

La farmacogenética desde una perspectiva crítica

La medicina individualizada a debate

TERESA CABALEIRO
DOLORES OCHOA
FRANCISCO ABAD SANTOS

SUMARIO

1. Introducción	302
2. Dificultad para identificar marcadores farmacogenéticos	302
3. Aplicación de los biomarcadores en el desarrollo de medicamentos	304
4. Dificultad para validar la utilidad de la farmacogenética en la práctica clínica	308
5. Limitaciones de las técnicas analíticas	311
6. ¿Están preparados los profesionales sanitarios para utilizar los datos genéticos en la asistencia a los pacientes?	314
7. Consideraciones éticas, legales y sociales	315
8. Papel de las agencias reguladoras	317
9. Perspectivas de futuro	317
Referencias	319

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Las variaciones en la secuencia que codifica dianas terapéuticas, enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores, pueden afectar la eficacia y/o seguridad de los medicamentos.
2. No siempre es posible identificar los biomarcadores predictores de respuesta a los fármacos.
3. Solo un subgrupo de fármacos dirigidos contra una diana concreta tiene un biomarcador validado incluido en la ficha técnica.
4. Lo ideal sería estudiar los biomarcadores farmacogenéticos de forma prospectiva en los ensayos clínicos de fases tempranas del desarrollo clínico del medicamento. Sin embargo, la mayoría de las validaciones de biomarcadores farmacogenéticos se realiza retrospectivamente a partir de los resultados (clínicos y genómicos) de ensayos clínicos de fases II o III.
5. A medida que se vayan descubriendo y validando biomarcadores, la tendencia será el codesarrollo del fármaco y de su test diagnóstico.
6. La aplicación de la farmacogenética a la práctica clínica es complicada en el caso de enfermedades complejas o cuando no hay un marcador validado en ensayos clínicos.
7. La dificultad en la interpretación de la enorme cantidad de datos generados por los estudios de genoma completo sigue siendo un obstáculo para la amplia utilidad de este método.
8. El objetivo del aprendizaje de los médicos sobre las pruebas farmacogenómicas se debe centrar en la interpretación de los resultados y en el desarrollo de habilidades de su comunicación a los pacientes.
9. La selección de los pacientes que más se van a beneficiar de un tratamiento puede generar desigualdades en el acceso al mismo.
10. Las agencias de regulación americana y europea han publicado recomendaciones para integrar la farmacogenómica en el desarrollo de medicamentos y promover la uniformidad en el diseño y realización de los ensayos clínicos.

1. INTRODUCCIÓN

La variabilidad interindividual en la eficacia y seguridad de los fármacos es un determinante clave en el uso, regulación y retirada del mercado de los mismos, y un cuello de botella en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Dicha variabilidad se conoce desde el comienzo de la medicina, pero la comprensión de su origen es más reciente, así como el aumento del interés por vencer los problemas de ella derivados.

La variabilidad interindividual depende, entre otros factores, de la contribución combinada de múltiples variaciones genéticas con efectos independientes que, colectivamente, producen un fenotipo identificable de susceptibilidad a una enfermedad o perfil de respuesta a un fármaco.¹ Las variaciones en la secuencia que codifica dianas terapéuticas, enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores, pueden afectar la eficacia y/o seguridad de los fármacos, y causar respuestas variables en pacientes diferentes.^{2,3}

La farmacogenética y la farmacogenómica son dos disciplinas que emplean la investigación genética para mejorar el tratamiento de los pacientes, pero a diferentes niveles⁴ (figura 1). La farmacogenética intenta correlacionar la información genética de un paciente con su forma de responder al tratamiento, investigando modificaciones de genes concretos. La farmacogenómica, en cambio, estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento, teniendo en cuenta las características de todo el genoma, mediante una visión in-

tegradora. Por lo tanto, la farmacogenética es una disciplina orientada al estudio de las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos. Su principal objetivo es el desarrollo de la medicina individualizada, comúnmente conocida como «medicina personalizada», para poder optimizar la eficacia de los fármacos, limitar la toxicidad de los mismos, reducir los costes y, por tanto, mejorar la calidad asistencial. Estos beneficios potenciales han motivado la incorporación de los datos farmacogenéticos a la investigación clínica. Cada vez hay más ensayos clínicos que cuentan con un análisis farmacogenético farmacogenético (véase capítulo 17). La rápida acumulación de conocimiento en las interacciones genoma-enfermedad y genoma-fármaco proporciona una base lógica para la esperanza de que la medicina individualizada se podrá conseguir en un futuro próximo. No obstante, son varias las limitaciones relacionadas con la aplicación de la farmacogenética que desglosaremos en detalle a continuación.

2. DIFICULTAD PARA IDENTIFICAR MARCADORES FARMACOGENÉTICOS

Los biomarcadores son identificadores de una enfermedad o de respuesta a los fármacos, tanto en cuanto a eficacia como a seguridad. Los biomarcadores farmacogenéticos pueden afectar tanto a los procesos farmacocinéticos como a los farmacodinámicos.

La información proporcionada por los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos puede estar influida, en términos de toxicidad o de respuesta, por la variabilidad interindividual. Los biomar-

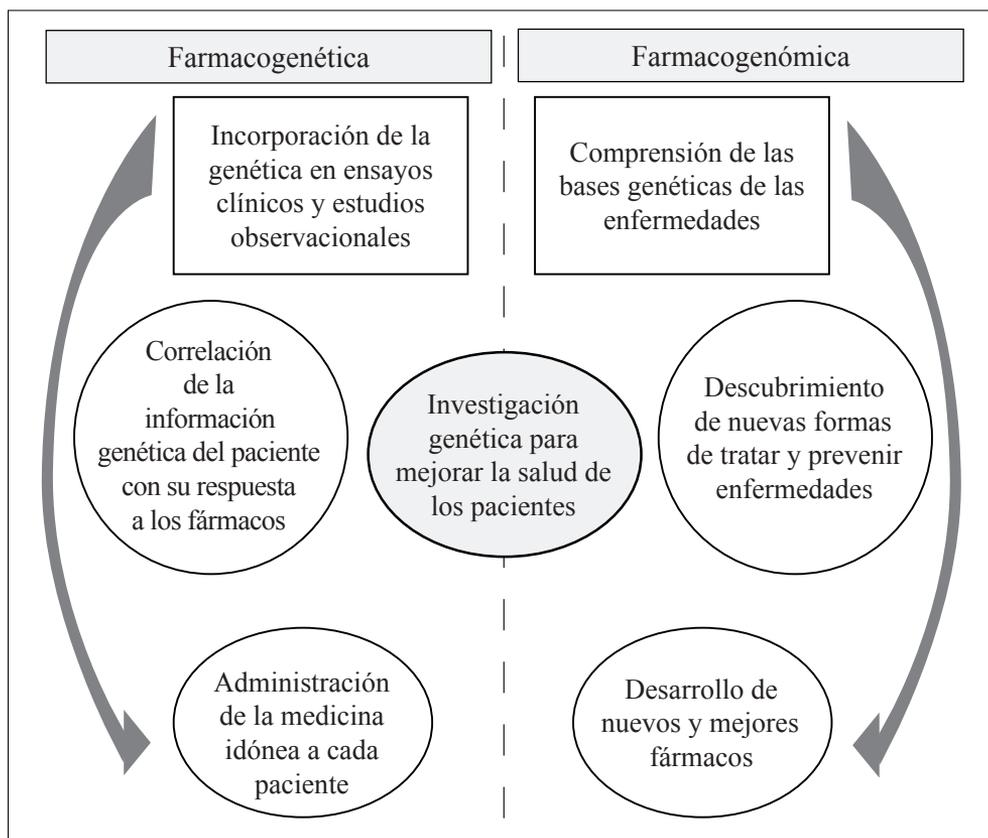


Figura 1. Esquema de los campos de estudio de la farmacogenética y la farmacogenómica

cadore farmacogenéticos, basados en la presencia de polimorfismos de nucleótidos en determinados genes, pretenden minimizar esta variación.

Estos marcadores alteran la expresión o la función de las proteínas implicadas en el metabolismo o en la diana del fármaco y, por tanto, pueden alterar la eficacia y/o seguridad del mismo.

Los biomarcadores que afectan a la farmacocinética son relativamente pocos y están bien establecidos. Sin embargo, las diferencias genéticas que influyen en la farmacodinamia son más difíciles de detectar porque hay más genes implicados y los efectos clíni-

cos suelen ser pequeños, más variables y están influidos por muchos factores.⁵ Los biomarcadores farmacodinámicos pueden permitir la confirmación de que el fármaco utilizado bloquea su diana molecular y regula las vías de transducción de señal dependientes de la misma, ayudando a identificar el rango de dosis activas y a tomar la decisión sobre si continuar o no el desarrollo de un compuesto. Lo ideal sería estudiar los biomarcadores de forma prospectiva en los ensayos clínicos de fases tempranas del desarrollo clínico del medicamento para la definición de los perfiles de administración del fármaco, pero no siempre

es posible hacerlo así y, de hecho, esta aproximación todavía es infrecuente en la actualidad.

Hay que reconocer que no siempre es posible identificar los predictores de respuesta; por ejemplo, cuando los fármacos actúan en múltiples dianas, o cuando no hay resultados positivos o sólidos en los estudios preclínicos, o en patologías con una dificultad de reclutar pacientes u obtener muestras. Además, aunque el biomarcador se asocie a respuesta en todos los estudios, no suele predecir la respuesta adecuada en todos los pacientes portadores del mismo, posiblemente porque la respuesta al tratamiento está regulada por otros biomarcadores adicionales. Por tanto, hay que desentrañar las modificaciones moleculares que, en conjunto, se asocian a una mayor probabilidad de éxito de un tratamiento. Estos se conocen como biomarcadores predictivos o de enriquecimiento porque permiten refinar la población de pacientes que va a responder mejor.

Se denominan biomarcadores de medida de eficacia los que permiten medir la eficacia y el beneficio clínico de un determinado tratamiento de forma precoz. Tratan de sustituir la evaluación clínica temprana, y su validación requiere una perfecta correlación con la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Actualmente, solo un pequeño grupo de fármacos dirigidos contra una diana concreta tiene un biomarcador validado. Se ha demostrado la asociación de otros marcadores con la respuesta a fármacos y, aunque no han sido validados clínicamente, se ha permitido su utilización en algunos pacientes o su estudio en ensayos clínicos.

3. APLICACIÓN DE LOS BIOMARCADORES EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

El descubrimiento y el desarrollo de nuevas terapias moleculares se basan en la identificación de dianas biológicas críticas en las células normales, pero que suelen estar mutadas o sobreexpresadas en los sujetos con una determinada enfermedad. La actividad de estas dianas puede modularse por inhibición o estimulación en el caso de un enzima, o mediante antagonistas o agonistas en el caso de un receptor. El primer paso para la elaboración de un nuevo fármaco es elegir correctamente una diana. Entre varios compuestos de estructura y actividad similares, se debe identificar un candidato que se convierta en un compuesto cabeza de serie. Estos posibles fármacos, después de una serie de pruebas (biológicas, toxicológicas, etc.), pasan a la fase de ensayo clínico.

La farmacogenómica ayuda en la identificación y validación de nuevas dianas farmacológicas a partir de las que se pueden identificar nuevos candidatos,^{6,7} así como a seleccionar los candidatos farmacológicos con mayor probabilidad de ser bien tolerados en humanos, reduciendo los costes y el tiempo requerido para la evaluación preclínica de la seguridad.^{8,9} Con el creciente coste de los ensayos clínicos y la dificultad para llevar un compuesto al mercado, cada vez más compañías farmacéuticas empiezan a considerar la realización de investigación farmacogenómica en las primeras etapas del desarrollo clínico de medicamentos. Así, los datos se incorporan en la eva-

luación de nuevos compuestos para reducir el riesgo de rechazo o el retraso en la aprobación por parte de las agencias de regulación.^{10,11}

En el desarrollo clínico se deben diferenciar los estudios farmacogenómicos de eficacia (útiles para estratificar a los pacientes) de los de seguridad.¹² Las estrategias de estratificación en base a ciertos polimorfismos se utilizan para evaluar la respuesta en subgrupos de pacientes, es decir, para enriquecer la población de pacientes con mayor probabilidad de responder al tratamiento. La identificación de factores de riesgo genéticos para reacciones adversas graves, podría reducir su incidencia y mejorar el proceso de desarrollo de fármacos. Los biomarcadores deberían ser identificados lo más pronto posible en el desarrollo de un medicamento para poder incorporarlos en los ensayos clínicos de las fases tardías para su validación clínica.¹³

En algunos casos, el biomarcador es el estado de la diana del fármaco, y su estudio se lleva a cabo en paralelo al desarrollo del propio fármaco, garantizando el éxito rápido del mismo y reduciendo los costes de su desarrollo. Algunos ejemplos son: trastuzumab y sobreexpresión de *HER2* en el cáncer de mama; imatinib y reordenamiento *BCR-ABL* en la leucemia mieloide crónica; crizotinib y reordenamiento de *ALK* en el cáncer de pulmón de célula no pequeña; o vemurafenib y mutación de V600E de *BRAF* en el melanoma. En otras ocasiones, la utilidad de un biomarcador se puede descubrir durante la fase IV o mucho después de la comercialización, como el *HLA-B*5701* para predecir la hipersensibilidad a abacavir en pacientes

VIH-positivos.¹⁴ Cuando aparecen reacciones adversas graves en participantes de un ensayo clínico en que no está previsto realizar un subestudio de farmacogenética, es recomendable recoger muestras que permitan identificar qué biomarcadores genómicos se relacionan con el riesgo de tales efectos adversos. Esto permitiría poder identificar a los pacientes en riesgo de presentar reacciones adversas graves. De esta forma se podría evitar que un fármaco acabe por ser retirado del mercado por presentar un perfil de seguridad inaceptable.

La identificación y la validación exitosa de los biomarcadores predictivos en determinadas patologías deja aún cuestiones importantes sin resolver como, por ejemplo, que una adecuada selección de pacientes según ciertas alteraciones genéticas no garantiza un beneficio en la totalidad de los pacientes (como ocurre en la sobreexpresión de *HER2*), porque probablemente están implicadas otras mutaciones que modulan la respuesta al tratamiento. El reto en el futuro próximo es desentrañar el complejo de modificaciones moleculares que, en conjunto, se asocian a una mayor probabilidad de éxito de un tratamiento.

La investigación farmacogenómica está limitada por las restricciones de diseño de los estudios.¹⁵ Idealmente, el estudio de biomarcadores farmacogenómicos debe realizarse de forma prospectiva en los ensayos clínicos tempranos, fases I y II, para definir los perfiles de administración del fármaco en las siguientes fases de desarrollo.¹⁶ La incorporación de hipótesis biológicas desde fases tempranas del desarrollo clínico de los compuestos, incluyendo los dis-

tintos biomarcadores, puede acelerar la toma de decisiones exitosas sobre un fármaco determinado. Además, seleccionando la mejor población para el tratamiento, según estas hipótesis biológicas y los biomarcadores predictivos, en ensayos de fases II y III pueden constatare respuestas clínicas objetivables con el uso de fármacos dirigidos contra aberraciones moleculares o genéticas concretas. No obstante, la mayoría de las validaciones de biomarcadores farmacogenéticos se realiza retrospectivamente con los resultados (clínicos y genómicos, a través de un estudio de casos y controles) obtenidos en ensayos clínicos de fase II o III, por lo que no resulta útil para el desarrollo clínico del fármaco,¹⁶ aunque puede contribuir a mejorar su utilización en la práctica clínica.

Podemos recomendar tres tipos de diseños adecuados para el análisis farmacogenético en los ensayos clínicos (tabla 1): el uso de estrategias de enriquecimiento, el uso de marcadores subrogados, y el de diseños adaptativos. El diseño adaptativo es un enfoque flexible que permite que la nueva información o los descubrimientos conseguidos sirvan para mejorar el desarrollo del ensayo y guiar su modificación, por lo que podrían finalizar antes y se alcanzarían mejores respuestas.¹⁷

La replicación de los resultados es un reto importante, ya que un solo estudio puede proporcionar resultados falsamente positivos por el azar o por las características de la muestra de pacientes incluida. Un aspecto relevante es que la evaluación de interacciones fármaco-fármaco es especialmente complicada porque se necesitan varias cohortes de

pacientes. A menudo, a causa de esta limitación, la investigación farmacogenómica se centra en la validación de las asociaciones en líneas celulares.²¹

Por último, muchos estudios farmacogenómicos o de respuesta a fármacos tienen un tamaño de muestra muy limitado. Cuando no se conoce la diana farmacológica o la fisiopatología de la enfermedad, se podrían realizar estudios de asociación genómica (GWAS), pero suele ser bastante difícil porque se necesitan tamaños muestrales excesivamente grandes, lo que puede retrasar la identificación de biomarcadores útiles.⁵

A medida que se vayan descubriendo y validando biomarcadores, la tendencia será el desarrollo en paralelo del fármaco y de su test diagnóstico,²²⁻²⁴ con la ventaja de que un biomarcador puede orientar los ensayos clínicos fase III y dirigirlos a poblaciones de pacientes más seleccionadas y reducidas, ahorrando tiempo y costes. Disponer de un test validado en el momento de solicitar el registro de un nuevo medicamento confiere a este un valor añadido de innovación y diferenciación. Así por ejemplo, *KRAS* como predictor negativo de respuesta a cetuximab y panitumumab, y *EGFR* como predictor positivo para erlotinib y gefitinib. No obstante, hay que tener presente que la identificación y validación de un biomarcador y el desarrollo de un test a partir de él puede ser tan complicado y costoso como el desarrollo de un fármaco.

La agencia de regulación americana (FDA) recomienda obtener muestras en todos los ensayos durante el desarrollo clínico, con el objetivo de que sea posi-

Tabla 1. Diseños recomendados para el análisis farmacogenético en ensayos clínicos¹⁷⁻²⁰

Estrategias de enriquecimiento
<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes son seleccionados en base a una herramienta predictiva que asegure que tendrán la mayor probabilidad de respuesta
Marcadores subrogados
<ul style="list-style-type: none"> • Proteína, metabolito, u otro marcador. Especialmente si están validados para ensayos con pequeño tamaño muestral y corto periodo de seguimiento • El biomarcador permite evaluar la respuesta de forma precoz
Diseños adaptativos
<ul style="list-style-type: none"> • Permiten que el ensayo clínico pueda optimizarse y modificarse a medida que progresa • Se pueden modificar: criterios de inclusión y exclusión, tamaño muestral, procesos de recolección de datos, definiciones de parámetros y tipos de análisis

ble realizar análisis retrospectivos para evaluar asociaciones potenciales de biomarcadores que no se conocían al inicio del estudio o que se descubren en fases más tardías del desarrollo clínico.¹²

Recientemente se ha realizado una encuesta a 16 compañías farmacéuticas que muestra que la mayoría está intentado incorporar la investigación farmacogenética en el desarrollo de medicamentos porque consideran que mejorará la tasa de éxito.⁵ No obstante, menos de la mitad de las compañías han utilizado el genotipado de los pacientes antes del reclutamiento para enriquecer la población respondedora o excluir a sujetos que puedan tener toxicidad.⁵ Las principales dificultades encontradas por la industria para el avance de la investigación farmacogenómica en los ensayos clínicos son consideraciones estadísticas (tamaño de la muestra, heterogeneidad genética),

consideraciones logísticas (aprobación del Comité de Ética de la Investigación, dificultad de reclutamiento), consideraciones científicas (disponibilidad de genes candidatos), retraso en los plazos y coste de las técnicas.⁵

Aunque la aplicación de la farmacogenómica ha sido inconstante, ya disponemos de algunos biomarcadores validados incluidos en las fichas técnicas de los medicamentos.⁵ Así, la FDA ha estado trabajando en la actualización de las fichas técnicas de los medicamentos para incluir información farmacogenética que pueda ser útil para mejorar la calidad de la terapéutica²⁵ (en la tabla 2 se pueden ver algunos ejemplos), y reconoce más de 120 asociaciones farmacogenéticas que aparecen en las fichas técnicas.²⁵ Sin embargo, en muchas fichas técnicas solo se incluye información farmacogenómica en lugar de direc-

trices para el tratamiento específico en función del genotipo. Además, en solo unos pocos casos son un requerimiento previo a la prescripción del medicamento, como la presencia de *EGFR* para cetuximab, de *HER2* para trastuzumab, de *CCR5* para maraviroc o de *BCR-ABL* para dasatinib. La mayoría de las asociaciones farmacogenéticas que aparecen en las fichas técnicas no han probado su utilidad en ensayos clínicos; una excepción es el test del *HLA-B*5701* para evaluar la idoneidad del tratamiento con abacavir.¹⁴

Una limitación a la inclusión de test farmacogenéticos en el diseño de los ensayos clínicos es, además del coste adicional, que estas herramientas están evolucionando continuamente; y un biomarcador que parecía útil antes del inicio del ensayo, puede no serlo o quedarse obsoleto, por el descubrimiento de nuevos datos, o por la aparición de mejores biomarcadores.¹⁷ La mayoría de la información genética emergente que se está abriendo camino hacia la práctica clínica todavía es ruido no validado,²⁶ y no sirve para aplicar a la atención de los pacientes. Para los escasos descubrimientos que representan más que ruido o mera curiosidad es indispensable realizar ensayos clínicos que permitan averiguar lo que realmente pueden aportar.

4. DIFICULTAD PARA VALIDAR LA UTILIDAD DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La farmacogenética es un área en crecimiento dentro de la investigación traslacional con la promesa última de revolucionar el tratamiento de los pacientes.

Para muchos médicos, esta revolución llegará en forma de una mejora en la medicina preventiva, diagnóstico mediante test y tratamientos. Por el contrario, las expectativas del paciente se centran en que su cuidado personalizado abarque su bienestar físico, mental y espiritual.

Pero debemos preguntarnos si siempre se puede lograr la medicina individualizada. La respuesta depende de la enfermedad y el fármaco implicado, y de lo que consideremos que es un éxito en el logro de la meta de la terapia individualizada. La medicina individualizada podría lograrse cuando el factor variable que influye en la eficacia y el perfil de seguridad de un fármaco es simple y definido. El uso clínico de fármacos en psiquiatría, muchos metabolizados por el *CYP2D6*, ilustra lo conveniente de la utilización de genotipado de *CYP2D6* para la selección de la dosis en pacientes concretos. En este ejemplo el metabolismo de los fármacos es el principal factor que influye en la respuesta y la seguridad de los medicamentos, y las variaciones genéticas están bien establecidas.

Aunque se han logrado algunos éxitos en los últimos años en el establecimiento de asociaciones fenotipo-genotipo para enfermedades monogénicas, esta tarea parece ser mucho más difícil de lo previsto inicialmente debido a la complejidad del genoma humano y de las enfermedades. Para las enfermedades complejas que involucran múltiples genes, será muy difícil determinar inequívocamente el fenotipo exacto o el genotipo.^{27,28} Además, aunque esto se lograra, hay muchos factores no genéticos que influyen en la eficacia y la

Tabla 2. Ejemplo de algunos biomarcadores farmacogenéticos validados clínicamente y nivel de recomendación para fármacos relacionados en el contexto de las fichas técnicas de fármacos aprobados por la la agencia de regulación de los EEUU (FDA). Modificado de la FDA,²⁵ y Bakhouché y Slanař⁷⁷

Biomarcador farmacogenético	Fármaco	Enfermedad	Clasificación por la FDA	Ficha técnica de la EMA	Objetivo del genotipado
Expresión de <i>CCR5</i>	Maraviroc	Infección VIH	O	SÍ	M
Expresión <i>c-KIT</i>	Imatinib	Tumor estromal gastrointestinal	O	SÍ	M
<i>CYP2C9</i> , <i>VKORC1</i>	Warfarina	Tromboembolismo	R	NO	R
Deficiencia de <i>DPD</i>	Capecitabina 5-FU	Cáncer colorrectal	O	SÍ	R
Expresión <i>EGFR</i>	Erlotinib	Cáncer de pulmón de célula no pequeña	I	SÍ	M
Expresión <i>EGFR</i> más mutaciones en k-ras	Cetuximab panitumumab	Cáncer colorrectal	O	SÍ	M
Deficiencia <i>G6PDH</i>	Rasburicasa	Hiperuricemia	R	SÍ	R
Sobreexpresión <i>HER2</i>	Trastuzumab	Cáncer de mama	O	SÍ	M
<i>HLA-B*1502</i>	Carbamazepina fenitoína	Epilepsia	R	NO	R
<i>HLA-B*5701</i>	Abacavir	Infección por VIH	R	SÍ	R
Cromosoma Ph+	Dasatinib Imatinib	Leucemia linfoblástica aguda	O	SÍ	M
<i>TPMT</i>	Azatioprina mercaptopurina	Leucemia linfoblástica aguda	R	SÍ	R
<i>UGT1A1</i>	Irinotecam	Cáncer de colon	R	NO	R

EMA: Agencia Europa de Medicamentos.

O: obligatorio; R: recomendado; I: informativo.

M: mejorar eficacia. R: reducir incidencia efectos adversos.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

toxicidad del fármaco, contribuyendo a la variabilidad en la respuesta. Por lo tanto, sigue siendo cuestionable si la terapia individualizada será alcanzable solo por medio de test de ADN.

Una reciente encuesta en Estados Unidos a 10.303 médicos reveló que la mayoría (87,1%) de los encuestados no pidieron ni recomendaron una prueba farmacogenómica en los últimos seis meses, y solo el 26,4% tenían previsto hacerlo en un futuro próximo.²⁹ Esta situación debería cambiar, ya que es deseable la convergencia entre la farmacogenética y la atención clínica. Sin embargo, se deben abordar varios problemas y obstáculos antes de que la farmacogenética se convierta en una realidad en la atención a los pacientes.³⁰

Varias publicaciones han investigado las actitudes de los profesionales de la salud hacia las pruebas de farmacogenética y han detectado varias barreras para la adopción clínica de las mismas (tabla 3): las cuestiones éticas, legales y sociales; la falta de pruebas suficientes que validen la utilidad clínica; la ausencia de guías de práctica clínica; el establecimiento de información precisa; la disponibilidad de métodos analíticos fiables y seguros, y la formación de los profesionales.

Para mantenerse al día y entender la información farmacogenómica, es fundamental contar con guías de práctica clínica y de fácil acceso simplificado a la farmacogenética.³⁷ Sin embargo, el principal reto para la creación de estas directrices es la falta de suficientes datos clínicos que demuestren la utilidad de muchas de las pruebas farmacogenéticas disponibles. Por lo tanto, los

profesionales sanitarios se enfrentan muchas veces con datos inadecuados o insuficientes que les puedan servir de guía. En respuesta a esta necesidad, PharmGKB y la Red de Investigación Farmacogenómica se unieron para formar el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC), cuya principal función es revisar la literatura existente y desarrollar estas directrices. Hasta el momento han publicado cinco directrices, aunque varias más están en marcha.³⁸ Las directrices ya elaboradas se refieren a las siguientes parejas gen / fármaco: *TPMT* / tiopurinas, *CYP2C19* / clopidogrel, *CYP2C9+VKORC1* / warfarina, *CYP2D6* / codeína, *HLA-B* / abacavir, *SLCO1B1* / simvastatina, *HLA-B* / alopurinol, y *CYP2D6-CYP2C19* / antidepresivos tricíclicos.

Algunos pasos que pueden ser útiles para fomentar la adopción de la farmacogenética en atención primaria son: involucrar a los médicos de cabecera en la revisión y aprobación de las directrices para la aplicación clínica antes de su publicación; publicar las directrices en revistas de atención primaria (para llegar mejor a estos profesionales no basta con publicarlas en portales de Internet de libre acceso); y fomentar la participación activa en la investigación farmacogenómica.^{39,40} Por otra parte, la información farmacogenómica podría integrarse en los sistemas de registro electrónico para recordar al médico la existencia de estas pruebas.⁴¹⁻⁴⁴ Si aumenta el número de fármacos que requieran la utilización de test farmacogenéticos para su correcta prescripción, habrá que incentivar al médico para aprender y formarse en la

aplicación de estos test, para que realmente acaben produciendo el beneficio que se espera en los pacientes.

5. LIMITACIONES DE LAS TÉCNICAS ANALÍTICAS

En el genoma humano hay más de 53 millones de polimorfismos de un único nucleótido (SNPs), de los cuales alrededor de 38 millones están validados.⁴⁵ En un futuro próximo, el farmacólogo clínico y el médico asistencial tendrán que lidiar no solo con los datos clínicos y de laboratorio de sus pacientes, sino también con los datos sobre los SNPs. Además, muchos SNPs pueden interactuar y, en consecuencia, se deberá considerar un número casi infinito de interacciones.

Debido a esta gran profusión de datos, la bioinformática y la estadística desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la farmacogenética y la farmacogenómica. Se necesitan métodos para identificar las variantes que son biológicamente relevantes. Hay que identificar el biomarcador potencialmente más probable e influyente. Es importante también identificar los haplotipos y los polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento. La epistasis (proceso por el que la expresión de un gen se ve influenciada por la acción de otro o más genes) y las interacciones gen-gen y gen-medio ambiente también se pueden investigar mediante el uso de métodos estadísticos estándar^{46,47} y métodos de regresión complejos como la regresión logística.⁴⁸

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el método más utilizado en farmacogenética para analizar genotipos.

Las ventajas de la PCR son: rapidez, especificidad, sensibilidad, accesibilidad de las muestras, bajo coste y simplicidad.⁴⁹ La limitada capacidad de la PCR en la detección de SNPs se resuelve por la introducción de *microarrays*. El número de SNPs que pueden ser analizados ha aumentado a cientos de miles de diferentes secuencias impresas en el *microarray*. Otras ventajas de los *microarrays* son la automatización, la rapidez, la cantidad mínima de material biológico requerido y el ahorro de tiempo.⁵⁰

En la actualidad se utilizan dos enfoques en la investigación en farmacogenética: el análisis de genes candidatos y los GWAS. El enfoque de genes candidatos se centra en unos pocos genes implicados en el metabolismo de fármacos, transporte o rutas diana, mientras que el GWAS considera todos los genes y secuencias no codificadoras del genoma humano, asumiendo que todo el material genético tiene la misma probabilidad de afectar a la respuesta a fármacos. El enfoque de genes candidatos lleva aplicándose más tiempo, cuesta menos, es más sencillo de explicar y permite validar la relación entre genotipo y fármacos.⁴³ Sin embargo, con la disponibilidad de la información genética humana y el descenso del coste de secuenciación, los GWAS son más frecuentes, aunque la dificultad en la interpretación de los resultados sigue siendo un serio obstáculo para la amplia utilidad de este método.

Una vez que se logre que el coste de la secuenciación completa del genoma (WGS) sea suficientemente bajo, este será el método de elección porque permite obtener las variantes raras, así

Tabla 3. Barreras para la adopción clínica de la farmacogenética por parte de los profesionales de la salud

Revisión bibliográfica ²⁹
<ul style="list-style-type: none"> • Retos de la traslación de la farmacogenética a la práctica clínica: <ol style="list-style-type: none"> 1. Datos clínicos que demuestren la utilidad de los tests farmacogenéticos para mejorar la atención al paciente. 2. Selección de test farmacogenéticos clínicamente relevantes. 3. Datos sobre los criterios diagnósticos de los tests. 4. Información sobre la relación coste-efectividad y consecuencias de los tests. 5. Desarrollo de guías que orienten sobre el uso clínico de los resultados. 6. Mejorar la aceptación de los tests.
Encuesta a médicos de EEUU sobre el nivel de conocimiento y el uso de la farmacogenética ³¹
<ul style="list-style-type: none"> • Encuesta a 397.832 médicos, 10.303 (3%) completaron el cuestionario. • 97,6% están de acuerdo en que las variaciones genéticas pueden influir en la respuesta a fármacos. • 10,3% se siente bien informado sobre los tests farmacogenéticos. • 12,9% ha pedido un test en los 6 meses anteriores y 26,4% tiene previsto pedirlo en los próximos 6 meses. • 29,0% había recibido formación en el campo.
Encuesta a pacientes y médicos alemanes sobre las posibles implicaciones de la farmacogenética ³²
<ul style="list-style-type: none"> • Encuesta a 328 pacientes y 378 médicos, participaron 196 pacientes (60%) y 106 médicos (28%). • Pacientes: 96% aprecia la disponibilidad de test farmacogenéticos, 35% está preocupado por los posibles resultados desfavorables de los resultados y el 36% por la violación de la intimidad. Las mujeres presentan una actitud más temerosa, y los más jóvenes tienen más esperanzas en la utilidad de la farmacogenética. • Médicos: 52% aprecia la disponibilidad de los tests, se preocupa por si los pacientes pueden ser presionados para hacerse el test (72%) o tener problemas con las agencias de seguros privadas (61%).
Entrevista a pacientes y médicos de Reino Unido sobre el uso de test farmacogenéticos ³³
<ul style="list-style-type: none"> • Entrevistas a 25 pacientes y 17 médicos de Reino Unido. • Los conocimientos y experiencia en farmacogenética fueron variables. • La farmacogenética se percibió como beneficiosa por parte de médicos y pacientes. • Los pacientes esperan que se les explique sobre el potencial de los tests farmacogenéticos. • Ningún médico se sentía responsable de la prestación de futuros test.

Encuesta a médicos europeos sobre los tests de <i>TPMT</i> y <i>HER2</i> ³⁴
<ul style="list-style-type: none"> • Respondieron 111 de 407 (27%), 77 sobre <i>HER2</i> y 34 sobre <i>TPMT</i>. • Los niveles de implementación fueron del 84% para <i>HER2</i> y 12% para <i>TPMT</i>. • Barreras: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Infraestructura: envío de muestras, comunicación con el laboratorio, capacidad del laboratorio, ausencia de protocolo de procesado de muestras genéticas. ◦ Financieras: se cree que los costes son elevados, a pesar de estar demostrado que son pruebas coste-efectivas. ◦ Percepción: se cree que la utilidad de los tests es alta, aunque solo los del grupo de <i>HER2</i> creen que los beneficios superan claramente los costes, lo que puede explicar el alto nivel de implementación de <i>HER2</i>. ◦ De conocimiento: 1/5 del grupo de <i>HER2</i> considera difícil la interpretación de los resultados a pesar de que 2/3 han recibido cursos. Algunos médicos desconocían la existencia del test de <i>TPMT</i>. ◦ Sociales: solo se ha descrito el posible bloqueo de la realización de test por compañías privadas de seguros debido a problemas de reembolso del importe del test ◦ Legales: las consecuencias de que un paciente no se haga el test <i>TPMT</i> antes de recibir el tratamiento pueden ser mortales, por lo que el test previene problemas de responsabilidad por parte del médico
Encuesta a médicos de atención primaria estadounidenses ³⁵
<ul style="list-style-type: none"> • Respondieron 597 de 3042 (20%). • La mayoría conocía la existencia de test farmacogenéticos (73%) y estaba de acuerdo en que es una herramienta de valor para ayudar a predecir la respuesta a fármacos (65%). • Solo el 13% se encuentra cómodo pidiendo test farmacogenéticos. • El 22% no ha recibido formación en farmacogenética.
Percepción de estudiantes de Medicina de tercer año (Universidad Americana de Beirut, Líbano) sobre la farmacogenética ³⁶
<ul style="list-style-type: none"> • Se entrevistó a 59 estudiantes, de los que la mayoría: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Respetaría la confidencialidad del paciente y le informaría sobre los resultados de los tests y el plan de terapia ◦ No estaría tan dispuesto a informar en el caso de mal pronóstico. ◦ No seguiría un plan terapéutico basado en un test farmacogenético.

como las variantes comunes. Sin embargo, incluso si los genes que controlan las vías y mecanismos de fármacos son conocidos, estos pueden o no explicar la variación en la respuesta.²⁸

Una consideración importante es el tipo de tejido a recoger y la técnica molecular seleccionada. Por ejemplo, cuando el ensayo clínico se relaciona con una variación del ADN de la línea germinal, sería apropiado y suficiente con obtener una muestra de ADN a partir de la sangre (linfocitos). Sin embargo, si la variación de ADN de interés se relaciona con cambios somáticos, tales como en el cáncer, sería más apropiado obtener ADN a partir del tumor.⁵¹⁻⁵³ Además, habitualmente hay que comparar el tejido tumoral con una sección sana del mismo tejido, lo que supone un esfuerzo adicional para realizar el diagnóstico.

Gracias a la optimización y estandarización de los múltiples métodos analíticos utilizados en el campo de la farmacogenética, se ha confirmado la fiabilidad, reproducibilidad y correlación de los datos farmacogenéticos obtenidos a partir de dichas técnicas.⁵⁴ De hecho, el aumento de la automatización está ayudando a disminuir la variabilidad de la técnica y del resultado; además, la utilización de controles internos y externos facilita la evaluación de la calidad de los datos. No obstante, hay que considerar aspectos como un adecuado diseño experimental, la influencia de la secuencia de la sonda o del método de análisis, posibles señales leves confundidas con ruido, o la validación de los datos mediante un método alternativo.⁵⁴

6. ¿ESTÁN PREPARADOS LOS PROFESIONALES SANITARIOS PARA UTILIZAR LOS DATOS GENÉTICOS EN LA ASISTENCIA A LOS PACIENTES?

Los actuales sistemas de difusión de información son insuficientes para dotar a los profesionales de la salud de la información necesaria para aplicar la farmacogenética adecuadamente.⁵⁵ En este sentido, la encuesta antes mencionada a 10.303 médicos de Estados Unidos informó que solo el 15% y el 23% había recibido instrucción farmacogenética durante su formación pregrado y posgrado, respectivamente, pero solo el 10% creía que tenía la información y formación necesarias para aplicar pruebas farmacogenéticas en su práctica clínica.²⁹ Otro estudio realizado en Estados Unidos con 800 médicos ha demostrado que solo el 10% de los médicos de cabecera y cardiólogos está familiarizado con los problemas de la medicina individualizada en comparación con el 30% de los oncólogos. Muchos médicos expresan una falta de confianza en su capacidad para solicitar o interpretar una prueba farmacogenómica.⁵⁶

Aunque la mayoría de los médicos canadienses (83%) y estadounidenses (97,6%) reconocen la importancia de las pruebas farmacogenómicas, y cree que el perfil genético de un paciente puede influir en su respuesta al tratamiento farmacológico, solo el 21% y el 10,3%, respectivamente, se consideró suficientemente formado sobre las pruebas genéticas y sentía que era capaz de interpretar los resultados de las mismas.^{56,57}

La educación de la comunidad médica es muy importante para implementar

la medicina individualizada en la práctica clínica. La Sociedad Internacional de Farmacogenómica recomienda la incorporación de farmacogenómica en la asignatura de Farmacología de los estudiantes de Medicina.^{58,59} No obstante, la educación en esta disciplina en las facultades de Medicina y en los programas de residencia no es óptima.⁶⁰⁻⁶² Una mayor formación de los médicos de atención primaria será fundamental para el desarrollo de un consenso sobre las mejores prácticas para el asesoramiento de pacientes. Además de los planes de estudio pregrado, la formación continuada del médico debe abordarse por múltiples canales, tales como sociedades profesionales, empresas farmacéuticas y equipos interprofesionales constituidos por genetistas, farmacólogos y farmacéuticos³⁵.

Las facultades de Medicina están empezando a incluir nociones sobre medicina individualizada en sus programas de formación. Se podría argumentar que las tecnologías farmacogenéticas están avanzando tan rápidamente que lo que enseñamos hoy estará obsoleto en el momento en que la medicina individualizada esté extendida en la práctica habitual. No obstante, se puede educar a los alumnos en los principios del asesoramiento genético, los problemas de interpretación de los datos genéticos complejos, y las formas más eficaces de comunicar los datos de significado desconocido.

El objetivo del aprendizaje no debe ser la tecnología, sino el desarrollo de las habilidades de comunicación de la información y del análisis de los resultados de pruebas genómicas complejas. Informar a los pacientes de que pueden aparecer resultados inesperados y

de significado desconocido, puede ser un reto para el médico y puede causar ansiedad al paciente. Actualmente, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano establece que antes de realizar cualquier prueba genética, el paciente «debe ser informado del propósito de la prueba, las implicaciones médicas, las alternativas y los posibles riesgos y beneficios».⁶³ Sin embargo, un creciente número de médicos no ha aceptado esta recomendación, y solicita cada vez más pruebas genéticas para enfermedades comunes, sin discutir el carácter hereditario y las implicaciones de los resultados con sus pacientes.⁶⁴

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS, LEGALES Y SOCIALES

La farmacogenética permite seleccionar aquellos pacientes que se van a beneficiar de determinadas intervenciones terapéuticas, con lo que evita administrar tratamientos innecesarios a los que no van a obtener ningún beneficio.⁶⁵⁻⁶⁷ Esta limitación del acceso a algunos tratamientos mediante el establecimiento de umbrales predictores de respuesta representa a priori una distribución razonable de los recursos, porque solo se prescribiría el tratamiento a los que lo necesitan. No obstante, esta estrategia puede producir desigualdades sociales por la exclusión de algunos individuos, que ya no optarían a un tratamiento determinado. Esto podría plantear un dilema ético cuando no está claro si podemos confiar en la información que proporcionan los tests farmacogenéticos.⁶⁵ Como cada vez habrá un número mayor de decisiones médicas que se basen en la información

genética individual, las posibles desigualdades por la utilización médica de esta información también podrán aumentar. Además, más allá de cuestiones legales, la implementación exitosa de la farmacogenética requiere que la evidencia de potenciales desigualdades por el uso de información genética individual sea tenida en cuenta por los profesionales de la salud que utilizan esta tecnología.^{68,69}

La implementación de la medicina individualizada requiere también atención a los aspectos psicológicos. Los tests farmacogenéticos están diseñados para ayudar a la gente, pero algunas personas pueden temer que los resultados podrían ser usados contra ellos, y que conduzcan a ser discriminados en el trabajo o a que se les niegue cobertura sanitaria.⁶⁴ Además, algunas personas con riesgo de enfermedad, que dicen que estarían dispuestas a hacerse un test farmacogenético, deciden no hacerlo cuando está disponible, debido al estrés generado por los resultados de la prueba⁷⁰.

La medicina individualizada también puede encontrar resistencia si parece que la tecnología es utilizada para limitar opciones terapéuticas basándose en consideraciones económicas. Por ejemplo, si la única terapia viable para una enfermedad es un fármaco caro que actualmente cura al 40% de los pacientes, cuando no hay manera de distinguir aquellos que responderán de los que no responderán, se ofrece el tratamiento a todos los pacientes. Pero si se desarrolla un test genético que predice con una seguridad del 100% quién se curará y quién no se beneficiará, lo razonable será realizar el test antes de prescribir el tratamiento. En este caso, la mayoría

de los individuos no tendrán preocupaciones éticas sobre restringir la terapia a aquellos a los que beneficiará, porque la administración de una terapia ineficaz es contraria a los principios médicos y éticos. Desafortunadamente, no parece que los tests predigan la respuesta con un valor predictivo positivo o negativo del 100%, o cercano a este, con lo cual se puede plantear el problema de la discriminación terapéutica.

A pesar de que las pruebas farmacogenómicas podrían aumentar el coste del desarrollo de fármacos para la industria, con la reducción de eventos adversos y de medicamentos ineficaces, a largo plazo la farmacogenética puede mejorar los resultados de salud y reducir los costes generales de la atención médica.⁷¹ Los avances científicos en tecnologías basadas en genética de la medicina individualizada son resultado de una enorme inversión pública en ciencias genómicas básicas.⁷² Dicha inversión se justifica por la expectativa de que estos descubrimientos se traducirán en productos y servicios accesibles a todos los ciudadanos, sentimiento compartido por el Consejo Asesor para la Investigación del Genoma Humano, que dice que «solo alcanzará su completo potencial para mejorar la salud cuando los avances que genere se hagan accesibles para todos».⁷²

8. PAPEL DE LAS AGENCIAS REGULADORAS

Las autoridades reguladoras se interesan por la investigación farmacogenómica por dos motivos principales: en primer lugar porque las aproximaciones de tra-

tamiento empírico están limitadas para maximizar el impacto terapéutico, y en segundo lugar porque la tasa de fracaso en el desarrollo de nuevos fármacos se puede atenuar con un mejor entendimiento de la enfermedad y la variabilidad en la respuesta a los fármacos.⁷³ Tanto la agencia de regulación europea (EMA) como la FDA han publicado recomendaciones para integrar la farmacogenómica en el desarrollo de medicamentos y promover la uniformidad en el diseño y realización de los ensayos clínicos.^{74,75}

La FDA ha creado una vía para el envío voluntario de datos de investigación exploratorios, con el objetivo de crear un entorno adecuado de interacción entre agencias reguladoras y otros interesados, sin llegar a adoptar una decisión reguladora.¹³ Además, dispone de un grupo de expertos en genética que ayuda a las compañías farmacéuticas a desarrollar protocolos de ensayos clínicos científicamente más rigurosos, incluyendo marcadores farmacogenéticos cuando se estimen necesarios.⁷³ Esto ha acelerado varios programas de desarrollo clínico de fármacos dirigidos por biomarcador en diferentes áreas terapéuticas.¹³

En Europa, los promotores pueden buscar asesoramiento científico a través del Grupo de Trabajo de Asesoría Científica mediante un procedimiento oficial, y a través del Grupo de Trabajo en Farmacogenómica por un proceso informal.⁷⁶ Hay varias guías científicas sobre aspectos farmacogenéticos como parte del Comité de Productos Medicinales para Uso Humano de la EMA.⁷⁷ Estas guías definen la terminología y también discuten las vías recomendadas para solucionar problemas de la metodología farmacoge-

nómica en todo el programa de desarrollo del fármaco y la fase de farmacovigilancia poscomercialización (tabla 4).

Asimismo, se han detectado importantes incoherencias entre los distintos países en relación a los requerimientos del consentimiento informado relacionados con la protección de la privacidad, limitaciones del tiempo de almacenamiento de las muestras, limitaciones del uso de muestras, requisitos para la devolución de los datos de investigación del paciente, requisitos para los que manejan los datos, conocimiento de la localización de la muestra en todo momento, y cambios sobre los requisitos de recogida de muestras.⁷⁸ En conjunto, hay una gran necesidad de armonización tanto de las normativas como de la interpretación por los Comités de Ética de la Investigación de los proyectos de investigación farmacogenética.⁷⁸⁻⁸⁰

9. PERSPECTIVAS DE FUTURO

La promesa de la farmacogenómica para desentrañar la base genética de la variabilidad individual en la respuesta a los fármacos se basa en el éxito de la farmacogenética en el establecimiento de las relaciones causales entre los polimorfismos y las respuestas individuales a fármacos. Sin embargo, el impacto de la gran cantidad de variaciones genómicas y los resultados clínicos del tratamiento farmacológico aún no se ha dilucidado por completo.

El futuro de la medicina individualizada probablemente implicará modelos predictivos compuestos por múltiples variantes, expresión de genes y factores ambientales. Hay varios casos de éxito

Tabla 4. Guías de las autoridades reguladoras sobre farmacogenética y biomarcadores para el desarrollo de medicamentos. Modificado de Cabaleiro et al.⁷⁵

Agencia reguladora europea (EMA) - Adoptado
<ul style="list-style-type: none"> • Documento de posición sobre la terminología en farmacogenética. N.º de referencia: EMEA/CPMP/3070/01. • Directriz sobre las reuniones de información farmacogenética. N.º de referencia: EMEA/CHMP/PGxWP/20227/2004. • Principios rectores: proceso conjunto de FDA y EMA para la presentación voluntaria de datos genómicos dentro del marco del acuerdo de confidencialidad. • Documento de reflexión sobre el uso de la farmacogenética en la evaluación farmacocinética de los medicamentos. N.º de referencia: EMEA/128517/2006. • Documento de reflexión sobre el uso de la genómica en los ensayos clínicos cardiovasculares. N.º de referencia: EMEA/CHMP/PGxWP/278789/06. • Documento de reflexión sobre muestras farmacogenómicas, pruebas y manejo de datos. N.º de referencia: EMEA/CHMP/PGxWP/201914/06. • Utilización de metodologías farmacogenéticas en la evaluación farmacocinética de los medicamentos. N.º de referencia: EMA/CHMP/37646/2009.
Agencia reguladora europea (EMA) - Borrador
<ul style="list-style-type: none"> • Documento de reflexión sobre farmacogenómica en oncología. Número de referencia: EMEA/CHMP/PGxWP/128435/2006. • Documento de reflexión sobre el codesarrollo de biomarcadores farmacogenómicos y pruebas en el contexto del desarrollo de medicamentos. N.º de referencia: EMA/CHMP/641298/2008. • Documento de reflexión sobre aspectos metodológicos relacionados con los biomarcadores farmacogenómicos en el desarrollo clínico y la selección de pacientes. N.º de referencia: EMA/446337/2011 • Aspecto clave para el uso de metodologías farmacogenómicas en la evaluación de la farmacovigilancia de los medicamentos. N.º de referencia: EMA/CHMP/917570/2011.
Conferencia Internacional de Armonización (ICH) - Adoptado
<ul style="list-style-type: none"> • ICH: E 15: Definiciones de biomarcadores genómicos, farmacogenómica, farmacogenética, datos genómicos y categorías de codificación de muestras. • N.º de referencia: EMEA/CHMP/ICH/437986/2006. • Documento de concepto final ICH para el tema E16: Calificación de biomarcadores farmacogenómicos (PG): formato y normas de datos. • N.º de referencia: EMEA/CHMP/190395/2008. • Directriz ICH E16: Biomarcadores genómicos relacionados con la respuesta a los fármacos: contexto, estructura y formato de las presentaciones de calificación. • N.º de referencia: EMA/CHMP/ICH/380636/2009.

Agencia reguladora de los EEUU (FDA)
<ul style="list-style-type: none">• Presentación de datos farmacogenómicos.• Farmacogenómica clínica: evaluación precomercialización en los estudios clínicos de fases tempranas. Borrador.• Dispositivos diagnósticos asociados. Borrador.• Tabla de biomarcadores farmacogenéticos en las fichas técnicas de los medicamentos. Actualizado periódicamente. http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm.

donde los descubrimientos farmacogenómicos se han trasladado a la clínica. Sin embargo, este proceso implica una cantidad significativa de trabajo y el proceso es lento debido, en parte, a la falta de directrices específicas sobre cómo ajustar los medicamentos basándose en los resultados de las pruebas farmacogenéticas.⁸¹ Hay que proporcionar directrices a los médicos y labora-

torios para que incluyan los resultados de los estudios farmacogenómicos, e informar de los cambios en las fichas técnicas de fármacos.⁸¹ La medicina individualizada está emergiendo en los hospitales de todo el mundo, pero la traslación a la práctica clínica todavía está muy poco desarrollada.

REFERENCIAS

1. Xing J, Watkins WS, Shlien A, et al. Toward a more uniform sampling of human genetic diversity: a survey of worldwide populations by high-density genotyping. *Genomics*. 2010; 96: 199-210.
2. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 119-37.
3. Lin Wu. Molecular diagnostic renovates drug development: overcoming challenges of co-development of theranostics. *Trends Bio/pharmaceutical Industry*. 2007; 4: 26-8.
4. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006; 7: 223-45.
5. Grecco N, Cohen N, Warner AW, et al. PhRMA survey of pharmacogenomic and pharmacodynamic evaluations: what next? *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: 1035-43.
6. Lord PG. Progress in applying genomics in drug development. *Toxicol Lett*. 2004; 149: 371-5.
7. Seib KL, Dougan G, Rappuoli R. The key role of genomics in modern vaccine and drug design for emerging infectious diseases. *PLoS Genet*. 2009; 5: e1000612.
8. Eisenbrand G, Pool-Zobel B, Baker V, et al. **Methods of in vitro toxicology**. *Food Chem Toxicol*. 2002; 40: 193-236.
9. Lindon JC, Holmes E, Bollard ME, Stanley EG, Nicholson JK. Metabolomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers*. 2004; 9:1-31.
10. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug discovery and development: an overview. *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41: 398-410.
11. Wang L, Weinshilboum RM. Pharmacogenomics: candidate gene identification, functional validation and mechanisms. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: R174-R179.
12. Liou SY, Stringer F, Hirayama M. The impact of pharmacogenomics research on drug development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012; 27:2-8.
13. Amur S, Frueh FW, Lesko LJ, Huang SM. Integration and use of biomarkers in drug development, regulation and clinical practice: a US regulatory perspective. *Biomark Med*. 2008; 2: 305-11.
14. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLAB*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 358: 568-79.
15. Grady BJ, Ritchie MD. Statistical optimization of pharmacogenomics association studies: key considerations from study design to analysis. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2011; 9: 41-66.
16. Chau CH, Rixe O, McLeod H, Figg WD. Validation of analytic methods for biomarkers used in drug development. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 5967-76.
17. Ioannidis JPA, Khoury MJ. Are randomized trials obsolete or more important than ever in the genomic era? *Genome Med*. 2013; 5: 32.

18. Antman E, Weiss S, Loscalzo J. Systems pharmacology, pharmacogenetics, and clinical trial design in network medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2012; 4: 367-83.
19. Simon R. The use of genomics in clinical trial design. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 5984-93.
20. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual Framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69: 89-95.
21. Matsson P, Yee SW, Markova S, et al. Discovery of regulatory elements in human ATP-binding cassette transporters through expression quantitative trait mapping. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12: 214-26.
22. Ross J. Electronic medical records: the promises and challenges. *J Perianesth Nurs.* 2009; 24: 327-9.
23. Lesko LJ, Zineh I. DNA, drugs and chariots: on a decade of pharmacogenomics at the US FDA. *Pharmacogenomics.* 2010; 11: 507-12.
24. Longo R, D'Andrea M, Sarmiento R, Gasparini G. Pharmacogenetics in breast cancer: focus on hormone therapy, taxanes, trastuzumab and bevacizumab. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2010; 19 (Suppl 1): S41-S50.
25. FDA. Table of valid genomic biomarkers in the context of approved drug labels. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>. Consultado el 19 de abril de 2013.
26. Janssens AC, Gwinn M, Bradley LA, Oostra BA, van Duijn CM, Khoury MJ. A critical appraisal of the scientific basis of commercial genomic profiles used to assess health risks and personalize health interventions. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 593-9.
27. Nebert DW, Vesell ES. Can personalized drug therapy be achieved? A closer look at pharmaco-metabonomics. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27: 580-6.
28. Nebert DW, Zhang G, Vesell ES. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab Rev.* 2008; 40: 187-224.
29. Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, et al. **Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic.** *PLoS Med.* 2007; 4: e209.
30. Melzer D, Detmer D, Zimmern R. Pharmacogenetics and public policy: expert views in Europe and North America. *Pharmacogenomics.* 2003; 4: 689-91.
31. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KA et al. Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91: 450-8.
32. Rogausch A, Prause D, Schallenberg A, Brockmüller J, Himmel W. Patients' and physicians' perspectives on pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics.* 2006; 7: 49-59.
33. Fargher EA, Eddy C, Newman W, et al. Patients' and healthcare professionals' views on pharmacogenetic testing and its future delivery in the NHS. *Pharmacogenomics.* 2007; 8: 1511-9.
34. Woelderink A, Ibarreta D, Hopkins MM, Rodriguez-Cerezo E. The cu-

- urrent clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe: TPMT and HER2 as case studies. *Pharmacogenomics J*. 2006; 6: 3-7.
35. Haga S, Burke W, Ginsburg G, Mills R, Agans R. Primary care physicians' knowledge of and experience with pharmacogenetic testing. *Clin Genet*. 2012, 82: 388-94.
 36. Zgheib NK, Arawi T, Mahfouz RA, Sabra R. Attitudes of health care professionals toward pharmacogenetic testing. *Mol Diagn Ther*. 2011; 15: 115-22.
 37. Leung L. Genomics and general practice: the next 10 years. *Aust Fam Physician*. 2010; 39: 339-40.
 38. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Disponible en: http://www.pharmgkb.org/contributors/consortia/cpic_profile.jsp. Consultado el 19 de abril de 2013.
 39. Sullivan FM, Lockhart PM, Usherwood TP. Potential implications of genomic medicine in general practice. *Med J Aust*. 2010; 193:1 20-3.
 40. van Weel C, Rosser WW. Improving health care globally: a critical review of the necessity of family medicine research and recommendations to build research capacity. *Ann Fam Med*. 2004; 2 (Suppl 2): S5-16.
 41. Shuldiner AR. CYP2C19 and clopidogrel response: more than validation in the real world. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: 170-1.
 42. Overby CL, Tarczy-Hornoch P, Hoath JI, Alet IJ, Veenstra DL. Feasibility of incorporating genomic knowledge into electronic medical records for pharmacogenomic clinical decision support. *BMC Bioinformatics*. 2010; 11 (Suppl 9): S10.
 43. Wilke RA, Xu H, Denny JC, et al. The emerging role of electronic medical records in pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 379-86.
 44. Xu H, Jiang M, Oetjens M, et al. Facilitating pharmacogenetic studies using electronic health records and natural-language processing: a case study of warfarin. *J Am Med Inform Assoc*. 2011; 18: 387-91.
 45. National Center for Biotechnology Information. dbSNP short genetic variations. NCBI dbSNP Build 137. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_summary.cgi?view+summary=view+summary&build_id=137. Consultado el 22 de abril de 2013.
 46. Motsinger AA, Ritchie MD, Reif DM. Novel methods for detecting epistasis in pharmacogenomics studies. *Pharmacogenomics*. 2007; 8: 1229-41.
 47. Cordell HJ. Bias toward the null hypothesis in model-free linkage analysis is highly dependent on the test statistic used. *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 1294-302.
 48. Kooperberg C, Ruczinski I. Identifying interacting SNPs using Monte Carlo logic regression. *Genet Epidemiol*. 2005; 28: 157-70.
 49. Harris, E. A Low-cost approach to PCR. Nueva York: Oxford University Press; 1998.
 50. Karsten, H. Gene expression profiling by microarrays. Cambridge University Press, Cambridge; 2006.
 51. Manolopoulos VG, Dechairo B, Hueriez A, et al. Pharmacogenomics and

- personalized medicine in clinical practice. *Pharmacogenomics*. 2011; 12: 597-610.
52. Kacevska M, Ivanov M, Ingelman-Sundberg M. Perspectives on epigenetics and its relevance to adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 902-7.
53. Midorikawa Y, Tsuji S, Takayama T, Aburatani H. Genomic approach towards personalized anticancer drug therapy. *Pharmacogenomics*. 2012; 13: 191-9.
54. Yauk CL, Lynn M. Review of the literature examining the correlation among DNA microarray technologies. *Environ Mol Mutagen*. 2007; 48: 380-94.
55. Ghaddar F, Cascorbi I, Zgheib NK. Clinical implementation of pharmacogenetics: a nonrepresentative explorative survey to participants of WorldPharma 2010. *Pharmacogenomics*. 2011; 12: 1051-9.
56. Bonter K, Desjardins C, Currier N, Pun J, Ashbury FD. Personalised medicine in Canada: a survey of adoption and practice in oncology, cardiology and family medicine. *BMJ Open*. 2011; 1: e000110.
57. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KA, et al. Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: 450-8.
58. Gurwitz D, Lunshof JE, Dedoussis G, et al. Pharmacogenomics education: International Society of Pharmacogenomics recommendations for medical, pharmaceutical, and health schools deans of education. *Pharmacogenomics J*. 2005; 5: 221-5.
59. Frueh FW, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and the community. *Pharmacogenomics*. 2004; 5: 571-9.
60. Green JS, O'Brien TJ, Chiappinelli VA, Harralson AF. Pharmacogenomics instruction in US and Canadian medical schools: implications for personalized medicine. *Pharmacogenomics*. 2010; 11: 1331-40.
61. Higgs JE, Andrews J, Gurwitz D, Payne K, Newman W. Pharmacogenetics education in British medical schools. *Genomic Med*. 2008; 2: 101-5.
62. Riegert-Johnson DL, Korf BR, Alford RL, et al. Outline of a medical genetics curriculum for internal medicine residency training programs. *Genet. Med*. 2004; 6: 543-7.
63. National Human Genome Research Institute. Informed Consent. Disponible en: www.genome.gov/10002332. Consultado el 25 de abril de 2013.
64. Cornetta K, Brown CG. Balancing personalized medicine and personalized care. *Acad Med*. 2013; 88: 309-13.
65. Goering S, Holland S, Edwards K. Making good on the promise of genetics: justice in translational science. Achieving justice in genomic translation: re-thinking the pathway to benefit. Nueva York: Oxford University Press; 2011, pp 1-21.
66. Burke W, Edwards K, Goering S, Holland S, Trinidad SB (eds): Achieving justice in genomic translation: re-thinking the pathway to benefit. Nueva York: Oxford University Press, 2011; p 162.

67. Bustamante CD, De La Vega FM, Burchard EG. Genomics for the world. *Nature* 2011; 475: 163-5.
68. Potter BK, Avard D, Entwistle V, et al. Ethical, legal, and social issues in health technology assessment for prenatal/preconceptional and newborn screening: a workshop report. *Public Health Genomics*. 2008; 12: 4-10.
69. McClellan KA, Avard D, Simard J, Knoppers BM. Personalized medicine and access to health care: potential for inequitable access? *Eur J Hum Genet*. 2013; 21: 143-7.
70. Robins Wahlin TB. To know or not to know: A review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. *Patient Educ Couns*. 2007; 65: 279-87.
71. Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. A bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics*. 2013; 14: 15-24.
72. Green ED, Guyer MS. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature*. 2011; 470: 204-13.
73. Zineh I, Pacanowski MA. Pharmacogenomics in the assessment of therapeutic risks versus benefits: inside the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy*. 2011; 31: 729-35.
74. Williams JA, Andersson T, Andersson TB, et al. PhRMA white paper on ADME pharmacogenomics. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 849-89.
75. Cabaleiro T, Prieto-Pérez R, Ochoa D, Abad-Santos F. Aplicación de la farmacogenómica y otras nuevas tecnologías al desarrollo de medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140: 558-63.
76. Prasad K, Breckenridge A. Pharmacogenomics: a new clinical or regulatory paradigm? European experiences of pharmacogenomics in drug regulation and regulatory initiatives. *Drug Discov Today*. 2011; 16: 867-72.
77. Bakhouché H, Slanař O. Pharmacogenetics in clinical practice. *Prague Medical Report*. 2012, 113: 251-61.
78. Warner AW, Bienfait KL, Bledsoe M, et al. Improving clinical trial sampling for future research - an international approach: outcomes and next steps from the DIA future use sampling workshop 2011. *Pharmacogenomics*. 2013; 14: 103-12.
79. Cabrera L, Abad-Santos F, Ayuso C, Dal-Ré R. Evaluación de estudios farmacogenéticos en investigación clínica: cuatro cuestiones, cuatro opiniones. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135: 326-9.
80. Ayuso C, Abad-Santos F, Dal-Ré R, Gracia D. Ética en investigación genética (1). Estudios farmacogenéticos. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 678-82.
81. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 464-7.