

COLECCIÓN

FARMACOGENÓMICA

PARA EL MÉDICO
DE FAMILIA

1

Conceptos
generales de
farmacogenómica



CNC 2025-00082-AVAL



Ediciones SEMERGEN S.L.

Calle Narváez nº15, 1º Izquierda. 28009, Madrid.

www.edicionessemergen.com

Título de la Colección: Farmacogenómica para el médico de familia

Título de la obra: 1. Conceptos generales de farmacogenómica.

ISSN: 3101-2205



Publicación validada por la Comisión Nacional de Calidad de SEMERGEN:
CNC 2025-00082-AVAL

© Copyright 2025. Reservados todos los derechos de la edición.

Prohibida la reproducción total o parcial de este material, imágenes y tablas de los contenidos, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa por escrito de la Editorial Ediciones SEMERGEN, S.L.

Los editores no aceptan ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información obtenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto. En cualquier caso, el uso de este manual no puede reemplazar el juicio profesional del médico que será el único responsable de sus decisiones clínicas.

Queda terminantemente prohibida la venta o intercambio con ánimo de lucro de este libro, sin autorización expresa por escrito de la Editorial Ediciones SEMERGEN S.L.



1. Conceptos generales de farmacogenómica

Enrique J Gamero de Luna

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Experto Universitario en Genética Médica y Genómica.

Experto Universitario en Medicina Genómica, Farmacogenética, Nutrigenética.

Coordinador del GT Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras. SEMERGEN.

María Yanes Rodríguez

Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Experto Universitario en Genética Médica y Genómica.

Miembro del GT Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras. SEMERGEN.

Enrique Gamero Estévez

Graduado en biotecnología.

Doctor en genética humana.

Postdoctorado en inmunología BioMed X. Alemania.

Colaborador externo del GT Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras. SEMERGEN.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses que puedan haber influido en la elaboración de este trabajo.





INTRODUCCIÓN

La mortalidad por reacciones adversas a medicamentos (RAM) se ha triplicado en el mundo en los últimos 20 años, alcanzando el 7% en 2019 (1). Casi el 30% de las RAM registradas en 2023 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) fueron graves (2), y en Europa causan aproximadamente 200.000 muertes cada año, de las que cerca del 65% son prevenibles (3). Por otra parte, se estima que la efectividad global de los fármacos utilizados no sobrepasa el 60% (4, 5).

La medicina personalizada procura establecer un tratamiento específico para cada paciente, mientras que la medicina de precisión aborda la enfermedad en base a la información genética del individuo. Si bien son términos que con frecuencia se utilizan de manera sinónima, realmente, toda la medicina personalizada es de precisión, pero no toda la medicina de precisión tiene por qué ser personalizada.

La farmacogenética como herramienta de la medicina personalizada supone un elemento disruptivo en la prescripción de fármacos, donde, además de valorar los criterios clínicos y psicosociales del paciente, se considera su perfil genético.

Recientemente se ha aprobado en España (junio de 2023) la nueva Cartera básica de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) en la que se incorporan una docena de biomarcadores moleculares que afectan a la prescripción de 64 fármacos, la mayor parte de ellos, de uso en Atención Primaria. Además, la AEMPS ha elaborado una base de datos de biomarcadores farmacogenéticos recogidos en las fichas técnicas de los medicamentos.

Por todo ello es preciso que el médico de familia adquiera y aumente sus competencias en esta área innovadora. Con este documento pretendemos, a modo de prontuario, proporcionar información básica que el médico de familia debe conocer.

ABREVIATURAS

ABC	ATP-binding cassette (transportador de membrana dependiente de ATP)
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
Cyp	Ciclofilina
COMT	Catecol orto-metil-transferasa
CYP/CIP	Cytochrome pigment /Citocromo P450
DIHS	Drug-induced hypersensitivity syndrome (síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos)
DPD	Dihidropirimidina deshidrogenasa
DPYD	Gen que codifica DPD



ABREVIATURAS	
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos)
ME / MN	Metabolizador extensivo o normal
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)
G6PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
GST	Glutación S-transferasa
HLA	Human leukocyte antigen (antígeno leucocitario humano)
MI	Metabolizador intermedio
ISGLT2	Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
ISRS	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
NAT	N-acetiltransferasas
NUDT15	Gen que codifica a la Nudix hidrolasa15
OAT	Organic Anion Transporter (Transportador de aniones orgánicos)
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1 (Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1)
OCT	Organic Cation Transporter (Transportador de cationes orgánicos)
MP /ML	Metabolizador lento o pobre
MPI	Metabolizador posiblemente intermedio
MPP/MPL	Metabolizador posiblemente lento o posiblemente pobre
RAM	Reacción adversa a medicamentos
SJS	Stevens-Johnson syndrome (Síndrome de Stevens-Johnson)
SLC	Solute Carrier (Transportador de solutos)
SLC22A1	Solute carrier family 22 member 11 (Gen que codifica para el miembro 11 de la familia de transportadores de solutos 22)
SLC01B1	Solute carrier organic anion transporter family member 1B1 (Gen que codifica OATP 1B1)
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de un solo nucleótido)
SNS	Sistema Nacional de Salud
TEN	Toxic epidermal necrolysis (Necrólisis epidérmica tóxica)
TPMT	Tiopurina S-metiltransferasa
UDP	Uridine 5' diphosphate (5' difosfato de uridina)
UGT	Glucuronosyl transferases (glucuronosil transferasas)
UGTP	Uridine 5' diphosphate -glucuronosyl transferases
MU	Metabolizador ultrarrápido
Vmet	Velocidad de metabolización
VNC	Variante del número de copias



FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2007, definió a la Farmacogenómica como “la investigación de las variaciones del ADN y ARN en relación con la respuesta a los fármacos” y a la Farmacogenética como “una parte de la Farmacogenómica que estudia la influencia que tienen las variaciones en la secuencia del ADN sobre la respuesta a los fármacos”. (6)

Con frecuencia se utilizan de forma sinónima; si bien la farmacogenética estudia con más detalle la influencia de la variabilidad genética en la respuesta a los medicamentos, y se usa para identificar a aquellas personas que puedan obtener un mayor beneficio de un fármaco concreto, la farmacogenómica comprende un concepto más amplio y estudia la implicación de todo el genoma y sus productos con la susceptibilidad individual a enfermar y la respuesta variable a los fármacos. Esta visión más integral permite el estudio de las bases moleculares de la enfermedad para desarrollar nuevos fármacos.

A. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética hace referencia a la relación entre la dosis de fármaco administrada y la concentración que éste alcanza en el punto de acción. Los procesos primarios que incluyen son: absorción, distribución, metabolización, y excreción. Los genes más relevantes que afectan a la acción del fármaco (farmacogenes) son los que codifican las proteínas relacionadas con los mecanismos de transporte a través de las membranas biológicas y los que intervienen en el metabolismo de los fármacos.

En el cuerpo humano, el objetivo de la biotransformación de los fármacos es facilitar su excreción, mejorando su solubilidad, mediante cambios químicos que hacen que sustancias liposolubles se transformen en hidrosolubles. A veces estos cambios se aprovechan para activar sustancias que inicialmente no poseen capacidad terapéutica (profármacos).

La biotransformación de los fármacos sucede en dos fases. En la FASE I ocurren reacciones que aumentan la hidrosolubilidad del fármaco y que activan o inactivan profármacos. Suelen ser reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis. En la FASE II los metabolitos se combinan con moléculas endógenas de carácter polar (grupos metilos, acetilos, azufrados, ...) originando productos conjugados fáciles de excretar. No siempre suceden las dos fases, ni en este orden. Por ejemplo, fármacos muy hidrosolubles pueden excretarse sin biotransformación; otros medicamentos pueden hacerse hidrosolubles tras la fase I, sin pasar por la fase II o pasar antes la fase II que la fase I. Las enzimas más importantes de la fase I son las pertenecientes

a la superfamilia de citocromos P450, mientras que son las transferasas las más relevantes de la fase II. (7-10)

A-1. ENZIMAS DE FASE I:

A-1.1 CITOCROMOS (10, 11)

Los citocromos son las enzimas más importantes de la fase I y metabolizan más de 30 grupos de fármacos diferentes que representan más del 75% de los fármacos prescritos. Comprenden una extensa familia de enzimas (se han identificado más de 2.000 isoformas¹) que tienen una baja especificidad de sustratos, lo que les permite metabolizar a casi cualquier xenobiótico, así como activar/desactivar toxinas y carcinógenos. Se encuentran presentes en todos los tejidos, aunque es en el hígado donde se expresan en mayor medida. Dado que se encuentran influidos por factores genéticos, ambientales y fisiopatológicos, existe una gran variabilidad entre individuos y entre sexos. Hasta finales de la década de 1980, se nombraban según la enzima codificada. A partir de 1987, se estableció una nueva nomenclatura según su composición aminoacídica, organización filogenética y organización genética. Así, la raíz CYP² (cytochrome pigment 450), o CIP cuando se transcribe al español, va seguida de un número, que corresponde a la familia de enzimas, de una letra, que corresponde a la subfamilia³, y un número, que identifica al gen que codifica a la enzima individual. Las variantes alélicas se numeran a continuación anteceditas de un asterisco, según el orden en que han sido identificadas (Figura 1).

Cada vez se identifican más haplotipos⁴ relacionados, denominados subalelos que, aunque son de interés, se considera que no tienen traducción fenotípica. Estos subalelos se identifican con una extensión numérica, por ejemplo .001, .002, .003, ...

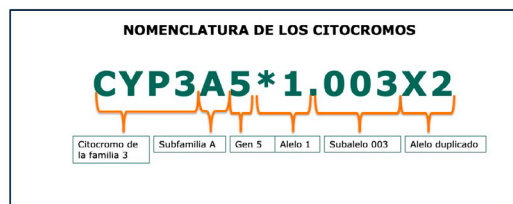
En ocasiones ocurren tanto delecciones como duplicaciones o multiplicaciones de genes completos. En este caso se consigna un multiplicando tras el alelo (*1 x N, donde N representa el número de copias). También, en ocasiones, cuando se presentan los resultados de una prueba en pacientes heterocigotos, se consignan los alelos de interés. En este caso se separa por una barra (*1/*5).

1 Isoforma: Cada una de las diferentes formas de una proteína generada a partir de genes diferentes, o por el mismo gen a partir del proceso de splicing alternativo (diferentes combinaciones de los exones de un mismo gen) o de la maduración diferencial del ARNm.

2 No confundir con Cyp, abreviatura de ciclofilinas, enzimas encargadas del plegamiento proteico y que participan en el rechazo de trasplantes.

3 Familia: Cuando tienen una homología secuencial de al menos 40%. Subfamilia: homología secuencial de al menos 55%.

4 Haplotipo. Tiene dos significados. El primero hace referencia a la combinación de alelos de diferentes loci (plural de locus: posición de un gen en un cromosoma) que son transmitidos juntos. La segunda acepción, que es a la que nos referimos en este caso, alude al conjunto de SNPs en un cromosoma particular que están asociados estadísticamente.



COMPONENTES DE LA FAMILIA CYP



Figura 1. Nomenclatura de los citocromos. Fuente: Elaboración propia.

Los genes relacionados con CYP450 se encuentran dispersos por todo el genoma. Se han identificado al menos 57 genes y 59 pseudogenes, agrupados en 18 familias y 43 subfamilias; de ellos, 12 genes, que contienen 176 alelos, son responsables del 75% del metabolismo de la fase I y muestran una gran variabilidad interétnica, especialmente en población africana, principalmente CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, mientras que los más polimórficos son CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. (12, 13)

Las isoformas más importantes en el hígado humano pertenecen a las familias 1, 2 y 3, siendo las más significativas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4, y se encargan de la biotransformación y metabolismo de la mayor parte de los xenobióticos. (Figura 2)

A continuación, se van a comentar las principales enzimas de fase I y II, especialmente las que son usadas como biomarcadores.

ENZIMAS FASE I

Metabolizan **80%** de todos los fármacos

Responsables del **20-25%** de la **eficacia** farmacológica (y **RAM**)

LOS MÁS POLIMÓRFICOS			
CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Acenocumarol	IBP	ATC	Budesonida
Fenitoína	Diazepam	Codeína	Celecoxib
Glibenclamida	Propranolol	Haloperidol	Cisaprida
Losartán	Citalopram	Risperidona	Diazepam
Irbesartán	Clopidogrel	Venlafaxina	Diltiazem
Torasemida	Sertralina...	Metoprolol...	Eritromicina
AINEs			Fluoxetina
COX2...			Warfarina...
MÁS VARIABILIDAD INTERÉTNICA			

Figura 2. Enzimas de fase I. Los citocromos presentan numerosas isoformas que les confieren un amplio espectro de acción, lo que se traducen en actividades funcionales diversas. Los citocromos no están uniformemente distribuidos, existiendo importantes diferencias entre poblaciones y etnias. Fuente: Elaboración propia.

**CYP2D6 (14, 15)**

Este citocromo se encuentra implicado en el metabolismo de la cuarta parte de los fármacos usados en la clínica, entre los que se encuentran antidepresivos, antipsicóticos, β -bloqueantes y opioides. Se ubica en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13.1) y se han definido más de 150 haplotipos. Presenta gran variabilidad interétnica, así en el 20% de los europeos se encuentra su función disminuida.

CYP2C19 (16, 17)

Este citocromo se ubica en el cromosoma 10q23.33 y, al igual que el anterior, es muy polimórfico (con más de 35 alelos descritos) y con gran variabilidad interétnica. Así en el 30% de los asiáticos presentan alelos no funcionantes, lo que representa el doble que en europeos y africanos. La situación se invierte cuando se trata de alelos de ganancia de función (15-20% en europeos y africanos, frente a <3% en asiáticos).

Aunque su proporción en el hígado es pequeña comparada con otros CYP, su función es muy importante. Se ocupa fundamentalmente de los fármacos ácidos, entre los que se encuentran los inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos y antiagregantes plaquetarios.

CYP2C9 (18, 19)

Se ubica junto al anterior farmacogen, en el cromosoma 10q24 y es igualmente muy polimórfico, con más de medio centenar de alelos definidos; y aunque presenta una menor variabilidad interétnica, su función se encuentra con más frecuencia disminuida en población africana. Se encarga del metabolismo de anticoagulantes orales como warfarina, antiinflamatorios no esteroides, diuréticos y antihipertensivos, entre otros.

CYP3A4 (20, 21)

Este citocromo se ubica en 7q22.1, expresándose de manera importante en el hígado y en el intestino delgado, siendo responsable de gran parte del fenómeno de primer paso y de la biotransformación de casi la mitad de los fármacos usados en la clínica. Su acción se ve influenciada fácilmente por alimentos y por otros fármacos, lo que contribuye, junto con sus polimorfismos, a la gran variabilidad interindividual que presenta y que afecta a fármacos anticancerígenos (como quetiapina), benzodiazepinas, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), azoles, macrólidos, inmunosupresores (como tacrolimus o ciclosporina), estatinas, calcioantagonistas y quimioterápicos, entre otros.



A-1.2 OTRAS ENZIMAS DE INTERÉS DE FASE I

DPYD

Este es el gen que codifica DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa), enzima que interviene en el catabolismo de las fluoropirimidinas, usadas ampliamente en quimioterapia, como 5-fluorouracilo o capecitabina.

Se han identificado polimorfismos de función disminuida con significado clínico. Así los metabolizadores intermedios (MI) deben iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis, estando contraindicado en los metabolizadores lentos (MP). (22, 23)

G6PD

El déficit de G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) es la enzimopatía más prevalente en la población, tratándose de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. Aunque su prevalencia es mayor en personas de raza negra, es más grave en sujetos de raza blanca.

El déficit de esta enzima induce hemólisis ante la exposición a determinadas circunstancias, entre las que se incluye una larga lista de fármacos de uso frecuente como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), sulfamidas, quinolonas, antipalúdicos, ... (24, 25)

A-2 ENZIMAS DE FASE II (10)

En esta fase, los fármacos o sus metabolitos se van a ensamblar (conjugar) con diferentes compuestos endógenos que van a facilitar su excreción. Generalmente son reacciones que requieren energía y enzimas específicas de transferencia. De ellas, la UGT (uridine 5' diphosphate -glucuronosyl transferases) es la más importante.

Antes se creía que la conjugación era un proceso terminal, sin embargo, hoy se sabe que algunas conjugaciones conducen a elementos reactivos tóxicos (como la acilglucuronilación de AINEs) o al aumento de la actividad del fármaco (por ejemplo, la morfina-6-glucurónido tiene una mayor potencia que la morfina).

Las enzimas de fase II más relevantes son:

GST

Las glutatión S-transferasas (GST), que se encargan de la inactivación de aldehídos, quinonas, epóxidos e hidroperóxidos, controlan el estrés oxidativo y la eliminación de carcinógenos, contaminantes ambientales, alimentarios y otros xenobióticos. Además, intervienen en la regulación de la señalización celular. (26)

Se conocen 8 familias con numerosas isoformas con especificidad de sustrato superpuestas. Están codificadas por distintos genes, habiéndose identificado varios polimorfismos de función reducida. El más importante es el GST1, que se encuentra presente en el 50% de la población caucásica. (27)



NAT

Las N-acetiltransferasas son un grupo polimorfo de enzimas que transfieren grupos acetilos, generalmente a partir de la acetil-CoA.

Hay 2 tipos de NAT: la NAT1, distribuida ampliamente por los tejidos y cuyos polimorfismos se relacionan con el riesgo de desarrollar diferentes tumores; la NAT 2, ubicada fundamentalmente en el hígado e intestino, se encarga del metabolismo de diferentes fármacos como sulfamidas, isoniazida o procainamida. El 50% de la población caucásica y africana presenta un fenotipo de función disminuida ("acetiladores lentos"). (28)

UGT

Las UDP-Glucuronosiltransferasas constituyen una superfamilia de transferasas codificadas por dos genes: UGT1 y UGT2. Tienen como sustratos a fenoles, alcoholes, aminas y ácidos grasos. El polimorfismo de función reducida de UGT1A1, que se presenta en aproximadamente el 10% de la población (y con función intermedia hasta en el 40%), se ha relacionado con el Síndrome de Gilbert. En estos casos el uso de fármacos como paracetamol o atazanavir pueden resultar hepatotóxicos.

COMT

Las catecol O-metiltransferasas (COMT) son una familia de enzimas que se encargan del metabolismo de las catecolaminas mediante la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosil metionina (SAM). Están implicadas en diferentes enfermedades como la esquizofrenia o la enfermedad de Parkinson y en la biotransformación de fármacos usados en el tratamiento de estas enfermedades, de la hipertensión o del asma.

Son codificadas por el gen COMT (2q11.21) y se conocen diferentes variantes alélicas. La más conocida es la val158met⁵ que condiciona una disminución del catabolismo de las catecolaminas, lo que da un aumento de la disponibilidad de estas.

TPMT

En el metabolismo de las tiopurinas intervienen dos enzimas: tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y nudix hidrolasa 15, codificada por el gen NUDT15. Para la correcta degradación de las tiopurinas se precisa que ambas enzimas funcionen correctamente. La disminución de la función de alguna de ellas determina fenotipos de MI, mientras que la falta de actividad de otras se manifiesta con un fenotipo MP, con indicación de ajuste de dosis. (29, 30)

A-3 SISTEMAS DE TRANSPORTE (8, 31)

El transporte de solutos a través de las membranas está regulado por proteínas transportadoras de membrana, que tienen cierta especificidad para el soluto a transportar y se encuentran reguladas por la expresión de determinados genes.

⁵ Val158met: SNP que condiciona un cambio de aminoácido consistente en la sustitución de una valina por una metionina en la posición 158.



Casi 2.000 genes han sido implicados en la codificación de transportadores y de proteínas relacionadas. Polimorfismos y mutaciones de estos genes se relacionan con la variabilidad en los efectos terapéuticos y con las reacciones adversas.

En el transporte de fármacos se encuentran comprometidas fundamentalmente dos superfamilias de transportadores, que intervienen en la farmacocinética, tanto en la absorción y excreción, como en la distribución de los fármacos:

1. **ABC (ATP-binding cassette).** La mayor parte de ellas corresponde a transportadores primarios dependientes de ATP, ocupados de la expulsión de xenobióticos. Hay al menos 49 genes implicados. Los transportadores más conocidos de esta superfamilia son la glicoproteína P (codificada por ABCB1 o MDR1) y el regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, codificado por ABCC7).
2. **SLC (Solute Carrier).** Generalmente son transportadores secundarios acoplados a iones (OAT: Organic Anion Transporter y OCT: Organic Cation Transporter). Esta superfamilia comprende a casi medio millar de miembros agrupados en 66 familias. El OATP1B1 (codificado por el gen SLCO1B1) es responsable de la captación hepática de fármacos como las estatinas o el metotrexato. Se han identificado casi medio centenar de variantes. En la población europea y asiática son comunes las variantes de función disminuida que condicionan una reducción del transporte con significado clínico. OCT1 (codificado por SLCO22A1) interviene en la absorción de fármacos básicos como opioides o triptanes. Las variantes de función reducida son más frecuentes en europeos y latinoamericanos y condicionan que la concentración de fármaco se duplique respecto a las variantes de función normal.

En ocasiones, los transportadores participan en la farmacodinámica al ser usados como dianas terapéuticas (por ejemplo, como sucede con los ISRS o los iSGLT2), o cuando se encuentran implicados en la patogénesis de la enfermedad.

SLCO1B1

Este sistema de transporte es utilizado por gran número de fármacos, entre los que destacan el metotrexato y las estatinas. En el caso de estas últimas, las variantes de ganancia de función se relacionan con aumento del riesgo de toxicidad. Este efecto se ve potenciado por las variantes de pérdida de función de CYP2D9, por lo que en el estudio de biomarcadores se aconseja la determinación de ambos para establecer las indicaciones del fármaco y ajustar las dosis o la indicación en función de ellos. (32, 33)



B. FARMACODINÁMICA

La farmacodinámica hace relación a la concentración alcanzada por el fármaco y al efecto producido. Los farmacogenes más relevantes son los que interesan a los receptores y a las vías de señalización. Son de uso habitual en la elección de las terapias dirigidas.

C. OTROS BIOMARCADORES DE INTERÉS

HLA

Numerosas RAM no relacionadas ni con la dosis ni con el mecanismo de acción farmacológico están relacionada con reacciones de hipersensibilidad, muchas de ellas con manifestaciones cutáneas, entre las que se encuentra el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (**DIHS**: drug-induced hypersensitivity syndrome), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (**DRESS**: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), el síndrome de Stevens Johnson (**SJS**: Stevens-Johnson syndrome) y la necrólisis epidérmica tóxica (**TEN**: toxic epidermal necrolysis). En todas ellas se ha encontrado participación del HLA. Por ejemplo, HLA-B*15:02 se relaciona con SJS inducido por carbamazepina (34), HLA-B*58:01 con SJS, DRESS y TEN inducido por alopurinol, siendo ambos más frecuentes en personas de origen chino de la etnia Han⁶ (35, 36), mientras que HLA-B*57:01 se relaciona con hipersensibilidad a abacavir, más frecuente en caucásicos e hispanos (37). En la Tabla 1 se recogen algunos ejemplos de biomarcadores usados con significación clínica.

⁶ La etnia Han es la más numerosa de China con más de 1.300 millones de personas supone el grupo étnico más grande del mundo



Biomarcador	Fármaco		Efecto adverso
G6PD	Rasburicasa Tolazamida Cloroquina Clorpropamida Dapsona Glipizida	Gliburida Azul de metileno Macrogol Quinina Pegloticasa	Metahemoglobinemia Hemólisis Anemia hemolítica Nefrotoxicidad
TPMT	Tioguanida Azatioprina Cisplatino Mercaptopurina Olanzapina Fluoruracilo		Mielosupresión Ototoxicidad Leucemia linfoblástica aguda Ototoxicidad Neoplasias Lupus eritematoso sistémico
DPD	Fluoruracilo Capecitabina		Diarrea Neutropenia Neurotoxicidad Cuadros de toxicidad severa
UGT	Irinotecan Atazanavir Ritonavir Raloxifeno Clozapina Risperidona	Alopurinol Febuxostat Metotrexato Warfarina Carvedilol Olanzapina	Neutropenia Hiperbilirrubinemia Diarrea Osteoporosis Nefrolitiasis Hiperprolactinemia Gota Osteosarcoma Fatiga Linfoma
SLC01B1*1	Estatinas		Miopatía
	Metotrexato		Leucemia linfoblástica aguda Osteosarcoma
NAT	Isoniazida Etambutol	Rifampicina Pirizinamida	Hepatotoxicidad
	Acetil salicílico		Asma
	Trimetoprim/sulfametoxazol		Reacciones cutáneas severas Hipersensibilidad
HLA-B*1502	Fenitoína Carbamazepina	Oxcarbazepina Lamotrigina	Necrólisis epidérmico-tóxica Síndrome de Stevens Johnson
HLA-B*5701	Abacavir		Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos
HLA-B*5801	Alopurinol		Toxicidad hepática

Tabla 1. Algunos biomarcadores utilizados en la clínica. A modo de ejemplo se consignan fármacos usados en Atención Primaria. Su utilización permite prevenir efectos adversos graves.
Fuente: Elaboración propia



VARIABILIDAD DE RESPUESTA A FÁRMACOS (38, 39)

Un mismo fármaco administrado a varios pacientes puede producir una respuesta diferente en cada uno de ellos.

La variabilidad que se observa en la respuesta a fármacos va a depender de diferentes factores. Los más importantes son (Figura 3):

1. Factores del fármaco, como la dosis o la galénica.
2. Factores fisiológicos, como biorritmos, alimentación, gestación, edad, sexo, ...
3. Factores clínicos que influyen en la farmacocinética y farmacodinámica, tales como la función renal, hepática, cardíaca, ...
4. Polifarmacia e interacciones, que incluyen modificaciones tanto químicas como de productos intermedios, además de cambios que afectan a la farmacocinética y/o a la farmacodinámica de los fármacos (como, por ejemplo, ocurre en los procesos de absorción o eliminación, saturación de los mecanismos de biotransformación, competencia por los receptores y dianas, ...)
5. Factores genéticos, especialmente los que afectan al metabolismo y a los sistemas de transporte y eliminación de los fármacos y de sus metabolitos. El fundamento de esta variabilidad genética reside en el denominado polimorfismo genético, que no es más que pequeñas variaciones en la secuencia o en la longitud del ADN que se traducen en cambios en la función de las proteínas sintetizadas a partir de aquel.
6. Factores epigenéticos, que producen cambios en la funcionalidad del ADN sin modificar su secuencia. Generalmente obedecen a cambios químicos en los nucleótidos y en las histonas (que determinan que el ADN pueda ser leído o no) y a la acción de ARN no codificantes, que facilitan o interrumpen la traducción del ARNm.
7. Factores psicosociales, como la automedicación, la adherencia y cumplimiento terapéutica, que incluye, no solo si toma el fármaco o no, sino también cómo lo toma.
8. Otros factores, como el microbioma, el medio ambiente externo (exposoma), factores de disponibilidad y accesibilidad al fármaco, factores económicos, ...

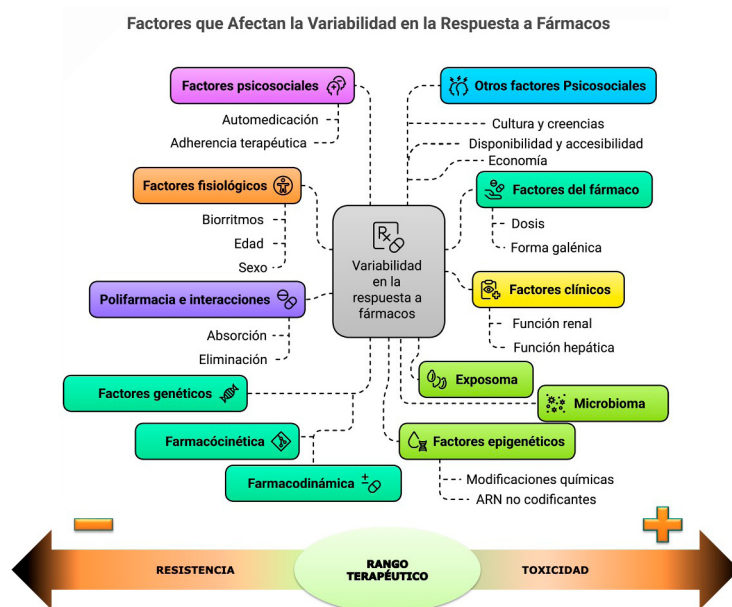


Figura 3. Los factores que influyen en la variabilidad en la respuesta a fármacos son numerosos y diversos. Son determinantes para establecer el margen o rango terapéutico del fármaco en cada individuo. La consideración de todos estos factores son la base de la medicina personalizada. Fuente: Elaboración propia. Se ha utilizado Napkin. IA para el diseño gráfico.

POLIMORFISMOS Y HERENCIA (16)

El origen más frecuente de la variabilidad genética reside en pequeños cambios en la secuencia del ADN. Estos cambios generalmente afectan a un solo nucleótido dentro de una secuencia codificante, aunque en ocasiones pueden cambiar más de uno, o incluso genes completos. Se denominan SNP, acrónimo de su denominación inglesa (Single Nucleotide Polymorphism) cuando afecta a uno o a unos pocos nucleótidos, y VNC (variante del número de copias) cuando interesa a deleciones o duplicaciones de genes completos. Estos cambios pueden dar lugar a tres resultados diferentes en la enzima resultante:

- a una pérdida de función (total o parcial),
- a una ganancia de función,
- o que la función no se vea afectada (cambio sinónimo).

Un alelo corresponde a cada una de las copias de un gen que se hereda de cada progenitor. Así, cada alelo puede tener un polimorfismo de significado diferente. La combinación de los efectos de los dos alelos heredados va a determinar cuál va a ser el nivel funcional de la enzima resultante. En base a esto, a cada alelo se le puede aplicar una puntuación según su capacidad funcional:

- 0: cuando no hay función.
- 0,5: cuando la función está disminuida.
- 1: cuando la función es normal.



La actividad enzimática obedece generalmente a un rasgo codominante. Así, la actividad metabólica corresponde a la suma de las capacidades funcionales de cada alelo. Normalmente oscila entre 0 y ≥ 3 , pudiéndose distinguir, en base a ello, diferentes perfiles de metabolizador (Tabla 2).

Tipo de metabolizador	Abreviatura	Actividad funcional	Genotipo
Pobre o lento	MP	0	Dos alelos sin función.
Posible lento	MPL		Un alelo con función decrecida y un alelo sin función.
Intermedio	MI	0-1,25	Un alelo de función normal y un alelo sin función. Un alelo con función aumentada y un alelo sin función.
Posible intermedio	MPI		Un alelo con función normal y un alelo con función decrecida. Un alelo de función normal y un alelo sin función. Dos alelos con función decrecida.
Extensivo o Normal	ME / MN	1,25 – 2,25	Dos alelos de función normal.
Rápido	MR		Alelo de función normal y un alelo de aumento de función.
Ultrarrápido	MU	> 2,25	Dos alelos de aumento de función.

Tabla 2. Tipo de metabolizador. La actividad funcional corresponde a la capacidad funcional de cada alelo. En función de aquella se definen diferentes tipos de metabolizadores. Aunque generalmente se definen solo cuatro tipos, de los que aquí señalamos su actividad funcional, en ocasiones se identifican categorías intermedias entre ellas que permiten afinar más las indicaciones. Fuente: elaboración propia.

FÁRMACO/ PROFÁRMACO/ METABOLITO INTERMEDIO

El impacto sobre la acción terapéutica y sobre los efectos adversos va a depender del tipo de metabolizador, de si el principio activo es un fármaco o un profármaco y de si se originan productos intermedios activos, bien con capacidad tóxica, o bien con capacidad terapéutica.

Si administramos un fármaco activo a un paciente MU, se obtendrá una disminución del beneficio terapéutico, salvo que los metabolitos intermedios tengan también actividad terapéutica, en cuyo caso se puede conseguir el efecto deseado e incluso un mayor efecto, incluido efectos tóxicos. Si el paciente es MP, tendremos un efecto contrario: una baja efectividad terapéutica y un mayor riesgo de reacciones adversas por acumulación del fármaco.



Si administramos un profármaco, en el caso del MU obtendríamos un incremento del efecto terapéutico y un mayor riesgo de efecto tóxico, mientras que, si se trata de un MP, podrá ocurrir la ineffectividad del tratamiento. (Tabla 3)

Tipo de Metabolizador	Efecto sobre el Fármaco	Toma de Acción	Efecto sobre el Profármaco	Toma de Acción
Pobre (lento) (Vmet < 10%)	↑↑↑ [F] Toxicidad	↓ Dosis ↑ Tiempo Sustituir Fármaco	↑↑↑ [P] ↓↓↓ [F] Fracaso terapéutico	Sustituir Fármaco
Intermedio (Vmet < 50%)	↑ [F]	↓ Dosis	↑ [P] ↓ [F]	↑ Dosis
Extensivo (normal)	Respuesta a dosis estándar			
Ultrarrápido	Rápida eliminación Fracaso terapéutico	↑ Dosis ↓ Tiempo Sustituir Fármaco	Se consigue forma activa rápidamente	Mantener dosis Acción según eliminación
[F].: concentración de fármaco; [P]: concentración de profármaco; Vmet: velocidad de metabolización				

Tabla 3. Impacto sobre la acción terapéutica y los efectos adversos según el tipo de metabolizador y de si el principio activo es un fármaco o un profármaco.
Fuente: elaboración propia.

Cuando la transformación del fármaco conlleva la producción de metabolitos intermedios con capacidad terapéutica (o tóxica), el efecto final vendrá determinado por la velocidad de biotransformación y eliminación de estos, así como, y de las inferencias que ocurran en estas vías secundarias.

A pesar de todo, estas circunstancias a veces no son relevantes, ya que en muchas ocasiones el metabolismo de los fármacos cuenta con rutas alternativas redundantes. También hay que tener en cuenta que la participación de cada citocromo en la biotransformación es variable de un fármaco a otro.

FENOCONVERSIÓN

Se refiere a la falta de correspondencia del fenotipo previsto por el genotipo con la capacidad metabólica real que presenta el sujeto, causado por factores extrínsecos no genéticos (interacciones entre fármacos). Así un MU o ME, puede comportarse como MI o MP. (40)



Este efecto es especialmente relevante en algunos citocromos como CYP2D6, donde el 20-70% de los pacientes se encuentran en riesgo de fenotipo de conversión por uso concomitante de otros fármacos. (41)

RELEVANCIA DEL EFECTO

No siempre el tipo de metabolizador y las influencias de la competencia por los mismos sistemas de biotransformación van a tener relevancia clínica. Ello es debido a que, en ocasiones, cuando una vía metabólica se satura, el metabolismo del fármaco se desplaza hacia otras vías no saturadas. A veces este desplazamiento no afecta al efecto terapéutico, pero sí puede afectar a las posibilidades de tener una reacción adversa.

Por ejemplo, la asociación clopidogrel y omeprazol ocasionaría menor actividad antiagregante del clopidogrel. Sin embargo, este efecto no es clínicamente relevante, pues cuenta con otras vías alternativas de biotransformación; excepto, cuando estas vías estén también saturadas por el uso de otros fármacos, situación no extraña en pacientes polimedicados, o que se trate de un MP (42, 43). Otro ejemplo, en este caso de efecto tóxico por afectación de enzimas de fase II, lo tenemos con el paracetamol. A dosis terapéuticas, el paracetamol no va a presentar efectos tóxicos, pero a dosis mayores, su vía de metabolización se satura y se desplaza a una vía alternativa con la producción de un metabolito tóxico. (10)

Por último, hay que tener también en cuenta que en la biotransformación de un fármaco (o de sus metabolitos) pueden participar diferentes citocromos, cada uno de ellos con porcentaje de participación diferente, y que puede haber interferencia entre ellos por la participación de otros factores, como alimentos, hierbas medicinales, estado de salud, ...

MECANISMOS DE TOXICIDAD (44-47)

Hay diversos mecanismos por los que la variabilidad genética puede mediar en la aparición de efectos adversos (Figura 4):

1. Mediados por mecanismos farmacocinéticos: la diferente actividad enzimática, metabólica o la alteración en los sistemas de transporte, puede condicionar la acumulación de fármacos o de sus metabolitos que originan efectos tóxicos.
2. Mediados por mecanismos farmacodinámicos: polimorfismos que afecten a las dianas terapéuticas pueden modificar la respuesta al fármaco, dando lugar a reacciones adversas o a pérdida del efecto terapéutico.
3. Por efecto excesivo del fármaco: modificaciones, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, pueden originar una exposición aumentada al fármaco que,

actuando sobre sus dianas terapéuticas, produce un efecto terapéutico aumentado nocivo. Por ejemplo, el aumento del efecto anticoagulante de la warfarina.

4. Por efectos fuera de la diana terapéutica: muchos fármacos, especialmente los de molécula pequeña, pueden tener afinidad por moléculas que no forman parte de su objetivo, originando reacciones adversas.
 - a. Mediado por mecanismos inmunológicos: muchos fármacos van a interactuar con el sistema inmune produciendo reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV en las que se encuentra implicado diferentes HLA. Por ejemplo, HLA-B*58:01 y alopurinol, o HLA-B*15:02 y carbamazepina.
 - b. Mecanismos no inmunológicos: un ejemplo de este mecanismo sería la

Mecanismos de Toxicidad

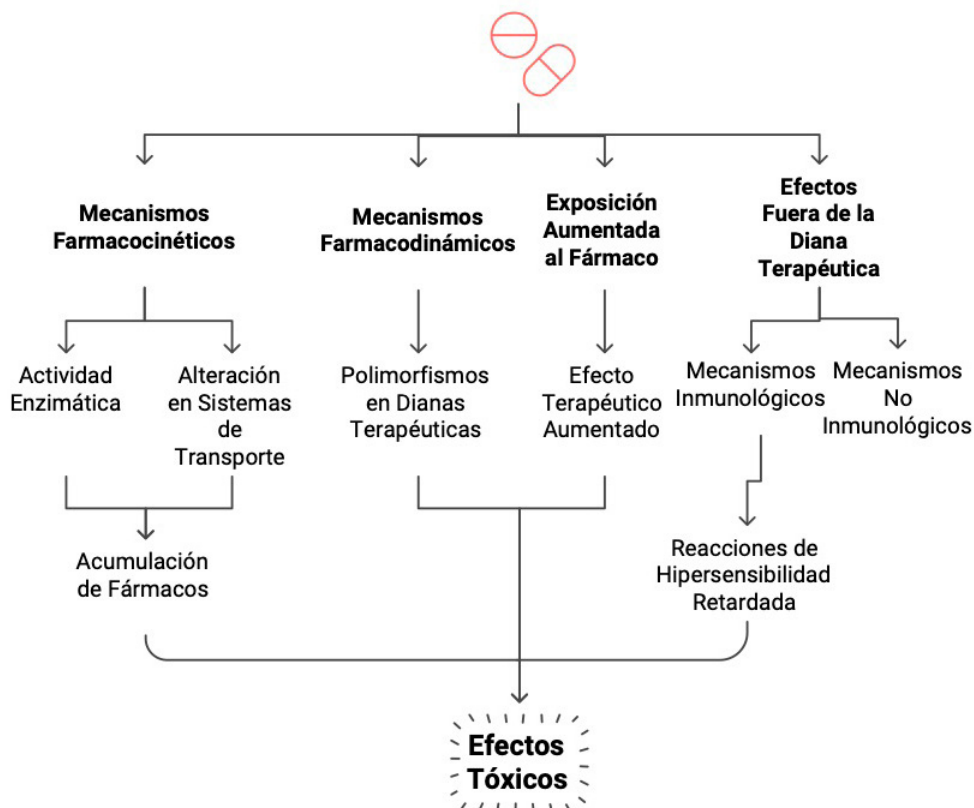


Figura 4. Los fármacos pueden causar toxicidad por mecanismos relacionados con su objetivo terapéutico, bien por polimorfismos que modifican la farmacocinética y/o farmacodinámica, bien por efectos aumentados sobre su propia diana terapéutica. En otras ocasiones el efecto adverso está mediado por acciones sobre objetivos diferentes hacia los cuales fueron dirigidos, muchas veces mediados por mecanismos inmunológicos.

Fuente: Elaboración propia. Se ha utilizado Napkin.IA para el diseño gráfico



INTERPRETACIÓN DEL INFORME

No existe un modelo normalizado de informe farmacogenético y, por tanto, cada servicio tiende a utilizar una forma diferente de expresar los resultados. Así, se pueden presentar en forma de códigos de colores, nombrando los alelos específicos, mostrando el perfil metabolizador, el porcentaje de actividad funcional, ... Mientras se decide normalizar esta información hay que familiarizarse con la forma particular de cada servicio de comunicar los resultados. Los recursos recogidos en la Tabla 4 pueden ser de ayuda.

RECURSOS DE INTERÉS	
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios https://www.aemps.gob.es
Base de datos AEMPS	Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/
EMA	European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en/homepage
FDA	US Food and Drug Administration https://www.fda.gov https://www.fda.gov/fda-en-espanol
CPIC	The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium https://cpicpgx.org
DPWG	The Dutch Pharmacogenetics Working Group
PHARMGKB	PharmGKB. Es un recurso de conocimiento farmacogenómico que abarca información clínica, incluidas las directrices clínicas y las etiquetas de medicamentos, las asociaciones gen-fármaco potencialmente clínicamente actuables y las relaciones genotipo-fenotipo. https://www.pharmgkb.org
NIH	National Institutes of Health. Contiene un gran número de recursos, entre los que se encuentra los del NCBI https://www.nih.gov
NCBI	National Center for Biotechnology Information https://www.ncbi.nlm.nih.gov
U-PGx	Ubiquitous Pharmacogenomics https://upgx.eu

Tabla 4. Guías y recursos de interés para la interpretación de un informe farmacogenético.
Fuente: elaboración propia.

BIBLIOGRAFIA

1. Koyama T, Iinuma S, Yamamoto M, Niimura T, Osaki Y, Nishimura S, et al. International Trends in Adverse Drug Event-Related Mortality from 2001 to 2019: An Analysis of the World Health Organization Mortality Database from 54 Countries. *Drug Saf.* 2024;47(3):237-49.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe anual del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) 2023. 2024.
3. Sánchez Muñoz-Torrero JF. Adverse Drug Reactions. *Medicina Clínica.* 2022;159(8):385- 7.
4. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature.* 2015;520(7549):609-11.
5. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med.* 2001;7(5):201-4.
6. EMEA. ICH: E 15: Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories London: European Medicines Agency; 2007 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e15-definitions-genomic-biomarkers-pharmacogenomics-pharmacogenetics-genomic-data-sample-coding-categories-scientific-guideline>.
7. Katzung. Farmacología básica y clínica. 14 ed: McGrawHill Education Inc.; 2024.
8. Giacomini KM, Sugiyama Y. Membrane Transporters and Drug Response. En Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2023.
9. Holford N. Farmacocinética y farmacodinámica: dosificación racional y evolución. In: Vanderah TW, editor. Katzung Farmacología básica y clínica. 16e ed: McGrawHill Education Inc.; 2024.
10. Correia MA. Biotransformación de fármacos. In: Vanderah TW, editor. Katzung Farmacología básica y clínica. 16e ed: McGrawHill Education Inc.; 2024.
11. Donato MT. ¿Qué es el citocromo P-450 y cómo funciona? In: Instituto de España Real Academia Nacional de Farmacia, editor. Citocromo P-450. Madrid: Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia; 2004.
12. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(4):688-700.
13. Rodríguez González JC, Rodeiro Guerra I. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. *Revista Cubana de Farmacia.* 2014;48:495-507.
14. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel).* 2020;11(11).
15. Turner AJ, Nofziger C, Ramey BE, Ly RC, Bousman CA, Agúndez JAG, et al. PharmVar Tutorial on CYP2D6 Structural Variation Testing and Recommendations on Reporting. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114(6):1220-37.
16. Hibma JE, Giacomini KM. Farmacogenómica. In: Vanderah TW, editor. Katzung Farmacología básica y clínica. 16e ed: McGrawHill Education Inc.; 2024.
17. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114(1):51-68.
18. Sangkuhl K, Claudio-Campos K, Cavallari LH, Agundez JAG, Whirl-Carrillo M, Duconge J, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):662-76.

19. Zobdeh F, Eremenko, II, Akan MA, Tarasov VV, Chubarev VN, Schiöth HB, et al. Pharmacogenetics and Pain Treatment with a Focus on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Antidepressants: A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(6).
20. Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. CYP3A4 and CYP3A5 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *J Mol Diagn*. 2023;25(9):619-29.
21. Mulder TAM, van Eerden RAG, de With M, Elens L, Hesselink DA, Matic M, et al. CYP3A4(*)22 Genotyping in Clinical Practice: Ready for Implementation? *Front Genet*. 2021;12:711943.
22. García-Alfonso P, Saiz-Rodríguez M, Mondéjar R, Salazar J, Páez D, Borobia AM, et al. Consensus of experts from the Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Society and the Spanish Society of Medical Oncology for the genotyping of DPYD in cancer patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(3):483-94.
23. Henricks LM, Siemerink EJM, Rosing H, Meijer J, Goorden SMI, Polstra AM, et al. Capecitabine-based treatment of a patient with a novel DPYD genotype and complete dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Int J Cancer*. 2018;142(2):424-30.
24. Sánchez Sánchez NJ, Acosta Benito MA, Hernández Gómez MA. Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) en países occidentales. Revisión bibliográfica. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2020;46(1):68-74.
25. Gammal RS, Pirmohamed M, Somogyi AA, Morris SA, Formea CM, Elchynski AL, et al. Expanded Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Medication Use in the Context of G6PD Genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;113(5):973-85.
26. Buratti FM, Darney K, Vichi S, Turco L, Di Consiglio E, Lautz LS, et al. Human variability in glutathione-S-transferase activities, tissue distribution and major polymorphic variants: Meta-analysis and implication for chemical risk assessment. *Toxicol Lett*. 2021;337:78-90.
27. Nakanishi G, Pita-Oliveira M, Bertagnolli LS, Torres-Loureiro S, Scudeler MM, Cirino HS, et al. Worldwide Systematic Review of GSTM1 and GSTT1 Null Genotypes by Continent, Ethnicity, and Therapeutic Area. *Omics*. 2022;26(10):528-41.
28. Hernández-González O, Martínez-Leija ME, Paz-Rodríguez VA, DP P-P. Arilaminas N-acetiltransferasas 1 y 2: fisiología, genética y epigenética. *Gac Med Mex*. 2024;160(5):498-504.
29. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, Yang W, Klussmann FA, Zhao X, et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet*. 2016;48(4):367-73.
30. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1095-105.
31. Alam S, Doherty E, Ortega-Prieto P, Arizanova J, Fets L. Membrane transporters in cell physiology, cancer metabolism and drug response. *Dis Model Mech*. 2023;16(11).
32. Nguyen HH, Nguyen CTT, Mai TNP, Huong PT. Associations between four polymorphisms of the SLC01B1 and effectiveness of the statins: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2023;33(4):65-78.

33. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLC01B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1007-21.
34. Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, Llerena A, López-López M. Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos. *Neurología.* 2018;33(3):165-76.
35. Yaseen W, Auguste B, Zipursky J. Allopurinol hypersensitivity syndrome. *Cmaj.* 2023;195(13):E483.
36. Park H-W, Kim DK, Kim S-H, Kim S, Chae D-W, Yang M-S, et al. Efficacy of the HLA-B*58:01 Screening Test in Preventing Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions in Patients with Chronic Renal Insufficiency—A Prospective Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2019;7(4):1271-6.
37. Arnedo Valero M. HLA-B*5701 y reacción de hipersensibilidad a abacavir. *Métodos de estudio y relevancia clínica. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2008;26:34-9.
38. Alberto G, Keller G. La Variabilidad interindividual en la Respuesta Farmacológica. In: *Farmacológicas E, editor. La Variabilidad interindividual en la Respuesta Farmacológica* Capítulo dentro de la obra “Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”, Edición Latinoamericana, Buenos Aires, Ediciones Farmacológicas, 2018 ISBN 978-987-46704-2-7 Página 160-191. Buenos Aires: Ediciones Farmacológicas; 2018. p. 160-91.
39. McDermott JH, Newman W. Introduction to pharmacogenetics. *Drug Ther Bull.* 2023;61(11):168-72.
40. Shah RR, Smith RL. Addressing phenoconversion: the Achilles’ heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(2):222-40.
41. Nahid NA, Johnson JA. CYP2D6 pharmacogenetics and phenoconversion in personalized medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(11):769-85.
42. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 - 2016). *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):3.
43. Farhat N, Birkett N, Haddad N, Fortin Y, Momoli F, Wen SW, et al. Risk of Adverse Cardiovascular Events Following a Myocardial Infarction in Patients Receiving Combined Clopidogrel and Proton Pump Inhibitor Treatment: A Nested Case-Control Study. *Drugs Real World Outcomes.* 2020;7(3):191-203.
44. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet.* 2000;356(9237):1255-9.
45. Rollinson V, Turner R, Pirmohamed M. Pharmacogenomics for Primary Care: An Overview. *Genes (Basel).* 2020;11(11).
46. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Revista médica de Chile.* 2017;145:483-500.
47. Fang H, Harris SC, Liu Z, Zhou G, Zhang G, Xu J, et al. FDA drug labeling: rich resources to facilitate precision medicine, drug safety, and regulatory science. *Drug Discov Today.* 2016;21(10):1566-70.

INFOGRAFÍAS

