



Farmacogenética: tratamiento farmacológico personalizado Conócenos

Servicio Bioquímica y Genética Molecular
Sección de Farmacología y Toxicología
Área Farmacología y Farmacogenética

Hospital Clínic de Barcelona
Centro de Diagnóstico Biomédico



¿Quiénes somos?

El laboratorio de Farmacología lidera las nuevas estrategias en monitorización farmacológica integral basada en variables farmacocinéticas, farmacogenéticas y farmacodinámicas que constituyen el pilar de los tratamientos farmacológicos en la era de la medicina de precisión.

Tiene amplia experiencia en el análisis farmacogenético y en su implementación en rutina clínica. El genotipo de una serie de farmacogenes asociados a la respuesta de algunos fármacos (ver Tabla 1) permite predecir un fenotipo metabolizador y establecer recomendaciones claras sobre la prescripción de estos fármacos [estas recomendaciones están publicadas en las siguientes guías o documentos de consenso internacionales y nacionales: Agencia Europea del Medicamento (EMA), Agencia Canadiense de Salud (HCSC), Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Agencia Suiza del Medicamento (Swissmedic), Agencia Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA), Agencia Japonesa de Medicamentos y Productos Sanitarios (PMDA), Grupo de trabajo en Farmacogenética de la Real Asociación de Farmacéuticos Neerlandeses (DPWG) y la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF)]. Por lo tanto, la farmacogenética es una de las variables que posibilita la elección de tratamientos personalizados mediante la selección de los fármacos y dosis de inicio más adecuadas en diferentes ámbitos de la medicina, como son la oncología, cardiología, psiquiatría, enfermedades infecciosas y trasplante de órganos sólidos, entre otros.

Una de sus principales áreas de conocimiento donde actúa como laboratorio de referencia es la visión holística de la monitorización farmacológica que contempla gran parte de las variables asociadas a diversidad de respuesta a los medicamentos. Entre estas variables destacan: la adherencia al tratamiento, la fisiopatología del paciente, la edad, el sexo, la etnicidad, el microbioma, los hábitos tóxicos, la inflamación aguda o crónica y las interacciones fármaco-fármaco. Por ejemplo, los fenómenos de fenotipo explican que un paciente cuyo genotipo indicaría que es un metabolizador normal, pueda comportarse como un metabolizador lento debido a una potente inhibición de un fármaco administrado concomitantemente. Por ello también es necesaria la monitorización de la exposición del fármaco ya que esta refleja el resultado de todas aquellas covariables que también influyen a la exposición/efecto del medicamento. Entre los factores que favorecen el fenómeno de la fenotipo destacan las interacciones fármaco-fármaco, la fisiopatología del paciente, la inflamación aguda o crónica, entre otras causas, y muestran la necesidad de combinar el análisis del genotipo con el análisis de las concentraciones del fármaco y sus metabolitos activos (fenotipo). En ocasiones será necesario realizar una área bajo la curva (AUC) para estimar de forma apropiada la exposición sistémica del fármaco.

Es de destacar que la respuesta a los medicamentos es usualmente poligénica y por eso nuestro laboratorio ofrece el análisis anticipativo de un panel de farmacogenética, especialmente en pacientes polimedicados en los que se ha visto un mayor beneficio clínico/económico (Chenchula, S., Atal, S. & Uppugunduri, C.R.S. A review of real-world evidence on preemptive pharmacogenomic testing for preventing adverse drug reactions: a reality for future health care. *Pharmacogenomics J* 24, 9 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41397-024-00326-1>).



Área de excelencia

En la última década los especialistas del Área de Farmacogenética de la Sección de Farmacología y Toxicología han desarrollado e implementado los tests farmacogenéticos que nos permitirán establecer recomendaciones en la prescripción de algunos fármacos y que comportan un demostrado beneficio clínico para los pacientes y económico para los sistemas de salud. Estos tests incluyen los farmacogenes y variantes genéticas indispensables recogidas en la Cartera Básica de Genética del Sistema Nacional de Salud así como otros genes accionables cuyo test farmacogenético anticipativo se recomienda en las guías CPIC, DFWG y la SEFF.

Nuestra amplia experiencia en la monitorización de diversos grupos farmacológicos nos ha permitido ofrecer la combinación del análisis farmacogenético con el farmacocinético para aquellos fármacos que las guías clínicas de expertos recomiendan¹⁻³.

La constante interacción con los facultativos clínicos con el objetivo de elegir el mejor tratamiento para cada paciente en los diversos ámbitos de la medicina nos ha permitido ampliar conocimientos sobre los beneficios clínicos actuales del test farmacogenético anticipativo, especialmente en pacientes polimedcados, así como identificar las limitaciones actuales de la farmacogenética en su implementación clínica.

En el contexto de la medicina personalizada de precisión este abordaje farmacogenético/farmacocinético es clave para un correcto manejo del paciente tratado con uno o varios fármacos para los cuales se han identificado sus genes accionables. La implementación clínica de la farmacogenética a nivel nacional es una oportunidad única para establecer estrategias de mejora en el análisis de estos biomarcadores, por ello el contenido de los tests farmacogenéticos que ofrecemos desde el Área de Farmacogenética de la Sección de Farmacología y Toxicología está en constante evolución y alineada con las recomendaciones de las guías especializadas nacionales e internacionales así como con la Cartera Básica de Genética del Sistema Nacional de Salud.

La Dra. Brunet fue secretaria y miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF) del año 2011 al 2016 y es, desde 2017, miembro del Comité Científico Fundador del Proficiency Testing en Farmacogenética y Farmacogenómica de la SEFF.

¹ Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Pharmacopsychiatry. 2018 Jan;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492.

² Brunet M. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. Ther Drug Monit. 2019 Jun;41(3):261-307. doi: 10.1097.

³ Beumer JH et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. Clin Pharmacol Ther. 2019 Mar;105(3):598-613. doi: 10.1002/cpt.1124.



Certificaciones y acreditaciones

La sección de Farmacología y Toxicología dispone de un Sistema de Gestión de la Calidad de acuerdo a la Norma ISO 9001.



Programas de evaluación externa de la calidad

Los programas en los que participa la sección de Farmacología y Toxicología son:

- Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB): <https://www.rfb.bio/>
- Control de Calidad externos de Farmacogenética español: Profecency Testing en Farmacogenética. SEFF. Miembros del grupo científico fundador: Dr. Ángel Carracedo, Dra. Olalla Maroñas (Medicina Genómica de la Universidad Santiago de Compostela); Dra. Mercè Brunet- (Hospital Clínic de Barcelona- Universidad de Barcelona); Dr. Adrián Llenera (Universidad de Extremadura); Dra. María Isidoro (Hospital Clínico Universitario de Salamanca).



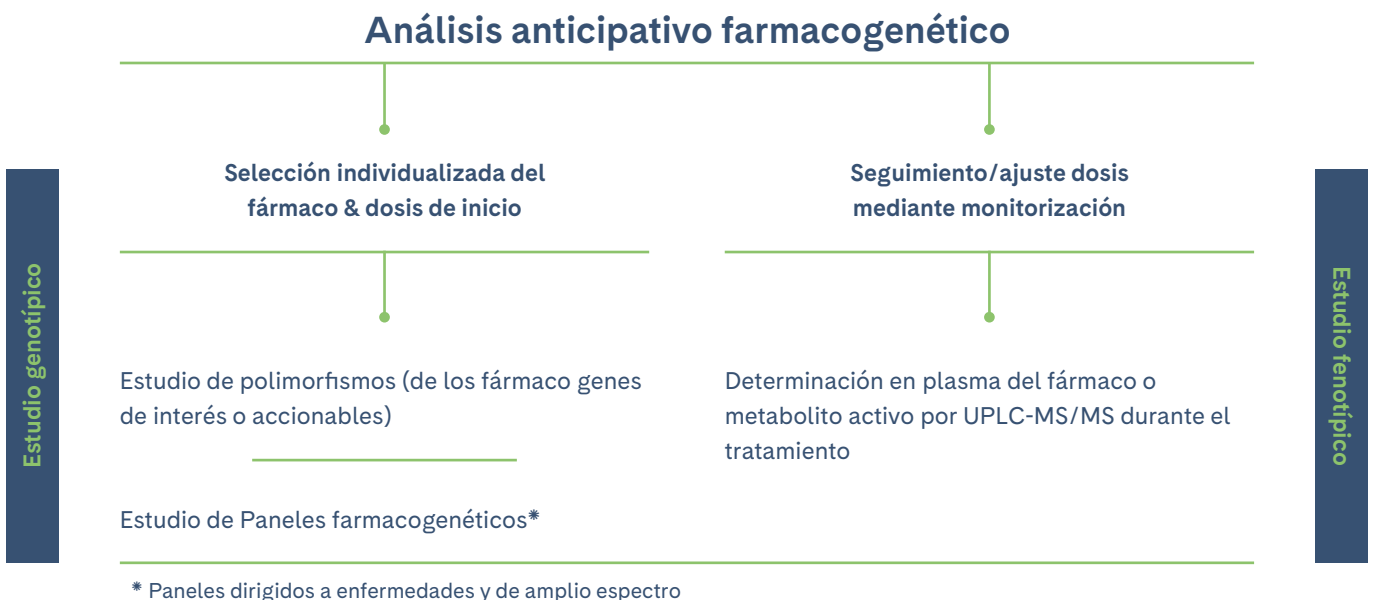
Abordaje del estudio farmacogenético anticipativo

Los resultados del genotipo nos permiten predecir un fenotipo metabolizador y otros aspectos de la farmacocinética que determinan unas recomendaciones terapéuticas en el momento de la prescripción que abarcan desde identificar al paciente como buen candidato para recibir el fármaco así como las dosis de inicio más adecuadas para prevenir situaciones de toxicidad y mejorar el efecto terapéutico. Además, una vez iniciado el tratamiento la monitorización de las concentraciones del fármaco y/o metabolitos activos en sangre son necesarias en algunos casos para un ajuste de la dosis a administrar más personalizado a lo largo del tratamiento del paciente.

Ofrecemos implementado en rutina el **análisis de las variables genéticas asociadas a la expresión y actividad de los enzimas de biotransformación, las proteínas reguladoras de transporte y las proteínas que son dianas terapéuticas del fármaco (en este último caso, en paneles farmacogenéticos específicos personalizados).**

Farmacogenética y farmacocinética

Como se ha comentado anteriormente, múltiples variables pueden influenciar la diversidad de respuesta a los fármacos. Para algunos grupos farmacológicos las sociedades internacionales recomiendan la monitorización de las concentraciones de fármaco y/o metabolitos activos, ya que estas en definitiva reflejarán el impacto de todas estas variables en la exposición sistémica de los medicamentos. Por ello serán de gran utilidad en el transcurso del tratamiento para un ajuste personalizado de la dosis. En ningún momento debe entenderse como una sustitución del análisis del genotipo, ya que éste nos aporta información respecto a si el paciente es un buen candidato a recibir un fármaco y la mejor elección de la dosis de inicio.



En nuestros laboratorios abordamos los siguientes tratamientos y variantes genéticas:

Tabla 1. Estudio genotípico según fármaco de elección

Tipo de fármaco	Principio activo	Gen
Antidepresivos	Citalopram	<i>CYP2C19</i>
	Escitalopram	<i>CYP2C19</i>
	Fluoxetina	<i>CYP2D6</i>
	Venlafaxina	<i>CYP2C19/CYP2D6</i>
	Sertralina	<i>CYP2C19</i>
	Paroxetina	<i>CYP2D6</i>
	Nortriptilina	<i>CYP2D6</i>
	Doxepina	<i>CYP2C19</i>
	Imipramina	<i>CYP2D6</i>
	Clomipramina	<i>CYP2D6</i>
	Desipramina	<i>CYP2D6</i>
	Trimipramina	<i>CYP2D6</i>
	Amitriptilina	<i>CYP2C19/CYP2D6</i>
Antipsicóticos	Aripiprazol	<i>CYP2D6</i>
	Clozapina	<i>CYP2D6</i>
	Zuclopentixol	<i>CYP2D6</i>
	Quetiapina	<i>CYP3A4</i>
	Haloperidol	<i>CYP2D6</i>
	Pimozida	<i>CYP2D6</i>
	Paliperidona	<i>CYP2D6</i>
	Risperidona	<i>CYP2D6</i>
	Psicoestimulantes	Atomoxetina
Antiepilépticos	Fenitoína	<i>CYP2C9</i>
Opiacos	Tramadol	<i>CYP2D6</i>
Esclerosis múltiple	Siponimod	<i>CYP2C9</i>
Antitumorales	5-Fluorouracilo	<i>DPYD</i>
	Capecitabine	<i>DPYD</i>
	Tamoxifeno	<i>CYP2D6</i>
	“Sacituzumab Govitecan Irinotecan”	<i>UGT1A1</i>
	Rasburicasa	<i>G6PD</i>
	Tegafur	<i>DPYD</i>
Inmunosupresores	Azatioprina	<i>NUDT15, TPMT</i>
	Tacrolimus	<i>CYP3A4, CYP3A5</i>
	6-Mercaptopurina	<i>NUDT15, TPMT</i>
Hipolipemiantes	Atorvastatina	<i>SLCO1B1</i>
	Simvastatina	<i>SLCO1B1</i>
	Pravastatina	<i>SLCO1B1</i>
	Lovastatina	<i>SLCO1B1</i>

Tabla 1. Estudio genotípico según fármaco de elección (continuación)

Tipo de fármaco	Principio activo	Gen
	Pitavastatina Rosuvastatina Fluvastatina	SLCO1B1 SLCO1B1, ABCG2 SLCO1B1
Anticoagulantes	Acenocumarol Warfarina	CYP2C9, VKORC1 CYP2C9, VKORC1
Antiagregante plaquetario	Clopidogrel	CYP2C19
Antivirales	Atazanavir	CYP2C19
Antifúngico	Voriconazol	CYP2C19
Otros	Mavacamten Eliquisat Omeprazol Tetrabenazina	CYP2C19 CYP2D6 CYP2C19 CYP2D6

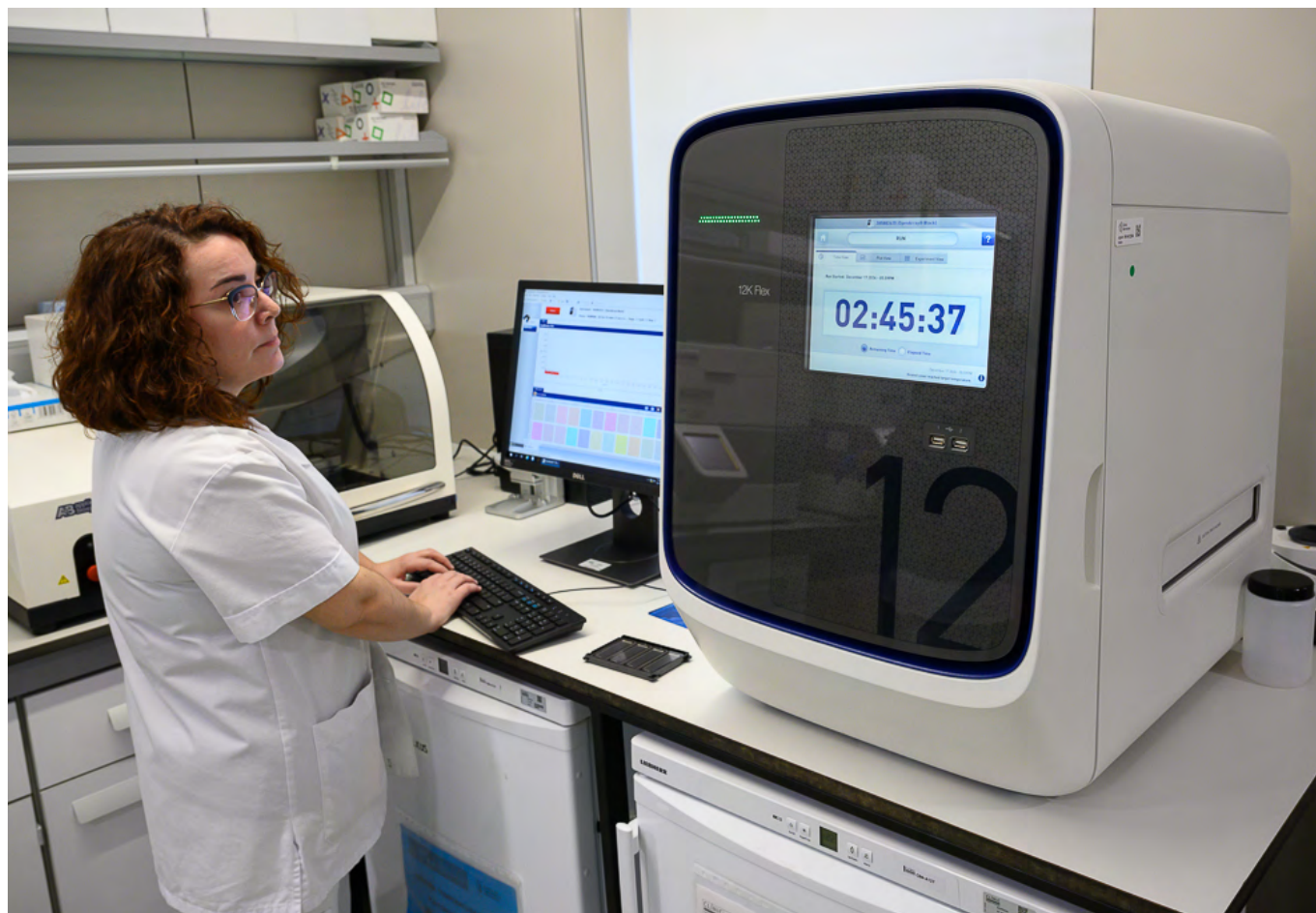


Tabla 2: Estudio genotípico/fenotípico

Estudio genotípico				Estudio fenotípico	
Tratamiento	Gen	Variante alélica	rsID	Fármaco/Metabolito analizado	Tipo de muestra
5-fluorouracilo Capecitabina	DPYD	*2A	rs3918290	5-fluorouracilo	Sangre (plasma)
		*13	rs55886062		
		HapB3	rs75017182		
			rs56038477		
		N/A	rs67376798		
		N/A	rs146356975		
		N/A	rs112766203		
N/A	rs115232898				
Tiopurínicos	TPMT	*2	rs1800462	6-TGN y 6-MMP en eritrocitos	Sangre
		*3B	rs1800460		
		*3C	rs1142345		
		*4	rs1800584		
		*3A	(rs1800460+rs1142345)		
	NUDT15	*3 / *2	rs116855232		
Citalopram, Escitalopram	CYP2C19	*2	rs4244285	Citalopram, desmetilcitalopram, didesmetilcitalopram	Sangre (Suero)
Clopidogrel		*3	rs4986893	-	Sangre (Suero)
		*4	rs28399504		
Atazanavir	CYP2C19/ CYP2D6	*17	rs12248560	Atazanavir	Sangre (plasma)
Voriconazol				Voriconazol	
Amitriptilina				Amitriptilina+nortriptilina	Sangre (Suero)
Nortriptilina	CYP2D6	*2	rs16947	Amitriptilina+nortriptilina	Sangre (Suero)
Clomipramina		*3	rs35742686	Clomipramina, Norclomipramina	
Imipramina		*4	rs3892097	Imipramina+desipramina	
Aripripazol		*6	rs5030655	-	
Haloperidol		*9	rs5030656	-	
Clozapina		*10	rs1065852	Clozapina + Norclozapina	
Risperidona		*17	rs28371706	9-Hidroxirisperidona	
Paliperidona		*29	rs59421388	9-Hidroxirisperidona	
Atomoxetina		*41	rs28371725	-	
		CNV exón 9	Hs04502391_cn		
	CNV intrón 2	Hs04083572_cn			
	CNV intrón 6	Hs04502391_cn			
Atorvastatina Simvastatina	SLCO1B1	*5	rs4149056	-	Sangre (Suero)
Irinotecán	UGT1A1	*6	rs4148323	-	Sangre (Suero)
		*80	rs887829		
		*28	rs3064744		

También disponemos, para los casos en que hay una evidencia científica suficiente (aunque no grado de evidencia 1A.⁽¹⁻⁴⁾), de paneles de genes asociados a determinadas patologías que nos permiten hacer estudios globales para la anticipación de la respuesta a los fármacos de elección para dichas enfermedades:

Tabla 3: Paneles de genes para estudio farmacogenético mediante secuenciación masiva

Panel	Gen	Alelo	rs
Panel completo de farmacogenética (metodología OpenArray)	<i>CYP1A2</i>	*1F	rs762551
	<i>CYP2C9</i>	*2	rs1799853
		*3	rs1057910
		*3	rs4244285
	<i>CYP2C19</i>	*2	rs4986893
		*3	rs28399504
		*4	rs12248560
		*17	rs16947
	<i>CYP2D6</i>	*2	rs35742686
		*3	rs3892097
		*4	rs5030655
		*6	rs5030656
		*9	rs1065852
		*10	rs28371706
		*17	rs59421388
		*29	rs28371725
		*41	rs35599367
		*22	rs776746
	<i>CYP3A4</i>	*3	rs9923231
	<i>CYP3A5</i>	1639G>A	rs3918290
	<i>VKORC1</i>	*2A	rs55886062
	<i>DPYD</i>	*13	rs67376798
		D949V	rs75017182
		HapB3	rs56038477
			rs1800462
	<i>TPMT</i>	*2	rs1800460
		*3B	rs1142345
		*3C	rs1800584
		*4	rs116855232
	<i>NUDT15</i>	*3	rs4149056
	<i>SLCO1B1</i>	*5	rs4148323
	<i>UGT1A1</i>	*6	rs887829
		*28 (*80)	rs2231142
<i>ABCG2</i>	NA	rs1128503	
<i>ABCB1</i>	*12	rs1045642	
	*26	Hs04502391_cn	
<i>CYP2D6</i>	CNV exón 9	Hs04083572_cn	
	CNV intrón 2	Hs04502391_cn	
	CNV intrón 6		

¹ Brunet, Mercè et al. “Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation.” Therapeutic drug monitoring vol. 38 Suppl 1 (2016): S1-20. PMID: 26977997.

² Brunet, Mercè et al. “Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report.” Therapeutic drug monitoring vol. 41,3 (2019): 261-307. doi:10.1097 PMID: 31045868.

³ Bergan, Stein et al. “Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology.” Therapeutic drug monitoring vol. 43,2 (2021): 150-200. doi:10.1097. PMID: 33711005.

⁴ Masuda, Satoshi et al. “Everolimus Personalized Therapy: Second Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology.” Therapeutic drug monitoring vol. 47,1 (2025): 4-31. PMID: 39331837.

Facultativos

Dra. Mercè Brunet. Consultora Sénior del Área de Farmacología y Farmacogenética

Área asistencial:

- **Monitorización farmacológica de la inmunosupresión.** Análisis farmacocinéticos en sangre total de tacrolimus, sirolimus, everolimus y ciclosporina mediante LC/MS/MS y del ácido micofenólico en plasma mediante LC/UV. Análisis de tacrolimus en sangre capilar impregnada en papel secante (Dry Blood Spot, DBS) mediante LC/MS/MS. Test farmacogenético anticipativo de *CYP3A5* y *CYP3A4*, una de las variables con beneficio clínico para alcanzar tratamientos personalizados con tacrolimus.
- **Monitorización de fármacos antitumorales en diversas matrices biológicas.** Análisis de 5-fluorouracilo, doxorubicina, Sorafenib, Azatioprina (6-Tioguanina y 6-metilpercaptapurina) mediante LC/MS/MS (próximamente disponibles también imatinib y nilotinib). Test farmacogenético anticipativo: *DPYD*, *UGT1A1*, *CYP2D6* (CNV) con influencia en la elección del tratamiento y las dosis de inicio de fluoropirimidinas, irinotecán y tamoxifeno, respectivamente.
- **Monitorización de fármacos antipsicóticos y antidepresivos en sangre impregnada en papel.** Aripiprazol, clozapina, paliperidona mediante LC/MS/MS y en plasma mediante LC/UV. Determinación de fármacos antipsicóticos y antidepresivos en plasma (facultativa referente: Dra. M. Torra). Test farmacogenético anticipativo de *CYP2D6* (CNV) y *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP1A1*, *CYP2C9*, *ABCB1*, una de las variables con beneficio clínico para alcanzar tratamientos personalizados con fármacos antipsicóticos y antidepresivos, en especial, en pacientes con fenotipo metabolizador ultrarrápido o lento.
- **Monitorización de fármacos antivirales.** Voriconazol, posaconazol, itraconazol, isabucanazol, fluconazol, ketoconazol, 5-fluorocitosina y hidroxy-itraconazol mediante LC/MS/MS. Análisis de fármacos antirretrovirales en plasma: darunavir, raltegravir, ritonavir, lopinavir, ata-



zanavir, efavirenz. Test farmacogenético anticipativo de *CYP2C19*, una de las variables con beneficio clínico para alcanzar tratamientos personalizados para voriconazol.

- **Monitorización de las concentraciones plasmáticas de las estatinas.** Atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina (próximamente disponible). Test farmacogenético anticipativo de *SLCO1B1*, *ABCG2*, *CYP3A4*, *CYP2C19*, *ABCB1*, una de las variables con beneficio clínico para

alcanzar tratamientos personalizados con estos fármacos hipolipemiantes.

- **Implementación Clínica de la farmacogenética reactiva y farmacogenética anticipativa (paneles específicos de genes/variantes genéticas según especialidad clínica y grupo de fármacos).** Análisis de las variantes genéticas de farmacogenes que afectan a la expresión y actividad de enzimas de biotransformación, proteínas reguladoras de transporte y dianas terapéuticas.

Área de investigación:

- **Estudio de biomarcadores farmacodinámicos y farmacogenéticos que reflejan la diversidad de respuesta al tratamiento inmunosupresor en el trasplante de órganos sólidos y trasplante de médula ósea.** Desarrollo de scores basados en la combinación de estos biomarcadores para la predicción y diagnóstico del rechazo y evolución del injerto⁵⁻⁸.
- **Análisis de biomarcadores de respuesta personal a los fármacos.**
- **Estudiar y establecer paneles farmacogenéticos que permitan establecer recomendaciones sobre el tratamiento con fármacos oncológicos.** Ampliación de las variantes del *DPYD* y análisis de las variantes de otros farmacogenes de interés para una prescripción de las fluoropirimidinas personalizada.

⁵ Brunet, Mercè et al. "Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report." *Therapeutic drug monitoring* vol. 41,3 (2019): 261-307. PMID: 31045868

⁶ Masuda, Satoshi et al. "Everolimus Personalized Therapy: Second Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology." *Therapeutic drug monitoring* vol. 47,1 (2025): 4-31. PMID: 39331837

⁷ Millán, Olga et al. "miRNAs, dd-cf-DNA, and Chemokines as Potential Noninvasive Biomarkers for the Assessment of Clinical Graft Evolution and Personalized Immunosuppression Requirement in Solid Organ Transplantation." *Therapeutic drug monitoring* vol. 47,1 (2025): 77-97. PMID: 39503575

⁸ Millán, Olga et al. "A plasmatic score using a miRNA signature and CXCL-10 for accurate prediction and diagnosis of liver allograft rejection." *Frontiers in immunology* vol. 14 1196882. 30 May. 2023, PMID: 37325660.



Facultativos

Dra. Mercè Brunet. Consultora Sénior del Área de Farmacología y Farmacogenética

- **Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de fármacos antipsicóticos y antidepresivos.** Combinación del estudio de biomarcadores farmacogenéticos (*CYP2D6* (CNV), *CYP2C19*, *CYP3A5*, *CYP1A1*, *ABCB1*,...) con biomarcadores moleculares de la vía del glutamato para una mejor predicción de la respuesta al tratamiento farmacológico y evolución de la enfermedad.

Área docencia:

- **Participación y coordinación en las siguientes actividades formativas:**
 - **Farmacogenética:** Máster Genotipia (Universidad de Valencia); Máster Senología (Universidad de Barcelona)

y I Jornadas “Actualización en farmacogenética clínica y experimental” (coordinación Dra. Brunet, Dr. Morales con la participación y respaldo científico de CIBEREHD).

- **Farmacocinética y farmacodinamia:** Máster en Química y Bioquímica Sanitaria (Coordinación Dra. Brunet “Análisis Toxicológico”. Universidad de Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona, Universidad de Girona, Universidad Rovira i Virgili, Universidad Valencia) B, UAB, UG, URV, UV):
- **Biomarcadores farmacogenéticos:** Official Master in Translational Medicine (Coordinación Dra. Brunet asignatura “Biomarker discovery and validation”. Universidad de Barcelona).

Contacto

Dirección para el envío de muestras:

Hospital Clínic de Barcelona

C/ Villarroel, 170

Interpabellón 9-11, planta 1

08036 – Barcelona

Horario: de lunes a viernes, de 08:00h a 19:00h

Tel: +34 93 227 54 64

Envío de petición:

atencddb@clinic.cat

