

Estandarización de términos para informar resultados farmacogenéticos: recomendación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica.

Fecha del documento: 5 de junio de 2024.

Versión del documento: 3

GRUPO DE TRABAJO DE METODOLOGÍA E INTERPRETACIÓN ANALÍTICA.

Coordinadoras:

- Cristina Rodríguez-Antona, *Instituto de investigaciones biomédicas Sols-Morreale.*
- María Apellániz Ruiz, *Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra - IdiSNA.*

Miembros:

- Oscar Tejido, *Unidad de Medicina Genómica, Navarrabiomed.*
- Hugo Tejera Pérez, *Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.*
- Rocío Rosas Alonso, *Hospital Universitario La Paz.*
- Paula Zapata Cobo, *Hospital General Universitario Gregorio Marañón.*
- Enrique G. Zucchet, *Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe.*
- Andres Corno Caparros, *Universidad Miguel Hernandez.*
- Maria Elena Garcia Paya, *Hospital General Universitario de Alicante.*
- Luis Ramudo Cela, *Complejo Hospitalario Universitario A Coruña / Health in Code.*
- Alberto Borobia, *Hospital la Paz.*
- Anna Gonzalez-Neira, *Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.*
- M^a José Herrero, *Hospital Universitario la Fe.*
- Javier Lanillos, *Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.*
- Carmen Mata, *Universidad de Extremadura.*
- Miquel Tarón, *Synlab Diagnósticos Globales SAU.*
- Pablo Zubiaur, *Hospital Universitario de la Princesa.*

INTRODUCCIÓN

La correcta implementación de la farmacogenética clínica en España depende de un uso estandarizado de términos para la redacción de informes farmacogenéticos. El objetivo de este documento, elaborado por el grupo de metodología e interpretación analítica (GMIA) de la SEFF y refrendado por sus socios, es proponer una terminología farmacogenética de consenso en nuestro idioma sobre la funcionalidad de alelos y fenotipos farmacogenéticos. Concretamente, es importante llegar a un consenso para la nomenclatura de: a) la descripción funcional de alelos, b) el nombre del fenotipo inferido gracias a la combinación de alelos o diplotipos.

NOMENCLATURA PROPUESTA

A continuación, se muestran las siguientes tablas que recogen la propuesta de nomenclatura:

Tabla 1. Terminología propuesta para la asignación de función de los distintos alelos.

Tabla 2. Terminología propuesta para los distintos fenotipos de enzimas metabolizadoras.

Tabla 3. Terminología propuesta para los distintos fenotipos de transportadores.

Tabla 4. Terminología propuesta para genotipos que confieren un fenotipo de riesgo.

PROCESO PARA LLEGAR AL DOCUMENTO DE RECOMENDACIONES

La elaboración del documento para estandarizar los términos farmacogenéticos se llevó a cabo basándose en un análisis de la literatura, recursos web internacionales, documentos nacionales, en la propia experiencia del grupo y en una encuesta enviada a todos los socios de la SEFF.

La versión 1 del documento, preparado por los integrantes de GMIA, fue presentada en la Asamblea de la SEFF celebrada el 4 de noviembre de 2021 en el III Congreso Interdisciplinar de Genética Humana, donde se anunció el inicio del proceso para refrendar la terminología farmacogenética propuesta. Este proceso se realizó desde el 19 de noviembre de 2021 y concluyó el 15 de enero de 2022. Se han obtenido 32 respuestas de 23 entidades nacionales distintas (44% hospitales, 22% centros de investigación, 13% universidades, 13% empresas y 9% farmacias). Se puede consultar los resultados de la encuesta en el siguiente enlace:

[Resultados encuesta terminología.docx](#)



TERMINOLOGÍA CONSENSO

Tabla 1. Terminología propuesta para la asignación de función de los distintos alelos.

Categoría	Término	Definición funcional	Ejemplo
Función asignada a los distintos tipos de alelos.	de función aumentada	Alelo asociado a una actividad superior a la normal.	<i>CYP2C19*17</i> <i>CYP2D6*1x2</i>
	de función normal	Alelo asociado a una actividad normal.	<i>CYP2C19*1</i> <i>CYP2D6*1</i>
	de función reducida	Alelo asociado a una actividad inferior a la normal, pero no nula y superior a la de los alelos de pérdida completa de función.	<i>CYP2D6*9</i>
	de pérdida completa de función	Alelo asociado a actividad nula o casi nula.	<i>CYP2C19*2</i> <i>CYP2D6*4</i>
	de función incierta*	Sin evidencia.	<i>CYP2D6*22</i>
Con evidencia insuficiente.		<i>CYP2D6*58</i>	

* El CPIC considera en dos categorías distintas a los alelos con evidencia insuficiente y sin evidencia. La SEFF los unifica en un mismo tipo de alelo por tener la misma relevancia para la inferencia fenotípica.



Tabla 2. Terminología propuesta para los distintos fenotipos de enzimas metabolizadoras.

Categoría	Término (Abreviatura)	Definición funcional	Inferencia	Ejemplo
Fenotipo de enzimas metabolizadoras	Metabolizador Ultrarrápido (MU)	Actividad enzimática superior en comparación con metabolizadores rápidos.	Dos alelos de función aumentada.	<i>CYP2C19*17/*17</i>
			Un alelo con dos o más copias del gen activas, más un alelo con una función normal. #	<i>CYP2D6*1/*1x2</i>
			Un alelo con dos o más copias del gen activas, más un alelo de función reducida. #	<i>CYP2D6*1x2/*9</i>
	Metabolizador rápido (MR)	Actividad enzimática superior en comparación con metabolizadores normales pero inferior a la de ultrarrápidos.	Un alelo normal y uno de función aumentada.	<i>CYP2C19*1/*17</i>
	Metabolizador normal* (MN)	Actividad enzimática normal.	Dos alelos de función normal.	<i>CYP2D6*1/*2</i>
			Un alelo de función normal y otro de función reducida. @	<i>CYP2D6*1/*41</i>
	Metabolizador intermedio (MI)	Actividad enzimática superior en comparación con metabolizadores lentos pero inferior a la de metabolizadores normales.	Un alelo de función normal y otro de función reducida. @	<i>CYP2C9*1/*2</i>
			Dos alelos de función reducida.	<i>CYP2D6*10/*9</i>
			Un alelo normal y uno de pérdida completa de función.	<i>CYP2C19*1/*3</i>
			Dos alelos de pérdida completa de función.	<i>CYP2C19*2/*3</i>
Metabolizador lento (ML)	Actividad enzimática nula o casi nula.	Dos alelos de pérdida completa de función.	<i>CYP2C19*2/*3</i>	
		Dos alelos delecionados.	<i>CYP2D6*5/*5</i>	

* La acepción de "normal" se refiere a la actividad enzimática resultante, no guarda relación con lo que es habitual o lo que es más o menos frecuente en la población. A modo de ejemplo, individuos *CYP3A5*1/*1* (que son poco frecuentes en la población caucásica) son metabolizadores normales al tener 2 alelos de actividad enzimática normal.

Para el gen *CYP2D6* se han descrito alteraciones en el número de copias, duplicaciones o multiplicaciones, de alelos activos o inactivos. La recomendación para determinar el fenotipo del *CYP2D6* es calcular el valor de Actividad Global (AG).

@ Es posible que combinaciones de mismos tipos de alelos den lugar a distintos fenotipos farmacogenéticos dependiendo del gen o enzima, como es el caso de los individuos con un alelo de función normal y otro de función reducida que, para *CYP2D6* son metabolizadores normales y para *CYP2C9* son metabolizadores intermedios (AG:1,5). El proceso de inferencia fenotípica queda fuera del alcance del presente documento.



Tabla 3. Terminología propuesta para los distintos fenotipos de transportadores.

Categoría	Término	Definición funcional	Inferencia	Ejemplo
Fenotipo de transportadores	Función aumentada	Actividad del transportador superior en comparación a la del transportador normal.	Dos alelos de función aumentada.	<i>SLCO1B1</i> *14/*14
	Función normal	Actividad del transportador normal.	Un alelo de función normal y otro de función aumentada.	<i>SLCO1B1</i> *1/*14
			Dos alelos de función normal.	<i>SLCO1B1</i> *1/*1
	Función intermedia	Actividad del transportador superior en comparación al fenotipo de función lenta pero inferior a la de función normal.	Un alelo de función aumentada y otro de función reducida.	<i>SLCO1B1</i> *14/*5, <i>SLCO1B1</i> *14/*15
			Un alelo de función normal y otro de función reducida.	<i>SLCO1B1</i> *1/*5, <i>SLCO1B1</i> *1/*15
Función lenta	Actividad del transportador muy reducida o nula.	Dos alelos de función reducida.	<i>SLCO1B1</i> *5/*5, <i>SLCO1B1</i> *5/*15, <i>SLCO1B1</i> *15/*15	



Tabla 4. Terminología propuesta para genotipos que confieren un fenotipo de riesgo.

Categoría	Término*	Definición funcional	Inferencia	Ejemplo
Fenotipos de riesgo	Portador	Se ha detectado el alelo de riesgo.	1 o 2 alelos de riesgo.	<i>HLA-B*31/*57:01</i>
	No portador	No se ha detectado el alelo de riesgo.	Ningún alelo de riesgo.	<i>HLA-B*35/*15</i>

*Se recomienda expresar este resultado farmacogenético como "paciente portador de" seguido del gen y alelo de riesgo (por ejemplo, **paciente portador de *HLA-B*57:01***).



ANEXO: Cambios y correcciones

- Versión 3. En la primera página se añaden los nuevos miembros del Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica. Fecha de modificación: 5 de junio de 2024.
- Versión 3. En la *Tabla 2. Terminología propuesta para los distintos fenotipos de enzimas metabolizadoras* se añaden las abreviaturas para cada uno de los metabolizadores siguiendo un código de dos letras coincidiendo con las iniciales de cada palabra (p.ej. Metabolizador Normal “MN”; Metabolizador Ultrarrápido “MU”). Fecha de modificación: 5 de junio de 2024.
- Versión 3. En la *Tabla 3. Terminología propuesta para los distintos fenotipos de transportadores* se añade la categoría “Función aumentada”, así como una nueva fila dentro de la categoría “Función intermedia” para incluir aquellos diplotipos con un alelo de función aumentada y otro de función reducida, y varios ejemplos (*SLCO1B1*14/*5*, *SLCO1B1*14/*15*). Fecha de modificación: 5 de junio de 2024.