



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA

TÍTULO: FARMACOGENÉTICA EN PSICOFÁRMACOS

<b>ALUMNA:</b>	Álvarez Crespo, Marta
<b>TUTOR:</b>	Carracedo Álvarez, Ángel María
<b>COTUTORA:</b>	Maroñas Amigo, Olalla
<b>DEPARTAMENTO:</b>	Cegen
<b>CURSO ACADÉMICO:</b>	2019 - 2020
<b>CONVOCATORIA:</b>	Julio



---

## ÍNDICE

Índice.....	3
Resumen.....	4
Resumo .....	5
Abstract.....	6
1 Introducción .....	7
1.1 Farmacogenética.....	7
1.2 Farmacocinética y farmacodinámica .....	7
1.3 Conceptos genéticos básicos .....	8
1.3.1 Gen, cromosoma y pseudogen .....	8
1.3.2 Alelo.....	9
1.3.3 Polimorfismos .....	9
1.3.4 Haplotipo.....	10
2 Justificación y objetivos.....	11
3 Materiales y métodos .....	12
3.1 Generales: .....	12
3.2 Encuesta:.....	12
3.2.1 Tipo de estudio:.....	13
3.2.2 Población:.....	13
3.2.3 Recogida de datos: .....	13
3.2.4 Componente ético y médico-legal.....	13
3.2.5 Análisis:.....	13
3.2.6 Limitaciones:.....	13
4 Resultados .....	14
4.1 Principales recomendaciones en psicofármacos.....	14
4.2 CYP2D6.....	16
4.2.1 Variantes alélicas CYP2D6.....	17
4.3 CYP2C19.....	19
4.3.1 Variantes alélicas CYP2C19 .....	20
4.4 Estrategia de análisis .....	20
4.4.1 Importancia de qPCR .....	22
4.5 Traslación clínica.....	23
4.5.1 Barreras de implementación en la traslación clínica.....	23
4.5.2 Resultados encuesta.....	23
5 Discusión.....	41
6 Conclusiones .....	43
7 Bibliografía .....	44

---

## RESUMEN

**Introducción:** Existe gran variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos. La farmacogenética es el estudio de la respuesta farmacológica de un individuo según su código genético. En la respuesta a un fármaco según el genotipo, intervienen factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

**Justificación y objetivos:** Los psicofármacos se asocian a numerosas respuestas adversas a medicamentos que dificultan tanto la adherencia al tratamiento como el manejo clínico. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica de la evidencia científica de farmacogenética en psicofármacos centrada en CYP2D6 y CYP2C19. Además, se intentarán ver las barreras de implementación en la práctica clínica.

**Materiales y métodos:** Se ha empleado principalmente Pubmed, Google académico, PharmVar y PharmGKB. También, se ha diseñado una encuesta para hacer una aproximación a las barreras de implementación.

**Resultados:** Recomendaciones de los principales fármacos psicolépticos y psicoanalépticos según las agencias reguladoras del medicamento y los consorcios privados, variabilidad alélica y enzimática de CYP2D6 y CYP2C19, estrategias de análisis, barreras clínicas de implementación y resultados de la encuesta.

**Discusión:** El tema a estudio es sumamente amplio, por lo que se ha intentado dar una idea general centrada en CYP2D6 y CYP2C19 además de formular las que podrían ser las principales barreras de la traslación clínica. Con respecto a la encuesta, hay que tener presente que tiene muchas limitaciones tanto de validez interna como externa.

**Conclusiones:** El análisis de CYP2D6 y CYP2C19 es un tema complejo. Las principales variantes alélicas de CYP2D6 y CYP2C19 se definen mediante SNPs. Los problemas de implementación clínica encontrados son la baja promoción institucional, la falta de evidencia científica consistente, las cuestiones económicas, éticas y legales, la falta de formación y la rentabilidad.

---

## RESUMO

**Introdución:** Existe unha gran variabilidade interindividual na resposta aos fármacos. A farmacoxenética é o estudo da resposta farmacolóxica dun individuo segundo o seu código xenético. Na resposta a un fármaco según o xenotipo, interveñen factores farmacoxenéticos e farmacodinámicos.

**Xustificación e obxectivos:** Os psicofármacos están asociados a numerosas respostas adversas que dificultan a adhesión ao tratamento e o manexo clínico. O obxectivo deste traballo é facer unha revisión bibliográfica da evidencia científica en farmacoxenética en psicofármacos centrada en CYP2D6 e CYP2C19. Ademais, intentáranse ver as barreiras de implementación na práctica clínica.

**Materiais e métodos:** Empregáronse principalmente Pubmed, Google academic, PharmVar e PharmGKB. Tamén, se deseñou unha enquisa para facer unha aproximación as barreiras de implementación.

**Resultados:** Recomendacións dos principais fármacos psicolépticos e psicoanalépticos segundo as axencias reguladoras de medicamentos e consorcios privados, variabilidade alélica e enzimática de CYP2D6 e CYP2C19, estratexias de análise, barreiras de implementación clínica e resultados da enquisa.

**Discusión:** O tema a estudo é extremadamente amplo, polo que se intentou dar unha idea xeral centrada en CYP2D6 e CYP2C19 ademais de formular cales poden ser as principais barreiras para a implementación clínica. En canto á enquisa, hai que ter en conta que ten moitas limitacións, tanto de validez interna como externa.

**Conclusiones:** A análise de CYP2D6 e CYP2C19 é un problema complexo. As principais variantes alélicas de CYP2D6 e CYP2C19 defínenese mediante SNPs. Os problemas de implementación clínica atopados son a baixa promoción institucional, a falta de evidencia científica consistente, as cuestións económicas, éticas e legais, a falta de formación e a rendibilidade.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** There is a drug response inter-individual variability. Pharmacogenetics is the study of the individual pharmacological response according to genetic code. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors are involved in these response.

**Justification and objectives:** Psychiatric drugs are associated with many adverse drug reactions that interferes in treatment adherence and clinical management. Main objective of this work is to make a bibliographic review of pharmacogenetics scientific evidence in psychiatric drugs focused on CYP2D6 and CYP2C19. In addition, another objective is to remark implementation barriers in clinical practice.

**Materials and methods:** Pubmed, Google academic, PharmVar and PharmGKB have been used. Also, a survey has been designed to approximate implementation barriers.

**Results:** Recommendations of the main psycholeptic and psychoanaleptic drugs according to drug regulatory agencies and private consortia, allelic and enzymatic variability of CYP2D6 and CYP2C19, analysis strategies, clinical implementation barriers and survey results.

**Discussion:** The studied subject is extremely extensive. A general idea focus on CYP2D6 and CYP2C19 has been developed. Besides an attempt of clinical translation main barriers have been formulated. Regarding the survey, it must be consider that exists many limitations, both internal and external validity.

**Conclusions:** The analysis of CYP2D6 and CYPC19 is a complex issue. Main allelic variants of CYP2D6 and CYP2C19 are defined by SNPs. Found clinical implementation problems are low institutional promotion, lack of consistent scientific evidence, economic, ethical and legal questions, lack of knowledge and profitability.

---

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 FARMACOGENÉTICA

Existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos, tanto en lo que se refiere a la efectividad como a la toxicidad, de forma que diferentes pacientes responden de forma diferente a la misma medicación. En este proceso intervienen factores genéticos y no genéticos. La farmacogenética es el estudio de la respuesta farmacológica de un individuo según su genotipo o código genético. El objetivo es optimizar el tratamiento a nivel individual, ir a una terapia personalizada más segura y eficiente que permita al médico seleccionar el fármaco correcto, a la dosis adecuada, para el paciente indicado (1). En otras palabras, los estudios farmacogenéticos investigan la asociación entre variantes genéticas, la eficacia y la toxicidad del fármaco (2).

## 1.2 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

La respuesta a fármacos es un rasgo complejo, ya que, es el resultado de muchos genes interaccionando entre sí y con el ambiente. Hay que tener en cuenta tanto el fármaco como el genotipo del paciente, pero también la enfermedad que padece, su situación clínica y sus comorbilidades. Además de factores no genéticos, como podría ser la adherencia al tratamiento, peso, sexo, edad; intervienen principalmente factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

La farmacocinética abarca los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

La liberación comprende la entrada del fármaco en el organismo, así como la liberación del principio activo. El medicamento se separa de sus excipientes y adquiere una ionización, mayor o menor dependiendo del medio, que posteriormente favorecerá o no la absorción.

La absorción está relacionada con las membranas biológicas y la vía de administración. La membrana citoplasmática es esencialmente una bicapa fosfolipídica, con glucolípidos y proteínas. Por tanto, el paso a través de ella está favorecido si la molécula es liposoluble y no está ionizada, ya que si lo estuviera sería polar; no podría atravesar directamente la membrana, necesitaría poros, transportadores, bombas o endocitosis.

La distribución consiste en cómo viaja el fármaco y se dispone en las diferentes partes del organismo. Aquí, tiene gran relevancia la unión del fármaco a proteínas, ya que el fármaco que tiene acción es la porción libre del mismo.

El metabolismo consiste en hacer las moléculas más polares para poder excretarlas posteriormente. Tiene varias fases. La fase I puede activar (profármacos) o inactivar la molécula mediante oxidación, reducción o hidrólisis. La enzima que interviene mayoritariamente en este proceso es el citocromo P450 (CYP450). La fase II consiste en la conjugación de la molécula. La enzima principal en este caso es la UGT. Estos procesos facilitan la eliminación renal o biliar de los metabolitos (Fase III), pero no todos los fármacos sufren una reacción de fase I seguida de una de fase II; puede sufrir una, otra o ambas.

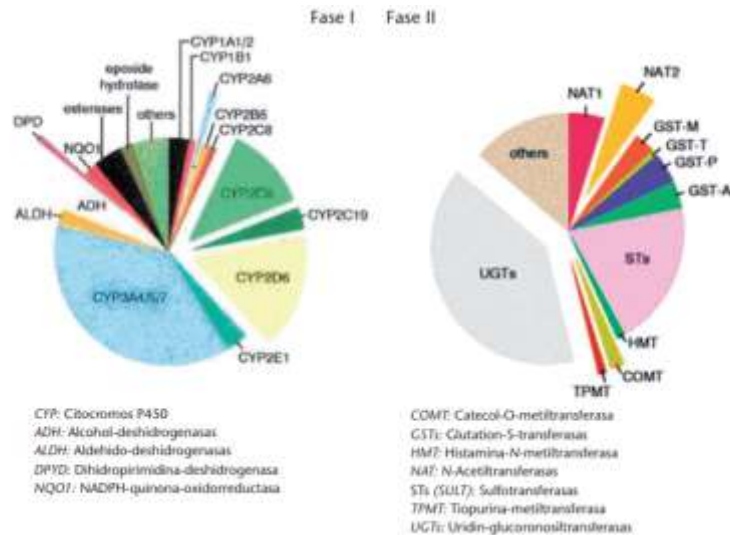


Figura 1 Genes implicados en el metabolismo de los fármacos (3)

La farmacodinamia es el mecanismo de acción de los fármacos, la interacción de este con su receptor. Un ejemplo de biomarcador farmacodinámico sería la VKOR, una enzima que reduce la vitamina K.

La farmacogenética consistiría en ver las variaciones de los genes que codifican estas enzimas o proteínas transportadoras, para poder predecir la respuesta al medicamento. La mayoría de las variantes que podemos utilizar como biomarcadores para predecir toxicidad y estimar la eficacia de fármacos son variantes de farmacocinética, porque las de farmacodinamia todavía no acumulan suficientes evidencias por las agencias reguladoras.

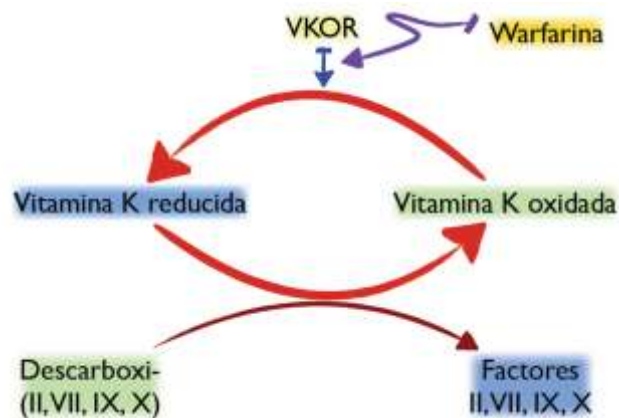


Figura 2 Ciclo de la vitamina K. La vitamina K es reducida por la enzima epóxido reductasa (VKOR). La vitamina K reducida es un cofactor que activa los factores de coagulación II, VII, IX y X; en este proceso la vitamina K es oxidada. La warfarina inhibe la VKOR impidiendo que esta active los factores de la coagulación (4)

### 1.3 CONCEPTOS GENÉTICOS BÁSICOS

#### 1.3.1 Gen, cromosoma y pseudogen

El ADN o material genético está compuesto por regiones codificantes, que constituyen el 5%, y no codificantes, que conforman el 95% restante. Los genes están formados por exones (regiones que codifican proteínas) e intrones (regiones que no codifican proteínas) (5). El gen constituye la unidad física básica de la herencia. Los genes son transmitidos de padres a hijos y contienen la información necesaria para precisar los rasgos. Los genes se disponen, uno detrás de otro, en estructuras llamadas cromosomas. Un cromosoma contiene una única molécula larga de ADN, de



la cual solo una parte corresponde a un gen individual. Los seres humanos tienen aproximadamente 20.000 genes que se organizan en cromosomas (6).

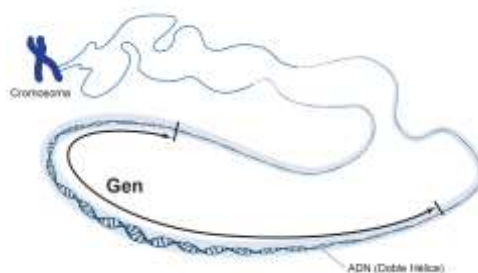


Figura 3. Ilustración de ADN, gen y cromosoma. (6)

También existen pseudogenes. Son secuencias de ADN que se asemejan a genes, pero no son funcionales. Se han inactivado en el curso de la evolución debido a mutaciones en su secuencia. Comparten la historia evolutiva de un gen funcional y pueden proporcionar una idea de su ascendencia común (7).

### 1.3.2 Alelo

Cada una de las dos o más versiones de un gen se denomina alelo. Una persona hereda dos alelos para cada gen, uno del padre y el otro de la madre. Los alelos se encuentran en la misma posición o locus dentro de los cromosomas homólogos. Si los dos alelos son iguales, el individuo es homocigoto para el gen. En cambio, si los alelos son diferentes, es heterocigoto. Aunque el término alelo fue usado originalmente para describir variaciones entre los genes, también se refiere a variaciones en secuencias de ADN no codificante (8).

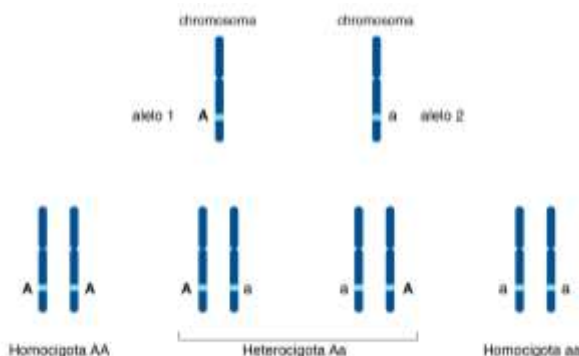


Figura 4. Alelos (8)

### 1.3.3 Polimorfismos

Un polimorfismo es una de dos o más variantes de una secuencia de ADN (9). Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) son polimorfismos que producen una variación en un solo par de bases (10).



Figura 5. SNPs (10)

Otro tipo de polimorfismos son los INDELs y CNVs. Un INDEL es la inserción o eliminación de un segmento de ADN que varía de un nucleótido a cientos de nucleótidos. Un CNV es una variación en el número de copias, donde grandes segmentos de cromosomas pueden ser invertidos, duplicados, eliminados o incluso movidos a diferentes regiones del genoma (5).

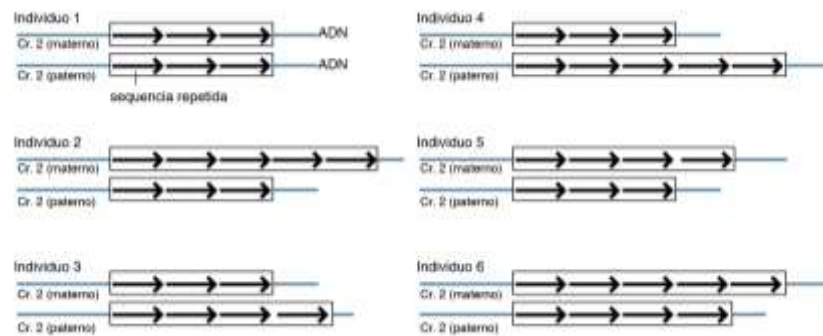


Figura 6. CNVs (11)

### 1.3.4 Haplotipo

Un haplotipo es un conjunto de variaciones de ADN, a lo largo de un cromosoma, que tienden a ser heredadas juntas al estar muy próximas. Esta heredabilidad se debe a que no suele haber cruzamientos o recombinaciones entre estos marcadores o polimorfismos al estar tan cerca. Por lo tanto, un haplotipo puede referirse a una combinación de alelos en un solo gen o a un conjunto de alelos en múltiples genes. Podrían ser, también, polimorfismos de nucleótido único que no están en un gen, sino en la región intergénica. Básicamente, son variaciones de ADN que están tan juntas que no tienen tendencia a recombinarse, por lo que tienden a ser transmitidas juntas a través de generaciones (12).

---

## **2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Los psicofármacos se asocian a reacciones adversas perjudiciales, que repercuten negativamente en el manejo clínico y en la adherencia del paciente al tratamiento (13). Las pruebas farmacogenéticas pueden ayudar a predecir la respuesta terapéutica detectando la presencia de variaciones en uno o más genes. La farmacogenética también puede tener una implicación significativa para pacientes y médicos, al minimizar la incidencia de eventos adversos y reducir el número de consultas médicas (14).

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de la evidencia científica disponible en farmacogenética en psicofármacos. Para ello, se revisarán las recomendaciones de las diferentes agencias reguladoras y consorcios privados en los principales fármacos psicodélicos y psicoanalépticos empleados en psiquiatría. Además, se hará una revisión bibliográfica de los dos genes más importantes en psicofármacos, CYP2D6 y CYP2C19, centrada en las estrategias de análisis de las variantes de nuestra población. También, se revisarán las principales barreras de implementación de cara a la traslación clínica. Una de las formas de hacerlo, será mediante la realización de una encuesta, a modo de sondeo, encaminada a ver la opinión y formación que tienen los psiquiatras respecto a este tema.

## 3 MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1 GENERALES:

En este trabajo se ha empleado principalmente:

- PharmGKB: un recurso que recoge evidencia científica sobre el impacto de la variación genética en la respuesta a los medicamentos (15). Se pueden encontrar las posibles vías de actuación de los fármacos, las anotaciones clínicas de los consorcios privados, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group (DPWG) y Canadian Pharmacogenomic Network for Drug Safety (CPNDS), con recomendaciones de dosis o de contraindicaciones del fármaco, y las etiquetas de las diferentes agencias reguladoras, US Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Swiss Agency of Therapeutic Products (Swissmedic), the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan (PMDA), and Health Canada (Santé Canada) (HCSC), según el nivel de evidencia que consideren. Estas etiquetas pueden indicar la obligatoriedad o el nivel de recomendación de hacer un análisis farmacogenético.
- PharmVar: cataloga la variación farmacogénica y proporciona una nomenclatura estandarizada que es utilizada por la Base de Conocimientos de Farmacogenómica (PharmGKB) y el Consorcio de Implementación Farmacogenética Clínica (CPIC). Las definiciones de alelos PharmVar también se usan ampliamente para el diseño de pruebas y la presentación de informes (16).

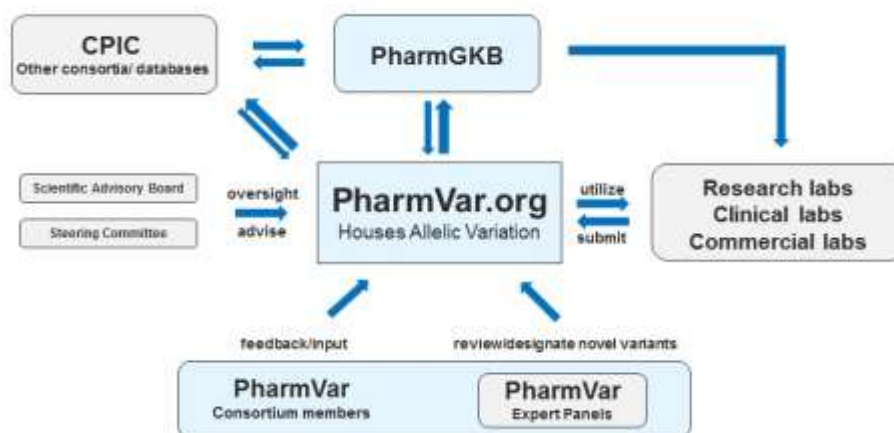


Figura 7. Relación entre PharmVar y PharmGKB (17)

- Pubmed: motor de búsqueda desarrollado y mantenido por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), en la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. (NLM), ubicada en los Institutos Nacionales de Salud (NIH).
- Google académico: motor de búsqueda de Google enfocado y especializado en la búsqueda de contenido y bibliografía científico-académica.

### 3.2 ENCUESTA:

Se ha elaborado una encuesta, a modo de sondeo, para hacer una primera aproximación a las principales barreras de implementación de la farmacogenética en la traslación clínica a nivel gallego.

**3.2.1 Tipo de estudio:**

Observacional, descriptivo y transversal. Encuesta totalmente anónima compuesta de preguntas de respuesta única, múltiple y abierta.

**3.2.2 Población:**

Psiquiatras y residentes de psiquiatría

Muestreo no probabilístico en bola de nieve.

Variable poblacional: años ejerciendo la medicina dentro de un intervalo (variable cuantitativa continua).

**3.2.3 Recogida de datos:**

Mediante e-mails con el link de la encuesta a distintos psiquiatras gallegos pidiendo la participación y difusión.

**3.2.4 Componente ético y médico-legal**

En el preámbulo de la encuesta está identificado el investigador, así como los objetivos del estudio. Se informa que la participación es completamente voluntaria y que los datos serán utilizados sólo para los fines de investigación establecidos de acuerdo con la legislación vigente (el Reglamento de la Unión Europea 2016/679, de 27 de abril, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales). Además, se especifica que el cuestionario es completamente anónimo.

No ha habido ningún tipo de financiación y no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

**3.2.5 Análisis:**

Meramente cualitativo.

**3.2.6 Limitaciones:**

Falta de validez externa, ya que la muestra no está aleatorizada y el método de elección poblacional es en bola de nieve. Además, la “n” es insuficiente.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 PRINCIPALES RECOMENDACIONES EN PSICOFÁRMACOS

Se ha elaborado una tabla (Tabla 1) (tomando como referencia la guía farmacoterapéutica del Sergas), empleando PharmGKB, dónde se recogen los principales fármacos psicofarmacológicos y psicoanalépticos empleados en psiquiatría con las recomendaciones de los consorcios privados y las agencias reguladoras. De esta forma, podemos ver de forma rápida los genes que tienen evidencia científica, si hay obligatoriedad o no de la prueba farmacogenética en cada medicamento y si existe, o no, recomendación de dosis.

FÁRMACO	GEN	RECOMENDACIÓN DE LA PRUEBA	AGENCIAS Y CONSORCIOS PRIVADOS
<b>PSICOLÉPTICOS</b>			
<b>Antipsicóticos</b>			
HALOPERIDOL	CYP2D6	Accionable	Swissmedic
	CYP2D6	Recomendación de dosis	DPWG
ZUCLOPENTIXOL	CYP2D6	Informativa	Swissmedic
	CYP2D6	Recomendación de dosis	DPWG
OLANZAPINA	CYP2D6	Accionable	FDA
	CYP1A2, CYP2D6	Informativa	EMA
	CYP2D6	No recomendación de dosis	DPWG
QUETIAPINA	CYP2D6	No recomendación de dosis	DPWG
ARIPRIPAZOL	CYP2D6	Accionable	FDA, EMA, HCSC y Swissmedic
	CYP2D6	Recomendación de dosis	DPWG
PALIPERIDONA	CYP2D6	Informativa	FDA y Swissmedic
RISPERIDONA	CYP2D6	Informativa	FDA, HCSC y Swissmedic
	CYP2D6	No recomendación de dosis	DPWG
CLOZAPINA	CYP2D6	No recomendación de dosis	DPWG
	CYP2D6	Accionable	FDA
PIMOZIDA	CYP2D6	Requerida	FDA
	CYP2D6	Recomendación de dosis	DPWG
<b>Ansiolíticos</b>			
DIAZEPAM	CYP2C19	Accionable	FDA
<b>PSICOANALÉPTICOS</b>			
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>			
AMITRIPTILINA	CYP2D6	Accionable	FDA
	CYP2D6 y CYP2C19	Recomendación de la dosis	CPIC
	CYP2C19	No recomendación de dosis	DPWG
	CYP2D6	Recomendación dosis	DPWG
IMIPRAMINA	CYP2D6	Accionable	FDA
	CYP2D6 y CYP2C19	Recomendación de dosis	CPIC y DPWG
DESIPRAMINA	CYP2D6	Accionable	FDA
	CYP2D6	Recomendación de dosis	CPIC

NORTRIPTILINA	CYP2D6	Accionable	FDA y HCSC
	CYP2D6	Recomendación de dosis	CPIC y DPWG
CLORMIPRAMINA	CYP2D6	Accionable	FDA y Swissmedic
	CYP2D6 y CYP2C19	Recomendación de dosis	CPIC y DPWG
DOXEPINA	CYP2D6 y CYP2C19	Accionable	FDA
	CYP2D6 y CYP2C19	Recomendación de dosis	CPIC
	CYP2D6	Recomendación de dosis	DPWG
	CYP2C19	No recomendación de dosis	DPWG
<b>Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</b>			
PAROXETINA	CYP2D6	Informativa	FDA
	CYP2D6	Recomendación de dosis	CPIC y DPWG
FLUOXETINA	CYP2D6	Informativa	FDA y Swissmedic
	CYP2D6	Accionable (para fluoxetina/olanzapina)	FDA
	CYP2D6	No recomendación de dosis	DPWG
SERTRALINA	CYP2C19	Recomendación dosis	CPIC y DPWG
	CYP2D6	No recomendación de dosis	DPWG
CITALOPRAM	CYP2D6 y CYP2C19	Accionable	FDA y Swissmedic
	CYP2C19	Accionable	HCSC
	CYP2C19	Recomendación de dosis	CPIC y DPWG
	CYP2D6	No recomendación de dosis	DPWG
FLUVOXAMINA	CYP2D6	Accionable	FDA y Swissmedic
	CYP2D6	Recomendación de dosis	CPIC
	CYP2D6 y CYP2C19	No recomendación de dosis	DPWG
<b>Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina</b>			
DULOXETINA	CYP2D6	Accionable	FDA, EMA y Swissmedic
	CYP2D6	No recomendación de dosis	DPWG
VENLAFAXINA	CYP2D6	Accionable	FDA y Swissmedic
	CYP2D6	Recomendación de dosis	DPWG
DESVENLAFAXINA	CYP2D6	Informativa	FDA
<b>Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa</b>			
MOCLOBEMIDA	CYP2C19	Accionable	Swissmedic
	CYP2C19	No recomendación de dosis	DPWG
<b>Antidepresivos atípicos</b>			
MIRTAZAPINA	CYP2D6 y CYP2C19	No recomendación de dosis	DPWG
NEFAZODONA	CYP2D6	Informativa	FDA
MIRTAZAPINA	CYP2D6 y CYP2C19	No recomendación de dosis	DPWG

Tabla 1. Recomendaciones de los principales fármacos psicolépticos y psicoanalépticos.

Los niveles de recomendación son:

- Prueba requerida: antes de usar este medicamento se debe realizar la prueba para el biomarcador indicado.
- Prueba recomendada: se aconseja realizar la prueba antes de usar este medicamento para el biomarcador indicado.

- Farmacogenética accionable: la etiqueta puede contener información sobre cambios en la eficacia, la dosis, el metabolismo o la toxicidad asociados a fenotipos metabolizadores o variantes de genes, proteínas o cromosomas. Sin embargo, la etiqueta no requiere ni recomienda pruebas.
- Farmacogenética informativa:
  - La etiqueta contiene información que indica que las variantes de genes, proteínas o cromosomas o los fenotipos metabolizadores no afectan a la eficacia, la dosis, el metabolismo o la toxicidad de un medicamento. O bien, la etiqueta indica que sí que afectan, pero este efecto no es "clínicamente" significativo.
  - La etiqueta aparece o ha aparecido en la lista de biomarcadores de la FDA, pero actualmente no cumple con los requisitos para ser asignada como "Prueba requerida", "Prueba recomendada" o "Farmacogenética accionable".

Los siguientes fármacos clorpromacina, levomeprozamina, ziprasidona, sulpirida, amisulpride, litio, triazolam, midazolam, lorazepam, alprazolam, oxazepam, flurazepam, clonazepam, bromazepam, clorazepato de potasio, hidroxicina, zolpidem, reboxetina, tranilcipromina, fenelcina, trazodona, mianserina y bupropión no presentan recomendaciones concretas de análisis de determinados biomarcadores o de ajustes de dosis en el momento actual por PharmGKB. Las razones son diversas, en algunos casos se desconocen todavía las rutas de acción del fármaco (p.ej. litio), o, en caso de conocerse, todavía las evidencias asociadas a genes que puedan ser utilizados como biomarcadores predictores de la actividad del fármaco son escasas (p. ej. enzimas de fase II acumulan menos evidencias que las de fase I).

En el caso de bupropión hay que tener en cuenta, tal como aparece en su ficha técnica (18), que aunque no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, tanto este fármaco como su principal metabolito, hidroxibupropión, inhiben la ruta CYP2D6. La administración concomitante de hidrocloreuro de bupropión y desipramina en individuos sanos, de quienes se sabía que eran metabolizadores rápidos de la isoenzima CYP2D6, dio lugar a un gran aumento de desipramina. Por ello, el tratamiento concomitante con medicamentos con índices terapéuticos estrechos metabolizados principalmente por la CYP2D6 se debe iniciar en el extremo inferior del intervalo de dosis del medicamento concomitante. Los medicamentos que requieren de una activación metabólica por el CYP2D6 (p.ej., tamoxifeno), pueden tener una eficacia reducida cuando se administran concomitantemente con inhibidores del CYP2D6 como bupropión.

No aparecen en PharmGKB tiaprida, lormetazepam y clometiazol.

## 4.2 CYP2D6

En la década de 1970, dos grupos de investigación, Mahgoub et al (19) y Eichelbaum et al (20), citados por Gaedigk (21), descubrieron de forma independiente que la respuesta interindividual observada a la debrisoquina, una droga antihipertensiva, y esparteina, un antiarrítmico y alcaloide oxitócico, era debida a un rasgo monogénico heredado. Por lo tanto, este rasgo se denominó polimorfismo de esparteína / debrisoquina. Posteriormente, se supo que la enzima responsable de este rasgo era una proteína miembro de la subfamilia humana CYP2D llamada CYP2D6 (21). El gen CYP2D6 está ubicado en el brazo largo del cromosoma 22, en la región 22q13.1. (22). Codifica a un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450. Estas enzimas son monooxigenasas que catalizan muchas reacciones del metabolismo de los fármacos, así como de la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos (23).

La enzima CYP2D6 representa, aproximadamente, entre el 1% y el 4% de CYP450, pero metaboliza el 25% de los fármacos recetados habitualmente, como, por ejemplo, antiarrítmicos, anticancerígenos, antidepresivos, antieméticos, antihistamínicos, antipsicóticos, antivirales, betabloqueantes y opioides, lo que la convierte en una de las enzimas más estudiadas en el campo de la farmacogenética (24). Además de existir una variabilidad enzimática interindividual (25),



también existe una gran variabilidad poblacional, es decir, entre grupos étnicos y, por tanto, entre las diferentes regiones geográficas (26). Existen metabolizadores ultrarrápidos, normales o extensos, intermedios y lentos (24). Lógicamente, cuánto más rápido se metabolice el fármaco habrá más riesgo de fallo terapéutico, a excepción de los fármacos que necesitan bioactivación, donde sucederá lo contrario.

El locus de CYP2D6 o lugar que ocupa este gen en el cromosoma contiene además de este gen dos pseudogenes: CYP2D7 y CYP2D8. Este gen y estos dos pseudogenes están compuestos por nueve exones y tienen una secuencia similar. CYP2D8 tiene numerosas variaciones que impiden la formación de una proteína funcional. CYP2D7 tampoco es funcional, pero comparte una homología muy significativa con CYP2D6 y es idéntico o casi idéntico en grandes regiones. Sin embargo, hay algunas diferencias: una T-inserción en el exón 1 de CYP2D7 que causa un cambio en el marco de lectura y la terminación prematura de la traducción, nueve nucleótidos diferentes en el intrón 1, una diferencia de tamaño de 13 pares de bases en el intrón 6 y un grupo de nucleótidos diferentes en el exón 9 que conducen a una diferencia de siete aminoácidos. CYP2D6 y CYP2D7 comparten una región común en el extremo 3' (extremo de una hebra de ADN o ARN coincide con el grupo hidroxilo del tercer carbono de la respectiva ribosa o desoxirribosa terminal) de 0,6 kb de longitud (zona azul en la Figura 7) y tienen cerca una secuencia de repetición similar, REP 6 y REP 7. Estas secuencias de repetición se diferencian por la presencia de un “espaciador” de 1,6 kb de longitud en la región 3' de CYP2D7, entre la secuencia común y REP7 (21,27).



Figura 7. Locus de CYP2D6 (27).

#### 4.2.1 Variantes alélicas CYP2D6

Ahora mismo, para CYP2D6 existen 139 variantes alélicas descritas en PharmVar. La identificación de variantes alélicas es un tema complejo, ya que se pueden confundir haplotipos entre sí, por lo que para definir con seguridad una variante esta tiene que estar avalada por suficiente evidencia científica. De estos 139 alelos no todos están apoyados por la misma evidencia. PharmVar cataloga la evidencia científica en definitiva, moderada o limitada. Esto ocurre, porque puede haber haplotipos descritos por autores en los cuales no haya sido posible reproducir su determinación. Un factor que influye en este proceso, es la frecuencia poblacional, ya que no existe la misma probabilidad de aparición de una variante en una población que en otra. Otro tema importante es, que además de variantes alélicas, existen subvariantes alélicas; ya que dentro de haplotipos definidos como el mismo alelo, con una secuencia muy similar, la misma función y frecuencia poblacional, puede haber algunos polimorfismos diferentes, principalmente SNPs. Es difícil determinar un nuevo alelo de una subvariante alélica.

La mayoría de variantes alélicas se caracterizan por SNPs e INDELS. Se pueden hacer divisiones alélicas según dónde estén ubicadas estas variaciones, por ejemplo en un artículo de Gaedigk (21) la presencia de una citosina en vez de una timina en la posición 2850 (2850C>T) divide a los alelos en dos grupos: los que son como CYP2D6 \* 1 que no tienen este SNP (Figura 8) y los que son como CYP2D6 \* 2 que sí lo tienen (Figura 9). Dentro de estos paneles, los alelos se agrupan para resaltar los polimorfismos únicos y compartidos. Así, mediante el análisis de SNPs e INDELS que definan una única variante alélica se puede determinar, en teoría, inequívocamente un alelo. Sin embargo, algunos alelos solo pueden ser determinados por la ausencia de estas variaciones, ya que comparten todos sus SNPs e INDELS con otro alelo. El problema radica en que pueden existir alelos que no han sido descubiertos todavía y al genotipar se podrían catalogar erróneamente dentro de haplotipos conocidos.



También, puede haber variantes por conversión, es decir, una sección de material genético se copia de un cromosoma a otro, pero deja el cromosoma donante sin cambios. Estos alelos de CYP2D6 contienen pequeños segmentos derivados de CYP2D7, comúnmente conocidos como conversiones del intrón 1 y del exón 9. Contienen uno o varios SNPs que corresponden a la secuencia CYP2D7 en dicha posición. Los alelos no duplicados con conversiones derivadas de CYP2D7 tienen un final REP6 en 3'. Un ejemplo de estas variaciones es CYP2D6\*36, un alelo con función nula, que contiene una conversión en el exón 9. Este alelo contiene una secuencia muy similar a CYP2D6\*10, pero con la conversión anteriormente citada. Esta entidad puede ocurrir como una sola unidad génica (con un REP6 3' final), o como un híbrido (con un espaciador y REP7 3' final) (21,28–30).

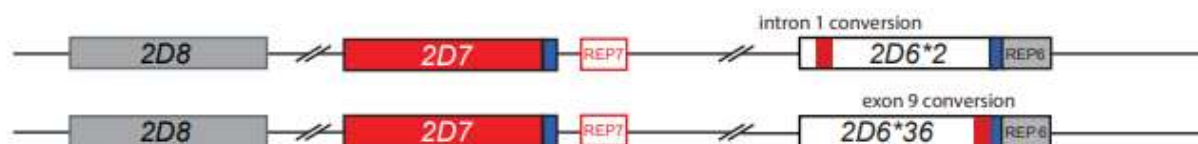


Figura 9. Variaciones alélicas de CYP2D6 por conversión (27).

Además hay variantes alélicas por CNVs, tanto por la delección del gen como por duplicaciones o multiplicaciones. La variante alélica que se caracteriza por una eliminación de CYP2D6 se denomina CYP2D6\*5. Este alelo es no funcional. La región REP para este alelo se conoce como REPdel. A CYP2D7 no le afecta esta delección. En lo referente a los genes duplicados o multiplicados, estas copias tienen una región 3' de tipo CYP2D6 sin el espaciador, pero el elemento REP no es idéntico a REP6 y, por lo tanto, se conoce como REPdup. Los genes más comúnmente observados con estos eventos son CYP2D6 \* 1xN, \* 2xN y \* 4xN. No obstante, también se ha observado para otras variantes: funcionales (CYP2D6 \* 35xN, \* 43xN), no funcionales (CYP2D6 \* 3xN, \* 6xN, \* 36xN) y de actividad reducida (CYP2D6 \* 9xN, \* 10xN, \* 17xN, \* 29xN, \* 41xN) (21,27,31).

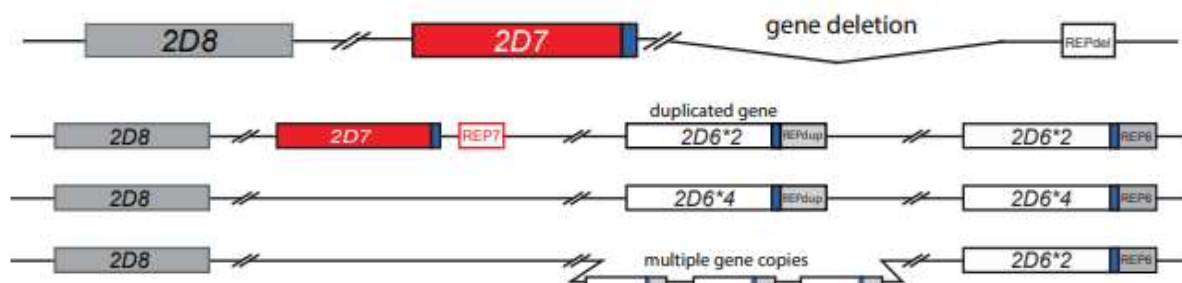


Figura 10. Variantes alélicas de CYP2D6 por CNVs (delecciones, duplicaciones y multiplicaciones) (27).

Existen otras estructuras como los genes híbridos 2D7/2D6, debido a la alta homología que existe entre CYP2D6 y CYP2D7, que en la mayoría de los casos no son funcionales. También, están las reordenaciones en tandem de CYP2D6, variantes alélicas con dos o más unidades génicas que no son duplicaciones ni multiplicaciones (21,27,32).

### 4.3 CYP2C19

CYP2C19, al igual que CYP2D6, codifica a un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450. Esta enzima se localiza en el retículo endoplásmico y contribuye al metabolismo de muchos xenobióticos, como antidepresivos, IBPs (33), benzodiazepinas (diazepam (34)), antiepilépticos (mefetoína (35)) y anticoagulantes (clopidogrel (36)). El gen está ubicado dentro de un grupo de genes en el cromosoma 10q24 (37).

El locus del gen CYP2C contiene cuatro genes, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 y CYP2C19 que abarcan un total de 486 kb (38). Los cuatro genes están compuestos por nueve exones y comparten altos grados de similitudes de secuencia. Están directamente involucrados en el metabolismo de ~ 15% de todos los medicamentos actualmente en la tabla de etiquetado farmacológico de medicamentos de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) (39).



Figura 13. Locus CYP2C (38).

Al igual que para CYP2D6, CYP2C19 también presenta variabilidad interindividual e interpoblacional. Existen varios fenotipos: metabolizadores pobres, metabolizadores intermedios, metabolizadores normales (antes conocidos como extensos), metabolizadores rápidos y metabolizadores ultrarrápidos (40).

#### 4.3.1 Variantes alélicas CYP2C19

En este momento, para CYP2C19, existen 37 variantes alélicas descritas en PharmVar. La mayoría son producidas por una o más variaciones de un único nucleótido, como veíamos en CYP2D6. Estos alelos pueden ver su función aumentada, normal, disminuida o nula.

Recientemente ha salido un artículo que analiza la existencia de CNVs, más concretamente deleciones, asociados al gen CYP2C19, CYP2C19\*36 y CYP2C19\*37 (39).

#### 4.4 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

En PharmGKB existen tablas con genotipos y fenotipos para CYP2D6 (41) y CYP2C19 (42). Existen varias tablas:

- “CYP2D6 Allele Definition Table” y “CYP2C19 Allele Definition Table” tienen una lista de variantes y haplotipos para CYP2D6 y CYP2C19. En la tabla de CYP2D6 se pueden ver los principales SNPs, INDELS, CNVs y conversiones. En la de CYP2C19 SNPs y deleciones. Esta información también se puede obtener en PharmVar. Tanto en PharmGKB como en PharmVar la numeración de los nucleótidos en los diferentes polimorfismos difiere en un nucleótido del artículo de Gaedigk (21), ya que como se explica en él la numeración actual de nucleótidos comienza en el codón de inicio de la traducción ATG, pero debe tenerse en cuenta que la literatura puede referirse al sitio de inicio de la transcripción como +1.
- “CYP2D6 Allele Functionality Table” y “CYP2C19 Allele Functionality Table”: añade la funcionalidad de los genotipos para CYP2D6 y CYP2C19. En estas tablas aparece el alelo o haplotipo; si la función es normal, aumentada, disminuida, incierta o si no hay función y, por último, el PMID o número de referencia de Pubmed asignado al artículo en el que sale la variante.
- “CYP2D6 Frequency Table” y “CYP2C19 Frequency Table”, se trata de las frecuencias alélicas por población para las variantes de CYP2D6 y CYP2C19. Las diferentes poblaciones en las que se analiza la frecuencia son: la subsahariana, la afroamericana/afrocaribeña, la americana, la latina, la europea, la asiática central/del sur, la de Oriente Próximo y la de Oceanía.
- “CYP2D6 Diplotype-Phenotype Table” y “CYP2C19 Diplotype-Phenotype Table”, hacen una correlación entre genotipos y fenotipos de CYP2D6 y CYP2C19. Así, analizan la combinación de dos haplotipos (diplotipos) o alelos

y determina su función. Solamente ocurre para las combinaciones diplotípicas conocidas. En el caso de CYP2D6 también aparece el “activity score” (AS).

El fenotipo o actividad enzimática para CYP2D6, como para otras enzimas, se determina mediante un fármaco metabolizado principalmente por la enzima y se mide la relación entre el fármaco y sus metabolitos (21). También se podría inferir mediante el número de genes activos, aunque muchas veces la función completa y reducida de los alelos son tratadas por igual, por lo que se estableció un valor de actividad enzimática (AS) para CYP2D6, del que poder inferir su fenotipo (43). Actualmente se ha establecido un consorcio para llegar a un consenso en la relación de AS y fenotipo (44).

Fenotipo de CYP2D6 inferido	Definición del CPIC previa (AS)	Definición del DPWG previa (AS)	Definición de consenso (AS)
Metabolizador ultrarrápido (UM)	>2	>2	> 2,25
Metabolizador normal (NM)	1-2	1,5-2,5	$1,25 \leq x \leq 2,25$
Metabolizador intermedio (IM)	0,5	0,5-1	$0 < x < 1,25$
Metabolizador pobre (PM)	0	0	0

Tabla 2. Fenotipos según “activity score” (44).

Usando algunos de los documentos citados anteriormente, “Allele Definition Table”, “Allele Functionality Table” y “Frequency Table”, además de consultando PharmVar, donde están recogidas todas las variantes y subvariantes alélicas con sus respectivos polimorfismos, se han desarrollado unas tablas centradas en el análisis de SNVs (variaciones de nucleótido único) en población europea de CYP2D6 y CYP2C19, respectivamente (Tabla 3 y Tabla 4). Se han escogido los haplotipos que tienen una frecuencia poblacional en europeos mayor que cero. Los SNVs son con respecto al alelo\*1 o alelo de referencia, así que en este haplotipo solo se han especificado ciertos polimorfismos comunes por subvariantes alélicas.

Tanto en la “Tabla 3” como en la “Tabla 4” los polimorfismos no comunes están escritos en color negro y los comunes comparten el mismo código de color.

Alelo o haplotipo	Frecuencia poblacional en europeos	SNVs	Función
*1	0,1896	Subalelo con 1662G>C	Función normal
*2	0,2765	2851C>T, 4181G>C Subalelos con 1662G>C	Función normal
*3	0,0159	2550delA	No hay función
*4	0,1854	1847G>A Subalelo con 2851C>T Varios subalelos con 4181G>C Subalelo con 100C>T Subalelos con 1662G>C subalelo 4.013 con Ex9Conv	No hay función
*5	0,0295	Delección completa del gen	No hay función
*6	0,0111	1708delT Subalelo con 4181G>C	No hay función
*7	0,0005	2936A>C	No hay función
*8	0,0002	1759G>T, 2851C>T, 4181G>C Subalelo con 1662G>C	No hay función
*9	0,0276	2616delAAG (para esta pob 109 y 115)	Función decrecida
*10	0,0157	100C>T, 4181G>C Subalelos con 1662G>C	Función decrecida
*11	0,0002	882G>C, 2851C>T, 4181G>C Subalelo con 1662G>C	No hay función
*12	0,0002	124G>A, 2851C>T, 4181G>C Subalelo con 1662G>C	No hay función
*15	0,0005	137_138insT	No hay función

*17	0,0039	1022C>T, 2851C>T, 4181G>C Subalelos con 1662G>C	Función decrecida
*19	0,0003	2540delAACT, 2851C>T, 4181G>C Subalelo con 1662G>C	No hay función
*29	0,0011	1660G>A+1662G>C, 2851C>T, 3184G>A, 4181G>C	Función decrecida
*31	0,0012	2851C>T, 4043G>A, 4181G>C Subalelo con 1662G>C	No hay función
*33	0,0190	2484G>T	Función normal
*34	0,0191	2851C>T	Función normal
*35	0,0548	31G>A, 2851C>T, 4181G>C Subalelos con 1662G>C	Función normal
*36	0,0002	100C>T, 4129C>G, 4132A>G, 4156C>T+4157A>C, 4159G>C, 4165T>G, 4168G>A+4169C>G, 4181G>C Subalelos con 1662G>C	No hay función
*39	0,0163	4181G>C Subalelo con 1662G>C	Función normal
*40	0,0011	1022C>T, 1864_1865insTTTCGCCCTTTCGCCCC, 2851C>T, 4181G>C Subalelo con 1662G>C	No hay función
*41	0,0924	2851C>T, 2989G>A (para esta pob), 4181G>C Subalelos con 1662G>C	Función decrecida
*56	0,0014	3202C>T, 4181G>C Subalelo con 2851C>T (56.001) Subalelos con 100C>T Subalelos con 1662G>C	No hay función
*59	0,0065	2851C>T, 2940G>A, 4181G>C Subalelo con 1662G>C	Función decrecida

Tabla 3. Análisis de SNPs e INDELS de CYP2D6 en población europea.

Alelo o haplotipo	Frecuencia poblacional en europeos	SNVs	Función
*1	0,6247	Subalelos con 85186A>G	Función normal
*2	0,1466	17687A>G (para esta pob 35), 24179G>A y 85186A>G	No hay función
*3	0,0017	22973G>A y 85186A>G	No hay función
*4	0,0020	5026A>G y 85186A>G Subalelo con 4220C>T	No hay función
*6	0,0003	17773G>A y 85186A>G	No hay función
*8	0,0034	17736T>C	No hay función
*9	0,0007	17809G>A y 85186A>G	Función decrecida
*13	0,0022	85186A>G y 92315C>T	Función normal
*15	0,0020	5080A>C (para esta pob 28) y 85186A>G	Función normal
*17	0,2164	4220C>T y 85186A>G	Función incrementada

Tabla 4. Análisis de SNPs de CYP2C19 en población europea.

Posteriormente al análisis del genotipo, habría que emplear la tabla que correlaciona el genotipo con el fenotipo (“Diplotype-Phenotype Table”), para poder deducir la la función enzimática del diplotipo obtenido o, lo que es lo mismo, la función enzimática del paciente.

#### 4.4.1 Importancia de qPCR

La PCR en tiempo real o PCR cuantitativa es el método de análisis de elección en muchos laboratorios. Esta tecnología combina la química de la reacción en cadena de la polimerasa con el uso de moléculas indicadoras fluorescentes para controlar la producción de productos de amplificación durante cada ciclo de la reacción de PCR. La principal ventaja de qPCR sobre los ensayos tradicionales de PCR es que la concentración inicial de ADN se determina con precisión y alta sensibilidad (45). En el laboratorio de farmacogenética del CIMUS utilizan el termociclador QuantStudio 12K Flex. Un tipo de sonda que se puede usar en el análisis de SNPs es la TaqMan. Estas sondas son específicas. Poseen un fluororo (“reporter”) en el extremo 3’ y un “quencher” o bloqueador de la emisión de fluorescencia en el extremo 5’. Cuando la polimerasa se encuentra



con el quencher, este es hidrolizado. De este modo, el “reporter” ya no está inhibido y emite fluorescencia.

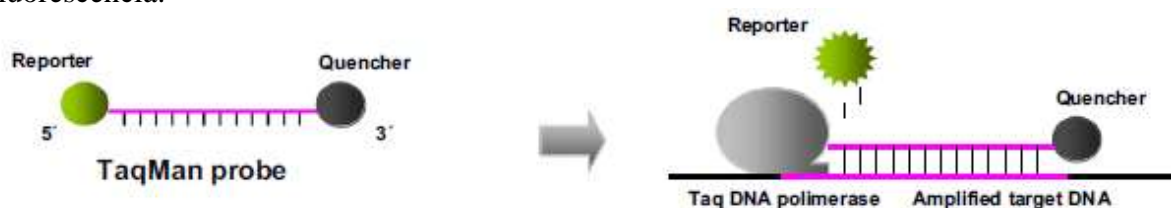


Figura 14. Sonda TaqMan (45).

## 4.5 TRASLACIÓN CLÍNICA

### 4.5.1 Barreras de implementación en la traslación clínica

Según el estudio realizado en 2012 por La Red Española de Investigación de Reacciones Adversas a Alérgenos y Drogas del Instituto Carlos III de Salud (ISCIII) existen tres grupos de barreras. El grupo más relevante se relaciona con la promoción institucional baja. El segundo corresponde a la falta de guías clínicas, protocolos y otros factores relacionados con la validez de pruebas de farmacogenética. Las barreras en este segundo grupo están estrechamente relacionadas entre sí y son una causa importante de la falta de promoción y apoyo de los sistemas de salud. Un tercer grupo de barreras con menos importancia percibida en la encuesta está relacionado con cuestiones económicas e institucionales, el conocimiento de los antecedentes farmacogenómicos de la población española y las implicaciones éticas, legales o sociales (46).

Otros artículos relatan una falta de evidencia consistente. Esto da lugar a una incertidumbre clínica producida, por ejemplo, por una validación inadecuada de biomarcadores o una evidencia inadecuada de la utilidad clínica (47). Otro factor a tener en cuenta es la desinformación de los médicos y el deseo de evidencia adicional, así como, de orientación clínica sobre las aplicaciones y el uso de farmacogenética en la práctica clínica (48). Esto puede ser debido a falta de educación genómica en programas médicos y a la falta de educación continua sobre farmacogenética (14). Hay un estudio que sugiere que los médicos con cinco años o menos de experiencia en la práctica médica reconocen las pruebas genéticas, están más preparados y confían en sus capacidades para incorporar información genética en el proceso de toma de decisiones clínicas que sus compañeros mayores (49). Otro punto a tener en cuenta, es la evidencia que muestra la efectividad de la prueba o la rentabilidad del resultado clínico. Para una implementación más amplia de PGx, es esencial demostrar el valor y la rentabilidad de las pruebas (50).

### 4.5.2 Resultados encuesta

#### 4.5.2.1 Análisis y representación gráfica de los resultados obtenidos en la encuesta

En esta encuesta han participado 26 psiquiatras de la comunidad autónoma de Galicia.

A continuación, se hará un análisis de las representaciones gráficas de los datos recogidos en la misma.

Se observa que ha habido un mayor porcentaje de participación de psiquiatras de entre 6 y 10 años, de entre 11 y 15 y de más de 30 años de ejercicio profesional (19,2%). El porcentaje de entre 21 y 25 y de menos de 1 año ha sido del 3,8%. El porcentaje de entre 26 y 30 años ha sido del 3,8% (Gráfico 1).

¿Cuánto tiempo llevas ejerciendo la medicina?

26 respuestas

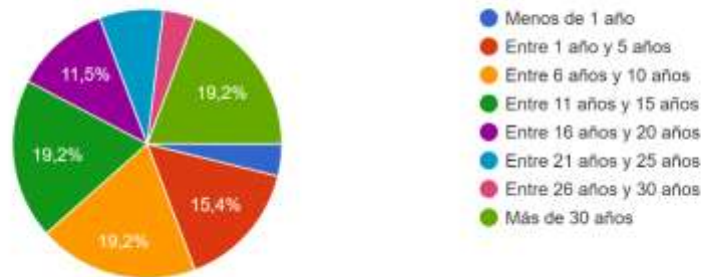


Gráfico 1.

El 100% de los profesionales, que han respondido a la encuesta, sabe en qué consiste la farmacogenética (Gráfico 2).

¿Sabes en qué consiste la farmacogenética?

26 respuestas

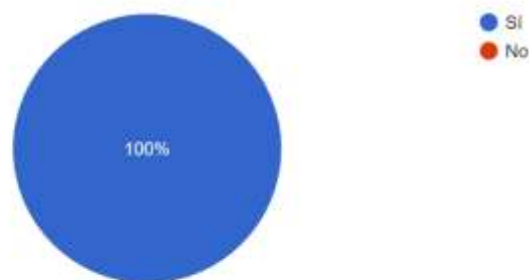


Gráfico 2.

Solo el 23,1% de los psiquiatras, que han participado en la encuesta, conoce el procedimiento para solicitar un test farmacogenético en psicofármacos (Gráfico 3).

¿Sabes cómo solicitar un test farmacogenético en psicofármacos?

26 respuestas

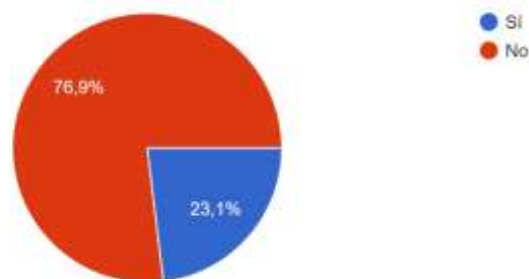


Gráfico 3.

Solo el 26,9% de los psiquiatras, que han participado en la encuesta, ha pedido alguna vez un análisis farmacogenético en algún paciente (Gráfico 4)



¿Alguna vez has pedido un análisis farmacogenético en algún paciente?  
26 respuestas

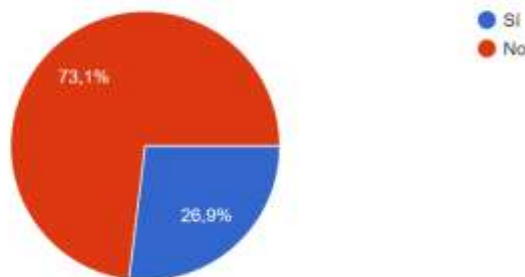


Gráfico 4.

Al 57,2% de los psiquiatras, que han pedido análisis farmacogénicos, le ha resultado útil (considerando que, de 100 profesionales, habrían pedido análisis farmacogénicos 26,9 y que a 15,4 le habría resultado útil; se puede decir que al 57,2% de los profesionales que los han solicitado, le ha resultado útil) (Gráfico 5).

¿Te ha resultado útil?  
26 respuestas

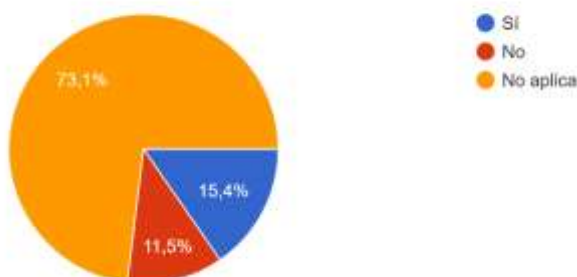


Gráfico 5.

Al 83,1% de los psiquiatras que han pedido análisis farmacogénico, el informe le ha parecido lo suficientemente claro y comprensible (considerando que, de 100 profesionales, habrían pedido análisis farmacogénicos 23,1 y que a 19,2 el informe le habría parecido lo suficientemente claro y comprensible; se puede decir que al 83,1% de los profesionales que los han solicitado, el informe le pareció lo suficientemente claro y comprensible) (Gráfico 6).

¿El informe farmacogenético fue lo suficientemente claro y comprensible?  
26 respuestas

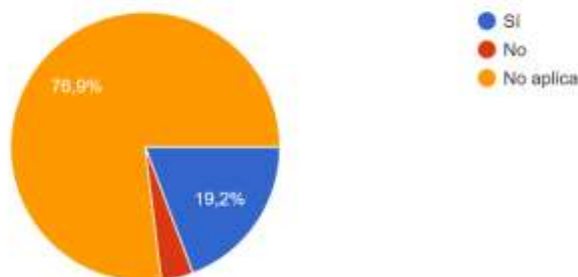


Gráfico 6.

El 69,2% de los psiquiatras, que han participado en la encuesta, considera relevante en un informe farmacogenético, a parte de los resultados del paciente, los ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado (Gráfico 7).

¿Qué información consideras relevante en un informe farmacogenético aparte de los resultados del paciente?  
26 respuestas

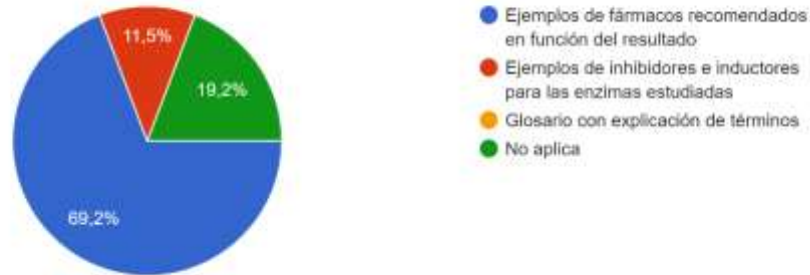


Gráfico 7.

El 50% de los psiquiatras que habían pedido un análisis farmacogenético, lo ha vuelto a pedir (considerando que, de 100 profesionales, habrían pedido análisis farmacogenéticos 30,8 y que 15,4 lo volverían a pedir; se puede decir que el 50% de los profesionales que los han solicitado, los volverían a pedir) (Gráfico 8).

En los gráficos 5, 6 y 8, el porcentaje de “no aplica” debería ser el mismo. La pequeña discrepancia observada se debe a que dos personas cometieron un error: una, marcó un “no aplica” de más (Gráfico 6) y, otra, uno de menos (Gráfico 8).

¿Volviste a pedir algún otro análisis farmacogenético después de ese?  
26 respuestas

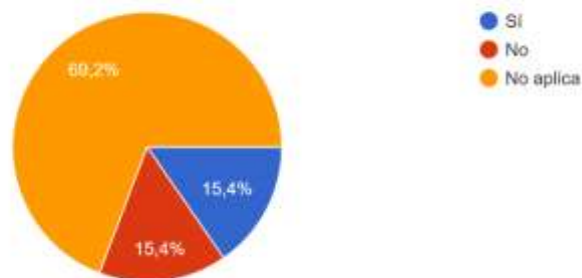


Gráfico 8.

En la pregunta de respuesta múltiple sobre los genes que consideran relevantes para ser aplicados en farmacogenética en psicofármacos el número de respuestas en cada gen es (Gráfico 9):

- CYP2D6: 17
- CYP3A4: 15
- CYP1A2: 12
- 5-HT2A: 8
- No saben: 8
- CYP2C19: 4

- CYP2C9: 2
- CYP2B6: 1

¿Qué genes consideras relevantes para ser aplicados en farmacogenética en psicofármacos? (Se pueden marcar varias opciones)

26 respuestas

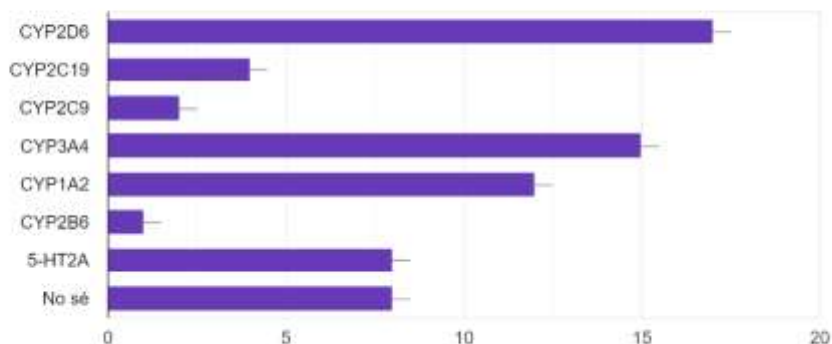


Gráfico 9.

El 69,2 % de los psiquiatras, que han respondido a la encuesta, considera que el precio factible para un test sería de menos de 200€ (Gráfico 10).

¿Qué precio considerarías factible para 1 test?

26 respuestas

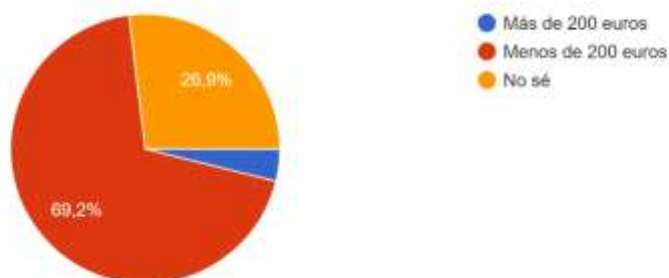


Gráfico 10.

El 88,5 % de los psiquiatras, que han respondido a la encuesta, cree que en la Comunidad Autónoma de Galicia no se promociona el uso de la farmacogenética (Gráfico 11).

¿Crees que el servicio de salud de tu comunidad autónoma promociona el uso de la farmacogenética?

26 respuestas

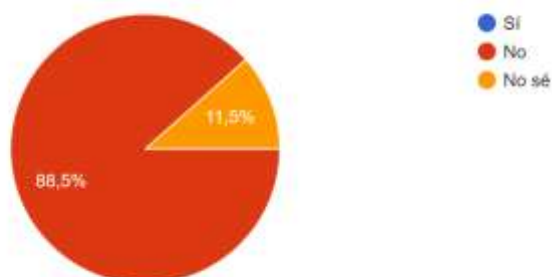


Gráfico 11.

El 84,6 % de los psiquiatras, que han respondido a la encuesta, cree que en la comunidad autónoma de Galicia no se promueve el uso de la farmacogenética en psicofármacos (Gráfico 12).

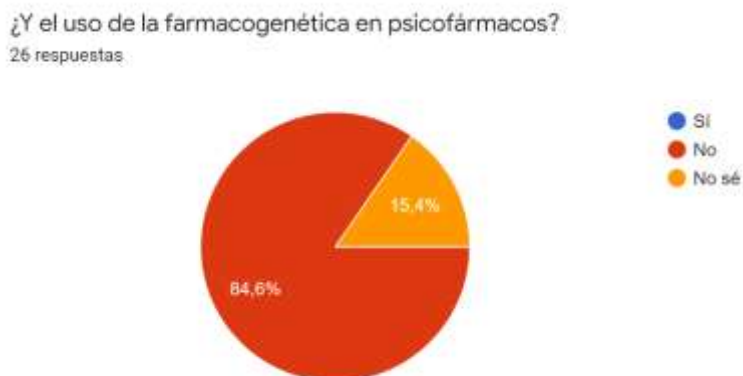


Gráfico 12.

El 53,8 % de los psiquiatras, que han respondido a la encuesta, no saben si todos los hospitales de Galicia tienen la misma facilidad para acceder a las pruebas farmacogenéticas.

El 38,5 % consideran que sí (Gráfico 13).

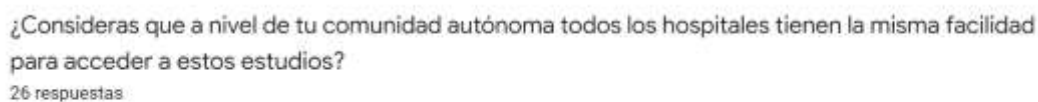


Gráfico 13.

El 61,5 % de los psiquiatras, que han respondido a la encuesta, no saben si existe suficiente consenso entre guías clínicas, agencias reguladoras y fichas técnicas sobre el uso de la farmacogenética en psicofármacos.

El 26,9 % consideran que no hay consenso (Gráfico 14).

¿Consideras que existe suficiente consenso entre guías clínicas, agencias reguladoras y fichas técnicas sobre el uso de la farmacogenética en psicofármacos?

26 respuestas

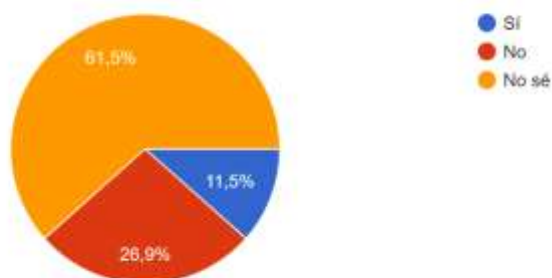


Gráfico 14.

El 57,7% de los psiquiatras, que han respondido a la encuesta, consideran que la farmacogenética es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos (Gráfico 15).

¿Qué opinión te merece la farmacogenética en psicofármacos?

26 respuestas

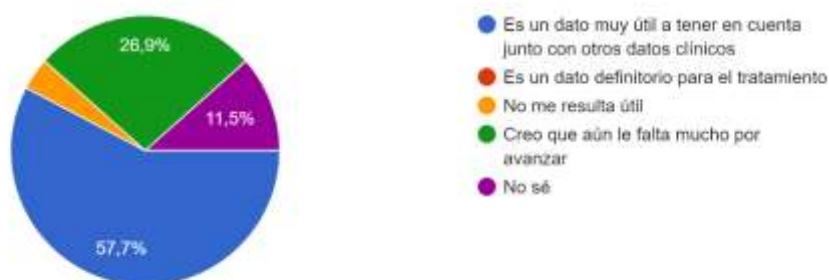


Gráfico 15.

Ante la existencia de algún problema de implementación de la farmacogenética en psicofármacos (Gráfico 16):

- El 57,7 % de los psiquiatras, que han respondido a la encuesta, no saben si existe.
- El 30,8 % de los psiquiatras, que han respondido a la encuesta, consideran que existe algún problema de implementación.

¿Consideras que existe algún problema de implementación de la farmacogenética en psicofármacos?

26 respuestas

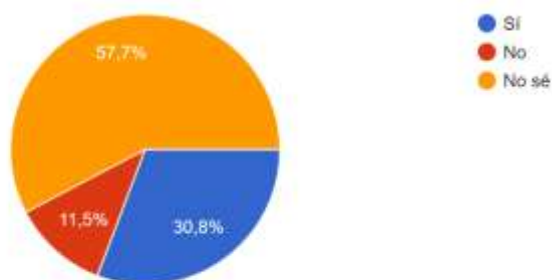


Gráfico 16.

El 96,2% de los psiquiatras, que han respondido a la encuesta, consideran que debería haber mayor formación en este tema (Gráfico 17)

¿Consideras que debería haber mayor formación en este tema?  
26 respuestas

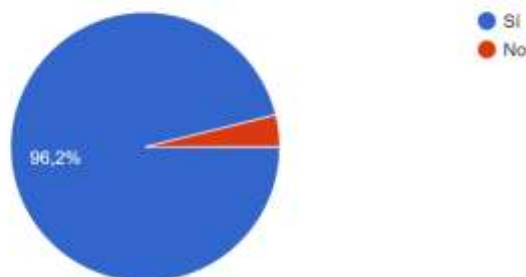


Gráfico 17.

#### 4.5.2.2 Tablas de resultados

Se adjuntan las tablas con los resultados. En el diseño de la encuesta llevada a cabo, además de preguntas cerradas, cuyo análisis de respuesta ha sido realizado en el apartado anterior, se han incluido preguntas abiertas para recoger de una forma más amplia el punto de vista de los profesionales, con la finalidad de no perder ningún matiz.

En los participantes que no han pedido ningún análisis farmacogenético, se ha marcado en color rojo sus resultados en las tablas, ya que será un punto clave a analizar en los siguientes apartados.

N	¿Cuánto tiempo llevas ejerciendo la medicina?	¿Sabes en qué consiste la farmacogenética?	¿Sabes cómo solicitar un test farmacogenético en psicofármacos?	¿Alguna vez has pedido un análisis farmacogenético en algún paciente?	¿Te ha resultado útil?
1	Más de 30 años	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Entre 21 años y 25 años	Sí	No	No	No aplica
3	Entre 11 años y 15 años	Sí	No	No	No aplica
4	Entre 16 años y 20 años	Sí	No	No	No aplica
5	Más de 30 años	Sí	Sí	Sí	Sí
6	Entre 11 años y 15 años	Sí	No	No	No aplica
7	Entre 26 años y 30 años	Sí	No	Sí	No
8	Entre 16 años y 20 años	Sí	No	No	No aplica
9	Más de 30 años	Sí	No	No	No aplica
10	Entre 21 años y 25 años	Sí	No	No	No aplica
11	Entre 11 años y 15 años	Sí	Sí	Sí	Sí
12	Entre 6 años y 10 años	Sí	No	No	No aplica
13	Entre 1 año y 5 años	Sí	No	Sí	Sí
14	Entre 1 año y 5 años	Sí	Sí	No	No aplica
15	Entre 1 año y 5 años	Sí	No	No	No aplica
16	Menos de 1 año	Sí	No	No	No aplica

17	Entre 11 años y 15 años	Sí	No	Sí	No
18	Más de 30 años	Sí	No	No	No aplica
19	Entre 6 años y 10 años	Sí	Sí	No	No aplica
20	Más de 30 años	Sí	No	Sí	No
21	Entre 11 años y 15 años	Sí	Sí	No	No aplica
22	Entre 6 años y 10 años	Sí	No	No	No aplica
23	Entre 6 años y 10 años	Sí	No	No	No aplica
24	Entre 1 año y 5 años	Sí	No	No	No aplica
25	Entre 6 años y 10 años	Sí	No	No	No aplica
26	Entre 16 años y 20 años	Sí	No	No	No aplica

Tabla 5.

N	¿El informe farmacogenético fue lo suficientemente claro y comprensible?	Si en la pregunta anterior la respuesta ha sido "No", justifícala:	¿Qué información consideras relevante en un informe farmacogenético a parte de los resultados del paciente?
1	Sí		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
2	No aplica		No aplica
3	No aplica		Ejemplos de inhibidores e inductores para las enzimas estudiadas
4	No aplica		No aplica
5	Sí		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
6	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
7	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
8	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
9	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
10	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
11	Sí		Ejemplos de inhibidores e inductores para las enzimas estudiadas
12	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
13	Sí		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
14	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
15	No aplica		No aplica
16	No aplica		No aplica
17	No	Largo, tedioso y complicado de descifrar	Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
18	No aplica		No aplica
19	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
20	Sí		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
21	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
22	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
23	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
24	No aplica		Ejemplos de inhibidores e inductores para las enzimas estudiadas

25	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado
26	No aplica		Ejemplos de fármacos recomendados en función del resultado

Tabla 6.

N	En caso de haber solicitado un test farmacogenético, ¿qué tiempo de respuesta obtuviste y cuál consideras que es el apropiado?	¿Volviste a pedir algún otro análisis farmacogenético después de ese?	¿Qué genes consideras relevantes para ser aplicados en farmacogenética en psicofármacos? (Se pueden marcar varias opciones)	¿Crees que falta algún gen en la pregunta anterior? En caso afirmativo, especifica cuál o cuáles.
1	10 días	Sí	CYP2C19, CYP3A4, 5-HT2A	
2		No aplica	No sé	
3		No aplica	CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2, 5-HT2A	
4		No aplica	No sé	
5	1 mes	Sí	CYP2D6, CYP2C19	
6		No	No sé	
7	Unos meses... Hace más de 10 años	No	No sé	
8		No aplica	CYP2D6, CYP3A4	
9		No aplica	CYP2D6, CYP3A4	
10		No aplica	CYP2D6, CYP1A2	
11	Cerca de un mes y me parece correcto	Sí	CYP3A4, CYP1A2	
12		No aplica	CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2	
13	Menor a una semana. Es aceptable, lo dificultoso y poco práctico fue que encontré muchas dificultades para poder solicitar el test, ya que precisé el visto bueno de gerencia para enviarlo al laboratorio de Santiago	Sí	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2	
14		No aplica	CYP2D6, CYP3A4	
15		No aplica	No sé	
16		No aplica	CYP2D6, 5-HT2A	
17	Más de un mes, es necesario algo más inmediato	No	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, 5-HT2A	
18		No aplica	No sé	
19		No aplica	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6	
20	No lo recuerdo	No	No sé	
21		No aplica	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2	
22		No aplica	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, 5-HT2A	
23		No aplica	CYP2D6, 5-HT2A, No sé	
24		No aplica	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2	
25		No aplica	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, 5-HT2A	
26		No aplica	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, 5-HT2A	

Tabla 7.



N	¿Qué precio considerarías factible para 1 test?	¿Crees que el servicio de salud de tu comunidad autónoma promociona el uso de la farmacogenética?	¿Y el uso de la farmacogenética en psicofármacos?
1	Menos de 200 euros	No	No
2	No sé	No	No sé
3	Menos de 200 euros	No	No
4	No sé	No	No
5	Menos de 200 euros	No	No
6	No sé	No	No
7	Menos de 200 euros	No	No
8	Menos de 200 euros	No	No
9	No sé	No	No
10	Más de 200 euros	No	No
11	Menos de 200 euros	No	No
12	Menos de 200 euros	No	No
13	Menos de 200 euros	No	No
14	No sé	No sé	No sé
15	Menos de 200 euros	No	No
16	Menos de 200 euros	No	No
17	Menos de 200 euros	No	No
18	No sé	No	No sé
19	Menos de 200 euros	No	No
20	No sé	No	No
21	Menos de 200 euros	No	No
22	Menos de 200 euros	No	No
23	Menos de 200 euros	No	No
24	Menos de 200 euros	No	No
25	Menos de 200 euros	No sé	No sé
26	Menos de 200 euros	No sé	No

Tabla 8.

N	En caso de ser "No" la respuesta en alguna de las dos preguntas anteriores, ¿cómo crees que se podría solucionar?
1	Implementando los test
2	
3	
4	No sé
5	Divulgación
6	Con dinero
7	Más información
8	
9	Información

10	
11	Sinceramente, con los recortes actuales veo imposible de implementar. En todo caso, la única vía sería enfocarla hacia los casos refractarios, donde la farmacogenética podría ser útil
12	Abaratar costes
13	Realizar conferencias divulgativas sobre la potencial utilidad de estos tests en la actualidad y en qué casos serían útiles. Simplificar y estandarizar la petición de los mismos. En la práctica clínica habitual existe un problema de tiempos para atender al paciente, los profesionales demandan poder acudir a protocolos claros, útiles y sencillos para la realización de pruebas complementarias. Así mismo, considero crucial el que haya un canal rápido (vías IANUS, correo directo...) que reduzca la burocracia y permita impediataz y sencillez a la hora de solicitar la prueba (por ejemplo, marcando una casilla en IANUS adjuntando justificación en un recuadro de texto o un breve informe adjunto)
14	
15	
16	Formación
17	Formando al personal médico en farmacogenética
18	
19	Mayor difusión entre los profesionales y elaboración de un protocolo que incluya que, al menos en pacientes con condiciones clínica resistentes a tratamientos habituales, se incluya entre las opciones la posible aplicación de test genético que ayude a filiar el motivo por el que el paciente no responde a tratamientos convencionales y arroje más luz de que principios activos podrían ser eficaces, de manera individual, en ese paciente
20	Con la debida formación. ¿Realmente es útil la farmacogenética? ¿Es fiable?
21	En mi caso la información que tengo sobre ese tipo de test es de laboratorios privados, desconozco si el Sergas los realiza, pero creo que sería muy interesante, especialmente en pacientes con mala respuesta a psicofármacos o efectos secundarios
22	Lo primero, habría que ver si económicamente les interesa o no promocionarlo
23	Pues aplicandolo y mandando un correo de uso
24	Abaratar costes
25	
26	Con mayor información a cerca de las mejoras de cara al paciente y al gasto global

Tabla 9.

N	¿Consideras que a nivel de tu comunidad autónoma todos los hospitales tienen la misma facilidad para acceder a estos estudios?	Si en la pregunta anterior la respuesta ha sido "No", justifícala:
1	No sé	
2	No sé	
3	No	
4	Sí	
5	No sé	
6	No	Porque todo depende del dinero
7	No	Los hospitales pequeños siempre han estado discriminados en Galicia
8	No sé	
9	No	Santiago más
10	No	
11	No sé	

12	No	Dispersion geográfica, rural
13	No	En base a mi experiencia en el centro donde se encuentra el laboratorio de genética es aquel en el que existen más facilidades para acceder a estos estudios. Por cercanía y por mayor promoción de los mismos
14	No sé	
15	No sé	
16	No sé	
17	No sé	
18	No sé	
19	No	Diferentes tipos de recursos de cada hospital
20	No sé	
21	No sé	
22	No	
23	Sí	
24	No sé	
25	No sé	
26	No	Pienso que hospitales comarcales, incluso otros de determinadas ciudades carecen de ciertas cosas en relación al resto

Tabla 10.

N	¿Consideras que existe suficiente consenso entre guías clínicas, agencias reguladoras y fichas técnicas sobre el uso de la farmacogenética en psicofármacos?	Si en la pregunta anterior la respuesta ha sido "No", justificala:
1	Sí	
2	No sé	
3	No	
4	No sé	
5	No	
6	No sé	
7	No	
8	No sé	
9	No sé	
10	No sé	
11	No	No es algo que suele aparecer como importante en los principales algoritmos de tratamiento.
12	No sé	
13	Sí	
14	No sé	
15	No sé	
16	No sé	
17	No sé	
18	No sé	
19	No	Se centran en especificaciones que definen al paciente como unidad estándar y fallan en la individualización genética de cada uno y en la influencia que ello puede tener

		de cara a la respuesta a diferentes psicofármacos.
20	No sé	
21	No	Creo que todavía es un campo en estudio
22	No sé	
23	Sí	
24	No	La información sobre farmacogenética no está incluida en muchas fichas técnicas, guías, etc...
25	No sé	
26	No sé	

Tabla 11.

N	¿Conoces algún biomarcador o biomarcadores farmacogenéticos obligatorios en medicación psiquiátrica? En caso afirmativo, cítalos/s.	¿Qué opinión te merece la farmacogenética en psicofármacos?
1		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
2		No sé
3		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
4	No	Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
5		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
6		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
7	No	Creo que aún le falta mucho por avanzar
8		Creo que aún le falta mucho por avanzar
9		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
10		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
11		Creo que aún le falta mucho por avanzar
12		Creo que aún le falta mucho por avanzar
13	Es de obligada petición en el Pimozide para CYP2D6	Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
14	Pimocide	Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
15		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
16		No sé
17	No los conozco	No sé
18		Creo que aún le falta mucho por avanzar
19		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
20	No	Creo que aún le falta mucho por avanzar
21		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
22		Creo que aún le falta mucho por avanzar
23		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
24		No me resulta útil
25		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos
26		Es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos

Tabla 12.

N	¿Consideras que existe algún problema de implementación de la farmacogenética en psicofármacos?	Si en la pregunta anterior la respuesta ha sido "Sí", ¿cuál crees que es el principal problema de implementación de la farmacogenética en psicofármacos?	¿Consideras que debería haber mayor formación en este tema?
1	No sé		Sí
2	No sé		Sí
3	Sí		Sí
4	No sé		Sí
5	Sí	Cuestión económica	Sí
6	Sí	El dinero y la política	Sí
7	Sí	No información ni facilidades para pedirlo	Sí
8	No sé		Sí
9	No		Sí
10	No sé		Sí
11	Sí	Mayor aplicación en la atención clínica a los pacientes	Sí
12	Sí	Polifarmacia	Sí
13	Sí	<p>1. Falta de implementación en guías clínicas de uso común en psiquiatría lo cual hace que los profesionales no perciban una utilidad práctica.</p> <p>2. Falta de formación básica en genética.</p> <p>3. Dudas acerca de su coste-beneficio.</p> <p>4. A mi parecer, son poco accesibles en nuestro medio, no está claro cómo solicitarlas.</p> <p>5. Malas experiencias previas que han creado la falsa percepción de que "No es útil". Todo ello derivado de tests rápidos de escasa validez y de años de conferencias sobre los "milagros" que traería la farmacogenómica a la salud mental. Todo ello lejos de la realidad actual</p>	Sí
14	No sé		Sí
15	No sé		Sí
16	No sé		Sí
17	No sé		Sí
18	No sé		Sí
19	No		Sí
20	No sé		Sí
21	No sé		Sí
22	No sé		Sí
23	No		Sí
24	Sí	Que no hay evidencia al respecto en la práctica clínica	No
25	No sé		Sí
26	No sé		Sí

Tabla 13.

## 4.5.2.3 Relaciones entre haber pedido un test o no y otras variables

## 4.5.2.3.1 Relación entre no haber pedido un test y seleccionar biomarcadores

Biomarcadores (frecuencia absoluta)								Biomarcadores (frecuencia relativa)								T O T A L
CY P 2D 6	CY P2 C1 9	CY P2 C9	CY P3 A4	CY P1 A2	CY P2 B6	5- HT 2A	No sé	CYP 2D6	CY P2 C1 9	CY P2 C9	CY P3 A4	CY P1 A2	CY P2 B6	5- HT 2A	No sé	
14	1	2	11	9	1	6	5	14/ 19	1/ 19	2/ 19	11/ 19	9/ 19	1/ 19	6/ 19	5/ 19	19

Tabla 14.

Análisis de la Tabla 14:

Hay que tener en cuenta que la selección de biomarcadores ha sido una de pregunta de respuesta múltiple, por lo que no podemos sacar porcentajes.

19 de los 26 encuestados nunca han pedido un test y, de ellos;

- 14/19 han seleccionado al biomarcador CYP2D6 como relevante.
- 11/19 han seleccionado al biomarcador CYP3A4 como relevante.
- 9/19 han seleccionado al biomarcador CYP1A2 como relevante.
- 6/19 han seleccionado al biomarcador 5-HT2A como relevante.
- 5/19 no saben que genes son relevantes como biomarcadores.
- 2/19 han seleccionado al biomarcador CYP2C9 como relevante.
- 1/19 han seleccionado al biomarcador CYP2C19 como relevante.
- 1/19 han seleccionado al biomarcador CYP2B6 como relevante.

## 4.5.2.3.2 Relación entre haber pedido un test y seleccionar biomarcadores:

Biomarcadores (frecuencia absoluta)								Biomarcadores (frecuencia relativa)								T O T A L
CY P 2D 6	CY P2 C1 9	CY P2 C9	CY P3 A4	CY P1 A2	CY P2 B6	5- HT 2A	No sé	CYP 2D6	CY P2 C1 9	CY P2 C9	CY P3 A4	CC YP 1A 2	CY P2 B6	5- HT 2A	No sé	
3	3	0	4	3	0	2	2	3/7	3/7	0/7	4/7	3/7	0/7	2/7	2/7	7

Tabla 15.

Análisis de la Tabla 15:

Hay que tener en cuenta que la selección de biomarcadores ha sido una de pregunta de respuesta múltiple, por lo que no podemos sacar porcentajes.

7 de los 26 encuestados han pedido un test y, de ellos;

- 4/7 han seleccionado al biomarcador CYP3A4 como relevante
- 3/7 han seleccionado al biomarcador CYP2D6 como relevante.
- 3/7 han seleccionado al biomarcador CYP2C19 como relevante.
- 3/7 han seleccionado al biomarcador CYP1A2 como relevante.
- 2/7 han seleccionado al biomarcador 5-HT2A como relevante.
- 2/7 no saben que genes son relevantes como biomarcadores.
- Ninguno ha seleccionado al biomarcador CYP2C9 como relevante.
- Ninguno ha seleccionado al biomarcador CYP2B6 como relevante.

4.5.2.3.3 *Relación entre no haber pedido un test y considerar que existe suficiente consenso entre guías clínicas, agencias reguladoras y fichas técnicas sobre el uso de la farmacogenética en psicofármacos:*

Consenso uso (frecuencia absoluta)			Consenso uso (frecuencia relativa)			TOTAL
Sí	No	No sé	Sí	No	No sé	
1*	4	14	1/19	4/19	14/19	19

Tabla 16.

\*La razón por la que este facultativo no ha solicitado un test es porque no sabe como, debido a que opina que el servicio de salud de su comunidad autónoma no promociona el uso de la farmacogenética ni el uso de la farmacogenética en psicofármacos y propone para solucionarlo “aplicándolo y mandando un correo de uso”.

Análisis de la “Tabla 16”:

19 de los 26 encuestados nunca han pedido un test y, de ellos;

- El 74% (14/19) no sabe si existe suficiente consenso.
- El 21% (4/19) cree que NO existe suficiente consenso.
- El 5% (1/19) cree que SÍ existe suficiente consenso.

4.5.2.3.4 *Relación entre haber pedido un test y considerar que existe suficiente consenso entre guías clínicas, agencias reguladoras y fichas técnicas sobre el uso de la farmacogenética en psicofármacos:*

Consenso uso (frecuencia absoluta)			Consenso uso (frecuencia relativa)			TOTAL
Sí	No	No sé	Sí	No	No sé	
2	3	2	2/7	3/7	2/7	7

Tabla 17.

Análisis de la “Tabla 17”:

7 de los 26 encuestados han pedido un test en alguna ocasión y, de ellos;

- El 42,8% (3/7) cree que NO existe suficiente consenso.
- El 28,6% (2/7) cree que SÍ existe suficiente consenso.
- El 28,6% (2/7) no sabe si existe suficiente consenso.

4.5.2.3.5 *Relación entre no haber pedido un test y la opinión sobre la farmacogenética en psicofármacos*

Opinión sobre la farmacogenética en psico fármacos (frecuencia absoluta)					Opinión sobre la farmacogenética en psicofármacos (frecuencia relativa)					T O T A L
Muy útil	Definitorio	No útil	Falta avanzar	No sé	Muy útil	Definitorio	No útil	Falta avanzar	No sé	
12	0	1	4	2	12/19	0/19	1/19	4/19	2/19	19

Tabla 18.

Análisis de la “Tabla 18”:

19 de los 26 encuestados nunca han pedido un test y, de ellos;

- El 63,16% (12/19) opina que la farmacogenética en psicofármacos es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos.
- El 21,05% (4/19) opina que a la farmacogenética en psicofármacos le falta mucho por avanzar.
- El 10,53% (2/19) no sabe que decir a la hora de opinar sobre la farmacogenética en psicofármacos.
- El 5,26% (1/19) opina que no le resulta útil.

- Ninguno opina que la farmacogenética en psicofármacos es un dato definitorio para el tratamiento.

#### 4.5.2.3.6 Relación entre haber pedido un test y la opinión sobre la farmacogenética en psicofármacos

Opinión sobre la farmacogenética en psicofármacos (frecuencia absoluta)					Opinión sobre la farmacogenética en psicofármacos (frecuencia relativa)					TOTAL
Muy útil	Definitorio	No útil	Falta avanzar	No sé	Muy útil	Definitorio	No útil	Falta avanzar	No sé	
3	0	0	3	1	3/7	0/7	0/7	3/7	1/7	7

Tabla 19.

Análisis de la “Tabla 19”:

19 de los 26 encuestados nunca han pedido un test y, de ellos;

- El 42,86% (3/7) opina que la farmacogenética en psicofármacos es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos.
- El 42,86% (3/7) opina que a la farmacogenética en psicofármacos le falta mucho por avanzar.
- El 14,28% (1/7) no sabe que decir a la hora de opinar sobre la farmacogenética en psicofármacos.
- Ninguno opina que la farmacogenética en psicofármacos es un dato definitorio para el tratamiento.
- Ninguno opina que no le resulta útil.



---

## 5 DISCUSIÓN

Pese a que el objetivo de este trabajo es hacer una revisión de la evidencia científica en farmacogenética en psicofármacos, este tema es sumamente amplio desde el punto de vista de la investigación, por lo que se ha intentado dar una idea general centrada en CYP2D6 y CYP2C19, ya que son los dos únicos biomarcadores con evidencia científica y recomendaciones específicas de las agencias reguladoras preparados para la traslación a la clínica. También, se han intentado formular las que podrían ser las principales barreras de la traslación clínica.

Además, hay que tener en cuenta que es un tema muy complejo. Esto se puede apreciar en las principales recomendaciones de las agencias reguladoras y los consorcios privados, ya que, aunque estas vayan encaminadas en la misma dirección, muchas veces difieren, como podemos observar en la “Tabla 1”. Esto es debido a que, pese a que existe consenso dentro de las instituciones, este varía levemente entre consorcios y agencias reguladoras. Los americanos tienden a tener más recomendaciones, pero también porque van más rápido validándolas. Por otro lado, existen diferencias poblacionales obvias que pueden influir en el carácter de las recomendaciones. Sin embargo, hay algunos artículos que intentan llegar a consensos de expertos en ciertos temas como en el caso del activity score de CYP2D6 (44).

También, hay que tener en cuenta la gran ayuda que suponen páginas web que recogen la evidencia científica disponible en farmacogenética, como PharmVar y PharmGKB, ya que compilan esta evidencia y la hacen muy accesible. Un ejemplo de esto, es la claridad con que está representada la variación alélica en PharmVar.

Un problema de implementación clínica encontrado en la revisión ha sido la rentabilidad de las pruebas. Existen actualmente muchos estudios de coste eficacia y coste beneficio de las pruebas farmacogenéticas. Si bien es cierto que se han llevado a cabo en otros sistemas de salud diferentes al nuestro, y que es difícil extrapolar los resultados debido a la propia diferencia entre sistemas y al coste de las pruebas, sí se ve la ganancia en cuanto a la menor aparición de efectos adversos y hospitalizaciones derivadas (51).

Para evaluar las barreras de traslación clínica se ha diseñado una encuesta, pero hay que tener presente que tiene muchas limitaciones tanto de validez interna, por algunos resultados incongruentes, como de validez externa debida a la falta de aleatorización de la muestra, de ser el método de elección poblacional en bola de nieve y de una “n” insuficiente. Sin embargo, este estudio solo pretende hacer una primera aproximación a las barreras de implementación.

Llama la atención que todos los psiquiatras encuestados saben en qué consiste un test farmacogenético, pero la mayoría no saben solicitarlo. Es curioso que haya psiquiatras que hayan solicitado un test que, según sus respuestas, no saben hacerlo. Esto podría ser debido a un error al rellenar la encuesta, a que el test fuera pedido por otro facultativo o a que lo hayan solicitado hace mucho tiempo y que, actualmente, no se acuerden o haya cambiado el procedimiento. La utilidad de la prueba entre los que la han pedido no ha sido muy alta, sin embargo la mayoría ha comprendido claramente el informe, así que ha sido por otros motivos. La única falta de comprensión del informe se atribuyó a ser largo y tedioso.

En lo relativo a los informes farmacogenéticos, cabe destacar la imposibilidad de comparar informes de diferentes laboratorios. A día de hoy, no existen homogeneidad en las variantes que deben ser analizadas, por eso desde la SEFF (sociedad española de farmacogenética y farmacogenómica) han desarrollado el primer ejercicio colaborativo en farmacogenética a nivel nacional. En Santiago son el laboratorio promotor y desarrollador de esta idea que pretende homogeneizar las variantes (SNPs) utilizadas en los test farmacogenéticos, evaluar la calidad analítica de los laboratorios (servir como un control de calidad externo), clarificar el contenido mínimo que debe tener un informe de PGx, y trabajar conjuntamente con la SEFF en la redacción de recomendaciones derivadas. La idea es que todos trabajen en la misma dirección.

La mayoría de los psiquiatras, incluso dentro de los que no han solicitado una prueba farmacogenética, piensan que la información más relevante en un informe son los ejemplos de fármacos recomendados según el resultado, frente a una minoría que no se ha atrevido a responder y otra que opina que son los inhibidores e inductores de las enzimas. Los tiempos de respuesta de la prueba han oscilado de meses a menos de una semana. En el caso de meses se pide algo más inmediato y en el de menos de una semana hay conformidad. Sólo la mitad de las personas que habían pedido el test lo volvieron a solicitar. Los citocromos considerados más relevantes han sido en orden de importancia: CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2. Es remarcable como CYP2C19 está entre los últimos, pese a tener mayor evidencia científica. Sin embargo si que se reconoce la importancia de CYP2D6. La mayoría considera que el coste de la prueba debería ser inferior a 200 euros. Este tema depende del método de análisis empleado, por ejemplo en la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, a día de hoy, ronda unos 230 euros proporcionando los resultados en tres o cuatro días desde la recepción de la muestra. Además de analizar CYP2D6 y CYP2C19, incluyen otros genes como CYP1A2 y CYP3A4, que, como se ha dicho anteriormente, son considerados relevantes por los facultativos, aunque aún no exista suficiente evidencia. Actualmente, se puede analizar un mayor número de biomarcadores por menos precio; pero, en este caso, no se darían tiempos de respuesta rápidos adaptados a la clínica. Esto se debe a que el análisis de una sola muestra encarece los precios y, si se espera a tener un mayor número de ellas, los tiempos de espera se alargarían y no serían admisibles.

Se puede observar la creencia de que el Sergas no promociona el uso de la farmacogenética, que encaja con el estudio del ISCIII (46) que ponía de manifiesto una promoción institucional baja como principal factor de la implementación clínica. Algunas de las sugerencias para solucionar este problema han sido mayor información sobre este tema, sobre los protocolos de actuación y los costes, además de una vía de acceso a la petición del análisis bien establecida y clara, por ejemplo mediante IANUS. También, se sugiere orientarlo a casos refractarios. Sólo una minoría piensa que todos los hospitales gallegos tienen la misma facilidad de acceder a estas pruebas. Los que consideran que existen desigualdades lo atribuyen a los recursos de cada hospital y a la proximidad del centro de análisis. La mayoría de los psiquiatras no saben si existe suficiente evidencia, pero la mayor parte de los que se han atrevido a dar una respuesta opina que no. Pese a eso, la mayoría cree que la farmacogenética es un dato muy útil a tener en cuenta junto con otros datos clínicos. En la pregunta de reconocer algún biomarcador obligatorio, dos personas de veintiséis han indicado pimozida, que tiene obligatoriedad de análisis de CYP2D6, pero únicamente por la FDA (U.S. Food and Drug Administration). A nivel de la EMA (European Medicines Agencies), a día de hoy, no existe obligatoriedad de análisis de ningún biomarcador en medicación psiquiátrica.

---

## 6 CONCLUSIONES

- A día de hoy, no existe un consenso totalmente uniforme en la evidencia científica disponible en farmacogenética en psicofármacos entre las principales agencias reguladoras y consorcios privados.
- El análisis de CYP2D6 y CYP2C19 es un tema complejo.
- Las principales variantes alélicas de CYP2D6 y CYP2C19 se definen mediante SNPs.
- Los problemas de implementación clínica encontrados en la revisión han sido baja promoción institucional, falta de evidencia científica consistente, cuestiones económicas, éticas y legales, falta de formación y rentabilidad.
- En la encuesta:
  - La mayoría de los psiquiatras encuestados piensa que la información más relevante en un informe farmacogenético son los ejemplos de fármacos recomendados según el resultado.
  - Los citocromos considerados más relevantes han sido en orden de importancia: CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2.
  - La mayoría de los encuestados considera que el coste de la prueba farmacogenética debería ser inferior a 200 euros.
  - La mayoría de los participantes creen que el SERGAS no promociona el uso de la farmacogenética tanto en general como en psicofármacos.
  - La falta de implementación de farmacogenética en psicofármacos se atribuye a cuestiones económicas, políticas, falta de información, dificultades a la hora de pedir el test, ya que puede no estar claro cómo solicitarlo, falta de implementación en guías clínicas, falta de formación en genética, dudas del coste beneficio, malas experiencias previas por test de escasa validez y el lento avance de este campo.
  - Prácticamente todos los encuestados opinan que debería haber mayor formación en farmacogenética en psicofármacos.

---

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Daudén Tello E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. Vol. 97, Actas Dermo-Sifiliograficas. Ediciones Doyma, S.L.; 2006. p. 623–9.
2. Jorgensen AL, Williamson PR. Methodological quality of pharmacogenetic studies: issues of concern. *Stat Med* [Internet]. 2008 Dec 30 [cited 2020 Feb 12];27(30):6547–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837075>
3. Evans WE, Relling M V. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. Vol. 286, *Science*. 1999. p. 487–91.
4. Isaza C, Sepúlveda-Arias JC, Henao J. Pharmacogenomics in medicine. *La Farm en Med* [Internet]. 2009;40(3):327–46. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-70350678883&partnerID=40&md5=da290cd732a2492c1b27d3506298c5d5>
5. Butler JM. Fundamentals of Forensic DNA Typing. Fundamentals of Forensic DNA Typing. Amsterdam ;;Boston: Elsevier Inc.; 2010.
6. Gen | NHGRI [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen>
7. Pseudogen | NHGRI [Internet]. [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Pseudogen>
8. Alelo | NHGRI [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Alelo>
9. Polimorfismo | NHGRI [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo>
10. Polimorfismos de nucleótido único (SNPs) | NHGRI [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-unico>
11. Variación en el número de copias (VCN) | NHGRI [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Variacion-en-el-numero-de-copias>
12. Haplotipo | NHGRI [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Haplotipo#:~:text=Un haplotipo es un conjunto,encuentran en el mismo cromosoma.>
13. Purcell G, McCartney J, Boschmans SA. Documentation of antipsychotic-related adverse drug reactions: An educational intervention. *South African J Psychiatry* [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 14];25(0):1378. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31824746>
14. Frigon MP, Blackburn MÈ, Dubois-Bouchard C, Gagnon AL, Tardif S, Tremblay K. Pharmacogenetic testing in primary care practice: Opinions of physicians, pharmacists and patients. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 15];20(8):589–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31190623>
15. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. Vol. 92, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012. p. 414–7.
16. Gaedigk A, Whirl-Carrillo M, Pratt VM, Miller NA, Klein TE. PharmVar and the Landscape of Pharmacogenetic Resources. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Jan 1;107(1):43–6.
17. PharmVar [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.pharmvar.org/about>

18. FICHA TECNICA BUPROPION SANDOZ 150 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA EFG [Internet]. [cited 2020 May 19]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79848/FT\\_79848.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79848/FT_79848.html)
19. Mahgoub A, Dring LG, Idle JR, Lancaster R, Smith RL. POLYMORPHIC HYDROXYLATION OF DEBRISOQUINE IN MAN. *Lancet*. 1977 Sep 17;310(8038):584–6.
20. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: A new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979 May;16(3):183–7.
21. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2013 Oct [cited 2020 Apr 17];25(5):534–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151800>
22. Gough AC, Smith CAD, Howell SM, Wolf CR, Bryant SP, Spurr NK. Localization of the cyp2d gene locus to human chromosome 22q13.1 by polymerase chain reaction, in situ hybridization and linkage analysis. *Genomics* [Internet]. 1993 Jan 1 [cited 2020 Apr 17];15(2):430–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8449513>
23. CYP2D6 cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1565>
24. Yang Y, Botton MR, Scott ER, Scott SA. Sequencing the CYP2D6 gene: from variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Apr 22];18(7):673–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28470112>
25. De Gregori M, Allegri M, De Gregori S, Garbin G, Tinelli C, Regazzi M, et al. How and Why to Screen for CYP2D6 Interindividual Variability in Patients Under Pharmacological Treatments. *Curr Drug Metab*. 2010 Apr 29;11(3):276–82.
26. LLerena A, Naranjo MEG, Rodrigues-Soares F, Penas-LLedó EM, Fariñas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. Vol. 10, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Informa Healthcare; 2014. p. 1569–83.
27. PharmVar [Internet]. [cited 2020 Mar 19]. Available from: [https://www.pharmvar.org/gene-support/Variation\\_CYP2D6.pdf](https://www.pharmvar.org/gene-support/Variation_CYP2D6.pdf)
28. PharmVar [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>
29. Gaedigk A, Bradford LDA, Alander SW, Leeder JS. CYP2D6\*36 gene arrangements within the CYP2D6 locus: Association of CYP2D6\*36 with poor metabolizer status. *Drug Metab Dispos*. 2006 Apr;34(4):563–9.
30. Sakuyama K, Sasaki T, Ujiie S, Obata K, Mizugaki M, Ishikawa M, et al. Functional characterization of 17 CYP2D6 allelic variants (CYP2D6.2, 10, 14A-B, 18, 27, 36, 39, 47-51, 53-55, and 57). *Drug Metab Dispos*. 2008 Dec;36(12):2460–7.
31. Gaedigk A, Blum M, Gaedigk R, Eichelbaum M, Meyer UA. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1991 May [cited 2020 May 4];48(5):943–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1673290>
32. Kramer WE, Walker DL, O’Kane DJ, Mrazek DA, Fisher PK, Dukek BA, et al. CYP2D6: Novel genomic structures and alleles. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Oct;19(10):813–22.
33. SIM S, RISINGER C, DAHL M, AKLILLU E, CHRISTENSEN M, BERTILSSON L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for

- the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2020 May 5];79(1):103–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.clpt.2005.10.002>
34. Dean L. Diazepam Therapy and CYP2C19 Genotype [Internet]. Medical Genetics Summaries. National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cited 2020 May 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520370>
  35. Goldstein JA, Faletto MB, Romkes-Sparks M, Sullivan T, Kitareewan S, Raucy JL, et al. Evidence That CYP2C19 Is the Major (S)-Mephenytoin 4'-Hydroxylase in Humans. *Biochemistry*. 1994 Feb 1;33(7):1743–52.
  36. Holmes M V., Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Vol. 306, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2011. p. 2704–14.
  37. CYP2C19 cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1557>
  38. PharmVar [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: [https://www.pharmvar.org/gene-support/Variation\\_CYP2C19.pdf](https://www.pharmvar.org/gene-support/Variation_CYP2C19.pdf)
  39. Botton MR, Lu X, Zhao G, Repnikova E, Seki Y, Gaedigk A, et al. Structural variation at the CYP2C locus: Characterization of deletion and duplication alleles. *Hum Mutat*. 2019 Nov 1;40(11):e37–51.
  40. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: Consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*. 2017 Feb 1;19(2):215–23.
  41. Gene-specific Information Tables for CYP2D6 [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>
  42. Gene-specific Information Tables for CYP2C19 [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials>
  43. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: Translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;83(2):234–42.
  44. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci*. 2020 Jan 1;13(1):116–24.
  45. Navarro E, Serrano-Heras G, Castaño MJ, Solera J. Real-time PCR detection chemistry. Vol. 439, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier; 2015. p. 231–50.
  46. 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* [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 15];3(NOV):273. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233861>
  47. Horgan D, Jansen M, Leyens L, Lal JA, Sudbrak R, Hackenitz E, et al. An index of barriers for the implementation of personalised medicine and pharmacogenomics in Europe. *Public Health Genomics*. 2014 Dec 25;17:287–98.
  48. Weitzel KW, Duong BQ, Arwood MJ, Owusu-Obeng A, Abul-Husn NS, Bernhardt BA, et al. A stepwise approach to implementing pharmacogenetic testing in the primary care setting. Vol. 20, *Pharmacogenomics*. Future Medicine Ltd.; 2019. p. 1103–12.

49. Obeng AO, Fei K, Levy KD, Elsey AR, Pollin TI, Ramirez AH, et al. Physician-reported benefits and barriers to clinical implementation of genomic medicine: A multi-site ignite-network survey. *J Pers Med*. 2018 Sep 1;8(3).
50. Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. Vol. 13, *Human genomics*. NLM (Medline); 2019. p. 39.
51. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: Are we there yet? Vol. 17, *Pharmacogenomics Journal*. Nature Publishing Group; 2017. p. 395–402.