo de hepatotoxicidad por acumulación de metabolitos tóxicos de diclofenaco.

El CYP2C8 es clave para eliminar antimaláricos como amodiaquina, cloroquina y dapsona. El alelo CYP2C82, común en africanos, aumenta el riesgo de reacciones adversas graves, afectando la lucha contra la malaria en esta región. Además, las interacciones farmacológicas, como con antirretrovirales que inhiben CYP2C8, pueden influir en la eficacia y toxicidad de los antimaláricos.

### **Citocromo P450 2C9**

El polimorfismo CYP2C9 tiene implicaciones clínicas para anticoagulantes orales, agentes hipoglucemiantes, antagonistas de la angiotensina II, estatinas, antiinflamatorios no esteroideos, antiepilépticos y otros medicamentos.

La mayor relevancia clínica del polimorfismo CYP2C9 está en el tratamiento con anticoa-

gulantes orales como la warfarina, donde disminuye el aclaramiento metabólico de (S)-warfarina, reduciendo las dosis de mantenimiento necesarias. El genotipo CYP2C9 predice el 12-18% de la variabilidad en la dosis de warfarina, mientras que el genotipo VKORC1 predice alrededor del 30%. En total, factores farmacogenéticos y no genéticos predicen el 50-60% de la variabilidad en la dosis de warfarina.

El CYP2C9 también es importante en la eliminación de la mitad de los antiinflamatorios no esteroideos, incluidos diclofenaco, oxicams, ibuprofeno e indometacina. En la eliminación de ibuprofeno, también participa el CYP2C8, y el CYP3A contribuye a la eliminación de celecoxib, valdecoxib y meloxicam. El CYP2C9 desempeña un papel menor en la farmacocinética de sulindaco, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco, rofecoxib y etoricoxib.

El CYP2C9 es crucial para eliminar medicamentos con sulfonilurea (tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glicipida) y nateglinida, mientras que la rosiglitazona también es metabolizada por el CYP2C8.

Ham *et al.*<sup>2</sup> comprobó que los portadores de alelos CYP2C9\*2 o \*3 en tratamiento con benzodiazepinas tenían un riesgo significativamente aumentado de caídas respecto a no tratados ( $p = 4,98 \times 10^{-5}$ ), mientras que los pacientes que no portaban esos alelos no tenían un riesgo significativamente mayor. Además, se observó que tener más alelos variantes se asociaba con un mayor riesgo.

### **Citocromo P450 2C19**

El polimorfismo CYP2C19 es clínicamente relevante para el metabolismo de inhibidores de la bomba de protones como omeprazol y compuestos relacionados, y varios antidepre-

sivos, donde los metabolizadores lentos alcanzan niveles plasmáticos más altos, aumentando el riesgo de efectos adversos y peor adherencia al tratamiento. La frecuencia de metabolizadores lentos es mucho mayor en orientales (12-22%) y extremadamente alta en las islas Vanuatu en Melanesia (70%), requiriendo dosis más bajas de diacepam en comparación con los caucásicos.

El CYP2C19 es el gen que mayor grado de influencia ejerce en los niveles resultantes de voriconazol, en concreto define estos niveles en un 39%, según Dapía *et al.*

El CYP2C19 también convierte el clopidogrel en su metabolito activo, inhibidor de la agregación plaquetaria, crucial para pacientes con cardiopatía isquémica. En varios estudios se ha observado que las variantes con pérdida de función (IM y PM) del gen CYP2C19 están asociadas con un mayor riesgo de eventos trombóticos durante el tratamiento con clopidogrel<sup>3-6</sup>.

En el estudio de Cavallari *et al.* (2018)<sup>5</sup>, se encontró que el riesgo de efectos adversos cardiovasculares era significativamente mayor en los pacientes con alelos con pérdida de función tratados con clopidogrel en comparación con la terapia alternativa (prasugrel) ( $p = 0,013$ ). En el estudio de Lee *et al.* (2018)<sup>6</sup>, se observó lo mismo ( $p < 0,001$ ). En otro estudio de Lee *et al.* (2021)<sup>3</sup> comprobaron que también había mayor riesgo en PMs/IMs respecto a NMs ( $p = 0,003$ ), presentando mayor riesgo aquellos que no portaban el alelo \*17 (ej. \*1/\*2) ( $p < 0,001$ ).

El CYP2C19 participa en la eliminación de agentes quimioterapéuticos como la ciclofosfamida, donde una actividad disminuida puede influir en la eficacia y toxicidad, especialmente en poblaciones orientales.

## Fase II

Las enzimas de fase II facilitan la excreción de compuestos al conjugarlos con grupos hidrófilos, y algunos sustratos son activados previamente por enzimas de fase I, principalmente a través de oxidación. Aunque algunas enzimas de fase II muestran variabilidad interindividual en su actividad, las asociaciones con la farmacoterapia suelen ser débiles o requieren confirmación.

A continuación, se detallan ejemplos importantes de polimorfismos en el metabolismo de fármacos.

### *N-acetiltransferasa 2*

La N-acetiltransferasa 2 es responsable de la conjugación de varios fármacos, como isoniazida, dapsona y procainamida.

### *Tiopurina S-metiltransferasa*

La azatioprina y su metabolito 6-mercaptopurina pueden causar depresión grave de la médula ósea, con consecuencias letales. La tiopurina S-metiltransferasa desintoxica este fármaco. Los metabolizadores intermedios (10%) tienen un alto riesgo de efectos adversos graves, y los metabolizadores lentos (0,6%) desarrollan efectos adversos en el 100% de los casos. La Food and Drug Administration (FDA) recomienda el genotipado de tiopurina S-metiltransferasa antes del tratamiento con irinotecán.

## Excreción

Las mutaciones que afectan a los procesos de transporte activo o la metabolización de fármacos en productos más solubles pueden alterar la excreción.

## 5. Estado actual de la farmacogenética

En los últimos años de práctica clínica, el campo de la farmacogenética ha experimentado un crecimiento significativo en cuanto a la evidencia científica que la respalda (Tabla 2)<sup>7</sup>. Los avances tecnológicos en las pruebas genéticas han llevado a una disminución en el coste, popularizando su utilización. Como resultado, se han desarrollado guías basadas en la evidencia para facilitar la interpretación y la aplicación de la información farmacogenética en la toma de decisiones clínicas. Recursos como las guías del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) y el sitio web PharmGKB (disponible en [pharmgkb.org](http://pharmgkb.org)) proporcionan orientación valiosa para los profesionales de la salud en la prescripción de medicamentos personalizados según los datos genéticos de los pacientes.

La farmacogenética ha demostrado valor en la práctica clínica real, apoyando en la terapéutica de enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos, psiquiátricos, cáncer, dolor crónico y enfermedades infecciosas, entre otras. La importancia de la farmacogenética en la toma de decisiones clínicas es recono-

cida por administraciones sanitarias como la FDA, que ya incluyen recomendaciones para la realización de pruebas genéticas antes de administrar ciertos medicamentos, con el fin de garantizar una terapia más segura y efectiva para los pacientes.

En la actualidad, la tendencia parte de implementar la realización de cribados farmacogenéticos de un panel de genes en lugar de la determinación de una única pareja gen-fármaco. Un cribado preventivo puede identificar variantes genéticas que predisponen a un paciente a sufrir efectos adversos graves con ciertos medicamentos. Al conocer estas variantes de antemano, los profesionales de la salud pueden ajustar las dosis o elegir tratamientos alternativos más seguros, evitando así complicaciones médicas que podrían requerir intervenciones costosas y prolongadas.

Al realizar un cribado amplio desde el inicio, se elimina la necesidad de realizar múltiples test individuales conforme surgen nuevas necesidades terapéuticas. Esto no solo aho-

rra tiempo, sino que también reduce la carga administrativa y logística asociada con la gestión de múltiples pruebas. Además, al prevenir efectos adversos y optimizar el tratamiento

desde el principio, se reduce la necesidad de hospitalizaciones, consultas adicionales y tratamientos de emergencia, lo que resulta en un ahorro significativo de recursos sanitarios.

T02

Tabla 2.

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual.

| Study                        | Country of study | Sample size | Study type | Drug prescribed    | Genotype(s) used                                    | Primary outcome(s)                          | Primary outcome result   | Risk of bias |
|------------------------------|------------------|-------------|------------|--------------------|---|---|--|--------------|
| Abdelhady <i>et al.</i>      | USA              | 57          | CT         | Efavirenz          | CYP2B6*6*6  | QT interval Efavirenz concentrations        | The QTcF interval was significantly increased 6 hours following EFV administration in the *6/*6 carriers. Subjects carrying two CYP2B6*6 alleles displayed significantly higher EFV exposure than carriers of the CYP2B6*1/*6 and CYP2B6*1/*1. | Low          |
| Casajus <i>et al.</i>        | Spain            | 109         | OS         | Azathioprine (AZA) | TPMT NUDT15   | Incidence of adverse drug reactions         | Patients with low and intermediate NUDT15 activity have significantly higher risks of developing AZA-induced leukopenia.   | Unclear      |
| Castaño-Amores <i>et al.</i> | Spain            | 4899        | MA         | Bisoprolol         | ADRB1   | SBP/DBP (Systolic/diastolic blood pressure) | ADRB1 Arg389Gly (rs1801253) is the one that seems to affect the most the response to bisoprolol but the results have not been confirmed with the meta-analysis.  | High         |
| Cavallari <i>et al.</i>      | USA              | 1815        | CT         | Clopidogrel        | CYP2C19   | Cardiovascular adverse effects              | The risk for major adverse cardiovascular events was significantly higher in patients with a CYP2C19 loss-of-function allele (IMs and PMs).  | Low          |
| Cavallari <i>et al.</i>      | USA              | 504         | CT         | Opioids            | CYP2D6  | Acute pain control                          | CYP2D6 PMs and IMs may attain little to no relief from some opioids.   | Low          |
| Danese <i>et al.</i>         | Italy            | 15754       | MA         | Coumarins          | CYP4F2*3  | Effect of CYP4F2*3 on coumarin dosing       | CYP4F2 variation was associated with higher coumarin doses needed in T allele carriers.  | Low          |
| Dapia <i>et al.</i>          | Spain            | 106         | OS         | Voriconazole       | CYP2C19<br>FMO3<br>NR1I2<br>POR<br>CYP2C9<br>CYP3A4 | AUC of voriconazole                         | Genetic variation partially contributes to the interindividual variability of voriconazole AUC. The one that contributes the most is CYP2C19. Followed by POR, CYP2C9, NR1I2, FMO3 and CYP3A4.   | Unclear      |

Tabla tomada de: Amaro-Álvarez *et al.*<sup>7</sup>.

| Study                         | Country of study | Sample size | Study type | Drug prescribed   | Genotype(s) used   | Primary outcome(s)                            | Primary outcome result   | Risk of bias |
|-------------------------------|------------------|-------------|------------|-------------------|--------------------|---|--|--------------|
| Davis <i>et al.</i>           | USA              | 169         | OS         | Cannabidiol (CBD) | AOX1 SL-C15A1 ABP1 | Change in seizure frequency                   | AOX1 rs6729738 CC and ABP1 rs12539 were associated with greater; and SLC15A1 rs1339067 TT and CYP2D6 rs28371725 with lower CBD response.   | Low          |
| Dawed <i>et al.</i>           | UK               | 4571        | OS         | GLP-1 agonists    | ARRB1 GLPR1        | HbA1c reduction                               | GLP1R rs6923761 (Gly168Ser) and ARRB1 rs140226575 (Thr370Met) were associated with HbA1c reduction after treatment with GLP-1 agonist.   | Low          |
| Degorter <i>et al.</i>        | Canada           | 299         | OS         | Statins           | SLCO1B1 ABCG2      | Statins concentration                         | Plasma rosuvastatin concentration was higher in individuals with SLCO1B1 c.521C and ABCG2 c.421A. Plasma atorvastatin concentration was higher in individuals with SLCO1B1 c.521C but lower in those patients with SLCO1B1 c.388G. | Low          |
| Días <i>et al.</i>            | Australia        | 1823        | MA         | Irinotecan        | UGT1A1*28          | Overall survival<br>Progression-free survival | The difference in the survival (OS, PFS) between patients of different UGT1A1*28 genotypes who had received irinotecan was not statistically significant.  | Low          |
| Díaz-Villamarin <i>et al.</i> | Spain            | 880         | MA         | Anti-VEGF         | ARMS2 A69S         | BCVA (best-corrected visual acuity)           | No statistically significant association was found between the efficacy of anti-VEGF drugs and the ARMS2 A69S variant.   | Low          |
| Dujic <i>et al.</i>           | Bosnia, UK       | 7656        | MA         | Metformin         | SLC22A1 SLC47A1    | HbA1c reduction                               | None of the variants were significantly associated with glycemic response to metformin.  | Low          |
| Ebid <i>et al.</i>            | Egypt            | 78          | OS         | Tacrolimus        | CYP3A4 CYP3A5      | Tacrolimus plasma levels                      | Tacrolimus trough levels were significantly higher in CYP3A4*22 and CYP3A5*3 than in CYP3A4*1 and CYP3A5*1.  | Low          |

**Tabla 2.**

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

**Tabla 2.**

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

| Study                  | Country of study | Sample size | Study type | Drug prescribed          | Genotype(s) used | Primary outcome(s)                                 | Primary outcome result   | Risk of bias |
|------------------------|------------------|-------------|------------|--------------------------|------------------|--|--|--------------|
| El Rouby <i>et al.</i> | USA, Qatar       | 132         | MA         | Warfarin                 | VKORC1<br>CYP2C9 | Weekly warfarin dose                               | CYP2C9 rs4086116 T-allele had lower weekly warfarin dose compared to homozygous C-allele.  | Low          |
| Gassó <i>et al.</i>    | Spain            | 83          | OS         | Fluoxetine               | TPH2             | Symptoms reduction in major depressive disorder    | Three SNPs, rs11179002, rs60032326 and rs34517220, were significantly associated with higher clinical improvement after treatment with fluoxetine.                   | Low          |
| Gulilat <i>et al.</i>  | Canada           | 358         | OS         | Apixaban                 | ABCG2            | Apixaban concentration                             | ABCG2 c.421C > A genotype was identified as a predictor of increased apixaban concentration.   | Unclear      |
| Guo <i>et al.</i>      | China            | 551         | CT         | Warfarin                 | CYP2C9<br>VKORC1 | Percentage of time in the therapeutic range of INR | CYP4F2*3 variant is associated with an increase in warfarin dose requirements to achieve the therapeutic range of INR.   | Low          |
| Haas <i>et al.</i>     | USA              | 72          | CT         | Efavirenz                | CYP2B6           | Efavirenz concentration                            | CYP2B6 slow metabolizer genotypes were associated with higher plasma efavirenz concentrations.   | Low          |
| Haas <i>et al.</i>     | USA              | 128         | CT         | Rifapentine<br>Efavirenz | NAT2<br>CYP2B6   | Rifapentine and efavirenz plasma levels            | NAT2 slow acetylator genotype was associated with higher concentrations of rifapentine. CYP2B6 poor metabolizer were associated with higher efavirenz concentration. | High         |
| Ham <i>et al.</i>      | The Netherlands  | 11485       | MA         | Benzodiazepines          | CYP2C9*2/*3      | Fall risk  | Carriers of CYP2C9 *2 or *3 allele had a significantly increased fall risk using benzodiazepines, and non-carriers did not.  | Low          |
| Kato <i>et al.</i>     | Japan            | 168         | CT         | Fluvoxamine              | 5-HTTLPR<br>FGF2 | Changes in HAM-D score at week 6                   | 5-HTTLPR LA/S' and FGF2 RS1449683C/T were significantly associated with HAM-D change.  | Low          |

| Study                            | Country of study | Sample size | Study type | Drug prescribed | Genotype(s) used     | Primary outcome(s)                  | Primary outcome result  | Risk of bias |
|----------------------------------|------------------|-------------|------------|-----------------|----------------------|-------------------------------------|---|--------------|
| Kim <i>et al.</i>                | South Korea      | 65          | OS         | Sunitinib       | ABCG2                | Sunitinib toxicity                  | ABCG2 421 AA genotype was associated with sunitinib-induced toxicity such as thrombocytopenia, neutropenia, and HFS.  | Unclear      |
| Klarica <i>et al.</i>            | Croatia          | 205         | OS         | Lamotrigine     | ABCG2 421C>A         | Lamotrigine levels                  | ABCG2 421C>A was associated with lower troughs of lamotrigine compared to the wild-type.  | Unclear      |
| Lee <i>et al.</i>                | USA              | 1193        | OS         | Clopidogrel     | CYP2C19              | Cardiovascular adverse effects risk | Risk for major adverse cardiovascular events was significantly higher in LOF carriers.  | Low          |
| Lee <i>et al.</i>                | USA              | 2817        | CT         | Clopidogrel     | CYP2C19              | Atherothrombotic event              | PMs and IMs (who did not carry the *17 allele) exhibited a significantly higher risk of major atherothrombotic events compared to NMs.  | Low          |
| Limviphu-Singavadh <i>et al.</i> | Singapore        | 90          | OS         | Gemcitabine     | ABCG2 SLC29A3 POLR2A | Haematology toxicity Survival       | Patients with CA/AA genotype of ABCG2 Q141K were shown to have longer PFS and an increased toxicity compared to CC genotype. Patients with CT/TT genotype of SLC29A3 S158F were shown to have longer median OS compared to CC genotype. | Low          |
| Linares <i>et al.</i>            | USA              | 15          | CT         | Oxycodone       | CYP2D6               | Oxycodone levels                    | Oxycodone concentrations were PM > EM > UM  | Unclear      |
| Lu <i>et al.</i>                 | Canada           | 148         | OS         | Antipsychotics  | CYP2D6               | Tardive dyskinesia                  | UMs and PMs are at increased risk for tardive dyskinesia.   | Low          |
| Maagdenberg <i>et al.</i>        | The Netherlands  | 175         | OS         | Acenocoumarol   | VKORC1 CYP2C9 CYP4F2 | Stable dosis of acenocoumarol       | VKORC1, CYP2C9*2/ CYP2C9*3 and CYP3A4*22 were associated with a lower log mean stable dose when the number of variant alleles increased.  | Low          |

**Tabla 2.**

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

**Tabla 2.**

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

| Study                         | Country of study | Sample size | Study type | Drug prescribed          | Genotype(s) used                                    | Primary outcome(s)                                      | Primary outcome result  | Risk of bias |
|-------------------------------|------------------|-------------|------------|--------------------------|---|---|---|--------------|
| Mirosh-nichenko <i>et al.</i> | Russia           | 49          | OS         | Olanzapine               | CYP2D6<br>CYP1A2                                    | Olanzapine concentration                                | "Significant differences were found in olanzapine concentrations in PM (G/A) and EM (G/G) groups of CYP2D6."  | Low          |
| Neary <i>et al.</i>           | UK               | 40          | OS         | Efavirenz                | CYP2B6  | Efavirenz concentration                                 | Homozygous T of CYP2B6 516G>T was associated with higher EFV concentration than homozygous G.   | Unclear      |
| Neary <i>et al.</i>           | UK               | 57          | CT         | Efavirenz                | CYP2B6  | Efavirenz concentration                                 | Efavirenz plasma concentration was higher in homozygous T for CYP2B6 516G>T than in homozygous G; and higher in participants heterozygous CT for CYP2B6 983 T>C compared with participants homozygous T.  | High         |
| Ovejero-Benito <i>et al.</i>  | Spain            | 78          | OS         | Etanercept               | HLA-B<br>MAP3K1<br>PTTG1 ZNF816A<br>GBP6<br>IL12B   | Response to etanercept at 3 and 6 months                | Patients with the C allele of rs2431697 (PTTG1), T of rs13437088 (HLA-B/MICA), C of rs9304742 (ZNF816A) and AA-GG of rs2546890 (IL12B) are more likely to be non-responders. Patients with the C allele for rs96844 (MAP3K1) and AG-GG of rs928655 (GBP6) are more likely to respond. | Unclear      |
| Ovejero-Benito <i>et al.</i>  | Spain            | 95          | OS         | Infliximab<br>Adalimumab | IVL<br>IL-12B NFKBIA<br>ZNF816A<br>SLC9A8<br>TNFR1B | Response to infliximab and adalimumab at 3 and 6 months | Carriers of the T allele of rs6661932 IVL, G of NF-κB and G for rs645544 SLC9A8 had increased risk of no response. Carriers of A allele in rs2546890 IL-12B, C of ZNF816A and G in rs1061624 (TNFR1B) are more likely to respond.   | Low          |

| Study                          | Country of study | Sample size | Study type | Drug prescribed | Genotype(s) used | Primary outcome(s)  | Primary outcome result  | Risk of bias |
|--------------------------------|------------------|-------------|------------|-----------------|------------------|---|---|--------------|
| Packiasa-bapathy <i>et al.</i> | USA              | 53          | OS         | Methadone       | CYP2B6           | Plasma methadone levels<br>Pain scores<br>Postoperative nausea and vomiting | CYP2B6 PMs had lower metabolism compared with NMs. TT variants of rs4803419 have lower pain scores compared with the wild type (CC). The incidence of PONV was greater with CYP2B6 rs1038376 (TT) variant vs AA/AT.                                 | Unclear      |
| Peña <i>et al.</i>             | Spain            | 26          | OS         | Imatinib        | CYP2B6<br>CYP3A4 | Imatinib concentration t1/2<br>Adverse effects frequency                    | CYP2B6 G516T carriers showed a significant lower imatinib concentration and elimination t1/2. The frequency of adverse effects was significantly reduced in CYP3A4 polymorphism carriers (*22/*22,*1/*20 and *1/*22) compared to *1/*1 carriers.    | Low          |
| Postmus <i>et al.</i>          | The Netherlands  | 5244        | CT         | Pravastatin     | ODZ4 DNA-JC5B    | Incidence of cardiovascular events  | Genome wide significant associations between SNPs and cardiovascular event reduction by pravastatin treatment were not observed.  | High         |
| Russman <i>et al.</i>          | Switzerland      | 56          | OS         | Clopidogrel     | CYP2C19          | Atherothrombotic event  | IMs and PMs of CYP2C19 were associated with a higher risk of thrombotic events.   | Unclear      |
| Saiz-Rodríguez <i>et al.</i>   | Spain            | 144         | OS         | Clopidogrel     | CYP2C19<br>ABCB1 | Clopidogrel response (aggregation value, incidence of adverse effects)      | IM-PM of CYP2C19 patients showed a significantly higher aggregation value. Patients with ABCB1 C3435T, C1236T and G2677T/A variants had lower aggregation value. The incidence of ischemic events was lower in CYP2C19 UM compared to IM-PM and NM. | Low          |
| Shilbayeh <i>et al.</i>        | Saudi Arabia     | 34          | CT         | Quetiapine      | CYP3A5<br>ABCB1  | Quetiapine clearance<br>PTA (Probability of Target Attainment) at 12 hours  | CYP3A5 *1/*1 had a greater clearance compared with *1/*3 y *3/*3. The PTA at 12 hours in *1/*1 was lower compared to *1/*3 and *3/*3 individuals.   | Unclear      |

**Tabla 2.**

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

**Tabla 2.**

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

| Study                   | Country of study | Sample size | Study type | Drug prescribed | Genotype(s) used   | Primary outcome(s)  | Primary outcome result   | Risk of bias |
|-------------------------|------------------|-------------|------------|-----------------|--------------------|---|--|--------------|
| Soo <i>et al.</i>       | Singapore        | 23          | CT         | Capecitabine    | TSER               | Maximum tolerated dose<br>Recommended dose<br>Adverse effects | Patients with TSER (TYMS enhancer region) 3R/3R genotype showed higher tolerance to capecitabine.  | High         |
| Talamonti <i>et al.</i> | Italy            | 255         | OS         | Ustekinumab     | HLA-C*6            | Percentage of patients reaching $\Delta$ PASI 50 at week 4    | The HLA-C*06 allele was found to be associated with a significantly greater and faster response to ustekinumab therapy.  | Low          |
| Tejpar <i>et al.</i>    | Belgium          | 2982        | CT         | Irinotecan      | UGT1A1             | Incidence of grade III neutropenia<br>Incidence of diarrhea   | UGT1A1*28 7/7 was associated with a higher incidence of grade III and IV irinotecan-induced neutropenia but not with diarrhea.   | Low          |
| Theken <i>et al.</i>    | USA              |             | MA         | NSAIDs          | CYP2C9             | Adverse effects<br>Drug exposure                              | CYP2C9 decreased function and no function alleles are related with an elevated NSAID exposure and major risk of adverse effects.                                       | Unclear      |
| Thomas <i>et al.</i>    | USA              | 37          | OS         | Metoprolol      | CYP2D6             | Metoprolol clearance<br>Heart rate reduction                  | The CL was significantly higher with an CYP2D6 AS of 1 vs. an AS of 0. There was a greater reduction in HR among those with AS of 1 compared to an AS of 2-2.25.       | Unclear      |
| Wang <i>et al.</i>      | China            | 219         | CT         | Azathioprine    | TPMT<br>NUDT15     | Azathioprine-induced leukopenia                               | IMs of TPMT have increased risk of azathioprine-induced leukopenia compared with NMs.  | High         |
| Xia <i>et al.</i>       | China            | 2160        | OS         | Warfarin        | CYP2C9*3<br>VKORC1 | Initial dose of Warfarin<br>Required stable dose              | VKORC1-1639G > A gene polymorphism is the main factor affecting the initial dose of warfarin. The required stable dose is higher in patients with VKORC1-1639G > A GG. | Low          |
| Zhao <i>et al.</i>      | France           | 22          | CT         | Tacrolimus      | CYP3A5             | Tacrolimus pharmacokinetics                                   | Tacrolimus clearance was significantly higher in CYP3A5*1 than in CYP3A5*3*3.  | High         |

PM: poor metabolizer; IM: intermediate metabolizer; EM: extensive metabolizer; NM: normal metabolizer; UM: ultra-rapid metabolizer; LOF: loss-of-function; CT: clinical trial; OS: observational study; MA: meta-analysis.

## 6. Fármacos biológicos en psoriasis

Ovejero-Benito *et al.*<sup>8</sup> encontraron asociaciones significativas entre distintas variantes genéticas y la respuesta al tratamiento con etanercept. Aquellos pacientes que portaban el alelo C de rs2431697 (PTTG1) ( $p = 0,040$ ), el T de rs13437088 (HLA-B/MICA) ( $p = 0,020$ ) y el C de rs9304742 (ZNF816A) ( $p = 0,006$ ) tenían más probabilidades de no responder al etanercept. Por otro lado, los portadores del alelo C de rs96844 (MAP3K1) ( $p = 0,009$ ) tenían una probabilidad mayor de buena respuesta a los tres meses. Además, los portadores del genotipo AG-GG para rs928655 (GBP6) ( $p = 0,008$ ) tenían una mejor respuesta al etanercept a los seis meses en comparación con los portadores de AA, mientras que los portadores del genotipo AA-GG para rs2546890 (IL12B) ( $p = 0,044$ ) tenían una respuesta limitada a fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa.

En otro estudio de Ovejero-Benito *et al.* (2018)<sup>9</sup>, cinco polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*), se asociaron con PASI75 a los tres meses en pacientes tratados con adalimumab o infliximab.

Los portadores del alelo T de rs6661932 IVL ( $p = 0,041$ ), el G de factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas ( $p = 0,037$ ) y el G de rs645544 SLC9A8 ( $p = 0,036$ ), presentaron un mayor riesgo de no responder a adalimumab o infliximab, mientras que los portadores del alelo A de rs2546890 IL-12B ( $p = 0,044$ ) y el C de ZNF816A ( $p = 0,008$ ) tenían más probabilidades de responder a estos fármacos biológicos. A los seis meses, solo los portadores del alelo G de rs1061624 (TNFR1B) ( $p = 0,025$ ) reducían el riesgo de no respuesta.

En el estudio de Talamonti *et al.*<sup>10</sup>, se observó una asociación entre el alelo HLA-C\*06, un polimorfismo importante en la susceptibilidad a la psoriasis, y la respuesta clínica al ustekinumab. El alelo HLA-C\*06 se asoció significativamente con una respuesta al fármaco mayor y más rápida, con un 71,7% de los pacientes alcanzando un índice de severidad del área de psoriasis (PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*) de 50 en la semana 4 ( $p < 0,0001$ ).

### Antidepresivos

En el estudio de Gassó *et al.*<sup>11</sup> sobre la fluoxetina, se encontró que tres SNP estaban significativamente asociados con una mayor mejoría clínica después del tratamiento con fluoxetina en población pediátrica. La mejoría más significativa se observó en los homocigotos para el alelo TPH2 rs34517220 (GG), quienes mostraron una mayor reducción de puntuación en la escala CDI en comparación con los portadores del alelo mayoritario (AA + AG) ( $p = 7 \times 10^{-7}$ ). También se observó una eficacia mayor en los homocigotos para el alelo minoritario del rs60032326 ( $p = 0,006$ ) y en los portadores de uno o dos alelos minoritarios del rs11179002 ( $p = 0,0006$ ).

En el estudio de Kato *et al.*<sup>12</sup> sobre la fluvoxamina, se encontró que los alelos 5-HTTLPR LA/S' ( $p = 0,029$ ) y FGF2 RS1449683C/T ( $p = 0,013$ ) estaban significativamente asociados con cambios en la escala HAM-D, y por lo tanto influían en la respuesta al fármaco.

### Estatinas

Para rosuvastatina, en el estudio de Degorter *et al.*<sup>13</sup>, se observó una concentración plasmática más alta en individuos con los polimorfismos de función reducida SLCO1B1 c.521C ( $p < 0,0001$ ) y ABCG2 c.421A ( $p < 0,05$ ). Estos factores explicaron el 88% de la variabilidad observada. Los pacientes homocigotos para la variante SLCO1B1 c.521C T>C son menos propensos a tolerar y continuar con la terapia con estatinas.

Para atorvastatina, la concentración plasmática de fármaco fue más alta en individuos con el alelo SLCO1B1 c.521C ( $p < 0,05$ ), pero más baja en aquellos pacientes con el alelo SLCO1B1 c.388G ( $p < 0,01$ ). No obstante, estos factores explicaron solo el 38% de la variabilidad observada.

En el estudio de Postmus *et al.*<sup>14</sup>, se buscó identificar variantes genéticas asociadas con una reducción de eventos cardiovasculares clínicamente significativa mediante el tratamiento con pravastatina. Sin embargo, no se observaron asociaciones significativas a nivel genómico, lo que indica que la reducción de eventos cardiovasculares por pravastatina fue similar entre portadores y no portadores de SNP. En este estudio, el SNP más significativo (rs7102569,  $p = 0,008$ ) solo explicó <1% de la variabilidad en eventos clínicos, lo que no es muy relevante clínicamente. De los SNP previamente analizados en estudios anteriores, solo se encontró uno estadísticamente significativo: rs13279522 de DNAJC5B ( $p = 0,002$ ).

### Betabloqueantes

En el estudio realizado por Thomas *et al.*<sup>15</sup> con metoprolol, se encontró una asociación significativa entre la actividad del CYP2D6 y la respuesta al metoprolol. Los pacientes con una actividad más baja del CYP2D6 mostraron una mayor exposición al metoprolol y una respuesta cardiaca más pronunciada en comparación con aquellos con una puntuación de actividad (AS, *Activity Score*) más alta. Aquellos con AS de 1 tuvieron mayor reducción en la frecuencia cardiaca en comparación con AS de 2-2,25 ( $p < 0,001$ ). Además, se observó que el aclaramiento fue significativamente mayor en pacientes con AS de 1 en comparación con un AS = 0 ( $p = 0,010$ ).

Por otro lado, Castaño-Amores *et al.*<sup>16</sup> investigó qué polimorfismos genéticos afectaban al bisoprolol, encontrando que el gen ADRB1 Arg389Gly (rs1801253) parece tener un impacto significativo en la respuesta al fármaco. Sin embargo, los resultados no se confirmaron con el metaanálisis, y la influencia de este gen en la respuesta al bisoprolol sigue siendo poco clara.

## Antineoplásicos orales

En el estudio de Peña *et al.*<sup>17</sup> sobre imatinib, se observó que los portadores del genotipo CYP2B6 G516T tenían concentraciones significativamente más bajas y una eliminación más rápida de imatinib en comparación con los no portadores de esta variante ( $p = 0,022$  y  $p = 0,041$ , respectivamente). Además, se encontró que la frecuencia de efectos adversos fue significativamente menor en portadores de polimorfismos en CYP3A4 (\*22/\*22, \*1/\*20 y \*1/\*22) en comparación con los portadores de \*1/\*1 ( $p = 0,033$ ).

Por otro lado, en el estudio de Kim *et al.*<sup>18</sup> sobre sunitinib, se encontró que el genotipo ABCG2 421AA estaba asociado con un aumento del riesgo de sufrir efectos adversos, como trombocitopenia ( $p = 0,04$ ), neutropenia ( $p = 0,02$ ) y síndrome de mano-pie ( $p = 0,01$ ).

En el estudio realizado por Limviphuvadh *et al.*<sup>19</sup> sobre la gemcitabina, se relacionó la variante ABCG2 Q141K (c.421C>A, rs2231142) con una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) media en cáncer de pulmón no microcítico. Los pacientes con el genotipo CA/AA mostraron una SLP más prolongada en comparación con aquellos con el genotipo CC ( $p = 0,007$ ). Además, la variante SLC29A3 S158F (c.473C>T, rs780668) se asoció con una mayor supervivencia global (SG). Los pacientes con el genotipo CT/TT tuvieron una SG media mayor en comparación con el genotipo CC ( $p = 0,017$ ). La variante ABCG2 Q141K, en particular el genotipo CA/AA, también se asoció con un aumento en la toxicidad ( $p = 0,008$ ). Por otro lado, se asoció el genotipo CC de tipo salvaje de la variante POLR2A N764K con un mayor riesgo de trombocitopenia de grado 3 o 4 en comparación con el genotipo CT ( $p = 0,048$ ).

El estudio de Soo *et al.*<sup>20</sup> sobre capecitabina revela que los pacientes con el genotipo TSER (región potenciadora del gen TYMS) 3R/3R muestran una mayor tolerancia a este medicamento. Los resultados de este estudio en fase I sugieren que es factible administrar dosis más altas en este subgrupo de pacientes y beneficiarse así de una mayor intensificación del tratamiento.

Tejpar *et al.*<sup>21</sup> examinó el uso de irinotecán y encontró que el genotipo UGT1A\*28 7/7 estaba asociado con una mayor incidencia de neutropenia de grado III y IV durante el tratamiento ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, en el metaanálisis realizado por Días *et al.*<sup>22</sup>, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia (SG, SLP) entre pacientes con diferentes genotipos UGT1A1\*28 que recibieron irinotecán. Y aunque se observó una tendencia a recibir uno o más ciclos con dosis reducidas de fármaco en los genotipos UGT1A1 \*28/\*28 y \*1/\*28, tampoco alcanza significación estadística. Aunque no se haya demostrado un aumento en la supervivencia, la genotipificación podría ser útil para identificar a los pacientes que se podrían beneficiar de dosis más altas de irinotecán sin experimentar toxicidad significativa.

## Tacrólimus

Ebid y su equipo<sup>23</sup> encontraron que los niveles de tacrólimus en sangre estaban significativamente más altos en portadores de CYP3A4\*22 en comparación con portadores de CYP3A4\*1 ( $p = 0,045$ ). Además, observaron que los niveles eran significativamente más bajos en NMs (CYP3A5\*1/CYP3A4\*1\*1) en comparación con IMs (CYP3A5\*3\*3/CYP3A4\*1\*1) y PMs (CYP3A5\*3\*3/CYP3A4\*22) ( $p = 0,015$ ). La dosis de tacróli-

mus también fue significativamente menor en el grupo de PMs en comparación con IMs/NMs ( $p = 0,015$ )<sup>23</sup>. Por otro lado, Zhao *et al.*<sup>24</sup> destaca también que el aclaramiento del tacrólimus fue significativamente más bajo en pacientes con genotipo CYP3A5\*3/\*3 en comparación con aquellos con genotipo

CYP3A5\*1 ( $p = 0,01$ ). Estos hallazgos concuerdan con estudios previos en pacientes sometidos a trasplantes de corazón y riñón, lo que sugiere que la identificación temprana del genotipo de CYP3A5 y CYP3A4 es esencial para establecer y ajustar la dosis de tacrólimus.

## 7. La farmacogenética y los servicios de farmacia hospitalaria

La Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP, American Society of Health-System Pharmacists) defiende la aplicación de la farmacogenómica por parte de los servicios de farmacia, ya que permite guiar las decisiones terapéuticas personalizadas, seleccionando el medicamento y la dosis óptimos para cada paciente, con el fin de maximizar el efecto terapéutico y minimizar la toxicidad.

Es crucial que los perfiles farmacogenéticos de los pacientes se integren en la historia clínica electrónica, como en el Proyecto FARMASAS del Hospital Virgen Macarena en colaboración del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), junto con otros parámetros tan relevantes como alergias, eventos adversos, resultados reportados por pacientes y adherencia.

En España, la adopción de la farmacogenética en los servicios de farmacia hospitalarios (SFH) es limitada. Una encuesta realizada en 2019 por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) reveló que solo el 4,3% de los SFH elaboran informes de farmacogenética, porcentaje que aumenta al 23% en los hospitales de mayor tamaño. Estos números son considerablemente más bajos en comparación con la realización de mediciones de niveles plasmáticos de medicamentos (12% de los SFH) y la preparación de informes farmacocinéticos (34,1% de todos los SFH y 76% en hospitales con más de 1.000 camas)<sup>25</sup>.

Los farmacéuticos hospitalarios deben aprovechar la oportunidad e integrar la farmacogenética, así como consolidar la farmacocinética como medida de incremento de la eficacia y seguridad de los tratamientos en equipos multidisciplinares.

## 8. Bibliografía

1. Klarica Domjanović I, Lovrić M, Trkulja V, Petelin-Gadže Ž, Ganoci L, Čajić I, *et al.* Interaction between ABCG2 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(9):2106-19.
2. Ham AC, Ziere G, Broer L, Swart KMA, Enneman AW, Van Dijk SC, *et al.* CYP2C9 Genotypes Modify Benzodiazepine-Related Fall Risk: Original Results From Three Studies With Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(1):88.e1-15.
3. Lee CR, Thomas CD, Beitelshes AL, Tuteja S, Empey PE, Lee JC, *et al.* Impact of the CYP2C19\*17 Allele on Outcomes in Patients Receiving Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(3):705-15.
4. Russmann S, Rahmany A, Niedrig D, Hatz KD, Ludin K, Burden AM, *et al.* Implementation and management outcomes of pharmacogenetic CYP2C19 testing for clopidogrel therapy in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(5):709-16.
5. Cavallari LH, Lee CR, Beitelshes AL, Cooper-DeHoff RM, Duarte JD, Voora D, *et al.* Multisite Investigation of Outcomes with Implementation of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):181-91.
6. Lee CR, Sriramoju VB, Cervantes A, Howell LA, Varunok N, Madan S, *et al.* Clinical Outcomes and Sustainability of Using CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(4):e002069.
7. Amaro-Álvarez L, Cordero-Ramos J, Calleja-Hernández MÁ. Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review. *Farm Hosp.* 2024;S1130-6343(24)00003-5.
8. Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Belmonte C, Cabaleiro T, Román M, *et al.* Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2017;18(7):631-8.
9. Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, Saiz-Rodríguez M, *et al.* Polymorphisms associated with adalimumab and infliximab response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2018;19(1):7-16.
10. Talamonti M, Galluzzo M, Van den Reek JM, De Jong EM, Lambert JLW, Malagoli P, *et al.* Role of the HLA-C\*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):489-96.
11. Gassó P, Rodríguez N, Boloc D, Blázquez A, Torres T, Gortat A, *et al.* Association of regulatory TPH2 polymorphisms with higher reduction in depressive symptoms in children and adolescents treated with fluoxetine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;77:236-40.
12. Kato M, Serretti A, Nonen S, Takekita Y, Wakeno M, Azuma J, *et al.* Genetic variants in combination with early partial improvement as a clinical utility predictor of treatment outcome in major depressive disorder: The result of two pooled RCTs. *Transl Psychiatry.* 2015;5(2):e513.

13. DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi YH, Dresser GK, Suskin N, *et al.* Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6(4):400-8.
14. Postmus I, Johnson PCD, Trompet S, De Craen AJM, Slagboom PE, Devlin JJ, *et al.* In search for genetic determinants of clinically meaningful differential cardiovascular event reduction by pravastatin in the PHarmacogenetic study of Statins in the Elderly at risk (PHASE)/PROSPER study. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):58-64.
15. Thomas CD, Mosley SA, Kim S, Lingineni K, El Roubly N, Langaee TY, *et al.* Examination of Metoprolol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Across CYP2D6 Genotype-Derived Activity Scores. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2020;9(12):678-85.
16. Castaño-Amores C, Díaz-Villamarín X, Pérez-Gutiérrez AM, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, Moreno-Escobar E, *et al.* Pharmacogenetic polymorphisms affecting bisoprolol response. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112069.
17. Pena MÁ, Muriel J, Saiz-Rodríguez M, Borobia AM, Abad-Santos F, Frías J, *et al.* Effect of Cytochrome P450 and ABCB1 Polymorphisms on Imatinib Pharmacokinetics After Single-Dose Administration to Healthy Subjects. *Clin Drug Investig.* 2020;40(7):617-28.
18. Kim HR, Park HS, Kwon WS, Lee JH, Tanigawara Y, Lim SM, *et al.* Pharmacogenetic determinants associated with sunitinib-induced toxicity and ethnic difference in Korean metastatic renal cell carcinoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(4):825-35.
19. Limvipuvadh V, Tan CS, Konishi F, Jenjaroenpun P, Xiang JS, Kremenska Y, *et al.* Discovering novel SNPs that are correlated with patient outcome in a Singaporean cancer patient cohort treated with gemcitabine-based chemotherapy. *BMC Cancer.* 2018; 18(1):555.
20. Soo RA, Syn N, Lee SC, Wang L, Lim XY, Loh M, *et al.* Pharmacogenetics-Guided Phase I Study of Capecitabine on an Intermittent Schedule in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours. *Sci Rep.* 2016;6:27826.
21. Tejpar S, Yan P, Piessevaux H, Dietrich D, Brauchli P, Klingbiel D, *et al.* Clinical and pharmacogenetic determinants of 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan toxicity: Results of the PETACC-3 trial. *Eur J Cancer.* 2018;99:66-77.
22. Dias MM, Pignon JP, Karapetis CS, Boige V, Glimelius B, Kweekel DM, *et al.* The effect of the UGT1A1-28 allele on survival after irinotecan-based chemotherapy: A collaborative meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2014;14(5):424-31.
23. Ebid AIM, Ismail DA, Lotfy NM, Mahmoud MA, Elsharkawy M. Influence of CYP3A4\*22 and CYP3A5\*3 combined genotypes on tacrolimus dose requirements in Egyptian renal transplant patients. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(12):2255-63.
24. Zhao W, Fakhoury M, Baudouin V, Storme T, Maisin A, Deschênes G, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of once daily prolonged-release formulation of tacrolimus in pediatric and adolescent kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(2):189-95.
25. Bermejo-Vicedo T, Queralt Gorgas M. Personalized drug therapy: A new challenge for hospital pharmacy departments. *Farm Hosp.* 2021;45(7):3-4.



# 3

## Comité molecular en el área de oncología, papel del farmacéutico de hospital oncológico

Beatriz Bernárdez Ferrán



## **Beatriz Bernárdez Ferrán**

Unidad de Farmacia Oncológica. Servicio de Farmacia.  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

# Índice

1. Introducción
2. Comités moleculares de tumores
3. Papel del farmacéutico oncológico en el comité molecular de tumores, nivel internacional
4. Papel del farmacéutico oncológico en el comité molecular de tumores, nivel nacional
5. Introducción a los análisis moleculares
6. Clasificación de los hallazgos moleculares y bases de datos genómicas
7. Tiempos de respuesta del comité molecular de tumores
8. Recursos formativos para el farmacéutico oncológico
9. Lo que dice la inteligencia artificial sobre el farmacéutico oncológico en el comité molecular de tumores
10. El comité molecular de tumores como estructura funcional de las estrategias de medicina de precisión
11. Conclusiones
12. Bibliografía

# 1. Introducción

Los comités moleculares de tumores (MTB, *molecular tumor boards*) surgieron como una necesidad ante la evolución de la medicina de precisión y la oncología molecular. Este enfoque busca personalizar el tratamiento del cáncer basándose en las características genéticas y moleculares individuales del tumor de cada paciente.

Estos son algunos de los hitos que han dado lugar al origen de estos comités:

- **La secuenciación del genoma humano (2003):** la finalización del Proyecto Genoma Humano permitió un entendimiento más profundo de las bases genéticas de las enfermedades, incluyendo el cáncer. Este avance facilitó el estudio de las alteraciones genéticas específicas en tumores.
- **Avances en tecnologías de secuenciación:** el desarrollo de tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS, *next generation sequencing*) permite la secuenciación rápida del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). Esto hace posible la identificación de mutaciones específicas y alteraciones genómicas en los tumores de manera rutinaria.
- **La consolidación de los comités de tumores multidisciplinares en la práctica clínica oncológica:** formado por especialistas de distintas disciplinas que se reúnen para tomar decisiones clínicas basadas en la evidencia y orientadas al diagnóstico y/o tratamiento del paciente oncológico, procurando una adecuada coordinación de la prestación sanitaria. La implantación de los comités de tumores refleja la constante búsqueda para mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer a través de la colaboración multidisciplinaria, la innovación y la atención centrada en el paciente.

## 2. Comités moleculares de tumores

Los MTB tienen como objetivo principal analizar e interpretar las alteraciones moleculares del tumor, con la intención, si es posible, de identificar y discutir las estrategias terapéuticas potenciales para el paciente. Las recomendaciones del MTB se basan, además de en el análisis genético del tumor, en las características del paciente (estado general, enfermedades adicionales). Actualmente se asume, en general, una orientación diagnóstica y terapéutica del MTB.

Según la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)<sup>1</sup>, los MTB consisten en un equipo multidisciplinario que incluye expertos en tratamiento, biólogos moleculares, genetistas y bioinformáticos que discuten casos basados en información clínica y diagnósticos moleculares modernos. Su propósito es proporcionar: recomendaciones clínicas, orientación basada en la evidencia y guiar a los pacientes hacia ensayos clínicos innovadores en la medicina de precisión contra el cáncer.

Las recomendaciones del comité deben ir asociadas a un **informe**. Para la preparación y

discusión de los casos, se utiliza parte de este informe, y otra parte se debe consensuar en el propio comité:

- Información necesaria para la discusión: información sobre el **paciente** (identificación, historia oncológica, comorbilidades); de las **pruebas genéticas** (técnica empleada, genes analizados y zonas específicas estudiadas, celularidad, frecuencia alélica, origen de la muestra; biopsia en el diagnóstico o en la progresión, en tejido o en biopsia líquida, señalando si es somático qué se analiza, el ADN libre de células (*circulating free*), el ADN tumoral circulante (*circulating tumor*), si el origen es sangre, derrame pleural u otro origen. Se debe incluir la **clasificación a priori** de los hallazgos moleculares y los **tratamientos disponibles** asistenciales, usos especiales y ensayos clínicos, aunque esta información se puede completar en el MTB, orientándolo y completándolo en función de la discusión.

- Información que debe aparecer en el informe final: interpretación de los resultados. Conclusiones y recomendaciones del MTB.

Existen diferentes informes, en la Figura 1 se presenta el informe utilizado en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

En algunos hospitales, existe un único MTB donde se discuten alteraciones moleculares de distintos tumores sólidos; en otros hospitales, deriva de los comités de distintas patologías, existiendo más de un MTB, de tumores torácicos, MTB de tumores digestivos, tumores ginecológicos, neurológicos, colorrectal, etc.

En algunos hospitales, se presentan todos los resultados de pruebas moleculares de los pacientes; en otros, se seleccionan alteraciones menos frecuentes o sin una orientación terapéutica directa.

Es importante tener en cuenta que una **orientación docente** es fundamental y necesaria para poder abordar el enorme avance que supone y supondrá en los próximos años, la medicina de precisión. Los MTB son herramientas educativas que impulsan la formación en esta área de los miembros del equipo sanitario que atiende al paciente con cáncer.

En 2020, se publicó una revisión sistemática<sup>2</sup> en la que se presentan los puntos clave de su funcionamiento, algunos se desarrollarán en este capítulo:

- Objetivos.
- Tumores que se deben discutir.

- Análisis moleculares que se deben realizar.
- Clasificación de los hallazgos moleculares para la selección de fármacos.
- Profesionales que deben formar parte del MTB.
- Tiempo de respuesta del comité.

En esta revisión, se seleccionaron 40 estudios en total, se notificaron 6.303 casos discutidos en MTB y 1.107 (17,6%) recibieron indicaciones para terapias moleculares. Este es un hecho relevante y, aunque el porcentaje de pacientes que obtienen una recomendación de una terapia molecular va a depender en gran medida de la selección previa de pacientes que van a ser discutidos, tener una alteración genética no siempre se va a traducir en una recomendación terapéutica.

Solo en el 21% de los MTB incluidos a la fecha de publicación, en 2020, había presencia de un farmacéutico.

La discusión abierta del oncólogo responsable con patólogos, biólogos moleculares, farmacéuticos oncológicos y, dependiendo del caso o de la capacidad del hospital de otros profesionales, es una herramienta fundamental de decisión en busca de la opción personalizada más efectiva.

La Fundación ECO desarrolló una iniciativa científica, la MTB EXCELLENCE<sup>3</sup>, que pone el foco en la necesidad de identificar áreas de mejora y aspectos clave en los modelos de funcionamiento y organizativos de los MTB. Ha presentado un informe con la situación actual de los MTB en España con una encuesta asociada. Se han evaluado la respuesta de 38 centros a los 12 ítems planteados:

F01

## INFORME MTB

### 1. IDENTIFICACIÓN

NHC:  
Nº CASO:  
FECHA:

### 2. ANTECEDENTES

A. Historia personal y familiar de cáncer

B. Hábitos tóxicos

C. Antecedentes personales

### 3. HISTORIA ONCOLÓGICA

Diagnóstico, TNM, estadio, PS, AP y molecular disponible

Tratamientos recibidos, mejor respuesta, duración

### 4. MOTIVO DE PRESENTACIÓN

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
COMITÉ MOLECULAR DE TUMORES

### 5. DESCRIPCIÓN DEL HALLAZGO + IMPACTO / O NO TERAPÉUTICO

A. Ranking de *accionability* de resultados moleculares (ESCAT, OncoKB)

B. Orientación terapéutica (SÍ/NO)

C. ¿Elegible para tratamiento dirigido?

D. Otras sugerencias

Ensayo clínico disponible (SÍ/NO)

En nuestro centro (SÍ/NO)

Paciente accede a EC (SÍ/NO)

EAP o UC (SÍ/NO). Trámite adicional a SOLES (SÍ/NO)

### 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DEL MTB

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
COMITÉ MOLECULAR DE TUMORES

Figura 1.

Ejemplo de informe del comité molecular de tumores (MBT). Informe usado en el MBT del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

- **Panel 1. Funcionamiento y acceso de un MTB:**

- Cómo definir un MTB y sus objetivos.
- Informe de un MTB.
- Tumores preferentes para un MTB.
- Tiempo de respuesta.
- Caso para debutar en un MTB.
- *Sampling* (muestreo) y técnicas moleculares.
- Soporte en la toma de decisiones.

- **Panel 2. Organización y regulación de un MTB:**

- Composición de un MTB.
- Flujo de trabajo de un MTB.
- División del trabajo de un MTB.
- Estimación de costes.
- Aspectos éticos y datos.

A finales del 2023, el 55% de los comités españoles cuentan con la presencia de un farmacéutico oncológico, según esta encuesta. Por tanto, podemos afirmar que los MTB que se están constituyendo en España mayoritariamente incluyen un farmacéutico oncológico.

### 3. Papel del farmacéutico oncológico en el comité molecular de tumores, nivel internacional

El farmacéutico oncológico se considera ya un miembro más del equipo de atención al paciente con cáncer y su valor no precisa justificación desde la publicación de una revisión sistemática<sup>4</sup> que incluye estudios publicados entre 1951 y 2018.

En 2016, Walko *et al.*<sup>5</sup> describen modelos prácticos de medicina de precisión con diferentes roles desempeñados por farmacéuticos oncológicos, en concreto, tres modelos ya consolidados en Estados Unidos en aquel momento:

- Moffitt Cancer Center:

- El farmacéutico oncológico desempeña un papel crucial en el servicio clínico de medicina personalizada, colaborando en la interpretación de análisis genéticos tumorales y en la generación de informes para poner a disposición del equipo médico.
- Además, lidera la investigación al desarrollar bases de datos de resultados de pacientes y del biobanco

de tejidos para evaluar la respuesta a terapias dirigidas en pacientes seleccionados.

- También participa en la interpretación de los análisis genéticos tumorales en la atención estándar del paciente, asegurando que las terapias sean personalizadas y efectivas.
- Indiana University Simon Cancer Center (IUSCC)-IU Health:
  - El farmacéutico oncológico está involucrado en el Programa de Genómica de Precisión, donde evalúa los objetivos terapéuticos identificados a través de análisis genéticos para diseñar tratamientos personalizados.
  - Además, educa a los pacientes sobre los informes genómicos obtenidos, explicando las implicaciones de las alteraciones genómicas y las opciones terapéuticas disponibles para un tratamiento más efectivo.

- Asimismo, colabora estrechamente con el equipo médico para garantizar que los pacientes reciban la terapia más adecuada según su perfil genómico y las recomendaciones del Programa de Genómica de Precisión.
- Markey Cancer Center:
  - El farmacéutico oncológico participa activamente en el MTB, donde se discuten las mutaciones genéticas específicas de cada paciente para guiar las opciones de tratamiento personalizado.
  - Además, educa a los pacientes sobre la biología de las alteraciones genómicas identificadas y las posibles terapias dirigidas disponibles, brindando información detallada para una toma de decisiones informada.
  - Colabora en la obtención de tratamientos farmacológicos específicos o en la derivación de pacientes a ensayos clínicos relevantes, asegurando que reciban la atención más avanzada y personalizada para su enfermedad oncológica.

En 2017, Todd Knepper *et al.*<sup>6</sup> resume las lecciones aprendidas dentro del servicio clínico de medicina personalizada en el **Moffitt Cancer Center**, en Tampa, Florida, concretamente en su comité de acción de genómica clínica, que comenzó en 2014. Se evaluaron los 1.400 pacientes que participaron hasta ese momento en el programa del comité de acción de genómica clínica y su MTB asociado.

Se han aprendido cinco lecciones prácticas, la colaboración transdisciplinar, el uso del in-

forme molecular como ayuda para la práctica clínica, la accionabilidad clínica, el acceso a opciones terapéuticas para los pacientes y las consideraciones financieras que se deben tener en cuenta.

El valor para los pacientes incluye el acceso a prácticas de vanguardia combinadas con preferencias individualizadas de tratamiento y atención. Las funciones del farmacéutico en el MTB del **Moffitt**, posiblemente debido a su largo recorrido y a que es liderado por farmacéuticos oncológicos, incluyen:

- Dirección de las reuniones de MTB.
- Revisión de los resultados de NGS.
- Interpretación de los resultados de NGS.
- Documentar los resultados del MTB en la historia clínica electrónica.
- Revisión de interacciones de medicamentos.
- Revisión de los datos fuera de indicación.
- Búsqueda de autorizaciones terapéuticas escalonadas (no aplicable en nuestro sistema).
- Ayuda en la obtención de terapias fuera de ficha técnica.

En 2020, Raheem *et al.*<sup>7</sup>, de la **IUSCC-IU Health** expone su experiencia desde 2016. El programa de genómica de precisión (PGP) del IUSCC fue creado en 2014 por un equipo multidisciplinar, que incluye un oncólogo médico, un especialista en genética médica y molecular. El programa posteriormente se amplió a un equipo diverso de oncólogos médicos, un especialista en farmacia oncológica (que se incorpora en 2016), dos enfermeras coordinadoras, dos asesores genómicos, un

gestor de datos, dos residentes de farmacia oncológica de postgrado de segundo año (*post-graduate year 2*) rotatorios y un becario de oncología.

El PGP recibe aproximadamente de 15 a 20 derivaciones por semana. Desde 2014, más de 1.000 pacientes han sido secuenciados en este programa hasta el 2020, y el 83% de estos pacientes han recibido recomendaciones dirigidas al genoma y han procedido a nuevos tratamientos o ensayos clínicos.

El farmacéutico clínico de oncología en la clínica de genómica de precisión de la IUSCC desempeña un papel fundamental al colaborar estrechamente con oncólogos y expertos moleculares para interpretar de manera precisa los resultados de la secuenciación genética de los pacientes. Además, se encarga de documentar detalladamente las notas

clínicas relacionadas con el tratamiento y los resultados genómicos, así como de educar a los pacientes sobre estos hallazgos y las opciones terapéuticas recomendadas.

Asimismo, el farmacéutico facilita la obtención de medicamentos que pueden ser necesarios fuera de las indicaciones aprobadas, y se asegura de que los pacientes estén seguros y bien atendidos, coordinando la gestión de medicamentos y evaluando posibles interacciones farmacológicas para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento personalizado de cada paciente.

Existe otra publicación<sup>8</sup> que detalla las intervenciones farmacéuticas de un postgraduado de segundo año, que se integra en 2015 en el PGP de su hospital, definiendo todas las intervenciones y ejemplificando con un caso clínico.

## 4. Papel del farmacéutico oncológico en el comité molecular de tumores, nivel nacional

La experiencia a nivel nacional en 2020 de los MTB era escasa y la integración del farmacéutico oncológico era nula o casi nula. Desde entonces, han sido muchos los hospitales que han constituido MTB, y se estima que aproximadamente un 55% incluyen actualmente a farmacéuticos oncológicos.

En muchas ocasiones, las barreras para esta incorporación surgen desde la farmacia hospitalaria, y en mi opinión, claramente dos son las principales:

- Falta de recursos humanos: la elevada y creciente carga asistencial del paciente con cáncer no se corresponde con el aumento del número de farmacéuticos oncológicos en las plantillas de los hospitales. La demanda asistencial hace complicada la asistencia al comité y su necesaria preparación.
- Complejidad, necesidad de formación específica: los farmacéuticos oncológicos llevamos tiempo especializándonos

y formándonos. Han sido mucho los retos a los que nos hemos enfrentado en los últimos años: tratamientos dirigidos, inmunoterapia, combinaciones de fármacos y actualmente la medicina de precisión. El esfuerzo formativo en medicina molecular es imprescindible para la incorporación en los MTB.

En otras ocasiones, la participación del farmacéutico oncológico no se facilita desde el propio MTB, posiblemente por desconocimiento de su potencial y diferencial contribución.

En la Tabla 1, se reflejan algunos de los farmacéuticos oncológicos españoles integrados en sus MTB, el hospital al que pertenecen, desde cuándo funciona el MTB, cuándo se integró el farmacéutico oncológico, si se discuten todos los tumores, aunque alguno sea mayoritario (pantumor), o si son específicos de algún tumor o grupo de tumores, y la periodicidad de las reuniones.

Todos los MTB tienen una relevancia impor-



T01

| Hospital   | FO                   | AÑO MTB   | Año de FO | Comité pantumor o específico | Periodicidad MTB      |
|--|----------------------|-----------|-----------|------------------------------|-----------------------|
| Hospital del Mar de Barcelona                            | David Conde          | Sept 2017 | Oct 2021  | Pulmón                       | C/7 d                 |
| Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga   | Marga Garrido        | Nov 2020  | Nov 2020  | Pantumor                     | C/15 d                |
|  | Beatriz Mora         |           | Dic 2022  |                              |                       |
| Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela | Beatriz Bernárdez    | Feb 2021  | Oct 2021  | Pantumor                     | C/15 d                |
| Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona          | Mireia Riba          | Nov 2021  | Nov 2021  | Pulmón                       | C/7 d                 |
|  | Pau Riera            | Nov 2021  | Nov 2021  | Colorrectal                  | C/7 d                 |
| Hospital Universitario de Jaén                           | Juan Francisco Marín | Ene 2022  | Ene 2022  | Pantumor                     | C/15 d                |
| Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba              | María Dolores Malo   | Jun 2022  | Jun 2022  | Pantumor                     | C/28 d                |
|  | Ana Isabel Gago      |           |           |                              |                       |
| Hospital Universitario Donostia, San Sebastián           | Garbiñe Lizeaga      | Mar 2023  | Mar 2023  | Pantumor                     | C/7 d, después c/15 d |
|  |                      |           |           | Pulmón                       | C/7 d                 |
| Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz    | Jesús Sierra         | Mar 2023  | Mar 2023  | Pantumor                     | C/15 d                |
|  | Rocío Gavira         |           | Ene 2024  |                              |                       |
| Hospital Universitario Cruces de Baracaldo, Bizcaia      | María Ángeles Gil    | Jun 2023  | Jun 2023  | Pantumor                     | C/7 d                 |
| Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Gasteiz        | Juan José García     | Jun 2023  | Jun 2023  | Pantumor                     | A demanda             |
| Hospital Clínico Universitario Virgen Macarena, Sevilla  | José Antonio Marcos  | Nov 2023  | Nov 2023  | Pantumor                     | C/28 d                |
| Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza    | Arancha Alcácer      | Dic 2023  | Dic 2023  | Pantumor                     | C/15 d                |

C/: cada; d: día; FO: farmacéutico oncológico.

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 1.**

Algunos comités moleculares de tumores en España con farmacéutico oncológico integrado.

tante en el tratamiento del cáncer. Existen muchos estudios que demuestran esta importancia en diversas áreas. Speccia<sup>9</sup> *et al.* demostró que el enfoque multidisciplinar es la mejor manera de prestar la compleja atención que necesitan los pacientes con cáncer, y además el estudio concluye que este reto requiere cambios organizativos y culturales, y debe estar dirigido por gestores sanitarios competentes que puedan mejorar el trabajo en equipo dentro de sus organizaciones.

Algo pendiente de demostrar, pero de importancia estratégica para su priorización asistencial, es la demostración del impacto de los MTB en la supervivencia global de nuestros pacientes. Este año Huang *et al.*<sup>10</sup>, a través de un metaanálisis que incluye a más de 134.000 pacientes, encuentran evidencia significativa de un fuerte efecto positivo de la gestión multidisciplinar de los comités de tumores en la supervivencia global de los pacientes con cáncer.

La posible contribución del farmacéutico oncológico debe ser la guía para la preparación de los casos. Cualquier especialista que participe va a aportar conocimiento derivado de su *expertise* (experiencia y destreza) y su visión propia para un *expertise* compartido.

El farmacéutico oncológico, puede aportar conocimiento en ***expertise compartido*** en:

- Rigor científico en interpretación de datos: el farmacéutico de hospital es un profesional con amplio recorrido en la revisión y análisis de la literatura científica. Esta visión compartida con otros especialistas aumenta la calidad de las decisiones y contribuye a un mejor respaldo científico de las mismas.

- Cualificación genómica: actualmente los especialistas que no tenemos una formación previa en genética estamos formándonos en esta área. Es necesario un conocimiento básico, sin él es imposible poder participar en las decisiones basadas en datos moleculares. Vayamos o no a participar en los MTB, es necesario formarse en esta área. Son los genetistas y biólogos moleculares los que van a liderar dicho aspecto.

Las áreas de ***expertise propio*** en las que puede aportar son:

- Acceso a fármacos: en caso de que el paciente sea subsidiario de una terapia dirigida, si no está disponible de forma directa para su uso, el farmacéutico oncológico va a ser el profesional que pueda orientar mejor sobre ese acceso, ya sea en investigación a través de un ensayo clínico o como uso especial, fuera de ensayo a través de un acceso precoz, en uso compasivo, como extranjero o fuera de ficha técnica. Actualmente es el profesional de referencia en España, para asesorar sobre el proceso a seguir que está sujeto a una enorme variabilidad regional e incluso entre hospitales.
- Experto en liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME): como experto en farmacocinética, se podrá valorar por anticipado la situación clínica del paciente en cuanto a sus medicaciones concomitantes y posibles interacciones medicamentosas, que pueden orientar la decisión en caso de existir alternativas terapéuticas. Nuestro *expertise* en farmacogenética puede contribuir a ayudar a mejorar la seguridad de nuestros pacientes y opti-

mizar resultados, analizando cómo las variaciones genéticas pueden afectar la farmacocinética (LADME) y la farmacodinámica (efectos y mecanismos de acción) de los medicamentos oncológicos.

Esta participación no solo aumenta la calidad sobre las decisiones del MTB, también hace **partícipes** a todos los miembros, farmacéuticos incluidos, de la **decisión terapéutica** (véase la Figura 2, diagrama de la aportación del fármaco oncológico en el MTB, modificada sobre la publicación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [SEFH]-Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM]<sup>11</sup> de 2022).

En línea con el papel que el fármaco oncológico desempeña, la preparación de los casos debe incluir:

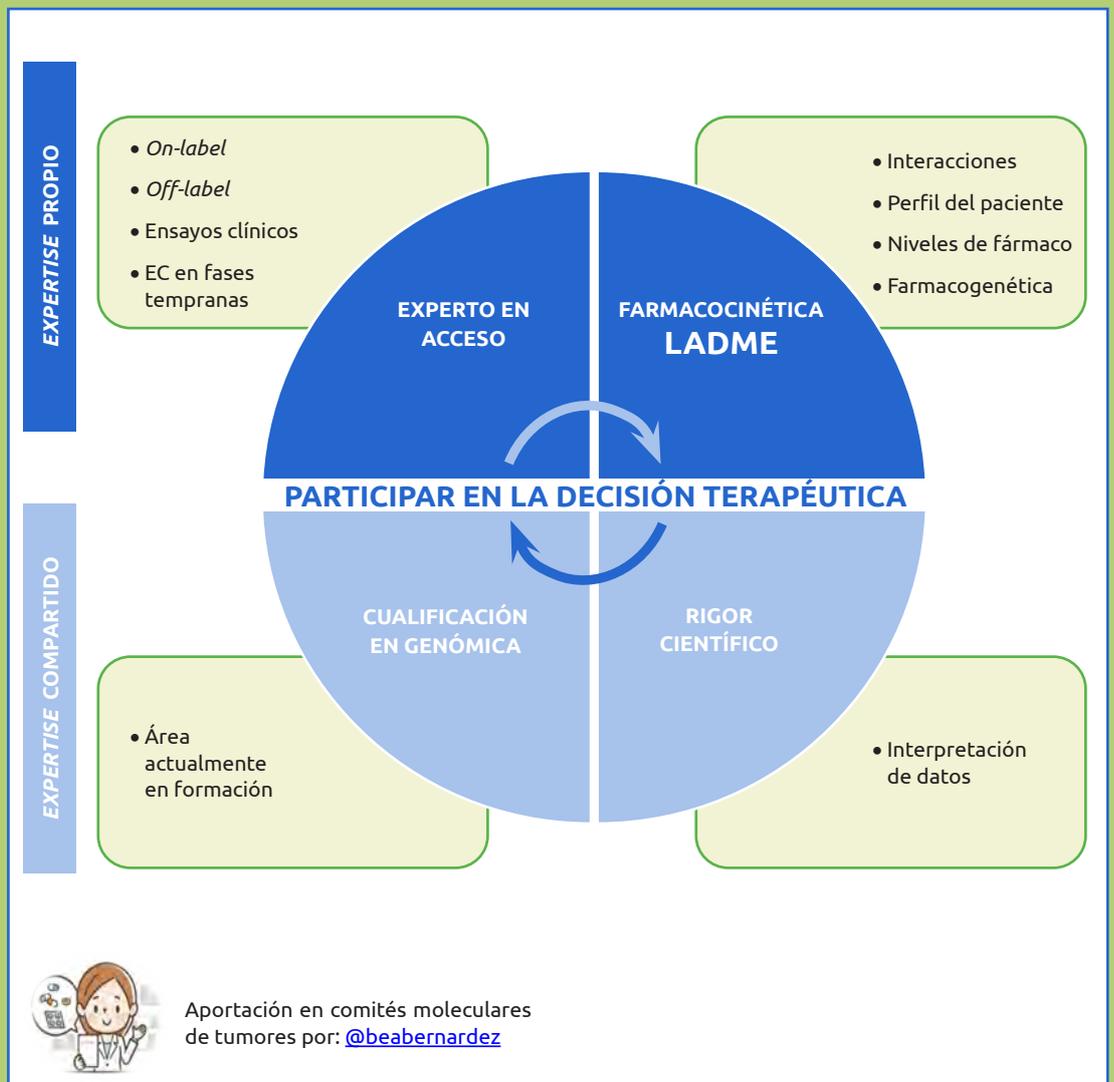
- Revisar la agenda del comité.
- Revisar qué especialista ha incluido al paciente en el comité y cuál es el motivo.
- En todos los casos hay que revisar:

- La historia clínica electrónica oncológica y la indicación actual.
  - Los factores demográficos y sociales del paciente, edad, peso, situación social.
  - La medicación domiciliaria.
  - Las interacciones preexistentes o con el proceso o tratamiento que se va a proponer.
  - Si el paciente presenta algún parámetro que requiera o pueda requerir ajuste de dosis.
- Revisar las *guidelines* (pautas) de tratamiento en esa indicación.
  - Si el paciente tiene alguna alteración molecular sin estándar terapéutico, es conveniente consultar qué accesos expandidos hay abiertos o los posibles ensayos clínicos disponibles. Es interesante compartir en el MTB los requerimientos en trámites y tiempo que puede suponer una opción terapéutica, para tenerlo en cuenta a la hora de tomar una decisión.

F02

Figura 2.

Papel del Farmacéutico oncológico en el comité molecular de tumores.



EC: ensayo clínico; *expertise* (experiencia y destreza); LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción; *off-label*: fuera de ficha técnica; *on-label*: dentro de ficha técnica.

Modificada de: León *et al.*<sup>11</sup>.

## 5. Introducción a los análisis moleculares

Los análisis moleculares más frecuentes se incluyen en la Tabla 2 (*My Cancer Genome*).

La elección de uno u otro dependerá de la muestra, de la alteración genómica buscada, de la relación coste/necesidad del test y de la posibilidad de acceso de cada hospital entre otras circunstancias. Esto ha supuesto una gran variabilidad y desigualdad en el diagnóstico molecular de los pacientes con tumores sólidos en España.

Desde la inclusión de pruebas genéticas en la cartera básica del Sistema Nacional de Sa-

lud<sup>12</sup> en julio del año 2023, se está haciendo un esfuerzo para que todos los pacientes tengan un acceso uniforme a las técnicas moleculares y a las alteraciones resultantes de estos test.

Sin embargo, todavía hay un largo camino por recorrer en este aspecto. Hay todavía algunas cuestiones que tendrán que responderse: ¿Se realizarán todas las pruebas en todos los hospitales? ¿Algunas pruebas genéticas se harán solo en centros de referencia? ¿Cómo será la coordinación?

T02

Tabla 2.

Test moleculares según  
*My Cancer Genome*.

| Molecular methodology                       | Variant types |   |  |          |
|---|---------------|---|--|----------|
|   | SNVs          | Small duplications, insertions, deletions, indels | Exon duplications, deletions or gene copy number changes | SVs      |
| Allele-specific PCR                         | ✓             |   |  |          |
| PCR and Sanger dideoxy sequencing           | ✓             | ✓   |  | <i>a</i> |
| PCR and pyrosequencing                      | ✓             | •   |  |          |
| PCR and MS                                  | ✓             | •   |  |          |
| PCR and single base extension               | ✓             |   |  |          |
| MLPA  | ✓             |   | ✓  |          |
| FISH  |               |   | <i>b</i>   | ✓        |
| NGS - custom panels (amplicon capture)      | ✓             | ✓   |  |          |
| NGS - custom panels (hybridization capture) | ✓             | ✓   | ✓  | <i>c</i> |
| NGS - whole exome sequencing                | ✓             | ✓   | ✓  | •        |
| NGS - whole genome sequencing               | ✓             | ✓   | ✓  | ✓        |
| ddPCR                                       | ✓             | ✓   |  | <i>c</i> |
| BEAMing                                     | ✓             | ✓   |  | <i>c</i> |

NOTES: ✓ Variant detected. • Variant detected with difficulty. *a* Variant detected if fusion RNA is extracted first. *b* Only gene copy number variants detected. *c* Structural variants resulting from well-known, frequently occurring breakpoints are relatively straightforward to include in this type of assay, while structural variants resulting from a wider variety of possible breakpoints are less likely to be included or, therefore, detected. See descriptions below for further detail. FISH = fluorescence in situ hybridization; indels = mutations including both insertions and deletions; MLPA = multiplex ligation-dependent probe amplification; MS = mass spectrometry; NGS = next-generation sequencing; PCR = polymerase chain reaction; SNVs = single nucleotide variants; SVs = structural variants.

Fuente: *My Cancer Genome*. [Internet]. Disponible en: <https://www.mycancergenome.org/content/page/molecular-testing/>

## 6. Clasificación de los hallazgos moleculares y bases de datos genómicas

Existen varias clasificaciones que intentan categorizar en niveles los hallazgos moleculares. Actualmente, la más reconocida en nuestro medio es la escala de aplicabilidad clínica de dianas moleculares (ESCAT, *Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*)<sup>13</sup> de la ESMO. Un desafío importante en la clínica es distinguir entre hallazgos que representan un valor clínico comprobado o un valor potencial basado en evidencia clínica o preclínica preliminar, y aquellos que son coincidencias hipotéticas entre genes y medicamentos, así como hallazgos que actualmente no son relevantes para la práctica clínica.

Casi todos los laboratorios comerciales y académicos que ofrecen secuenciación de paneles multigénicos de muestras de tumores de pacientes informan sobre mutaciones "accionables" que pueden caer en cualquiera de las categorías mencionadas. La mayoría de los sistemas de reporte de secuenciación multigénica no priorizan las alteraciones, ni utili-

zan un sistema de clasificación estandarizado basado en la utilidad clínica.

Esta falta de armonización en la terminología y en la clasificación basada en la utilidad clínica crea una amenaza potencial para la medicina de precisión, ya que se podrían recomendar a los pacientes medicamentos ineficaces emparejados con objetivos hipotéticos (es decir, no comprobados clínicamente), mientras que alteraciones con valor clínico comprobado podrían pasarse por alto, debido a la falta de una priorización clara. En la Tabla 3, se recogen la definición de los seis niveles que establece la ESCAT.

En ocasiones, a la hora de preparar un MTB, no es fácil distinguir la ESCAT de una alteración determinada y un trabajo obligado es buscar información de esa alteración en diversas bases de datos. En la Tabla 4, se recogen algunas de las bases de datos más utilizadas con sus sitios web correspondientes.

## T03

Tabla 3.

Escala de aplicabilidad clínica de dianas moleculares (ESCAT, *Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*) de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

|                         | ESCAT evidence tier   | Required level of evidence   | Clinical value class   | Clinical implication   |
|-------------------------|---|--|--|--|
| Ready for routine use   | I: Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials   | I-A: prospective, randomised clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumour type results in a clinically meaningful improvement of a survival end point<br><br>I-B: prospective, non-randomised clinical trials show that the alteration-drug match in a specific tumour type, results in clinically meaningful benefit as defined by ESMO MCBS 1.1<br><br>I-C: clinical trials across tumour types or basket clinical trials show clinical benefit associated with the alteration-drug match, with similar benefit observed across tumour types  | Drug administered to patients with the specific molecular alteration has led to improved clinical outcome in prospective clinical trial(s)   | Access to the treatment should be considered standard of care  |
| Investigational         | II: alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown   | II-A: retrospective studies show patients with the specific alteration in a specific tumour type experience clinically meaningful benefit with matched drug compared with alteration-negative patients<br><br>II-B: prospective clinical trial(s) show the alteration-drug match in a specific tumour type results in increased responsiveness when treated with a matched drug, however, no data currently available on survival end points   | Drug administered to a molecularly defined patient population is likely to result in clinical benefit in a given tumour type, but additional data are needed   | Treatment to be considered 'preferable' in the context of evidence collection either as a prospective registry or as a prospective clinical trial  |
| Hypothetical target     | III: alteration-drug match suspected to improve outcome based on clinical trial data in other tumour type(s) or with similar molecular alteration<br><br>IV: pre-clinical evidence of actionability | III-A: clinical benefit demonstrated in patients with the specific alteration (as tiers I and II above) but in a different tumour type. Limited/absence of clinical evidence available for the patient-specific cancer type or broadly across cancer types<br><br>III-B: an alteration that has a similar predicted functional impact as an already studied tier I abnormality in the same gene or pathway, but does not have associated supportive clinical data<br><br>IV-A: evidence that the alteration or a functionally similar alteration influences drug sensitivity in preclinical <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> models<br><br>IV-B: actionability predicted <i>in silico</i> | Drug previously shown to benefit the molecularly defined subset in another tumour type (or with a different mutation in the same gene), efficacy therefore is anticipated for but not proved<br><br>Actionability is predicted based on preclinical studies, no conclusive clinical data available | Clinical trials to be discussed with patients<br><br>Treatment should 'only be considered' in the context of early Clinical trials. Lack of clinical data should be stressed to patients |
| Combination development | V: alteration-drug match is associated with objective response, but without clinically meaningful benefit<br><br>X: lack of evidence for actionability  | Prospective studies show that targeted therapy is associated with objective responses, but this does not lead to improved outcome<br><br>No evidence that the genomic alteration is therapeutically actionable   | Drug is active but does not prolong PFS or OS, probably in part due to mechanisms of adaptation<br><br>There is no evidence, clinical or preclinical, that a genomic alteration is a potential therapeutic target  | Clinical trials assessing drug combination Strategies could be considered<br><br>The finding should not be taken into account for clinical decision                                      |

Adaptada de: Mateo *et al.*<sup>13</sup>

# T04

**Tabla 4.**

Bases de datos para buscar alteraciones genómicas.

| Resource  | Declared aim   | Focus alterations (if applicable)       | Interface  | Annotation process  | URL                         |
|---|--|---|--|---|-----------------------------|
| Cancer Genome Interpreter (CGI)                       | The CGI is a web platform dedicated to the interpretation of variants identified in patient's tumours  | Point mutations and structural variants | Browser, download, API<br>Interactive reports are provided as a result of analysis of a patient's tumour | Semi-automated annotation and manual curation of literature. Oncologists' review of biomarkers. In house tools                | cancergenomeinterpreter.org |
| cBio Portal   | Resource collecting alterations observed across patients' tumours (probed at wholeexome, whole-genome or gene panel level)   | Point mutations and structural variants | Browser, download, API   | Automated annotation and analysis of tumour alterations data  | www.cbioportal.org/         |
| Catalog of somatic mutation in cancer (COSMIC)        | Resource collecting alterations observed across patients' tumours (probed at wholeexome, whole-genome or gene panel level) and cancer cell lines                       | Point mutations and structural variants | Browser, download, API   | Automated annotation and analysis of tumour alterations data  | cancer.sanger.ac.uk/cosmic  |
| Clinical Interpretation of Variants in Cancer (CIVIC) | Clinical relevance of variants in cancer   | Point mutations and structural variants | Browser and API  | Community-driven annotation and curation. Experts review  | civicdb.org/                |
| Database of Curated Mutations (DoCM)                  | Database of known, disease-causing mutations with direct links to source citations   | Point mutations (SNVs and short indels) | Browser, download  | Manual curation of literature   | http://docm.info/           |
| Jackson Laboratory                                    | Database cataloguing cancer alterations and biomarkers   | Point mutations and structural variants | Browser  | Semi-automated annotation and manual curation of literature   | ckb.jax.org                 |
| MyCancerGenome  | Database of validated driver alterations in a list of cancer genes and their influence on the response to a range of therapeutic agents, with links to clinical trials | Point mutations and structural variants | Browser  | Manual curation of literature   | www.mycancergenome.org      |
| Precision medicine knowledgebase (PMKB)               | Information (including clinical relevance) about cancer variants   | Point mutations and structural variants | Browser  | Community-driven annotation and curation. Review by cancer pathologists   | pmkb.weill.cornell.edu/     |
| OncoKB  | Information about the effects and treatment implications of specific cancer gene alterations   | Point mutations and structural variants | Browser, download, API   | Manually curated by a network of clinical fellows, research fellows, and faculty members at MSK from resources and literature | oncokb.org/                 |
| T-Quest   | Open source platform to link molecular abnormalities to potential therapies  | Point mutations and structural variants | Browser, download, API   | Automated text search of clinicaltrials.gov database and public databases   | http://tquest.us/           |

Adaptada de: Mateo *et al.*<sup>13</sup>

## 7. Tiempos de respuesta del comité molecular de tumores

El tiempo de respuesta para una opción terapéutica en un paciente oncológico es clave. En distintas publicaciones, se tienen en cuenta diferentes tiempos, desde la extracción de la muestra o la petición de la prueba, la discusión del MTB, hasta la conclusión o recomendación del MTB, o hasta que el paciente inicia el tratamiento.

Teniendo en cuenta todos los tiempos, muy posiblemente, en el mejor de los casos, rondemos un mes.

Por ejemplo, pruebas como la de la reacción en cadena de la polimerasa o la hibridación *in situ* fluorescente pueden tardar siete días,

la NGS puede llegar a los 14 días. Las reuniones del MTB pueden ser quincenales. Se tiene que informar al paciente en consulta. Si se incluye en un ensayo, el *pre-screening* (precibado) puede durar 14-28 días. Si se ha de tramitar un uso especial, puede alargarse 7-10 días.

Por tanto, la reducción de estos tiempos para el beneficio del paciente es un objetivo muy importante.

Los farmacéuticos oncológicos, al ser partícipes de dichos comités, contribuyen de una forma muy clara a este objetivo.

# 8. Recursos formativos para el farmacéutico oncológico

La formación en esta área no es fácil para el farmacéutico oncológico. A continuación, se abordan algunas de las recomendaciones desde el punto de vista práctico.

## 1. Curso del American College of Clinical Pharmacy

El Programa de Certificación en Genómica Oncológica del American College of Clinical Pharmacy (ACCP)<sup>14</sup> es interactivo, fundamentalmente práctico, diseñado para ayudar a los farmacéuticos clínicos a desarrollar habilidades para interpretar informes genómicos, desarrollar planes de tratamiento basados en datos genómicos e interactuar con un equipo interprofesional de oncología molecular.

Se convoca anualmente o bianualmente, habitualmente durante los meses de marzo a mayo, *online*. La última edición de 2024, incluye los siguientes temas:

- Tema 1: Introducción a la genómica somática, secuenciación NGS y plata-

formas de análisis. Uso de cBioportal para determinar la oncogenicidad de las mutaciones.

- Tema 2: Introducción a las bases de datos públicas: OncoKb y cBioportal.
- Tema 3: Interpretación de informes NGS.
- Tema 4: Genómica del cáncer de pulmón.
- Tema 5: Genómica del cáncer ginecológico.
- Tema 6: Tumores hematológicos malignos.
- Tema 7: Implementación de un comité de tumores moleculares.
- Tema 8: Cuestiones éticas, legales y sociales en MTB.
- Tema 9: Presentación de un simulacro de MTB en un equipo interdisciplinar.
- Tema 10: Participación interprofesional en un MTB. Parte I.
- Tema 11: Participación interprofesional en un MTB. Parte II.

## 2. Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

El Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETTHI)<sup>15</sup> está abierto a los farmacéuticos hospitalarios. Organizan un comité de tumores moleculares transversales (GETTHI-TMTB, GETTHI-*Transversal Molecular Tumor Board*) o que pretende ser una herramienta para el oncólogo médico de soporte en la práctica clínica convencional, tanto para la elección de la plataforma más idónea, el estudio del tumor y la situación clínica del paciente como para la interpretación de los datos obtenidos.

De esta forma el GETTHI-TMTB aporta una orientación en la decisión terapéutica más idónea, posibilitando ofrecer nuevos fármacos sobre la base del resultado molecular. El grupo invita a sus socios a participar en MTB virtuales, habitualmente los miércoles, que pueden servir para ir familiarizándose con su funcionamiento e ir aprendiendo con los casos clínicos.

## 3. Comité molecular de tumores del Clínic de Barcelona

El servicio de oncología del Hospital Clínic de Barcelona ha puesto a disposición de cual-

quier interesado los casos clínicos que se discuten en formato MTB<sup>16</sup> para un objetivo formativo. Son cursos a través de Coursera, una plataforma de cursos *online*, utilizada en este caso por la Cátedra de Medicina de Precisión de la Universidad de Barcelona.

Actualmente es su tercera edición, pero las previas son accesibles. El curso es gratuito si no se requiere diploma, y tiene un coste muy accesible si se quiere obtener diploma una vez resuelto un test. La duración de cada caso clínico es aproximadamente de 1 hora.

## 4. Jornada de oncología molecular anual patrocinada por Roche

Actualmente se celebra una jornada anual a finales de mayo o principios de junio, que alterna las sedes de Santiago de Compostela y Barcelona (coordinada por David Conde y Beatriz Bernárdez). Pretende servir como foro de formación y encuentro de farmacéuticos oncológicos con el resto de miembros de un MTB. En el curso, se desarrolla un *workshop* o taller con casos clínicos donde los participantes van a representar el papel del farmacéutico oncológico en el MTB.

# 9. Lo que dice la inteligencia artificial sobre el farmacéutico oncológico en el comité molecular de tumores

Este epígrafe pretende mostrar lo que la inteligencia artificial aporta en este contexto. Para ello, se ha planteado una serie de tres preguntas a la herramienta de inteligencia artificial ChatGPT. La respuesta es muy completa, y posiblemente solo matizaría de su resumen que el “profundo conocimiento en biología molecular” es un área en desarrollo.

La primera pregunta a ChatGPT<sup>17</sup> es cuál es el “papel del farmacéutico oncológico en el MTB”. Su contestación no era específica de un comité molecular, así que en segundo lugar se solicitó el “valor diferencial del farmacéutico oncológico en los MTB”. La contestación resultó muy extensa, así que se le solicitó que “resumiese su información previa”. Esto es lo que responde:

- **"Conocimiento en terapias dirigidas y medicina personalizada:** conocimiento de biomarcadores moleculares para la selección de terapias dirigidas. Personalización de dosis basadas en el perfil genético y molecular del tumor.
- **Optimización de regímenes de tratamiento:** ajustes de dosis y selección de medicamentos según las características individuales del paciente. Evaluación de farmacocinética y farmacodinámica influenciada por variaciones genéticas.
- **Identificación y manejo de interacciones farmacológicas:** evaluación de interacciones a nivel molecular y prevención de toxicidades. Gestión de interacciones entre medicamentos y genes específicos.
- **Interpretación de datos genómicos:** colaboración con genetistas, oncólogos y bioinformáticos. Aplicación clínica de datos genómicos para recomendaciones terapéuticas basadas en evidencia.
- **Contribución a la innovación y ensayos clínicos:** participación en el diseño y ejecución de ensayos clínicos de nuevas terapias moleculares. Monitoreo y evaluación de resultados de ensayos clínicos

- **Educación y formación continua:** actualización de conocimientos y formación del personal en nuevas tecnologías y métodos de análisis molecular. Capacitación continua del equipo en avances en terapias dirigidas y medicina personalizada.
- En resumen, el farmacéutico oncológico aporta un valor diferencial crítico en

los MTB al combinar su conocimiento en farmacología con un profundo conocimiento de la biología molecular del cáncer. Su participación garantiza que las decisiones terapéuticas sean personalizadas, basadas en la evidencia y optimizadas para obtener los mejores resultados posibles para los pacientes".

## 10. El comité molecular de tumores como estructura funcional de las estrategias de medicina de precisión

La presentación de la *Estrategia de oncología de precisión de Galicia*<sup>18</sup> vino acompañada de la constitución del MTB central. Se especifica que una red de oncología de precisión, coordinada por un comité central es una herramienta que permitirá incrementar la calidad de la gestión del conocimiento de la organización y, por tanto, de la prestación asistencial. Así se conseguirá una mayor convergencia con las políticas de centralización de la Unión Europea del tratamiento del cáncer en grandes centros oncológicos. Se señala que la alta especialización de los expertos en cáncer, incluyendo los farmacéuticos (muchos de ellos farmacéuticos oncológicos certificados por el comité), supone la base adecuada para la

puesta en funcionamiento de un MTB, como paso previo a un más que previsible futuro donde todos los comités de tumores por patología integren el análisis de la información molecular dentro de su protocolo de trabajo. Actualmente este comité se compone de diez miembros, dos son farmacéuticos de hospital. Está todavía en fase de constitución.

Existen ejemplos de MTB de hospitales de referencia en los que se discuten los casos de otros hospitales, por ejemplo, en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, en el que se incluyen casos del Hospital de San Jorge de Huesca y del Hospital Ernest Lluch Martín de Calatayud, en Zaragoza.

## 11. Conclusiones

Los MTB son una herramienta cada vez más importante en la toma de decisiones sobre el tratamiento del cáncer en la era de la medicina de precisión. La medicina de precisión se basa en el uso de información genómica y molecular para individualizar el tratamiento del cáncer, lo que significa que cada paciente recibe el tratamiento que mejor se adapta a las características específicas de su tumor.

El farmacéutico oncológico aporta en los MTB: conocimientos básicos en genética para poder interpretar decisiones basadas en datos moleculares, rigor científico en interpretación de datos y revisión de literatura, asesoría en el acceso a fármacos incluyendo ensayos clínicos y uso compasivo, *expertise* en farmacocinética para evaluar interacciones medicamentosas y ayudar en la selección de tratamientos. Estas contribuciones mejoran la calidad de las decisiones y el cuidado del paciente oncológico.

En la actualidad, solo alrededor del 55% de los MTB cuentan con un farmacéutico oncológico. Esto significa que existe un margen de

mejora en la integración de los farmacéuticos oncológicos en estos equipos.

Algunas medidas que pueden mejorar la integración de los farmacéuticos oncológicos en los MTB son:

- Formación en oncología molecular, para que el farmacéutico oncológico pueda desarrollar de forma efectiva su papel.
- El servicio de farmacia debe potenciar la incorporación de sus farmacéuticos oncológicos a los comités de tumores, especialmente al MTB, liberando al farmacéutico oncológico para que pueda asistir si fuese necesario.
- Las organizaciones deben favorecer el adecuado funcionamiento de los MTB, dotándolos de los medios necesarios (agenda, programa informático, soporte administrativo), y reconociendo el tiempo necesario para su preparación y asistencia de todos los miembros del MTB, incluido el farmacéutico oncológico.

# 12. Bibliografía

1. Arnold D, Westphalen B. Molecular tumour boards and precision cancer medicine. [Internet]. European Society for Medical Oncology (ESMO). [Consultado 15 Jun 2024]. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/content/download/260843/5030660/1/ESMO%20TT%20Molecular%20Tumour%20Boards%20and%20Precision%20Cancer%20Medicine.pdf>
2. Luchini C, Lawlor RT, Milella M, Scarpa A. Molecular Tumor Boards in Clinical Practice. *Trends Cancer*. 2020;6(9):738-44.
3. Molecular Tumor Boards. *Informe MTBs Excellence: Comités Moleculares de Tumores Foro Multidisciplinar de Expertos*. [Internet]. Fundación ECO. [Consultado 15 Jun 2024]. Disponible en: <https://fundacioneco.es/project/molecular-tumor-boards-excellence/>
4. Segal EM, Bates J, Fleszar SL, Holle LM, Kennerly-Shah J, Rockey M, *et al*. Demonstrating the value of the oncology pharmacist within the healthcare team. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(8):1945-67.
5. Walko C, Kiel PJ, Kolesar J. Precision medicine in oncology: New practice models and roles for oncology pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2016; 73(23):1935-42.
6. Knepper TC, Bell GC, Hicks JK, Padron E, Teer JK, Vo TT, *et al*. Key Lessons Learned from Moffitt's Molecular Tumor Board: The Clinical Genomics Action Committee Experience. *Oncologist*. 2017;22(2):144-51.
7. Raheem F, Kim P, Grove M, Kiel PJ. Precision Genomic Practice in Oncology: Pharmacist Role and Experience in an Ambulatory Care Clinic. *Pharmacy*. 2020;8(1):32.
8. Arnall JR, Petro R, Patel JN, Kennedy L. A clinical pharmacy pilot within a Precision Medicine Program for cancer patients and review of related pharmacist clinical practice. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(1):179-86.
9. Specchia ML, Frisicale EM, Carini E, Di Pilla A, Cappa D, Barbara A, *et al*. The impact of tumor board on cancer care: evidence from an umbrella review. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):73
10. Huang RS, Mihalache A, Nafees A, Hasan A, Ye XY, Liu Z, *et al*. The impact of multidisciplinary cancer conferences on overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(3):356-69.
11. León L, Bernárdez B. Comités moleculares: nuevo modelo organizativo en el ámbito de la asistencia. [Internet]. En: Moreno E, Rodríguez Lescure Á, Font EF, Delgado O, coords. *10 desafíos comunes para farmacia hospitalaria y oncología*. Mafra: IPSEN PHARMA, SEFH, SEOM; 2022. p. 19-23. [Consultado 15 Jun 2024]. Disponible en [https://seom.org/images/10\\_DESAFIOS\\_ONCOLOGIA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/10_DESAFIOS_ONCOLOGIA_2022.pdf)
12. Consejo Interterritorial. Aprobación del acuerdo sobre el Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Sistema Nacional de Salud. [Internet]. [Consultado 15 Jun 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/1553.pdf>
13. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, González-Pérez A, Lopez-Bigas N, *et al*. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895-902.

14. American College of Clinical Pharmacy. Oncology Genomics Certificate Program 2024. [Internet]. En: Accp.com. ACCP; 2024. [Consultado 15 Jun 2024]. Disponible en [https://www.accp.com/store/product.aspx?pc=AC\\_PGXONC24](https://www.accp.com/store/product.aspx?pc=AC_PGXONC24)
15. Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes. Transversal Molecular Tumor Board. [Internet]. En: Gethi.org. GETTHI. [Consultado 15 Jun 2024]. Disponible en <https://www.gethi.org/contenidos/investigacion/tumorBoard.aspx>
16. Molecular Tumor Board. Hospital Clinic Barcelona. [Internet]. [Consultado 15 Jun 2024]. Disponible en: <https://www.coursera.org/instructor/~91132024>
17. ChatGPT. [Web]. [Consultado 16 Ago 2024]. Disponible en: <https://chat.openai.com/>
18. Aboal J, Mosquera A, coords. *Estrategia de oncología de precisión de Galicia*. [Internet]. Xunta de Galicia. [Consultado 1 Jul 2024]. Disponible en [https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1741/Estrategia\\_de\\_oncologia\\_de\\_precision\\_de\\_Galicia.pdf](https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1741/Estrategia_de_oncologia_de_precision_de_Galicia.pdf)



# 4

## La farmacia hospitalaria en la medicina de precisión y personalización terapéutica, experiencias propias

Fernando Gutiérrez Nicolás





## **Fernando Gutiérrez Nicolás**

Jeefe de Servicio. Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias.  
Director de Investigación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).  
Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (IISC).

# Índice

1. Introducción
2. Farmacocinética
3. Farmacogenética
4. Conclusión
5. Bibliografía

# 1. Introducción

La individualización de los tratamientos, situando al paciente como eje central de la acción clínica, y no a la enfermedad, es uno de los grandes retos de la medicina actual. Esta medicina busca la máxima eficiencia con la menor toxicidad posible, adaptando los planes farmacoterapéuticos a las necesidades y peculiaridades de cada paciente.

Históricamente, la farmacia hospitalaria ha sido uno de los pilares de soporte para la personalización de los tratamientos, apoyada en la farmacocinética y, más recientemente, en la farmacogenética de mutaciones de tipo germinal.

## 2. Farmacocinética

Los primeros pasos que como farmacéuticos dimos en la individualización de los tratamientos estuvieron basados en la monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos, lo que permitía modificar la dosis estándar en función de las características fisiológicas y antropométricas del paciente. De esta forma, se lograba que las concentraciones plasmáticas se mantuviesen dentro de un intervalo considerado como terapéutico.

Dichos análisis farmacocinéticos no solo se limitaron al estudio de los niveles y al ajuste de las dosis, sino que incluso se han desarrollado modelos cinéticos predictivos para las concentraciones plasmáticas que nos permiten ajustar las dosis desde el inicio del tratamiento y/o sin tener que esperar a alcanzar el estado estacionario.

Estas monitorizaciones han tenido una gran aceptación en los hospitales y, en base a ellas, han sido creadas unidades de farmacocinética generalmente lideradas por farmacéuti-

cos. Dichas unidades rápidamente se transformaron en el trampolín que nos permitió la integración, real y efectiva, en los equipos multidisciplinares responsables del paciente, posicionándonos como uno de los referentes en la individualización de los tratamientos.

En esta área, hay que destacar la individualización cinética de antibióticos, inmunosupresores, antipsicóticos y más recientemente fármacos biológicos en diferentes patologías autoinmunes, con un enorme impacto clínico y mejora en los resultados en salud logrados sobre estas patologías.

Sin embargo, más recientemente (y es el motivo de este artículo), hemos comenzado a monitorizar concentraciones plasmáticas de antineoplásicos, de los que paso a exponer algunos ejemplos ya implantados en la práctica clínica de nuestro centro, incluso dando soporte a otros hospitales para que pudiesen realizar los informes farmacoterapéuticos con el correspondiente ajuste de dosis.

## Imatinib

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo clonal de la médula ósea que se caracteriza, entre otros aspectos, por una sobreproducción de células mieloides, fundamentalmente granulocitos maduros<sup>1</sup>.

Las células proliferantes de la LMC casi siempre presentan el conocido como cromosoma *Philadelphia* (Ph) así como un reordenamiento del gen *BCR-ABL*, debido a una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. La consecuencia de este fenómeno se traduce en una proteína que presenta, entre otras, una actividad de tirosina-cinasa<sup>2</sup> que desencadena diversas vías de transducción de señales que actúan sobre el control del crecimiento y la proliferación celular.

Se trata de una neoplasia que, hasta el desarrollo y la aplicación del imatinib (llevada a cabo por el Dr. Brian Druker), primer inhibidor de tirosina-cinasa aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2001, era considerada como mortal, con una supervivencia para la mayoría de los pacientes que no alcanzaba los 18 meses<sup>3</sup>.

Actualmente, el imatinib se considera el *gold standard* (estándar de oro) en el manejo de la LMC<sup>4</sup>, al cambiar el curso natural de la enfermedad y transformarla en un proceso crónico (hoy en día se ha evidenciado que los pacientes con LMC en tratamiento con inhibidores de tirosina-cinasa tienen una esperanza de vida similar a la de la población sana).

Sin embargo, a pesar de que el imatinib cambió el curso natural de la LMC, se estima que hasta un 30% de los pacientes abandonan el tratamiento, bien por problemas de eficacia o de seguridad<sup>5</sup>.

Estos dos efectos (toxicidad y resistencia al tratamiento) pueden ser de origen primario, pero en la mayoría de los casos, la causa es debida a una inadecuada concentración plasmática del fármaco, bien por defecto o por exceso<sup>6,7</sup>. De hecho, están descritas concentraciones plasmáticas mínimas ( $C_{min}$ ) de imatinib, una vez alcanzado el equilibrio del estado estacionario en los pacientes, entre 109 ng/mL y 4.980 ng/mL<sup>8</sup>.

Experiencias locales permiten afirmar que la monitorización de estas concentraciones plasmáticas y el ajuste de dosis en función de las mismas se ha convertido en una necesidad para el correcto control no solo de la LMC<sup>9</sup>, sino también del tumor del estroma gastrointestinal<sup>10</sup> (neoplasia cuyo tratamiento también es el imatinib).

## Trastuzumab

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que ha transformado el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, un tipo de cáncer que sobreexpresa el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Este receptor está asociado con un crecimiento tumoral agresivo y un mal pronóstico. Trastuzumab se une específicamente al dominio extracelular de HER2, inhibiendo la proliferación de células tumorales y mediando la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Desde su aprobación por la FDA en 1998, trastuzumab ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, tanto en etapas tempranas como avanzadas. En combinación con quimioterapia, ha aumentado

las tasas de respuesta y ha reducido el riesgo de recurrencia. Además, su uso se ha extendido a otros tipos de cáncer HER2 positivos, como el cáncer gástrico.

Desde el desarrollo preclínico del mismo, es conocido que, para lograr que la mayor parte de los receptores HER2 estén bloqueados por el trastuzumab, se requiere una concentración plasmática mínima de 20 µg/mL (Figura 1). Por este motivo, todas las presentaciones comercializadas han sido desarrolladas para lograr, desde el primer nivel valle, al menos, ese valor de concentración (pauta semanal, trisemanal y dosis fija subcutánea). Con experiencias locales, hemos podido confirmar que, en función de las características de las pacientes, esto no siempre se logra. En concreto, cuando se utiliza su presentación subcutánea en pacientes con alto índice de masa corporal<sup>11</sup>, cosa que no sucede con la presentación endovenosa<sup>12</sup>.

Lo mismo, pero con resultados directos sobre la supervivencia de los pacientes, Cosson<sup>13</sup> *et al.* ya lo demostraron en su análisis del estudio TOGA (estudio de referencia para la indicación del trastuzumab en el tratamiento del cáncer gástrico HER2), cómo los pacientes con menores concentraciones tenían la misma supervivencia que el placebo. Y dentro de las experiencias locales, el estudio GASTRAZ, con más de 20 hospitales del territorio nacional, mostró cómo aquellos pacientes con concentraciones menores a los 20 µg/mL en el primer nivel valle tenían una supervivencia libre de progresión significativamente menor que aquellos con concentraciones superiores<sup>14</sup>.

Por tanto, la monitorización de las concentraciones plasmáticas de trastuzumab puede optimizar su eficacia terapéutica, permitiendo ajustes de dosis personalizados basados

en la farmacocinética individual del paciente. Este enfoque de tratamiento personalizado es crucial para maximizar los beneficios clínicos y mejorar los resultados para los pacientes tal y como indican los trabajos.

## Daratumumab

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD38, una proteína altamente expresada en las células del mieloma múltiple. Su mecanismo de acción incluye la inducción de la muerte celular directa y la mediación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y de la fagocitosis. El daratumumab también modula la actividad del sistema inmunitario, promoviendo una respuesta inmunitaria antitumoral más efectiva. En combinación con otros antineoplásicos, está posicionado en primera línea, tanto en candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como en no candidatos, además de tener indicación en mieloma múltiple en recaída/refractario<sup>15</sup>.

Desde su aprobación por la FDA, en 2015, se ha convertido en un componente clave para el tratamiento del mieloma múltiple, donde los diferentes estudios clínicos han demostrado que su inclusión en combinaciones terapéuticas mejora significativamente las tasas de respuesta, la duración de la remisión y la supervivencia global, tanto en primera línea como en pacientes en recaída.

La correlación entre su eficacia y las concentraciones plasmáticas del mismo fueron comprobadas en un análisis *post hoc* del ensayo de fase I-II (GEIN-501) y fase II (SIRIUS), donde se determinó que, para tener una probabilidad en la tasa de respuesta global del 90%, se requería de una  $C_{min}$  máxima (concentra-

F01

**Figura 1.**

Importancia de las concentraciones de trastuzumab.

La saturación de los receptores HER2 del factor de crecimiento epidérmico humano se consigue con una concentración mínima de **20 µg/mL**, concentración a la cual se consigue la máxima inhibición del crecimiento tumoral.

*Oncogene*. 1999;18(13):2241-51.

ción valle tras la inducción) de 274  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , valor estimado de comparar pacientes respondedores frente a los no respondedores. Además, en base a un modelo farmacocinético, los investigadores estimaron que, para lograr la saturación del 99% de los receptores CD-38, han de obtenerse concentraciones plasmáticas de 236  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>16</sup>.

La posología establecida de 16 mg/kg permite que, en prácticamente la totalidad de los pacientes, alcancen esta  $C_{\text{min}}$  máxima de 274  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Sin embargo, diversos estudios han mostrado cómo al espaciarse la administración del fármaco, en la fase de mantenimiento, las concentraciones plasmáticas valle de algunos de estos decaen<sup>17</sup>, lo que podría estar relacionado con la pérdida de eficacia y la progresión de la enfermedad.

La formulación subcutánea se administra a dosis fijas de 1.800 mg (ajustado a una bio-

disponibilidad del 69%), cinéticamente indicaría, con relación a la dosificación intravenosa de 16 mg/kg en pacientes de menos de 75 kg, una sobredosificación, y una infradosificación en pacientes de más de 75 kg. Además, el perfil farmacocinético de ambas formulaciones difiere por las distintas vías de administración. Sin embargo, el ensayo de fase I de la formulación subcutánea del daratumumab (PAVO-I) no mostró diferencias en la  $C_{\text{min}}$  máxima de esta formulación frente a la intravenosa<sup>18</sup>.

Dada estas incertidumbres planteadas, desde nuestro grupo de investigación, hemos comenzado a analizar este fenómeno, donde los resultados preliminares nos indican que, efectivamente, pacientes con niveles inferiores a los 274  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tienen una mayor probabilidad de recaída.

## 3. Farmacogenética

Igual que sucedió con la farmacocinética, en los últimos años, se nos ha abierto, como especialistas del medicamento, una nueva oportunidad con la que continuar avanzado en la personalización de los tratamientos: la farmacogenética. Se basa en el conocimiento de cómo ciertas mutaciones pueden alterar la eficacia y/o la seguridad del fármaco, sustentado en las diferencias genéticas que existen entre los pacientes, que pueden condicionar la farmacodinamia.

Algunos servicios de farmacia ya han comenzado a liderar las unidades de farmacogenética, que generalmente centran sus recursos en la identificación de mutaciones en genes cuyas proteínas participan, de manera directa o indirecta, en la eliminación y el metabolismo de los medicamentos. Además, desde el punto de vista logístico, el análisis de este tipo de alteraciones genéticas presenta una clara ventaja, y es que habitualmente son mutaciones de tipo germinal, por lo que están presentes en el material genético de cualquier célula nucleada del individuo, así que una muestra

de sangre, pelo, saliva..., es suficiente para su caracterización.

Todo este desarrollo cuenta en la actualidad con el apoyo institucional, gracias a la reciente publicación (en enero de 2024) del *Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS*<sup>19</sup>, donde se detallan cuáles y cómo deben ser identificadas estas mutaciones.

Al igual que en el caso de farmacocinética (parte inicial de este artículo), expondremos alguno de los ejemplos más representativos de farmacogenética.

### DPYD

La farmacogenética de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD, *dihydropyrimidine dehydrogenase*) juega un papel crucial en el tratamiento con fluoropirimidinas, un grupo de quimioterápicos que incluye 5-fluorouracilo y capecitabina, ampliamente utilizados en el manejo de diversos tipos de cáncer, como el colorrectal, el gástrico y el de mama. La DPYD

es una enzima clave en el metabolismo de las fluoropirimidinas, responsable de la degradación del 80% del 5-fluorouracilo administrado<sup>20</sup> (Figura 2).

Las variaciones genéticas en el gen *DPYD* pueden conducir a una deficiencia enzimática, resultando en una disminución de la capacidad para metabolizar las fluoropirimidinas. Esto puede causar una acumulación del fármaco en el organismo, aumentando el riesgo de toxicidades graves, como mielosupresión, diarrea severa, mucositis y neurotoxicidad. Se han identificado varias mutaciones en *DPYD* asociadas con una deficiencia de la enzima, entre las más comunes, se encuentran: *DPYD2A*, *DPYD13*, y las variantes c.2846A>T y c.1679T>G<sup>21</sup>.

La identificación de estas variantes mediante pruebas genéticas previas al tratamiento permite la personalización de la dosis de fluoropirimidinas, reduciendo el riesgo de efectos adversos. Los pacientes con deficiencia parcial de *DPYD* pueden requerir una reducción significativa de la dosis, mientras que aquellos con deficiencia completa suelen evitar el uso de fluoropirimidinas en favor de tratamientos alternativos.

Los estudios han demostrado que la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica mejora los resultados terapéuticos y la seguridad del paciente. Y recientemente, desde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), hemos publicado la serie más grande de pacientes genotipados, donde se muestran las frecuencias alélicas de los pacientes del territorio nacional<sup>22</sup>. El estudio *PhotoDPYD*, titulado *Allelic Frequency of DPYD Genetic Variants in Patients With Cancer in Spain*, se enfocó en determinar la frecuencia de las variantes genéticas de *DPYD*

en pacientes con cáncer en España. Incluyó a 8.054 pacientes con cáncer de 40 hospitales diferentes del país. Se analizaron cuatro variantes específicas de *DPYD*: *DPYD2A* (rs3918290), c.1679T>G (rs55886062), c.2846A>T (rs67376798) y c.1129-5923C>G (rs75017182; HapB3). Los resultados mostraron que el 4,9% de los pacientes portaban al menos una variante defectuosa de *DPYD*. La variante más frecuente fue c.1129-5923C>G (HapB3), presente en el 2,9% de los pacientes, seguida de c.2846A>T en el 1,4%, c.1905 + 1G>A (*DPYD2A*) en el 0,7% y c.1679T>G en el 0,2%.

En conclusión, la farmacogenética de *DPYD* es fundamental para optimizar el uso de las fluoropirimidinas en oncología, permitiendo una medicina personalizada que maximiza la eficacia terapéutica y minimiza los riesgos de toxicidad, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

## UGT1A1

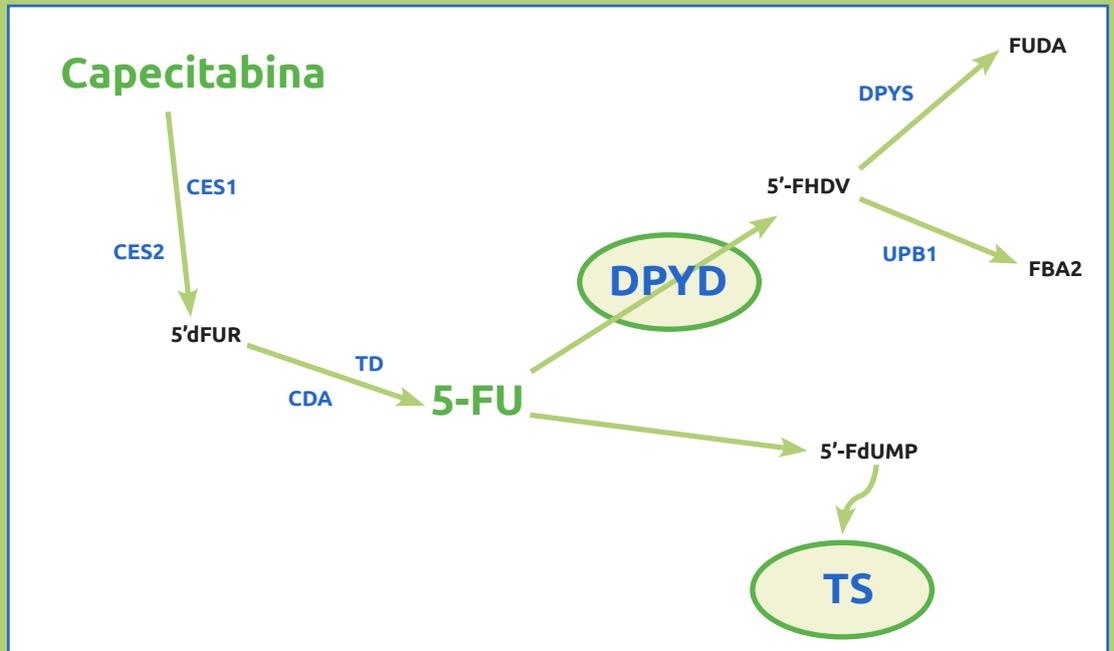
La farmacogenética de la enzima uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A (*UGT1A*) desempeña un papel crucial en el tratamiento del cáncer, especialmente en la administración de ciertos fármacos quimioterapéuticos, como irinotecán (concretamente sobre su metabolito activo, el SN-38) (Figura 3). La *UGT1A1* es responsable de la glucuronidación de diversos medicamentos y metabolitos, un proceso esencial para su desintoxicación y su eliminación del cuerpo.

Uno de los polimorfismos más estudiados en *UGT1A1* es el alelo 28, que se asocia a una reducción en la actividad enzimática. Este polimorfismo afecta significativamente la farmacocinética de irinotecán, que se meta-

# F02

Figura 2.

Representación esquemática de la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa, así como sus dianas terapéuticas de las fluoropirimidinas.

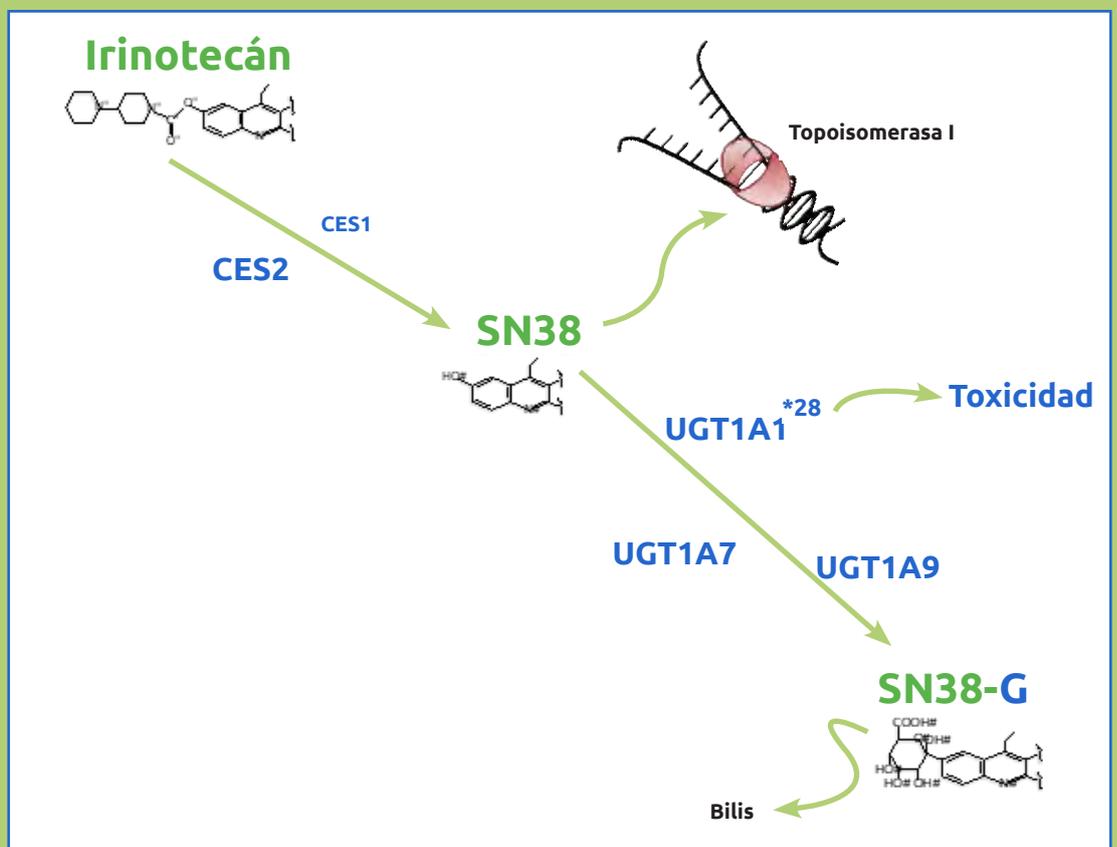


DPYD: dihidropirimidina deshidrogenasa.

# F03

Figura 3.

Representación esquemática de la actividad de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A, así como sus dianas terapéuticas de irinotecán.



UGT1A: uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A.

boliza en el hígado a SN-38, su forma activa, que luego se glucuroniza por UGT1A1 para su eliminación. Los individuos con el genotipo UGT1A128/\*28 tienen una reducida capacidad de glucuronizar el SN-38, lo que resulta en una acumulación de este metabolito tóxico y un mayor riesgo de efectos secundarios severos, como neutropenia y diarrea<sup>23</sup>.

Los estudios y metaanálisis han demostrado que dosis elevadas de irinotecán (superiores a 180 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con este polimorfismo presentan un riesgo significativamente mayor de toxicidad hematológica y gastrointestinal. Esto ha llevado a la recomendación de ajustar la dosis de irinotecán en pacientes con el genotipo UGT1A1\*28/\*28 para minimizar los riesgos de toxicidad<sup>24</sup>, incluso que, en los pacientes *wild type*, comienza a existir bibliografía que avala el uso de dosis superiores (hasta 310 mg/m<sup>2</sup>) para conseguir mejores tasas de respuesta sin afectar a la seguridad del tratamiento<sup>25</sup>. Como experiencias propias, aportamos una revisión bibliográfica sobre el tema<sup>26</sup>, así como resultados en la práctica clínica habitual en nuestro centro<sup>27</sup>.

Además de irinotecán, otras terapias anticancerígenas como el belinostat, el pazopanib y el nilotinib, también pueden verse afectadas por las variantes de UGT1A1, aunque la evidencia y las guías para la implementación clínica de ajustes basados en UGT1A1 para estos fármacos son menos robustas y requieren más investigación. La identificación de estos polimorfismos a través de pruebas farmacogenéticas puede ayudar a personalizar el tratamiento, optimizando la eficacia terapéutica y reduciendo la incidencia de efectos adversos.

## TPMT/NUDT15

La farmacogenética de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) y el nucleósido difosfato vinculado a un motivo tipo X 15 (NUDT15) juega un papel crucial en el tratamiento con derivados de tiopurinas, como la azatioprina, mercaptopurina y tioguanina, comúnmente utilizados para tratar ciertos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes. Estas enzimas son fundamentales para el metabolismo y la inactivación de los tiopurinas, y las variantes genéticas en estos genes pueden afectar significativamente la respuesta al tratamiento y el riesgo de toxicidad.

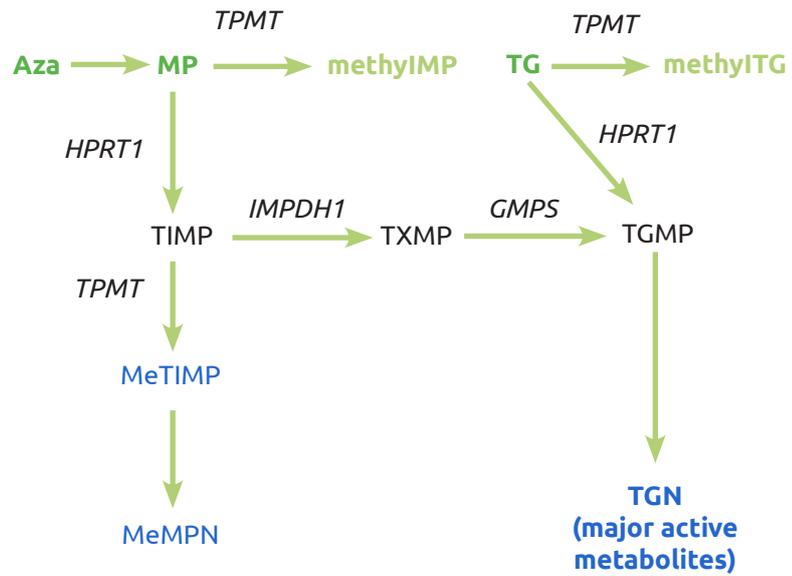
Las variantes en el gen *TPMT* pueden llevar a una actividad enzimática reducida, resultando niveles elevados de metabolitos activos de tiopurina y un mayor riesgo de efectos adversos graves, como la mielosupresión. Por ejemplo, los pacientes con dos alelos inactivos de *TPMT* experimentan mielosupresión severa con dosis estándar de tiopurinas. Aquellos con un solo alelo inactivo tienen un riesgo intermedio de toxicidad<sup>28</sup>.

NUDT15 también desempeña un papel similar. Variantes en NUDT15 (Figura 4) pueden causar una acumulación de metabolitos tóxicos, aumentando el riesgo de mielosupresión, especialmente en poblaciones asiáticas, donde estas variantes son más comunes. La identificación de pacientes con deficiencias en estas enzimas a través de pruebas genéticas permite ajustar las dosis de tiopurinas de manera personalizada, reduciendo el riesgo de toxicidad y mejorando la eficacia del tratamiento.

# F04

Figura 4.

Representación esquemática de la actividad de la tiopurina metiltransferasa, así como sus dianas terapéuticas de las tioguaninas.



GMPS: guanosina monofosfato sintetasa; HPRT1: hipoxantina fosforibosiltransferasa; IMPDH1: inosina monofosfato deshidrogenasa; TGMP: tioguanosin monofosfato; TPMT: tiopurina metiltransferasa; TXMP: tioxantosa monofosfato.

La implementación de pruebas genéticas para TPMT y NUDT15 antes del inicio del tratamiento con tiopurinas es una práctica recomendada que puede guiar la dosificación adecuada y evitar reacciones adversas graves. Y como experiencias propias, indicamos la lectura de un artículo de García *et al.* basado en un caso clínico de una paciente con inmunosupresión congénita y una enfermedad inflamatoria intestinal<sup>29</sup>.

Esta aproximación personalizada es un ejemplo claro de cómo la farmacogenética puede mejorar los resultados clínicos y la seguridad del paciente en el tratamiento con tiopurinas<sup>30</sup>.

## CYP17A1

La farmacogenética de CYP17A1 juega un papel crucial en el tratamiento del cáncer de próstata, especialmente en pacientes tratados con abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. Abiraterona es utilizada en el manejo del cáncer de próstata resistente a la castración y actúa inhibiendo la enzima CYP17A1, esencial en la producción de andrógenos tanto en las glándulas suprarrenales como en los tejidos tumorales.

La variabilidad genética en CYP17A1 puede influir significativamente en la eficacia y la to-

xicidad del tratamiento con abiraterona. Polimorfismos en CYP17A1, como rs2486758 y rs743572, se han asociado con diferencias en la respuesta al tratamiento y en los efectos secundarios. Así, el polimorfismo rs2486758 C/C se ha relacionado con una menor supervivencia libre de progresión biológica en pacientes con niveles elevados de antígeno prostático específico, mientras que el rs743572 se asocia con una mayor toxicidad del tratamiento (Figura 5).

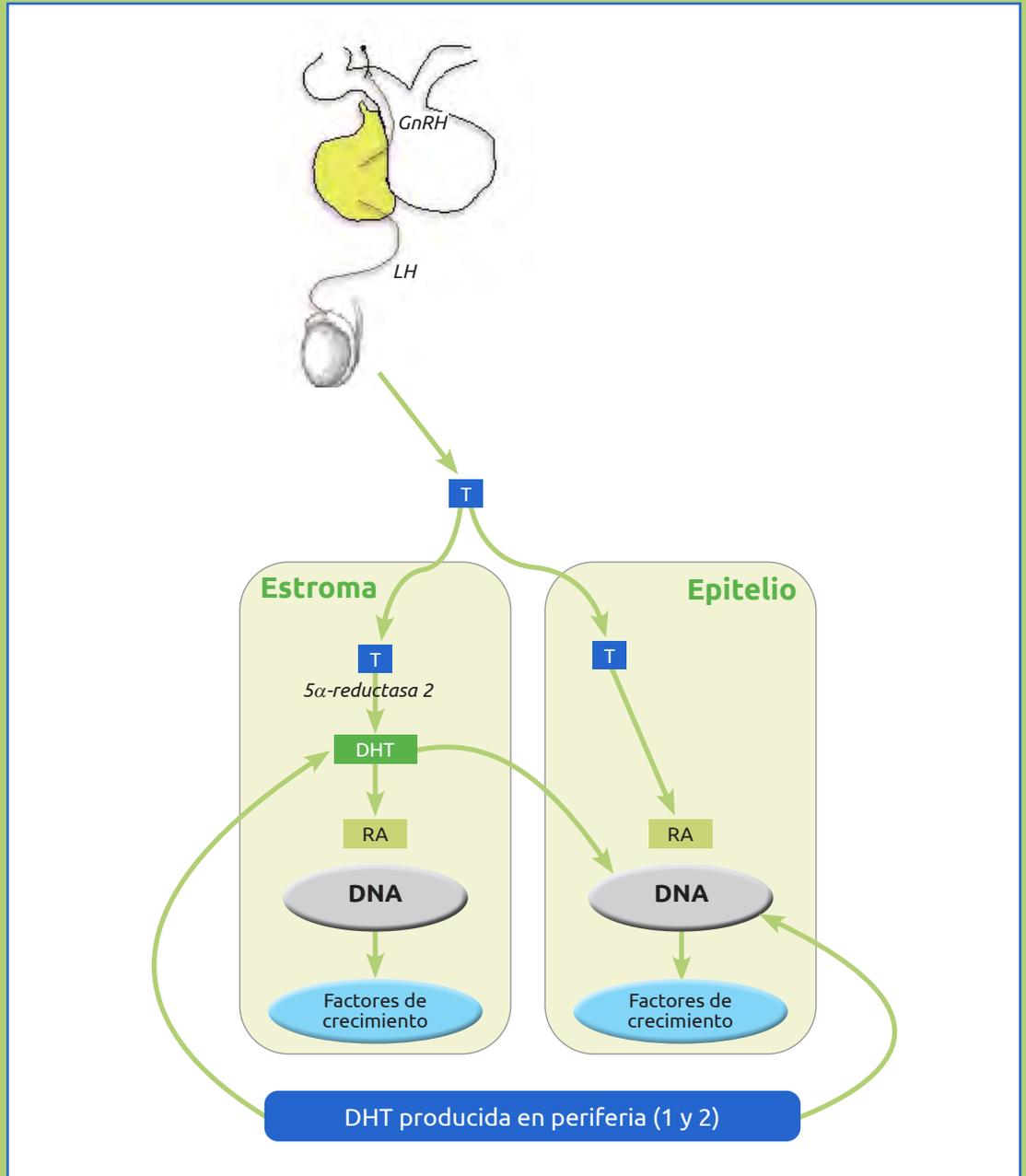
Los estudios han demostrado que el genotipo del paciente puede predecir la eficacia del tratamiento y el riesgo de efectos adversos, permitiendo una personalización del tratamiento. Esta personalización es crucial, dado que abiraterona puede causar efectos secundarios graves relacionados con su mecanismo de acción, como hipertensión y desequilibrios electrolíticos<sup>31</sup>.

La farmacogenética de CYP17A1, por tanto, no solo ayuda a identificar qué pacientes podrían beneficiarse más del tratamiento con abiraterona, sino que también puede guiar las decisiones clínicas para minimizar los riesgos de toxicidad. Esto subraya la importancia de integrar análisis genéticos en la práctica clínica para mejorar los resultados terapéuticos en el cáncer de próstata<sup>32</sup>.

F05

Figura 5.

Representación esquemática de la actividad de la CYP17A1 y de la fisiopatología del cáncer de próstata.



ADN: ácido desoxirribonucleico; DHT: dihidrotestosterona; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; LH: hormona luteinizante.

## 4. Conclusión

Con este texto, hemos querido mostrar la implicación de la farmacia hospitalaria en la medicina de precisión y personalización terapéutica, donde destaca su papel en la individualización de los tratamientos, gracias a la farmacocinética y a la farmacogenética, logrando una mayor eficiencia y menor toxicidad, adaptando las dosis a las características

específicas de cada paciente. Ejemplos notables incluyen la monitorización del imatinib en LMC y el trastuzumab en cáncer de mama y gástrico HER2 positivo. La incorporación de pruebas genéticas, como las realizadas sobre los genes *DPYD* y *UGT1A1*, ha permitido personalizar aún más los tratamientos, optimizando su eficacia y seguridad.

## 5. Bibliografía

1. Richard C, León J. *Biología y tratamiento de las leucemias*. Barcelona: Esteve; 2003.
2. Mathisen MS, Kantarjian HM, Cortes J, Jabbour E. Mutant BCR-ABL clones in chronic myeloid leukemia. *Haematol*. 2011;96(3):347-9.
3. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, *et al*. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
4. O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer*. 2002;87(9):933-7.
5. De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, *et al*. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3358-63.
6. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard MA, *et al*. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(8):3496-9.
7. Wang Y, Chia YL, Nedelman J, Schran H, Mahon FX, Molimard M. A therapeutic drug monitoring algorithm for refining the imatinib trough level obtained at different sampling times. *Ther Drug Monit*. 2009;31(5):579-84.
8. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, *et al*. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: A subanalysis of the iris study. *Blood*. 2008;111(8):4022-8.
9. Del Rosario García B, González García I, Viña Romero MM, González García J, Ramos Díaz R, Mourani Padrón I, *et al*. Imatinib plasma levels in patients with chronic myeloid leukaemia under routine clinical practice conditions. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(1):40-4.
10. Del Rosario García B, Morales Barrios JA, Jurado JC, Díaz RR, Viña Romero MM, Padrón IM, *et al*. Imatinib plasma levels in patients with gastrointestinal stromal tumour under routine clinical practice conditions. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(7):1613-8.
11. González J, Gutiérrez F, Nazco GJ, Batista N, Ceballos I, Ramos R, *et al*. Influence of anthropometric characteristics in patients with her2-positive breast cancer on initial plasma concentrations of trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2017;51(11):976-80.
12. González García J, Gutiérrez Nicolás F, Ramos Díaz R, Nazco Casariego GJ, Viña Romero MM, Llabres Martínez M, *et al*. Pharmacokinetics of Trastuzumab After Subcutaneous and Intravenous Administration in Obese Patients. *Ann Pharmacother*. 2020;54(8):775-9.
13. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, Lum BL. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(4):737-47.
14. Gutiérrez F, Hernández R, Ramos R, *et al*. Influencia de los niveles plasmáticos de trastuzumab en el

- tratamiento del cáncer gástrico HER2. Estudio GAS-TRAZ. Primer premio al mejor Proyecto de Investigación, Congreso Oncología Farmacia, Toledo 2021.
15. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, *et al.* Corrigendum to 'Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up'. *Ann Oncol.* 2022;33(1):117.
  16. Steven X, Xiaoyu Y, Puchalski T, Lonial S, Lokhorst HM, Voorhees PM, *et al.* Understanding the Dose Regimen for Daratumumab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM) after Prior Proteasome Inhibitors (PIs) and Immunomodulatory Drugs (IMiDs): A Quantitative Pharmacologic Perspective. *Blood.* 2015;126(23):4254.
  17. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, Krejcik J, Lemech C, Minnema MC, *et al.* Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(14):1821-8.
  18. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, Van de Donk NWCJ, Chari A, Kaufman JL, *et al.* Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2019;134(8):668-77.
  19. Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS. [Internet]. En: Cgen.sanidad.gob.es. Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://cgen.sanidad.gob.es/#/>
  20. Lau DK, Fong C, Arouri F, Cortez L, Katifi H, González-Expósito R, *et al.* Impact of pharmacogenomic DPYD variant guided dosing on toxicity in patients receiving fluoropyrimidines for gastrointestinal cancers in a high-volume tertiary centre. *BMC Cancer.* 2023;23(1):380.
  21. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210-6.
  22. Miarons M, Manzanque Gordón A, Riera P, Gutiérrez Nicolás F; RedDPYD Research Group with the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Allelic Frequency of DPYD Genetic Variants in Patients With Cancer in Spain: The PhotoDPYD Study. *Oncologist.* 2023;28(5):e304-8.
  23. Harada K, Yamamura T, Muto O, Nakamura M, Sogabe S, Sawada K, *et al.* Correlation of UGT1A1 Gene Polymorphisms or Prior Irinotecan Treatment and Treatment Outcomes of Nanoliposomal-Irinotecan plus 5-Fluorouracil/Leucovorin for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter, Retrospective Cohort Study (HGCSG2101). *J Clin Med.* 2023;12(4):1596.
  24. Nelson RS, Seligson ND, Bottiglieri S, Carballido E, Cueto AD, Imanirad I, *et al.* UGT1A1 Guided Cancer Therapy: Review of the Evidence and Considerations for Clinical Implementation. *Cancers.* 2021;13(7):1566.
  25. Páez D, Tobeña M, Fernández-Plana J, Sebio A, Virgili AC, Cirera L, *et al.* Pharmacogenetic clinical randomised phase II trial to evaluate the efficacy and safety of FOLFIRI with high-dose irinotecan (HD-FOLFIRI) in metastatic colorectal cancer patients according to their UGT1A 1 genotype. *Br J Cancer.* 2019;120(2):190-5.
  26. Miarons M, Riera P, García-Gil S, Gutiérrez-Nicolás F. Efficacy and safety of high doses of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer treated with the FOLFIRI regimen based on the UGT1A1 genotype: A systematic review. *Farm Hosp.* 2022;46(4):224-33.
  27. García Gil S, Ramos Díaz R, Nazco Casariego GJ, Llanos Muñoz M, Viña Romero MM, Martín Calero B, *et al.* Effect of UGT, SLCO, ABCB and ABCC polymorphisms on irinotecan toxicity. *Med Clin.* 2018;151(11):425-30.
  28. Hertz DL, Bousman CA, McLeod HL, Monte AA, Voora D, Orlando LA, *et al.* Recommendations for pharmacogenetic testing in clinical practice guidelines in the US. *Am J Health Syst Pharm.* 2024:zxae110.
  29. García S, Gutiérrez F, Ramos R, Nazco GJ, Carrillo M. Clinical implication of pharmacogenetics in Thiopurine methyltransferase and Nudix-hydrolase 15. A case report. *OFIL·LAPHAR.* 2018;28;2:156-8.
  30. Goh LL, Lim CW, Leong KP, Ong KH. TPMT and NUDT15 testing for thiopurine therapy: A major tertiary hospital experience and lessons learned. *Front Pharmacol.* 2022;13:837164.
  31. Chen EJ, Sowalsky AG, Gao S, Cai C, Voznesensky O, Schaefer R, *et al.* Abiraterone treatment in castration-resistant prostate cancer selects for progesterone responsive mutant androgen receptors. *Clin Cancer Res.* 2015;21(6):1273-80.
  32. Ferrero JM, Mahammedi H, Gravis G, Roubaud G, Beuzeboc P, Largillier R, *et al.* Abigene, a Prospective, Multicentric Study of Abiraterone Acetate Pharmacogenetics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Pharmaceutics.* 2023;15(2):651.



Bayer Hispania, S.L.

Avda. Baix Llobregat 3-5  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona, Spain