

# Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica

LUIS QUIÑONES<sup>1,a,f</sup>, ÁNGELA ROCO<sup>1,2,6,b</sup>,  
JUAN P. CAYÚN<sup>1,c</sup>, PAULA ESCALANTE<sup>1,d</sup>,  
CARLA MIRANDA<sup>1,b</sup>, NELSON VARELA<sup>1,e,f,g</sup>,  
FRANCISCA MENESES<sup>3,e</sup>, BASTIÁN GALLEGOS<sup>3,e</sup>,  
FAUSTO ZARUMA-TORRES<sup>4,5,c</sup>, ISMAEL LARES-ASSEFF<sup>4</sup>

## Clinical applications of pharmacogenomics

*Pharmacogenomics is an emergent field aimed at tailoring pharmacological therapy. Genetic polymorphisms can modify the expression and function of enzymes and proteins involved in drug metabolism, affecting absorption, distribution, biotransformation and excretion as well as the drug-target interaction. Therefore, the presence of allelic variants will classify people as poor, extensive or rapid/ultra rapid metabolizers, modifying drug efficacy and safety. In this work, the state of art in relation to this discipline is presented and the genetic variants of enzymes that are involved in drug pharmacokinetics or pharmacodynamics are described. The effects of these variants on the therapeutic response to drugs used in our country are also discussed.*

(Rev Med Chile 2017; 145: 483-500)

**Key words:** Pharmacogenetics; Pharmacokinetics; Pharmacogenomic variants; Polymorphisms, Genetic.

<sup>1</sup>Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Departamento de Oncología Básico Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento Coordinación de la Red Asistencial, Servicio de Salud Metropolitano Occidente, MINSAL. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Escuela Tecnología Médica, Universidad Santo Tomás. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Instituto Politécnico Nacional. Durango, México.

<sup>5</sup>Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Universidad de Cuenca, Ecuador.

<sup>6</sup>Escuela de Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Bioquímico.

<sup>b</sup>Bioquímico, Ph.D (c).

<sup>c</sup>Químico-Farmacéutico Ph.D (c).

<sup>d</sup>Químico-Farmacéutico, M.Sc (c).

<sup>e</sup>Tecnólogo Médico.

<sup>f</sup>PhD.

<sup>g</sup>M.Sc.

Fuente de financiamiento: Proyecto Fondecyt 1140434.

Recibido el 27 de mayo de 2016, aceptado el 9 de agosto de 2016.

Correspondencia a:

Dr. Luis Quiñones

Teléfono: (56-2) 29770741

lquinone@med.uchile.cl,

BQ. Ángela Roco Arriagada

Alameda Bernardo O'Higgins 2429.

Santiago, Chile.

Teléfono: (56 -2) 25741109

angela.roco@redsalud.gov.cl

Un hecho bien conocido es que los pacientes responden en forma diferente frente a la farmacoterapia y que ningún medicamento es 100% eficaz en todos los pacientes. Esta respuesta variable se debe, en gran medida, a factores genéticos, epigenéticos y ambientales, que afectan a las proteínas que metabolizan o transportan los fármacos, sus blancos terapéuticos (receptores) o ambos, influenciando tanto su eficacia como su seguridad, y en donde la contribución de cada factor varía en cada fármaco<sup>1-4</sup>. La Tabla 1 resume los factores que condicionan la variación interindividual en la respuesta a fármacos.

Debido al desarrollo de técnicas no invasivas

de ingeniería genética y biología molecular y a la necesidad de encontrar una explicación a las variaciones en la respuesta a la acción de fármacos es que actualmente la farmacogenómica ha adquirido gran relevancia en la investigación farmacológica. Es así como los resultados de los del Proyecto Genoma Humano<sup>7</sup>, *Internacional HapMap*<sup>8</sup> 1.000 Genomas, el consorcio SNP<sup>9</sup> y los estudios GWAS (*Genome-Wide Association Studies*)<sup>10</sup> han aportado importantemente a nuestra comprensión de la variación genética humana<sup>5,11,12</sup>. Actualmente se sabe que existen 20.296 genes codificantes, 148.892.479 SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido) y 4.363.564 variantes estructurales

**Tabla 1. Factores que condicionan la variación interindividual en la respuesta a fármacos<sup>5,6</sup>**

<b>Fármaco</b>
Calidad
Características fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas
Tipo de excipientes utilizados
Posología
Vía de administración
Interacción con otros fármacos
<b>Paciente</b>
Factores genéticos: eficacia transportadores, actividad metabólica enzima, sensibilidad receptores
Factores epigenéticos: metilación de islotes CpG, acetilación de histonas, expresión de miRNAs y otros
Factores fisiológicos: edad, sexo, embarazo-lactancia, función renal y hepática
Factores patológicos: enfermedad renal, hepática u otra
Factores psicológicos: efecto placebo
<b>Ambiente</b>
Dieta: consumo de cafeína, carne, vegetales
Ingesta de alcohol
Humo de cigarrillo
Agentes contaminantes

CpG: sitios ricos en Citosina y Guanina. miRNA: micro RNA (ácido ribonucleico).

(inserciones, deleciones, duplicaciones, translocaciones, re-arreglos cromosómicos complejos, entre otros)<sup>13</sup>. De este modo, sus resultados han sido importantes insumos para la individualización de la farmacoterapia y modelos predictivos para el desarrollo de las primeras 35 Guías Clínicas Farmacogenómicas<sup>14</sup>.

De acuerdo a lo anterior, este trabajo busca mostrar una visión general acerca del área y la posibilidad de utilizar y aplicar, en la consulta clínica diaria, herramientas farmacogenéticas para mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico.

### Variabilidad, farmacogenómica y medicina personalizada

Ya en el año 1892 Sir William Osler señaló: “Si no fuera por la gran variabilidad entre los individuos, la medicina podría ser considerada

una ciencia, no un arte”, y en 1895 el Dr. Claude Bernard señaló “la excesiva complejidad de los procesos fisiológicos y organismos donde se observan impone el respeto a la idea que no hay dos pacientes iguales”. Ambas frases refuerzan la idea que la variabilidad no es un problema nuevo y que es necesario individualizar los tratamientos.

Desde la primera publicación científica en farmacogenómica, justo después que el farmacólogo alemán Friedrich Vogel acuñara la palabra<sup>15</sup>, ha habido un explosivo aumento en el número de artículos de investigación, revistas científicas del área y ensayos clínicos con base farmacogenómica<sup>16</sup>. Estos estudios farmacogenéticos/farmacogenómicos están dirigidos a identificar variantes génicas o productos génicos que pueden modificar la magnitud del efecto farmacológico y los efectos secundarios e interacciones droga-droga<sup>5,6,17-19</sup>.

El objetivo más ambicioso de la farmacogenómica es poder definir el tratamiento farmacológico personalizado según el perfil genético de cada paciente, idea base para el concepto de Medicina Personalizada. El hallazgo de nuevos biomarcadores genéticos de susceptibilidad y respuesta a medicamentos pone a disposición de los profesionales de la salud, herramientas para tomar decisiones informadas respecto al mejor tratamiento en un paciente determinado, posologías adecuadas, evitar reacciones adversas y desarrollar nuevas drogas según el perfil genético-metabólico de los pacientes<sup>20-22</sup>.

### Aplicaciones de la farmacogenómica en la clínica

Extensas investigaciones se han llevado a cabo para encontrar biomarcadores genéticos asociados con la susceptibilidad, el diagnóstico, el pronóstico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Para este objetivo, los estudios han utilizado una aproximación mediante genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo. Es interesante observar que los estudios de genes candidatos farmacogenómicos han sido sustancialmente más exitosos en identificar variantes polimórficas con un impacto clínicamente significativo y reproducible (p. ej. variantes de CYP2C9 y farmacocinética de warfarina y acenocumarol), en comparación con las investigaciones de genes candidatos de susceptibilidad a una enfermedad en particular. Esto se debe posiblemente a que existe

una mayor comprensión de las vías metabólicas de un fármaco, en comparación con complejos procesos que influyen en el desarrollo de una enfermedad<sup>21,23</sup>.

A pesar de las altas expectativas, la transferencia de las asociaciones genéticas a la práctica clínica ha sido lenta, con algunas excepciones notables, tales como la identificación del genotipo HLA-B\*57:01 antes de administrar la terapia anti-retroviral abacavir, variante que aumenta significativamente la hipersensibilidad al medicamento<sup>24</sup>. Otra excepción notable sucede en el ámbito de la oncología, donde hay un creciente arsenal de terapias genotipo-dependientes con licencia. Por ejemplo, el tamoxifeno está indicado sólo en las pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos. Más recientemente vemurafenib, aprobado para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico, actúa cuando está presente la mutación BRAF E600, pero no el tipo silvestre (BRAF V600).

Si bien la farmacogenética ha encontrado un extenso campo de aplicación en la oncología, también se ha evaluado su aplicación en otras áreas terapéuticas, como la analgesia, psiquiatría, cardiología y neurología, entre otras<sup>6,16,24-26</sup>.

### **Biotransformación/metabolismo de fármacos**

El desarrollo de la farmacogenómica a nivel mundial se ha realizado sobre la base del conocimiento de las reacciones de biotransformación (fase 1 y 2) de medicamentos, llevadas a cabo por enzimas de naturaleza muy diversa, entre las que destacan los citocromo P450 (CYP450), sin duda el miembro más importante y más estudiado de enzimas de fase 1<sup>27,28</sup>. Para estas enzimas se ha diseñado una nomenclatura estándar utilizando la raíz CYP seguido de un número arábigo que designa la familia de enzimas, una letra para designar la subfamilia y otro número que denota la enzima individual, por ejemplo, CYP2C19<sup>29</sup>. Para cada enzima el alelo silvestre se designa como \*1 y las variantes alélicas se numeran de manera secuencial según han sido identificadas (\*2, \*3, etc.)<sup>30</sup>. Es por estas variantes que la respuesta farmacológica o la susceptibilidad a la acción de tóxicos varía extraordinariamente entre diferentes individuos<sup>31</sup> (ver detalle en <http://www.cypalleles.ki.se/>).

Dentro de las enzimas más relevantes de fase 2, se encuentran las glutatión S-transferasas (GSTs),

N-Acetiltransferasas, UDP-Glucuroniltransferasas (UGT o UDPGT), Sulfotransferasas y Metiltransferasas, tales como Tiopurinas S-Metiltransferasas (TPMT) y Catecol-O-Metiltransferasas (COMT). Todas ellas presentan variantes alélicas que también se asocian a reacciones adversas a medicamentos<sup>32-34</sup>.

Los polimorfismos genéticos (variaciones genéticas) que se presentan en las enzimas de las fases 1 y 2 pueden generar profundos cambios en la actividad enzimática final, afectando los niveles plasmáticos de fármacos y clasificando a las personas como metabolizadores pobres, lentos, normales/extensivos o rápidos/ultrarápidos<sup>35-37</sup>.

Pese a esto, la genética por sí sola no puede explicar la variabilidad interindividual que existe en la respuesta farmacológica. Es por ello que recientemente, el campo de la fármaco-epigenética está estudiando nuevos factores que podrían influir en este aspecto (p.ej. microRNAs, metilación de genes, etc.)<sup>38-40</sup>.

### **Farmacogenómica de los blancos terapéuticos**

Por otro lado, el principio de variabilidad también radica en que los blancos terapéuticos pueden ser biomarcadores farmacodinámicos por presentar variantes genéticas en población, llevando a diferencias en la eficacia farmacológica. Entre estos biomarcadores podemos destacar un par de ejemplos notables:

1. **Vitamina K epóxido reductasa (VKOCR):** Enzima blanco de acción de los fármacos anticoagulantes cumarínicos (acenocumarol y warfarina), responsable de la renovación de la vitamina K oxidada y que es un cofactor esencial para la activación de la cascada de la coagulación. El polimorfismo VKORC1 (-1639G>A -rs9923231-), reduce la unión de factores de transcripción y el efecto final es una menor cantidad de enzima, requiriéndose dosis menores de warfarina o acenocumarol para obtener el efecto farmacológico deseado<sup>41</sup>.
2. **Timidilato sintasa (TYMS):** Enzima blanco de acción de fluorouracilo que genera la conversión monofosfato de desoxiuridina, cuya conversión es fundamental para generar timidina para la síntesis de DNA. Polimorfismos en este gen afectan el tratamiento de quimioterapias con 5-fluorouracilo (5FU)<sup>42,43</sup>.

En la Tabla 2 se muestran los polimorfismos de enzimas de biotransformación de Fase 1 y Fase 2 y en la Tabla 3 para biomarcadores farmacodinámicos, para los cuales existe un consenso en las recomendaciones de dosificación y prescripción.

### **Proteínas transportadoras de fármacos**

Un capítulo aparte lo constituyen los transportadores de drogas, que juegan un importante papel en los procesos de absorción, distribución y excreción de los medicamentos. En este sentido, es indudable la importancia de los transportadores ABC (*ATP-binding-cassette*), cuya misión es la de exportar compuestos desde el interior al exterior de las células. El transportador más estudiado es la glicoproteína-P, codificada por el gen ABCB1 (o MDR1), cuya expresión en varios tejidos normales sugiere su importante papel en la excreción de metabolitos a la orina, bilis y lumen intestinal, mientras que en la barrera hemato-encefálica limita la acumulación de varias drogas en el cerebro. Polimorfismos tales como 3435C>T o 2677G>T en dicho gen se asocian a modificaciones en la concentración de los fármacos y causan desde efectos indeseables a falta de acción terapéutica. Del mismo modo, el papel de polimorfismos genéticos en otros transportadores como MRPs (*multidrug-resistance proteins*), OATs (*organic anion-transporters*), SCL (*solute carrier*) y OCTs (*organic cation transporters*), entre otros, han sido ampliamente investigados, con resultados muy prometedores<sup>45-50</sup>. En la Tabla 4 se muestran los polimorfismos conocidos en la actualidad para transportadores de fármacos potencialmente útiles en la personalización fármaco-terapéutica.

### **FDA y aplicación clínica de la farmacogenómica**

Actualmente la FDA (*Food and Drug administration*), ha acogido la validación y aprobación de biomarcadores farmacogenéticos para ser utilizados en la práctica clínica. A la fecha se sugieren 178 biomarcadores<sup>51</sup>, incluyendo la información necesaria para hacer uso de éstos con el fin de realizar un ajuste de concentraciones

de medicamentos. Por ejemplo, se recomienda análisis farmacogenético para pacientes tratado con maraviroc, cetuximab, trastuzumab y dasatinib, con objeto de disminuir posibles efectos no deseados<sup>52-54</sup>. En la Tabla 5 se muestran fármacos y sus biomarcadores farmacogenómicos actualmente sugeridos por la FDA para uso en la práctica clínica.

Sin perjuicio de lo anterior, en Estados Unidos de Norteamérica existe controversia, pues algunos médicos utilizan la farmacogenómica en su trabajo diario y afirman que es una herramienta de gran utilidad para mayor eficacia y seguridad de medicamentos, en cambio, otro grupo de médicos, no recomiendan aún su aplicación acusando falta de conocimiento acabado del área. En un estudio realizado entre los años 2011-2012, en Estados Unidos de Norteamérica, los autores concluyeron que existe deficiencia en el conocimiento de la farmacogenómica en la práctica clínica, sobre todo en poblaciones rurales. Otros estudios señalan que menos de 13% de los médicos solicita la realización de pruebas farmacogenómicas en su quehacer diario<sup>55</sup>. En América Latina obtuvimos resultados similares en un estudio realizado en 9 países, observando que existe una subestimación de la utilidad de los genes polimórficos asociados a medicamentos en comparación con resultados de encuestas realizadas en Estados Unidos de Norteamérica y España. En estos estudios hubo coincidencia tan sólo en la utilidad de tres biomarcadores farmacogenómicos<sup>16</sup>.

Hoy en día, el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC) junto a la red de investigación farmacogenómica (PGRN), persiguen como objetivo generar guías que faciliten la interpretación de las pruebas farmacogenómicas de laboratorio y así proporcionar ayuda al médico en la prescripción de medicamentos<sup>53,56</sup>. Actualmente este consorcio ha desarrollado 35 guías (al 20 de diciembre de 2015), divulgadas en el sitio *web* de PharmGKB<sup>14</sup>.

Además, recientemente se han desarrollado diferentes plataformas *web*, las que disponen de información almacenada en su base de datos (genes, variantes alélicas y dosificaciones de medicamentos según genotipo), con el fin de servir como uso de investigación o como orientación a médicos en la aplicación de la farmacogenómica en la práctica clínica (Tabla 6).

Tabla 2. Enzimas de Fase 1 y Fase 2 con sus principales variantes alélicas clínicamente relevantes<sup>6,14</sup>

Enzimas	Variante***	Cambio génico*	Rs	Actividad enzimática****	AMR	Frecuencias alélicas (%)**	EAS	SAS	Fármacos metabolizados	
CYP2C9	CYP2C9 *1	Ref.	-	Normal					Warfarina	
	CYP2C9 *2	c.430C>T	rs1799853	Disminuida	10	1	12	0	3	Fenitoína
	CYP2C9 *3	c.1075A>C	rs1057910	Disminuida	4	0	7	3	11	AINES
	CYP2C9*4	T>C	rs56165452	Disminuida	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Acenocumarol
	CYP2C9 *5	c.1080C>G	rs28371686	Disminuida	0	2	0	0	0	Celecoxib
	CYP2C9*8	c.449G>A	rs7900194	Disminuida	0	5	0	0	0	
	CYP2C19 *1	Ref.	-	Normal						Clopidogrel
	CYP2C19 *2	c.681G>A	rs4244285	Disminuida	11	17	15	31	36	Voriconazol
CYP2C19 *3	c.636G>A	rs4986893	Disminuida	0	0	0	6	1	Citalopram	
CYP2C19 *4	c.1A>G	rs28399504	Disminuida	0	0	0	0	0	Lansoprazol	
CYP2C19 *5	c.1297C>T	rs56337013	Disminuida	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Escitalopram	
CYP2C19 *6	c.395G>A	rs72552267	Disminuida	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Ácido Acetilsalicílico	
CYP2C19 *8	c.358T>C	rs41291556	Disminuida	0	0	0	0	0	Serttralina	
CYP2C19 *17	n.932-13158C>A, (alelo A)	rs12248560	Aumentada	12	24	22	1	14	Amitriptilina	
		n.932-13158C>T (alelo T)							Clomipramina	
									Omeprazol	
									Rabeprazol	
									Clobazam	
									Trimipramina	
									Imipramina	
CYP2D6	CYP2D6 *1	Ref.	-	Normal					Ondansetron	
	CYP2D6 *1XN	Duplicación	-	Aumentada	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Nortriptilina
	CYP2D6*2	G>A	rs16947	Normal	33	55	34	14	36	Codeína
		C>G	rs1135840	Normal	52	32	45	30	47	Tramadol
	CYP2D6 *2XN	Duplicación	-	Aumentada	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Paroxetina
	CYP2D6 *3	delT	rs35742686	Ninguna	1	0	2	0	0	Tamoxifeno
	CYP2D6 *4	C>T	rs3892097	Ninguna	13	6	19	0	11	Fluvoxamina
		C>G	rs1135840	Ninguna	52	32	45	30	47	Flecainida
		G>A	rs1065852	Ninguna	15	11	20	57	16	Oxicodona
	CYP2D6 *5	Delección	-	Ninguna	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Doxepina
	CYP2D6 *6	delA	rs5030655	Ninguna	0	0	2	0	0	Tolteradina
	CYP2D6 *10	G>A	rs1065852	Disminuida	15	11	20	57	16	Mirtazapina
		C>G	rs1135840	Disminuida	52	32	45	30	47	Propafenona
	CYP2D6 *17	G>A	rs28371706	Disminuida	1	22	0	0	0	Venlafaxina
		G>A	rs16947	Disminuida	33	55	34	14	36	Trimipramina
		C>G	rs1135840	Disminuida	52	32	45	30	47	Clomipramina
	CYP2D6 *41	G>A	rs16947	Disminuida	33	55	34	14	36	Desipramina
		C>T	rs28371725	Disminuida	6	2	9	4	12	Risperidona
		C>G	rs1135840	Disminuida	52	32	45	30	47	Atomoxetina
										Amitriptilina

Tabla 2. Continuación

Enzimas	Variante***	Cambio génico*	Rs	Actividad enzimática****	AMR	Frecuencias alélicas (%)**	EAS	SAS	Fármacos metabolizados	
						AFR	EUR			
CYP3A5	CYP3A5 *1A	Ref.	-	Normal		82	6	33	Tacrolimus	
	CYP3A5 *3A	T>C	rs776746	Ninguna	20	69	6	30	Ciclosporina	
	CYP3A5 *3A	G>A	rs15524	Ninguna	19	6	6	34	Sirolimus	
	CYP3A5 *6	C>T	rs10264272	Ninguna	2	15	0	0	Atazanavir	
	CYP3A5 *7	InsA	rs41303343	Ninguna	0	12	0	0		
CYP4F2	CYP4F2*3	C>T	rs2108622	N.D.	24	8	29	21	Warfarina Fenprocumol Acenocumarol	
CYP3A4	CYP3A4 *1	Ref.	-	Normal	39	85	8	27	Tacrolimus	
	CYP3A4 *1G	C>T	rs2242480	N.D.	89	23	97	100		
	CYP3A4*1B	C>T	rs2740574	Disminuida						
CYP2B6	CYP2B6 *1	T>C	rs2279345	N.D.	20	22	38	31	Efavirenz	
	CYP2B6 *6	G>A, G>T	rs3745274	N.D.	37	37	24	22	Nevirapina	
	CYP2B6*18	T>C	rs28399499	N.D.	1	8	0	0	Metadona	
	-	C>T	rs4803419	N.D.	35	8	32	44		
	UGT1A1	*1	[TA]6	Ref.	Normal	42-56	26-31	9-16	9-16	Atazanavir
	*28	[TA]7	rs8175347	Disminuida	38	49	30	13	Ritonavir	
	*80	C>T	rs887829	Disminuida	1	0	1	14	SN-38	
	*6	G>A	rs4148323	Disminuida	1	0	1	2	Irinotecan	
UGT2B15	*2	C>A	rs1902023	N.D.	39	40	51	42	Oxacepam	
UGT1A9	*22	delT	rs3832043	N.D.	50	54	60	43	SN-38	
UGT1A4	*3B	T>G	rs2011425	N.D.	10	8	9	21	Lamotrigina	
TPMT	*1	Ref.	-	Normal	1	0	1	0	Azatioprina	
	*2	C>G	rs1800462	Ninguna	6	7	3	2	Mercaptopurina	
	*3A	T>C	rs1142345	Ninguna	4	0	3	0	Análogos de purina	
		C>T	rs1800460	Ninguna	22	1	14	15	Tioguanina	
	*3B	C>T	rs1800450	Ninguna	6	7	3	2		
	*3C	T>C	rs1142345	Ninguna	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
	*4	C>T	rs1800584	Ninguna	38	28	50	28	44	Nicotina
	COMT	-	G>A	rs4680	-----	41	5	39	88	Warfarina
VKORC1	*2	G>A	rs9923231	N.D.	41	5	39	88	15	Warfarina
		C>T	rs9934438	N.D.	57	82	61	12	85	Acenocumarol
		A>G	rs2359612	N.D.	40	45	37	11	76	Fenprocumol
	*3	G>A	rs7294	N.D.	14	3	23	0	9	
	*4	G>A	rs17708472	N.D.	0	0	0	0	0	
	-	C>A	rs61742245	N.D.	18	1	26	0	7	
	-	A>C	rs2884737	N.D.	44	26	40	88	15	
	-	C>G	rs8050894	N.D.						

Tabla 2. Continuación

Enzimas	Variante***	Cambio génico*	Rs	Actividad enzimática****	AMR	AFR	EUR	EAS**	SAS	Fármacos metabolizados
GSTP1	*B	A>G	rs1695	N.D.	52	52	67	82	71	Compuestos de platino 5-FU
GSTM1	null	Delección del gen	-	N.D.	20-36	45	55	N.D.	N.D.	Cisplatino Oxaliplatino
MTHFR	-	T>G	rs1801131	N.D.	15	15	31	22	42	5-FU
	-	G>A	rs1801133	N.D.	47	9	36	30	12	Leucovorina Oxaliplatino Carboplatino Ciclofosfamida
NAT2	*12	A>G	rs1208	N.D.	37	39	44	4	36	Isoniazida
	*13	C>T	rs1041983	N.D.	29	47	31	44	43	
	*14	G>A	rs4986782	N.D.	0	0	2	0	0	
	*4	Ref.	-							
	*5	T>C	rs1801280	N.D.	36	29	45	4	35	
	*6	G>A	rs1799930	N.D.	17	24	28	26	36	
	*7	G>A	rs1799931	N.D.	11	3	2	18	7	
DPYD	*1	Ref.	-	Normal						Capecitabina
	*13	A>T, A>C	rs5886062	Ninguna	0	0	0	0	0	Fluorouracilo
	*2A, *2B	C>T	rs3918290	Ninguna	0	0	1	0	1	Análogos de pirimidina
	-	T>A	rs67376798	Ninguna	0	0	1	0	0	Tegafur
	-	T>C	rs2297595	N.D.	6	3	12	2	6	
EPHX1	-	T>C	rs1051740	N.D.	32	14	30	48	38	Carbamazepina
	-	A>G	rs2234922	N.D.	86	65	84	88	77	
G6PD	B	Ref.	-	Normal						Rasburicasa
	A-202A_376G	C>T	rs1050828	Ninguna	1	13	0	0	0	Cloprroguanil Dapsona

\*Se muestran las variantes genéticas según su relevancia clínica (anotaciones clínicas), considerando un nivel de evidencia 1A, 1B, 2A y 2B desde la base de datos PharmGkb<sup>14</sup>. Las frecuencias alélicas fueron obtenidas de la base de datos 1.000 genomes<sup>44</sup>. Se muestra el cambio alélico en la hebra cromosómica positiva. Cuando no existen datos en la base de datos mencionada, se indica No Datos (N.D.). \*\*AMR: América, AFR: África, EAS; Asia del Sur. \*\*\*A pesar que existen datos publicados de las frecuencias de las variantes \*1, que en la mayoría de los casos corresponde al genotipo silvestre, no se describe dicha frecuencia, dado que ésta debería calcularse como \*1 - (suma de las frecuencias de alelos variantes)" y como cada grupo de investigación no ha analizado todos los alelos diferentes de \*1 (Tabla 2), por lo tanto no es factible estimar la frecuencia exacta del alelo \* 1. \*\*\*\*La información de actividad enzimática fue obtenida desde la guía de recomendación para la aplicación de la farmacogenómica del CPIC y disponibles en PharmGkb.org., complementada con datos propios de nuestro grupo.



Tabla 3. Principales biomarcadores farmacodinámicos y sus variantes alélicas clínicamente relevantes<sup>6,14</sup>

Proteína	Variante*	Cambio génico	Rs	AMR	AFR	EUR	EAS**	SAS	Fármacos involucrados
HLA-B	*57:01:01	Presencia del alelo	-	-	-	-	-	-	Abacavir, Carbamazepina, Alopurinol, Fenitoina, Dapsona, Metazolamida, Nevirapina, Carbimazol, Metimazol, Propiltiouracilo
HLA-A	*33:03 *31:01:02	Presencia del alelo Presencia del alelo	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	Alopurinol Carbamazepina
HLA-DPB1	*03:01:01	Presencia del alelo	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Acido acetilsalicílico
HLA-DQA1	*02:01	Presencia del alelo	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Lapatinib
HLA-DRB1	*01:01:01	Presencia del alelo	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Nevirapina
HLA-C	*03:02 *01:02:01	Presencia del alelo Presencia del alelo	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	Alopurinol Metazolamida
APOE E2	N.D.	C>T	rs7412	5	10	6	10	4	Atorvastatina
ERCC1	N.D.	C>A	rs3212986	65	71	75	70	70	Compuestos de platino
TP53	N.D.	G>C	rs1042522	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Antineoplásicos
EGF	N.D.	A>G	rs4444903	42	24	61	31	46	Cetuximab
TNF	N.D.	G>A	rs1800629	7	12	13	6	5	Adalimumab Etanercept Infliximab Inhibidores de TNF alfa
ERCC1	N.D.	A>G	rs11615	39	4	62	26	46	Compuestos de platino
XRCC1	N.D.	T>C	rs25487	31	11	37	24	34	Compuestos de platino
XPC	N.D.	G>T	rs2228001	28	25	40	33	32	Cisplatino
HMGCR	N.D.	A>T	rs17244841	97	89	98	99	100	Inhibidores de HMG COA Reductasa
EGFR	N.D.	Repeticiones del intrón 1 CA	rs11568315	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Gefitinib
N.D.	N.D.	T>G	rs121434568	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Erlotinib
N.D.	N.D.	C>T	rs121434569	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Paclitaxel Gemcitabina Docetaxel
IFNL3 / IFNL4	N.D.	C>T	rs12979860	60	33	69	92	77	Peg-interferon alfa 2a
N.D.	N.D.	T>G	rs8099917	28	4	17	8	17	Peg-interferon alfa 2b
IFNL4	N.D.	TT>G	rs368234815	40	71	31	8	24	Ribavirin Telaprevir

\*Se muestran las variantes genéticas según su relevancia clínica (anotaciones clínicas), considerando un nivel de evidencia 1A, 1B, 2A y 2B desde la base de datos Pharmgkb<sup>14</sup>. Las frecuencias alélicas fueron obtenidas de la base de datos 1.000 genomes<sup>44</sup>. Se muestra el cambio alélico en la hebra cromosómica positiva. Cuando no existen datos en la base de datos mencionada, se indica No Datos (N.D.). \*\*AMR: América, AFR: África, EUR: Europa, EAS: Asia del este, SAS: Asia del Sur.



**Tabla 4. Transportadores de fármacos y sus variantes alélicas clínicamente relevantes<sup>14</sup>**

Transportador	Variante*	Cambio génico	Rs	Frecuencias alélicas (%)**					Fármacos transportados
				AMR	AFR	EUR	EAS	SAS	
ABCB1	N.D	A>T, A>G	rs1045642	43	15	52	40	57	Digoxina Nevirapina Metotrexato Ondansetrón Fentanilo Metadona Morfina Opioides Oxicodona Tramadol Simvastatina Ondansetrón
	N.D	A>T, A>C	rs2032582	A:37 T:6	A:2 T:0	A:41 T:2	A:40 T:13	A:59 T:5	
ABCC4	N.D	C>T	rs1751034	25	27	19	22	10	Tenofovir
ABCG2	N.D	G>T	rs2231142	14	1	9	29	10	Rosuvastatina
SLCO1B1	N.D	G>A	rs4149015	4	1	6	13	4	Inhibidores de HMG CoA reductasa
	*1B	A>G	rs2306283	53	18	60	24	45	
	*15	A>G	rs2306283	53	18	60	24	45	
		T>C	rs4149056	13	1	16	12	4	
SLC47A2	N.D	G>A	rs12943590	32	18	27	45	40	Metformina
SLC6A4	N.D	Alelo S (forma corta HTTLPR)	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Escitalopram Citalopram
		Alelo L (forma larga HTTLPR)	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	

\*Se muestran las variantes genéticas según su relevancia clínica (anotaciones clínicas), considerando un nivel de evidencia 1A, 1B, 2A y 2B desde la base de datos Pharmgkb<sup>14</sup>. Las frecuencias alélicas fueron obtenidas de la base de datos 1.000 genomes<sup>44</sup>. Se muestra el cambio alélico en la hebra cromosómica positiva. Cuando no existen datos en la base de datos mencionada, se indica No Datos (N.D.) \*\*AMR: América, AFR: África, EAS; Asia del este, EUR: Europa, SAS: Asia del sur.

**Tabla 5. Fármacos y biomarcadores farmacogenómicos sugeridos por la US-FDA<sup>51</sup>**

Fármaco	Área terapéutica	Biomarcador	Subgrupo referencia
Abacavir	Enfermedad infecciosa	HLA-B	Alelos portadores HLA-B*5701
Ado-Trastuzumab Emtansine	Oncología	ERBB2	Sobreexpresión proteína HER2 o amplificación del gen
Afatinib	Oncología	EGFR	EGFR exón 19 delección o exón 21 sustitución (L858R) positiva
Amitriptilina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Anastrozol	Oncología	ESR1, PGR	Receptor hormona positivo
Arformoterol	Pulmonar	UGT1A1	UGT1A1 Metabolizador pobre
Arformoterol	Pulmonar	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador intermedio o pobre
Aripiprazol	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Trióxido Arsénico	Oncología	PML-RARA	PML-RAR $\alpha$ Translocación positiva
Atomoxetina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Azatioprina	Reumatología	TPMT	TPMT Metabolizador intermedio o pobre
Boceprevir	Enfermedad infecciosa	IFNL3	IL28B rs12979860 T alelo portador (genotipo C/T y T/T)

**Tabla 5. Fármacos y biomarcadores farmacogenómicos sugeridos por la US-FDA<sup>51</sup>**

<b>Fármaco</b>	<b>Área terapéutica</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>Subgrupo referencia</b>
Bosutinib	Oncología	BCR/ABL1	Cromosoma Filadelfia positivo
Busulfán	Oncología	BCR-ABL1	Cromosoma Philadelphia negativo
Capecitabina	Oncología	DPYD	Deficiencia de DPD
Carbamazepina	Neurología	HLA-B HLA-A	Alelo portador HLA-B*1502 Alelo portador HLA-A*3101
Ácido Carglúmico	Errores intrínsecos del metabolismo	NAGS	Deficiencia N-acetilglutamato sintetasa
Carisoprodol	Reumatología	CYP2C19	CYP2C1 Metabolizador pobre
Carvedilol	Cardiología	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Celecoxib	Reumatología	CYP2C9	CYP2C9 Metabolizador pobre
Ceritinib	Oncología	ALK	ALK Reordenamiento gen
Cetuximab	Oncología	EGFR KRAS	EGFR Expresión proteína positiva KRAS codon12 y 13 mutación negativa
Cevimelina	Dental	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Cloroquina	Enfermedad infecciosa	G6PD	Deficiencia G6PD
Clorpropamida	Endocrinología	G6PD	Deficiencia G6PD
Cisplatín	Oncología	TPMT	TPMT Metabolizador intermedio o pobre
Citalopram	Psiquiatría	CYP2C19 CYP2D6	CYP2C19 Metabolizador pobre CYP2D6 Metabolizador pobre
Clobazam	Neurología	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador pobre
Clomipramina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Clopidogrel	Cardiología	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador intermedio o pobre
Clozapina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Codeína	Anestesiología	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador ultra-rápido
Crizotinib	Oncología	ALK	ALK Reordenamiento gen
Dabrafenib	Oncología	BRAF G6PD	BRAF V600E/K Mutación positiva Deficiencia G6PD
Dapsona	Dermatología Enfermedad infecciosa	G6PD G6PD	Deficiencia G6PD Deficiencia G6PD
Dasatinib	Oncología	BCR/ABL1	Cromosoma Filadelfia positivo, T315I mutación positiva
Denileukin Diftitox	Oncología	IL2RA	CD25 Antígeno positivo
Desipramina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Dexlansoprazol	Gastroenterología	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador pobre
Dextrometorfano y Quinidina	Neurología	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Diazepam	Psiquiatría	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador pobre
Divalproex	Neurología	POLG	POLG Mutación positivo
Doxepina	Psiquiatría	CYP2D6 CYP2C19	CYP2D6 Metabolizador pobre CYP2D6 Metabolizador pobre
Drospirenona Etinil Estradiol	Ginecología, Dermatología	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador intermedio
Eliglustat	Errores intrínsecos del metabolismo	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador intermedio, pobre y ultra-rápido.
Eltrombopag	Hematología	F5 SERPINC1	Portador Factor V Leiden Deficiencia Antitrombina III

Tabla 5. Continuación

Fármaco	Área terapéutica	Biomarcador	Subgrupo referencia
Erlotinib	Oncología	EGFR EGFR	EGFR Expresión proteína positiva EGFR exón 19 deleción o exón 21 sustitución (L858R) positivo
Esomeprazol	Gastroenterología	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador pobre
Everolimus	Oncología	ERBB2 ESR1	HER2 Sobreexpresión proteína negativo Receptor de estrógeno positivo
Exemestano	Oncología	ESR1 PGR	Receptor de estrógeno positivo Receptor progesterona positivo
Fluorouracilo (5-FU)	Dermatología Oncología	DPYD DPYD	Deficiencia DPD Deficiencia DPD
Fluoxetina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Flurbiprofeno	Reumatología	CYP2C9	CYP2C9 Metabolizador pobre
Fluvoxamina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Fulvestrant	Oncología	ESR1, PGR	Receptor hormona positivo
Galantamina	Neurología	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Glimepirida	Endocrinología	G6PD	Deficiencia G6PD
Glipizida	Endocrinología	G6PD	Deficiencia G6PD
Gliburida	Endocrinología	G6PD	Deficiencia G6PD
Ibrutinib	Oncología	del (17p)	Cromosoma 17p deleción positiva
Iloperidona	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Imatinib	Oncología	KIT  BCR-ABL1 PDGFRB FIP1L1-PDGFRα	KIT Expresión proteína positiva, c-KIT D816V mutación negativa  Cromosoma Filadelfia positivo PDGFR Reordenamiento gen FIP1L1-PDGFRα Fusión quinasa (o CHIC2 deleción) positivo
Imipramina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Indacaterol	Pulmonaria	UGT1A1	UGT1A1*28 alelo homocigoto
Irinotecan	Oncología	UGT1A1	UGT1A1*28 alelos portadores
Hidralazina Isosorbida	Cardiología	NAT1-2	Acetiladores lentos
Ivacaftor	Pulmonaria	CFTR	CFTR G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, o S549R mutación transportador, F508 del mutación homocigotos
Lansoprazol	Gastroenterología	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador intermedio o pobre
Lapatinib	Oncología	ERBB2 HLA-DQA1, HLA-DRB1	HER2 Sobreexpresión proteína positiva HLA-DQA1*0201 o DRB1*0701 alelo portador
Lenalidomida	Hematología	del (5q)	Cromosoma 5q deleción positiva
Letrozol	Oncología	ESR1, PGR	Receptor hormona positivo
Lomitapida	Endocrinología	LDLR	LDLR mutación homocigoto
Mafenida	Enfermedad infecciosa	G6PD	Deficiencia G6PD
Mercaptopurina	Oncología	TPMT	TPMT Metabolizador intermedio o pobre
Azul de Metileno	Hematología	G6PD	Deficiencia G6PD
Metoclopramida	Gastroenterología	CYB5R1-4	NADH deficiencia citocromo b5 reductasa
Metoprolol	Cardiología	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre.

Tabla 5. Continuación

Fármaco	Área terapéutica	Biomarcador	Subgrupo referencia
Mipomersen	Endocrinología	LDLR	LDLR mutación heterocigotos y homocigotos
Modafinilo	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Ácido Mifofenólico	Trasplante	HPRT1	Deficiencia HGPRT
Ácido Nalidixico	Enfermedad infecciosa	G6PD	Deficiencia G6PD
Nefazodona	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Nilotinib	Oncología	BCR-ABL UGT1A1	Cromosoma Filadelfia positivo UGT1A1 *28 alelo homocigoto
Nitrofurantoína	Enfermedad infecciosa	G6PD	Deficiencia G6PD
Nortriptilina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Obinutuzumab	Oncología	MS4A1	Antígeno CD20 positivo
Omacetaxina	Oncología	BCR-ABL1	Cromosoma Filadelfia positivo
Omeprazol	Gastroenterología	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador pobre
Panitumumab	Oncología	EGFR KRAS	EGFR Expresión proteína positiva KRAS codón 12 y 13 mutación negativa
Pantoprazol	Gastroenterología	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador pobre
Paroxetina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador extenso
Pazopanib	Oncología	UGT1A1	UGT1A1 *28 Alelo homocigoto genotipo (TA)7/(TA)7
PEG-3350, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, ascorbato de sodio y ácido ascórbico	Gastroenterología	G6PD	Deficiencia G6PD
Pegloticasa	Reumatología	G6PD	Deficiencia G6PD
Perfenazina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Pertuzumab	Oncología	ERBB2	HER2 Sobreexpresión de proteína positiva
Fenitonina	Neurología	HLA-B	HLA-B*1502 alelos portadores
Pimozida	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Ponatinib	Oncología	BCR-ABL1	Cromosoma Filadelfia positivo; T315I mutación positiva
Prasugrel	Cardiología	CYP2C19 CYP2C9 CYP3A5 CYP2B6	CYP2C19 Metabolizador pobre CYP2C9 variante de transportadores CYP3A5 variante de transportadores CYP2B6 variante de transportadores
Pravastatina	Endocrinología	LDLR	LDLR mutación homocigoto y heterocigotos
Primaquina	Enfermedad infecciosa	G6PD	Deficiencia G6PD
Propafenona	Cardiología	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizadores pobres
Propranolol	Cardiología	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizadores pobres
Protriptilina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizadores pobres
Quinidina	Cardiología	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizadores pobres
Sulfato de Quinidina	Enfermedad infecciosa	G6PD CYP2D6	Deficiencia G6PD CYP2D6 Metabolizadores pobres
Rabeprazol	Gastroenterología	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizadores pobres
Rasburicasa	Oncología	G6PD CYB5R1-4	Deficiencia G6PD NADH Deficiencia citocromo b5 reductasa

Tabla 5. Continuación

Fármaco	Área terapéutica	Biomarcador	Subgrupo referencia
Rifampicina, Isoniazida, y Pirazinamida	Enfermedad infecciosa	NAT1-2	Acetiladores lentos
Risperidona	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizadores pobres
Rituximab	Oncología	MS4A1	Antígeno CD20 positivo
Simeprevir	Enfermedad infecciosa	IFNL3	IL28B rs12979860 T alelo portador
Nitrito de Sodio	Toxicología	G6PD	Deficiencia G6PD
Fenilacetato de Sodio Benzoato de Sodio	Erros intrínseco del metabolismo	nAGS, CPS1, ASS1, OTC, ASL, ABL2	Ciclo deficiente de Ureasa
Sofosbuvir	Enfermedad infecciosa	IFNL3	IL28B rs12979860 T Alelo portador (non-C/C genotipo) IL28B
Succimer	Hematología	G6PD	Deficiencia G6PD
Sulfametoxazol and Trimetoprim	Enfermedad infecciosa	G6PD	Deficiencia G6PD
Tamoxifeno	Oncología	ESR1, PGR F5 F2	Receptor hormona positiva Transportistas de Factor V Leiden Protrombina 20210 Alelo positivo
Telaprevir	Enfermedad infecciosa	IFNL3	IL28B rs12979860 T Alelo portador (C/T and T/T genotipo)
Terbinafina	Enfermedad infecciosa	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Tetrabenazina	Neurología	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Tioguanina	Oncología	TPMT	TPMT Metabolizador intermedio o pobre
Tioridazina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Ticagrelor	Cardiología	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador pobre
Tolterodina	Genitourinaria	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Tositumomab	Oncología	MS4A1	Antígeno CD20 positivo
Tramadol	Analgésica	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Trametinib	Oncología	BRAF	BRAF V600E/K mutación positiva
Trastuzumab	Oncología	ERBB2	HER2 Sobreexpresión proteína positiva
Tretinoína	Oncología	PML/RARA	PML/RAR $\alpha$ Translocación positiva
Trimipramina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Ácido Valproico	Neurología	POLG NAGS, CPS1, ASS1, OTC, ASL, ABL2	POLG Mutación positiva Ciclo deficiente ureasa
Vemurafenib	Oncología	BRAF	BRAF V600E mutación positiva
Venlafaxina	Psiquiatría	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Voriconazol	Enfermedad infecciosa	CYP2C19	CYP2C19 Metabolizador intermedio o pobre
Vortioxetina	Neurología	CYP2D6	CYP2D6 Metabolizador pobre
Warfarina	Cardiología o hematología	CYP2C9 VKORC1 PROS PROC	CYP2C9 Metabolizador intermedio o pobre VKORC1 A Alelo portador Deficiencia Proteína S Deficiencia Proteína C

**Tabla 6. Páginas web para el uso en farmacogenómica.**

Nombre	Tipo de Información	Link
Drugbank	Proporciona información general de fármacos	<a href="http://www.drugbank.ca/">http://www.drugbank.ca/</a>
PharmGKB	Variantes genéticas, vías metabólicas conocidas, medicamentos afectados por el polimorfismo, asociándolos a reacciones adversas, entre otras	<a href="http://www.pharmgkb.org/">http://www.pharmgkb.org/</a>
CPIC	Genes polimórficos asociados a fármacos, respaldado por guías científicas, aplicados a la clínica	<a href="http://www.pharmgkb.org/page/cpic/">http://www.pharmgkb.org/page/cpic/</a>
FDA's pharmacogenetic website	Fármacos con sus etiquetas asociados a biomarcadores genómicos, dosificaciones para prevenir reacciones adversas, mecanismos de acción de los fármacos	<a href="http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.html">http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.html</a>
Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature database	Clasificación alélica súper familia CYP450, relación fenotipo y genotipo, entre otros	<a href="http://www.cypalleles.ki.se/">http://www.cypalleles.ki.se/</a>
Cytochrome P450 Drug Interaction Table	Interacción entre fármacos/enzimas familia CYP450	<a href="http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/">http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/</a>
1000 genomes browser	Buscador de los resultados del proyecto 1000 genomas, variantes genéticas en las diferentes poblaciones humanas	<a href="http://browser.1000genomes.org/index.html">http://browser.1000genomes.org/index.html</a>
NAT-allele database	Nomenclatura de las variantes en transportadores NAT	<a href="http://nat.mbg.duth.gr/">http://nat.mbg.duth.gr/</a>
UGT-allele database	Nomenclatura alélica de UGTs	<a href="http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/sgc/ugt_alleles">http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/sgc/ugt_alleles</a>
PACdb	Información acerca de la farmacología, expresión genética, obteniendo datos a través de líneas celulares linfoblastoides (LCL)	<a href="http://www.pacdb.org/">http://www.pacdb.org/</a>
SCANdb	Registros de SNPs y estudios GWAS	<a href="http://www.scandb.org/">http://www.scandb.org/</a>
GWAS catalog	Base de datos con estudios GWAS que incluye filtros y resultados resumidos	<a href="http://www.ebi.ac.uk/gwas/home">http://www.ebi.ac.uk/gwas/home</a>
dbSNP	Base de datos del NCBI y variaciones pequeñas	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/</a>
dbVar	Base de datos del NCBI y variaciones estructurales grandes	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar</a>
HGNC	Base de datos que incluye los símbolos y nombres únicos aprobados en genética humana para genes y sus variantes genéticas	<a href="http://www.genenames.org/">http://www.genenames.org/</a>
Clinicaltrials.gov	Base de datos de estudios clínicos. Incluye estudios farmacogenómicos asociados	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
MedGen	Base de datos en genética humana que incluye información de medicamentos y estudios clínicos	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen</a>
GWAS db v2	Base de datos de los resultados más relevantes en los estudios GWAS	<a href="http://jjwanglab.org/gwasdb">http://jjwanglab.org/gwasdb</a>

SNP: Single nucleotide polymorphism; GWAS: genome wide-association studies; HGNC: Human genome nomenclature committee; PACdb: Pharmacogenomics And Cell database; CPIC: Clinical Pharmacogenomic Implementation Consortium. CYP450: citocromo P450. NAT: N-acetiltransferasas. UGT: Uridin difosfato glucuroniltransferasas.

La utilidad de la farmacogenómica ha sido evidenciada en estudios realizados en pacientes con trastornos depresivos, los cuales al ser ajustada la dosis del medicamento en relación a su perfil genómico obtuvieron mejor eficacia y menores reacciones adversas<sup>57,58</sup>. Del mismo modo, se han obtenido resultados beneficiosos al incluir pruebas farmacogenómicas en esquemas de dosificación de oxicodona/CYP2D6<sup>59</sup>, isoniazida/NAT2<sup>60</sup>, clopidogrel/CYP2C19<sup>61</sup>, 5-FU/DPD<sup>62</sup>, voriconazol/CYP2C19<sup>63</sup> y warfarina/CYP2C9-VKORC1<sup>64</sup>.

## Discusión

La investigación farmacogenómica persigue predecir la respuesta del paciente a la farmacoterapia y, posteriormente, adaptar la estrategia posológica. En este aspecto, se estima que los polimorfismos genéticos dan cuenta de 20% de la respuesta a algunos medicamentos y para otros hasta de 95%<sup>1</sup>. De todos los fármacos conocidos que generan reacciones adversas conocidas, sobre el 80% se metaboliza por enzimas polimórficas<sup>22</sup>. Al respecto, a partir de 2004, varios medicamentos incluyen información farmacogenética en sus fichas técnicas con datos suficientes para guiar decisiones en el tratamiento<sup>65</sup>. En 2005, la FDA emitió un documento de orientación para la industria sobre los datos de referencia para la determinación del genotipo en enzimas y en el mismo año aprobó la comercialización del primer *test* farmacogenético de laboratorio basado en genotipos del citocromo P450<sup>66</sup>. Sin embargo, en América Latina la prueba parece no tener resultados óptimos, lo que podría deberse a las diferencias étnicas.

Por lo tanto, el desafío actual para la terapia personalizada es definir perfiles genéticos individuales y poblacionales para predecir la respuesta a los fármacos y la progresión de las enfermedades<sup>21,25,67-69</sup>. La información para hacer frente a este reto sólo puede obtenerse a partir de estudios casos/control y/o estudios prospectivos con base farmacogenómica.

A pesar de la enorme cantidad de información conocida, la aceptación de los estudios farmacogenómicos y su aplicación práctica médica ha sido gradual. Varias cuestiones han impedido su rápida aplicación, tales como: a) falta de laboratorios clínicos disponibles para realizar estas pruebas de forma rápida y costo-efectiva; b) escasez de profesionales de la salud que puedan interpretar

los resultados de las pruebas y la farmacología clínica asociada y c) dudas sobre si las compañías de seguros o sistemas de salud podrán subsidiar estas pruebas. Además, muchas preguntas éticas plantean desafíos a analizar.

Por supuesto que la farmacogenómica tiene varias limitaciones para ser aplicada en la práctica clínica y que deben abordarse. Algunas de estas limitaciones han sido analizadas previamente<sup>25</sup> e incluyen la falta de análisis costo-efectividad, necesidad de identificación de nuevos biomarcadores de toxicidad de medicamentos y su respuesta, limitaciones técnicas y variaciones étnicas. Adicionalmente, sabemos que existe variabilidad por factores no genéticos, dando lugar a la idea de que la farmacogenómica es sólo uno de los varios factores a considerar en el ajuste de la dosis. Por lo tanto, algoritmos que incluyan factores no genómicos y ambientales parecen ser el mejor enfoque.

Otra restricción para el uso de la farmacogenómica es la escasa información sobre *pharmagenes* (genes farmacogenómicos) en las poblaciones de América Latina, lo que impide la extrapolación directa desde estudios clínicos realizados en otros grupos étnicos. Entonces, es evidente que hay una necesidad de desarrollar más estudios y mejor diseñados, en nuestra región. Estos estudios deben incluir la comparación étnica de perfiles farmacogenómicos, el impacto del polimorfismo en el fenotipo, los perfiles metabólicos de pacientes tratados con un determinado fármaco y factores ambientales relevantes que influyen en la respuesta a los fármacos.

Antes de la aplicación de *pharmagenes* en la clínica, los profesionales de la salud (prescriptores, aseguradores y reguladores) querrán saber si hay un impacto sustancial de la farmacogenómica sobre la seguridad y eficacia del fármaco en un individuo. El desarrollo de guías de práctica clínica y protocolos específicos de base farmacogenómica puede ayudar a superar las principales barreras y limitaciones así como también el apoyo gubernamental.

En resumen, hoy en día los tratamientos individualizados son una necesidad apremiante. La fórmula actual de farmacoterapia estándar no considera de forma adicional la gran variabilidad entre los pacientes.

La integración de la farmacogenómica en la práctica clínica requiere, sin embargo, capacitación a profesionales de salud y a la ciudadanía, además de directrices, garantías legales y reglamentarias. La



respuesta a la pregunta de qué paciente debe recibir qué fármaco y la dosis a utilizar en cada caso no será nada fácil, pero creemos que el enfoque ofrecido por la farmacogenómica se debe incorporar en el proceso de toma de decisiones. Un uso más racional de medicamentos, junto con acciones para minimizar los eventos tóxicos a los pacientes y sus consecuencias, reduciría drásticamente los costos médicos, como un beneficio adicional. Por lo tanto, esta disciplina se transforma en un eje relevante de la medicina personalizada<sup>18,20</sup>.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido configurado gracias al apoyo financiero de la Comisión Nacional Científica y Tecnológica (CONICYT) a través del proyecto Fondecyt Regular 1140434 y está patrocinado por la Sociedad Latinoamericana de Farmacogenómica y Medicina Personalizada (SOLFAGEM).

## Referencias

1. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 538-49.
2. Zhou S-F, Di YM, Chan E, Du Y-M, Chow VD-W, Xue CC, et al. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2008; 9 (8): 738-84.
3. Wijnen PAHM, Op den Buijsch RAM, Drent M, Kuipers PMJC, Kuipers PMJC, Neef C, et al. Review article: The prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 2: 211-9.
4. Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products, European Medicines Agency. WC500196800. p15. (2015).
5. Deenen MJ, Cats A, Beijnen JH, Schellens JHM. Part 1: background, methodology, and clinical adoption of pharmacogenetics. *Oncologist* 2011; 16 (6): 811-9.
6. Ma Q, Lu AYH. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev* 2011; 63 (2): 437-59.
7. The Genome project [Internet]. National Human Genome Research Institute. [actualizado: 1 de octubre de 2015; citado 20 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.genome.gov/10001772>.
8. International HapMap Project [Internet]. [citado 20 de Mayo de 2016]. Disponible en: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>.
9. Thorisson GA, Stein LD. The SNP Consortium website: past, present and future. *Nucleic Acids Res* 2003; 31 (1): 124-7.
10. Gwas Catalog [Internet]. EMBL-EBI. [c2015; citado 20 de Mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.ebi.ac.uk/gwas/>.
11. Innocenti F, Cox NJ, Dolan ME. The use of genomic information to optimize cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2011; 38 (2): 186-95.
12. Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12 (5): 358-69.
13. Ensembl [Internet]. EMBL-EBI. [c2016; citado el 20 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/Genome](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Genome).
14. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. PharmGkb [Internet]. [citado el 20 de mayo de 2016]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/page/cpic>
15. Vogel F. Moderne Problema der Humangenetik. *Ergebn. Posada. Med Kinderheilkd* 1959; 12: 52-125.
16. Quinones LA, Lavanderos MA, Cayun JP, Garcia-Martin E, Agundez JA, Caceres DD, et al. Perception of the usefulness of drug/gene pairs and barriers for pharmacogenomics in Latin America. *Curr Drug Metab* 2014; 15 (2): 202-8.
17. Kiyotani K, Uno S, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Mitsuhata N, et al. A genome-wide association study identifies four genetic markers for hematological toxicities in cancer patients receiving gemcitabine therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22 (4): 229-35.
18. Lee MTM, Mahasirimongkol S, Zhang Y, Suwanke-sawong W, Chaikledkaew U, Pavlidis C, et al. Clinical application of pharmacogenomics: the example of HLA-based drug-induced toxicity. *Public Health Genomics* 2014; 17 (5-6): 248-55.
19. Redekop WK, Mladi D. The faces of personalized medicine: a framework for understanding its meaning and scope. *Value Health*; 16 (6 Suppl): S4-9.
20. Hunt LM, Kreiner MJ. Pharmacogenetics in primary care: the promise of personalized medicine and the reality of racial profiling. *Cult Med Psychiatry* 2013; 37 (1): 226-35.
21. Gladding PA. Clinical applications of pharmacogenetics: present and near future. *Cleve Clin J Med* 2013; 80 (8): 477-82.
22. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001; 286 (18): 2270-9.
23. Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B

- Genotype and Abacavir Dosing: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95 (5): 499-500.
24. Crews KR, Hicks JK, Pui C-H, Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92 (4): 467-75.
  25. Agúndez JAG, Abad-Santos F, Aldea A, Alonso-Navarro H, Bernal ML, Borobia AM, et al. Toward a clinical practice guide in pharmacogenomics testing for functional polymorphisms of drug-metabolizing enzymes. Gene/drug pairs and barriers perceived in Spain. *Front Genet* 2012; 3: 273.
  26. Roco Á, Quiñones L, Agúndez JAG, García-Martín E, Squicciarini V, Miranda C, et al. Frequencies of 23 functionally significant variant alleles related with metabolism of antineoplastic drugs in the Chilean population: comparison with Caucasian and Asian populations. 2012; 3: 1-9.
  27. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001; 7 (5): 201-4.
  28. Quiñones L, Lee K, Varela FN, Escala M, García K, Godoy L, et al. [Cancer pharmacogenetics: study of genetically determined variations on cancer susceptibility due to xenobiotic exposure]. *Rev Med Chile* 2006; 134 (4): 499-515.
  29. Cypalleles.ki.se [Internet]. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database [citado el 20 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.cypalleles.ki.se>
  30. Kalman LV, Agúndez J, Appell ML, Black JL, Bell GC, Boukouvala S, et al. Pharmacogenetic allele nomenclature: International workgroup recommendations for test result reporting. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99 (2): 172-85.
  31. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 529-37.
  32. Umamaheswaran G, Kumar DK, Adithan C. Distribution of genetic polymorphisms of genes encoding drug metabolizing enzymes & drug transporters-a review with Indian perspective. *Indian J Med Res* 2014; 139 (1): 27-65.
  33. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký, Olomouc, Czechoslov* 2010; 154 (2): 103-16.
  34. Yiannakopoulou EC. Pharmacogenomics of phase II metabolizing enzymes and drug transporters: clinical implications. *Pharmacogenomics J* 2013; 13 (2): 105-9.
  35. Varela N, Quiñones LA, Stojanova J, Garay J, Cáceres D, Cespedes S, et al. Characterization of the CYP2D6 drug metabolizing phenotypes of the Chilean mestizo population through polymorphism analyses. *Pharmacol Res* 2015; 101: 124-9.
  36. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250 (3): 186-200.
  37. Rodríguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene* 2006; 25 (11): 1679-91.
  38. Huang B, Jiang C, Zhang R. Epigenetics: the language of the cell? *Epigenomics* 2014; 6 (1): 73-88.
  39. Yu A-M, Tian Y, Tu M-J, Ho PY, Jilek JL. MicroRNA Pharmacoeigenetics: Posttranscriptional Regulation Mechanisms behind Variable Drug Disposition and Strategy to Develop More Effective Therapy. *Drug Metab Dispos* 2016; 44 (3): 308-19.
  40. Cheok MH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukaemia: a model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6 (2): 117-29.
  41. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90 (4): 625-9.
  42. da Silva Nogueira J, de Lima Marson FA, Sílvia Bertuzzo C. Thymidylate synthase gene (TYMS) polymorphisms in sporadic and hereditary breast cancer. *BMC Res Notes* 2012; 5: 676.
  43. Rosmarin D, Palles C, Pagnamenta A, Kaur K, Pita G, Martin M, et al. A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at DPYD and a putative role for ENOSF1 rather than TYMS. *Gut* 2015; 64 (1): 111-20.
  44. 1000 Genomes Project [Internet]. [c2015; citado el 20 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://browser.1000genomes.org/index.html>
  45. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim I-W, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar S V, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007; 315 (5811): 525-8.
  46. Vulsteke C, Lambrechts D, Dieudonné A, Hatse S, Brouwers B, van Brussel T, et al. Genetic variability in the multidrug resistance associated protein-1 (ABCC1/MRP1) predicts hematological toxicity in breast cancer patients receiving (neo-)adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC). *Ann Oncol* 2013; 24 (6): 1513-25.
  47. Xu G, Bhatnagar V, Wen G, Hamilton BA, Eraly SA, Nigam SK. Analyses of coding region polymorphisms in apical and basolateral human organic anion transporter (OAT) genes [OAT1 (NKT), OAT2, OAT3, OAT4, URAT (RST)]. *Kidney Int* 2005; 68 (4): 1491-9.
  48. Chen Y, Li S, Brown C, Cheatham S, Castro RA,

- Leabman MK, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 2 on the renal elimination of metformin. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19 (7): 497-504.
49. Bruhn O, Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10 (10): 1337-54.
50. Zhou Z-W, Chen X-W, Sneed KB, Yang Y-X, Zhang X, He Z-X, et al. Clinical association between pharmacogenomics and adverse drug reactions. *Drugs* 2015; 75 (6): 589-631.
51. Food and Drug Administration [Internet]. Table of Pharmacogenomic Biomarker in Drug Labeling. [actualizado el 20 de mayo de 2015, citado el 20 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
52. Ghaddar F, Cascorbi I, Zgeib NK. Clinical implementation of pharmacogenetics: a nonrepresentative explorative survey to participants of WorldPharma 2010. *Pharmacogenomics* 2011; 12 (7): 1051-9.
53. Gillis NK, Innocenti F. Evidence required to demonstrate clinical utility of pharmacogenetic testing: the debate continues. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96 (6): 655-7.
54. Ramos E, Doumatey A, Elkahloun AG, Shriner D, Huang H, Chen G, et al. Pharmacogenomics, ancestry and clinical decision making for global populations. *Pharmacogenomics J* 2014; 14 (3): 217-22.
55. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KAJ, Khalid M, Patel A, Verbrugge RR, et al. Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91 (3): 450-8.
56. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, Muller DJ, Whirl-Carrillo M, Gong L, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab [Internet]* 2014; 15 (2): 209-17 [citado el 19 de abril de 2016].
57. Brennan FX, Gardner KR, Lombard J, Perlis RH, Fava M, Harris HW, et al. A Naturalistic Study of the Effectiveness of Pharmacogenetic Testing to Guide Treatment in Psychiatric Patients With Mood and Anxiety Disorders. *Prim care companion CNS Disord* 2015; 17 (2).
58. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93 (5): 402-8.
59. Linares OA, Daly D, Linares AD, Stefanovski D, Boston RC. Personalized oxycodone dosing: using pharmacogenetic testing and clinical pharmacokinetics to reduce toxicity risk and increase effectiveness. *Pain Med* 2014; 15 (5): 791-806.
60. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (5): 1091-101.
61. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, Kluk MJ, Angiolillo DJ, Kereiakes DJ, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA* 2011; 306 (20): 2221-8.
62. Yang CG, Ciccolini J, Blesius A, Dahan L, Bagarry-Liegey D, Brunet C, et al. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer: impact on treatment efficacy and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67 (1): 49-56.
63. Teusink A, Vinks A, Zhang K, Davies S, Fukuda T, Lane A, et al. Genotype-Directed Dosing Leads to Optimized Voriconazole Levels in Pediatric Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (3): 482-6.
64. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013; 369 (24): 2294-303.
65. Zineh I, Gerhard T, Aquilante CL, Beitelshes AL, Beasley BN, Hartzema AG. Availability of pharmacogenomics-based prescribing information in drug package inserts for currently approved drugs. *Pharmacogenomics J* 2004; 4 (6): 354-8.
66. Rebsamen MC, Desmeules J, Daali Y, Chiappe A, Die-mand A, Rey C, et al. The AmpliChip CYP450 test: cytochrome P450 2D6 genotype assessment and phenotype prediction. *Pharmacogenomics J* 2009; 9 (1): 34-41.
67. Agúndez JAG, Del Barrio J, Padró T, Stephens C, Farré M, Andrade RJ, et al. Trends in qualifying biomarkers in drug safety. Consensus of the 2011 meeting of the spanish society of clinical pharmacology. *Front Pharmacol* 2012; 3: 2.
68. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006; 58 (3): 521-90.
69. Gurwitz D, Lunshof JE. Personalized pharmacotherapy: genotypes, biomarkers, and beyond. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85 (2): 142.