

# Implementación de la farmacogenética para la atención a los pacientes en el Hospital Universitario de La Princesa: PriME-PGx

**Francisco Abad Santos**

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto Teófilo Hernando, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa.

---

**La farmacogenética es una disciplina científica orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad en la respuesta a los medicamentos en individuos o poblaciones. Su objetivo es conseguir una medicina individualizada, es decir, administrar el fármaco más eficaz, con el menor riesgo de efectos adversos y desde el primer momento, de lo que se deduce que debe tener una aplicación clínica directa.**

---

La Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa empezó su actividad investigadora en el año 2000 y en el año 2006 se recibieron las primeras muestras para genotipado con fines asistenciales. En ese momento, el grado de implementación de la disciplina en la práctica clínica habitual era despreciable a nivel nacional, aunque algunas instituciones estadounidenses o escandinavas ya realizaban pruebas farmacogenéticas asistenciales rutinariamente.

A lo largo de los años se han ido incorporando varias determinaciones farmacogenéticas para la actividad asistencial, que se recogen por orden cronológico (sin contar las determinaciones en muestras tumorales que se hacen en otros servicios):

- 2006: El primer gen que se incluyó en la cartera de servicios fue *TPMT*

para ajustar la dosis de tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) para evitar toxicidad en pacientes con enfermedades autoinmunes o leucemia. Desde 2019 también se genotipa *NUDT15* para mejorar la predicción del riesgo de toxicidad por tiopurinas.

- 2008: *HLA-B* para la prescripción de abacavir en pacientes con infección por VIH; los pacientes portadores de *HLA-B\*57:01* no pueden recibir abacavir por el alto riesgo de hipersensibilidad.
- 2011: *IFNL3* (también conocido como *IL-28B*) para autorizar la prescripción de boceprevir o telaprevir asociados a interferón pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis C; los pacientes portadores de una mutación en el rs12979860 tienen una probabilidad baja de conseguir una respuesta

viral sostenida con interferón pegilado y ribavirina, por lo que se permitía la asociación de boceprevir o telaprevir. No obstante, esta prueba apenas se utiliza desde que se dispone de nuevos antivirales de acción directa que no requieren la administración de interferón y consiguen una respuesta viral sostenida mayor del 90% (2014).

- 2013: *CYP2C19* para la prescripción de clopidogrel; como el clopidogrel es un profármaco que se convierte al metabolito activo gracias al enzima *CYP2C19*, los pacientes portadores de mutaciones que no codifican para enzimas activas no van a responder a este fármaco y deben recibir otros antiagregantes como ticagrelor o prasugrel. Aunque la mayor parte de las evidencias van dirigidas a pacientes con patología coronaria a los que se les realiza una angioplastia percutánea con o sin stent, en nuestro centro se genotipan principalmente los pacientes de radiología neurointervencionista.
- 2015: *DPYD* para la prescripción de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina y tegafur) en pacientes con cáncer de colon o mama; los pacientes portadores de mutaciones inactivantes deben recibir dosis más bajas para evitar el riesgo de toxicidad grave. En los primeros años el número de pacientes analizados era muy bajo, pero en mayo de 2020 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una recomendación de genotipado que se ha asociado a un incremento muy importante en el número de determinaciones.
- 2015: *CYP2D6* para ayudar en la prescripción de antidepresivos, antipsicóticos, codeína y tramadol; la dosis se debe ajustar de acuerdo al fenotipo metabolizador (lento, intermedio, normal o ultrarrápido).
- 2020: *CYP2C9* para los pacientes que van a recibir siponimod para esclerosis múltiple secundaria progresiva; la ficha técnica indica que se debe genotipar antes de iniciar el tratamiento y reducir la dosis en los portadores de un alelo *CYP2C9*\*3 y está contraindicado en los sujetos homocigotos \*3/\*3.

Desde 2006 hasta 2019, el análisis de estos genes se realizaba manualmente para los alelos más relevantes de cada gen que

permiten la correcta inferencia del fenotipo farmacogenético. La técnica empleada principalmente era la PCR a tiempo real en termocicladores de baja capacidad: de 1 a 50 muestras y 1-5 variaciones de un único nucleótido (single nucleotide polymorphism o SNP). Sin embargo, desde 2019, el análisis se realiza en una plataforma de genotipado de rendimiento medio-alto (QuantStudio 12k Flex-Open Array), que se basa en el genotipado en chip o array; este chip se actualiza anualmente y contiene los genes y polimorfismos clínicamente relevantes incluidos en las guías clínicas del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), el *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) y la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF), y en las fichas técnicas de fármacos comercializados en España. El diseño actual del chip contiene 180 SNP en 59 genes, que permite el genotipado de 15-60 muestras por carrera. Se incluyen 16 genes que afectan a 25 grupos farmacológicos para los que existen guías de práctica clínica (ver tabla 1).

En consecuencia, para cada paciente se obtiene el genotipo de cientos de polimorfismos en decenas de genes relevantes clínicamente. Éticamente, esto supuso un reto, puesto que se obtiene información significativa más allá del par gen-fármaco solicitado por el médico prescriptor. Este cambio de tecnología nos llevó a poner en marcha la iniciativa PriME-PGx (figura 1) para la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica.



**Figura 1.** Marca registrada del programa de implementación de la farmacogenética en la práctica clínica en el Hospital Universitario de La Princesa.

Hasta 2019, se informaba exclusivamente del par fármaco-gen solicitado por el médico responsable el paciente, pero desde entonces disponemos de otros biomarcadores que podrían ser útiles para el paciente en el futuro. Esta situación impulsó el cambio de modelo de

**Tabla 1.** Genes incluidos en el array del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa y fármacos para los que existen guías de práctica clínica para mejorar la eficacia o reducir la toxicidad.

Gen	Fármaco
<i>CYP3A5</i>	Tacrolimus
<i>CYP2B6</i>	Efavirenz
<i>CYP2C9</i>	Acenocumarol, warfarina Antiinflamatorios no esteroideos (celecoxib, flurbiprofeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam) Fenitoína Siponimod Fluvastatina Antidepresivos tricíclicos (clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amitriptilina) Clopidogrel
<i>CYP2C19</i>	Inhibidores de la bomba de protones (dexlansoprazol, lansoprazol, omeprazol y pantoprazol) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (citalopram, escitalopram, sertralina) Voriconazol Antidepresivos tricíclicos (desipramina, nortriptilina)
<i>CYP2D6</i>	Atomoxetina Codeína, tramadol Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluvoxamina, paroxetina) Ondansetrón, tropisetron Tamoxifeno
<i>TPMT/NUDT15</i>	Azatioprina, mercaptopurina, tioguanina
<i>UGT1A1</i>	Atazanavir Irinotecán
<i>DPYD</i>	Fluorouracilo, capecitabina, tegafur
<i>SLCO1B1</i>	Atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, pitavastatina, fluvastatina, lovastatina
<i>HLA-B*57:01 (HCP5)</i>	Abacavir
<i>HLA-A*31:01</i>	Carbamazepina
<i>IFNL3</i>	Peginterferon alfa-2A, peginterferon alfa-2B Ribavirina
<i>VKORC1</i>	Acenocumarol, warfarina
<i>CYP4F2</i>	Acenocumarol, warfarina
<i>ABCG2</i>	Rosuvastatina

asistencia hasta un modelo de informe basado en perfiles farmacogenéticos adaptados a los servicios de nuestro Hospital (**proyecto PROFILE**) y así hemos preparado informes específicos para las siguientes categorías: perfil de la unidad del dolor, cardiovascular, digestivo, infecciosas, inmunosupresores, neuropsiquiatría, oncología y perfil farmacogenético completo. En cada uno de estos perfiles, se informa de los pares gen-fármaco relevantes para cada servicio o especialidad. Con todo ello se prepara un informe que incluye datos sobre los genes y polimorfismos analizados, resultados del paciente y recomendaciones individualizadas para los fármacos afectados. Este informe se incluye en la historia clínica electrónica del

paciente. Además, si el paciente presenta alguna mutación que pueda conllevar algún riesgo en el futuro, se incluye una alerta en la historia clínica (HCIS) para avisar al médico prescriptor cuando vaya a prescribir ese medicamento (tabla 2).

Además, para aquellos pacientes de manejo especialmente complejo porque pueda haber varios genes implicados en las recomendaciones, existe una consulta de farmacogenética que pasa la farmacóloga Gina Mejía un día a la semana, donde se cita a los pacientes para hacerles una historia farmacológica completa y ajustarles el tratamiento de acuerdo a los biomarcadores farmacogenéticos. Habitualmente se trata de

**Tabla 2.** Ejemplos de alertas farmacogenéticas incluidas en la historia clínica del paciente.

Tipo de aviso	Genotipo o fenotipo y fármacos
Alergias contraindicación de la prescripción	- CYP2C9 metabolizador lento (AS=0): siponimod
	Portador de polimorfismo HLA-B:57:01: abacavir
	DPYD metabolizador lento (AS=0): fluoropirimidinas
Alertas modificación de la prescripción	- CYP2C9 metabolizador intermedio: siponimod
	CYP2C19 metabolizador intermedio o lento: clopidogrel, voriconazol
	CYP2D6 metabolizador lento o ultrarrápido: varios fármacos
	TPMT/NUDT15 metabolizador lento e intermedio: azatioprina, mercaptopurina
	SLCO1B1 función lenta: estatinas
	DPYD metabolizador intermedio: fluoropirimidinas
UGT1A1 metabolizador lento: irinotecan	

pacientes polimedicados, que presentan falta de eficacia, reacciones adversas o riesgo de interacciones. Gracias al genotipado anticipado en poblaciones de riesgo, se puede realizar conciliación de la medicación, promover la adherencia al tratamiento, evaluar posibles interacciones y proporcionar consejo farmacogenético.

Por otro lado, a los voluntarios sanos que participan en los ensayos clínicos de fase I en la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de La Princesa (UECHUP) se les pide el consentimiento informado para ser genotipados. Así, podemos analizar la relación de los marcadores farmacogenéticos con la farmacocinética o seguridad del medicamento administrado, pero también obtenemos resultados clínicamente relevantes que pueden ser útiles para el sujeto en el futuro. Por este motivo, a cada voluntario se le va a proporcionar un informe farmacogenético de hallazgos clínicamente relevantes (**proyecto GENOTRIAL**) para que pueda enseñar a los médicos que le vayan a atender.

Los proyectos PROFILE y GENOTRIAL, sumados a la amplia experiencia investigadora del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, motivaron la constitución de la iniciativa PriME-PGx. Se trata de una iniciativa muy novedosa a nivel nacional e internacional. Está orientada a la implementación de la farmacogenética en

la práctica clínica con el genotipado anticipado de los grupos de riesgo y los resultados disponibles en la historia clínica.

Además, este proyecto engloba también todas las actividades de investigación que promueve la Unidad de Farmacogenética, con el doctor Pablo Zubiaur como responsable del laboratorio. Debemos reconocer que el desarrollo de la farmacogenética en nuestro centro, tanto a nivel asistencial como de investigación, ha sido posible gracias a la financiación pública conseguida del Instituto de Salud Carlos III (Acción Estratégica de Salud, IMPaCT = Infraestructura de Medicina de Precisión Asociada a la Ciencia y la Tecnología) y de la Comisión Europea (Training European Network e IMI). Actualmente, estamos desarrollando proyectos de investigación farmacogenética con varios Servicios del Hospital: Cardiología, Dermatología, Digestivo, Enfermedades Infecciosas, Farmacia Hospitalaria, Farmacología Clínica, Hematología, Medicina Interna y Unidad del Dolor. Esta actividad debe ser fomentada porque constituye un claro ejemplo de cómo la investigación traslacional acaba aplicándose al cuidado de los pacientes a nivel asistencial.

La situación regulatoria de la farmacogenética hoy en día es muy distinta a 2006. Recientemente se han incluido las pruebas farmacogenéticas en la Cartera de Servicios de Sistema Nacional de Salud y las

autoridades reguladoras cada vez incluyen más marcadores farmacogenéticos en las fichas técnicas (ver <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>). El modelo de asistencia farmacogenética en el Hospital Universitario de La Princesa cumple todas las exigencias regulatorias. Sin embargo, en ocasiones, el progreso por parte de este tipo de instituciones es lento, y es frecuente que marcadores farmacogenéticos relevantes no estén todavía incluidos en las fichas técnicas del medicamento, o tal vez lo estén, pero descritos vagamente.

Podemos concluir que la farmacogenética puede ayudar a seleccionar el fármaco más adecuado y la dosis correcta para cada paciente concreto y ya ha llegado a la práctica clínica para ayudar en la prescripción de algunos medicamentos. No obstante, el avance en este campo es lento porque la predicción de la respuesta depende de un gran número de factores genéticos y no genéticos, por lo que se debe seguir investigando para buscar biomarcadores adecuados y demostrar su utilidad en la práctica médica diaria.

Se puede obtener más información en: Zubiaur P, Mejía-Abril G, Navares-Gómez M, Villapalos-García G, Soria-Chacartegui P, Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Abad-Santos F. PriME-PGx: La Princesa University Hospital Multidisciplinary Initiative for the Implementation of Pharmacogenetics. *J Clin Med.* 2021 Aug 24;10(17):3772. doi: 10.3390/jcm10173772. PMID: 34501219; PMCID: PMC8432257.