Farmacia Hospitalaria 48 (2024) T299–T309

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Revisión

[Artículo traducido] Exploración del impacto de la farmacogenética en la medicina personalizada: una revisión sistemática

Laura Amaro-Álvarez, Jaime Cordero-Ramos* y Miguel Ángel Calleja-Hernández

Servicio Farmacia Hospitalaria, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 15 de octubre de 2023
Aceptado el 15 de diciembre de 2023

Palabras clave:
Farmacogenética
Reacciones adversas a medicamentos
Implementación clínica
Pruebas genéticas
Biomarcadores
Genotipo
Medicina de precisión
Genética
Medicina personalizada
Revisión sistemática

RESUMEN

Introducción: la farmacogenética evalúa cómo las variantes genéticas influyen en la respuesta a los medicamentos. En la actualidad las pruebas genéticas han avanzado, son más asequibles y su integración se respalda con evidencia clínica más sólida. Guías como las del CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) y recursos como PharmGKB facilitan la prescripción basada en genética; y organizaciones como la FDA promueven realizar determinaciones genéticas previo al inicio de ciertos medicamentos. Los paneles farmacogenéticos preventivos se muestran prometedores, pero se requieren investigar más biomarcadores y poblaciones diversas. El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia reciente en la relación genotipo-respuesta para examinar cómo influye el perfil genético de los pacientes en la respuesta a los tratamientos y analizar las áreas de investigación que necesitan más estudios para avanzar hacia una medicina de precisión basada en genética.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda sistemática en PubMed para identificar artículos que investigaran la relación genotipo-respuesta a fármacos. La estrategia de búsqueda incluyó términos como «pharmacogenetics», «personalized treatment», «precision medicine», «dose adjustment», «individualized dosing», «clinical routine» y «clinical practice». Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis en inglés o español entre 2013-2023. La búsqueda inicial resultó en 136 artículos.

Resultados: se incluyeron 49 artículos para su análisis final tras la revisión de 2 investigadores. Se encontró relación entre polimorfismos genéticos y respuesta/toxicidad para fármacos como: opioides, agonistas GLP-1, tacrolimus, anticoagulantes orales, antineoplásicos, antipsicóticos atípicos, efavirenz, clopidogrel, lamotrigina, anti-TNF-α, voriconazol, antidepresivos o estatinas. Sin embargo, para fármacos como metformina, quetiapina, irinotecán, bisoprolol y anti-VEGF no se encontró asociación estadísticamente significativa.

Conclusión: los estudios analizados en esta revisión sugieren una fuerte correlación entre la variabilidad genética y la respuesta individual a fármacos, respaldando la importancia de usar la farmacogenética para la optimización de tratamientos. Sin embargo, para ciertos fármacos como metformina o quetiapina la influencia del genotipo sigue siendo poco clara. Son necesarios más estudios con mayor tamaño de muestra, más diversidad étnica y contemplando factores no genéticos. La falta de estandarización en los métodos de análisis y la accesibilidad a las pruebas genéticas son desafíos importantes en este campo. En resumen, la farmacogenética muestra un potencial enorme en la medicina personalizada, pero se requiere aún más investigación.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review

Keywords:
Pharmacogenetics
Adverse drug reactions
Clinical implementation
Genetic tests
Biomarkers

ABSTRACT

Introduction: Pharmacogenetics evaluates how genetic variations influence drug responses. Nowadays, genetic tests have advanced, becoming more affordable, and its integration is supported by stronger clinical evidence. Guidelines such as those from CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) and resources like PharmGKB facilitate genotype-based prescribing; and organizations like the FDA promote genetic testing before initiating certain medications. Preventive pharmacogenetic panels seem promising, but further research on

Véase contenido relacionado en DOI: https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.12.004.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: corderojaime7@gmail.com (J. Cordero-Ramos).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.03.010
1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Genotype
Precision medicine
Genetic
Personalized medicine
Systematic review

biomarkers and diverse populations is needed. The aim of this review is to analyze recent evidence on the genotype-drug response relationship to examine how the genetic profile of patients influences the clinical response to treatments, and analyze the areas of research that need further study to advance towards a genetic-based precision medicine.

Materials and methods: A systematic search was conducted on PubMed to identify articles investigating the genotype-drug response relationship. The search strategy included terms such as "pharmacogenetics", "personalized treatment", "precision medicine", "dose adjustment", "individualized dosing", "clinical routine" and "clinical practice." Clinical trials, observational studies, and meta-analyses published in English or Spanish between 2013 and 2023 were included. The initial search resulted in a total of 136 articles for analysis.

Results: 49 articles were included for the final analysis following review by two investigators. A relationship between genetic polymorphisms and drug response or toxicity was found for drugs such as opioids, GLP-1 agonists, tacrolimus, oral anticoagulants, antineoplastics, atypical antipsychotics, efavirenz, clopidogrel, lamotrigine, anti-TNF-α agents, voriconazole, antidepressants, or statins. However, for drugs like metformin, quetiapine, irinotecan, bisoprolol, and anti-VEGF agents, no statistically significant association between genotype and response was found.

Conclusion: The studies analyzed in this review suggest a strong correlation between genetic variability and individual drug responses, supporting the use of pharmacogenetics for treatment optimization. However, for certain drugs like metformin or quetiapine, the influence of genotype on their response remains unclear. More studies with larger sample sizes, greater ethnic diversity, and consideration of non-genetic factors are needed. The lack of standardization in analysis methods and accessibility to genetic testing are significant challenges in this field. As a conclusion, pharmacogenetics shows immense potential in personalized medicine, but further research is required.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La farmacogenética surge como un campo prometedor en la medicina personalizada, porque puede revolucionar la forma de abordar el tratamiento farmacológico, ya que permite una personalización más precisa y eficaz de los tratamientos. Actualmente es un componente fundamental de la medicina de precisión, ya que ayuda a mejorar la seguridad y eficacia de los tratamientos[1].

La farmacogenética investiga cómo las variaciones genéticas entre individuos afectan a la farmacocinética y la farmacodinámica y cómo esto influye en la respuesta a los fármacos. Estas variaciones pueden determinar la eficacia de las enzimas y proteínas implicadas en el metabolismo de los fármacos, la interacción con los receptores celulares o las vías de señalización intracelular[1]. Mediante la identificación de biomarcadores genéticos específicos, es posible predecir cómo responderá un paciente a determinados fármacos, y así se puede elegir el tratamiento más adecuado y ajustar las dosis para lograr resultados óptimos.

En las últimas décadas, ha aumentado enormemente la evidencia científica en el campo de la farmacogenética. La tecnología de las pruebas genéticas ha avanzado, la evidencia clínica que apoya la integración de la farmacogenética en la práctica clínica es mucho más sólida y el precio de las pruebas se ha visto reducido[2]. Actualmente, las directrices basadas en la evidencia permiten la interpretación de la información farmacogenética y su aplicación en la práctica clínica. Recursos como las directrices del CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)[3] o el sitio web PharmGKB (https://www.pharmgkb.org/) sirven de ayuda para prescribir fármacos ajustados a los datos genéticos.

La farmacogenética ha encontrado aplicaciones en el tratamiento de diversas enfermedades, como las cardiovasculares o neurológicas, los trastornos psiquiátricos, el cáncer, la analgesia y las enfermedades infecciosas. Además, algunas agencias de regulación sanitaria, como la FDA, incluyen ya recomendaciones para el uso de pruebas genéticas previas al uso de determinados fármacos.

Sin embargo, a pesar de los importantes avances en el campo de la farmacogenética, para aprovechar plenamente su potencial se deben abordar ciertas necesidades de investigación. Uno de los principales retos es la identificación de nuevos biomarcadores genéticos relevantes y una comprensión más profunda de su impacto en la farmacoterapia. Además, es necesario seguir investigando en una diversidad de poblaciones para garantizar que los resultados sean aplicables a distintos grupos étnicos y geográficos.

En la actualidad, está aumentando el interés por realizar análisis farmacogenéticos que incluyan un panel de genes en vez de un solo par gen-fármaco[4]. Existen pruebas suficientemente sólidas de que la realización de un panel farmacogenético de forma preventiva presenta ventajas económicas sobre las pruebas individuales. Puesto que el coste es similar, pero el cribado puede prevenir efectos adversos, con esta estrategia se ahorra tiempo y además, se evitarían mayores costes sanitarios derivados de dichos efectos adversos[2].

La realización de estos paneles farmacogenéticos tiene un enorme potencial, pero para ponerlos en práctica es necesario estudiar bien la relación gen-fármaco. Esto permitirá seleccionar aquellos genes y variantes de las que se tenga evidencias suficientemente sólidas como para ser incluidos en el panel, y cuyos resultados tengan suficiente evidencia como para ser utilizados para guiar el tratamiento de los pacientes. En esta revisión pretendemos abordar el estado actual de la farmacogenética, así como revisar la evidencia disponible sobre la relación genotipo-respuesta a fármacos publicadas en los últimos años. El objetivo es analizar cómo influye el genotipo de pacientes en la respuesta clínica a los tratamientos. También analizaremos las áreas de investigación que necesitan más estudio para avanzar hacia una medicina más personalizada basada en la evidencia genética.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed para identificar artículos entre los años 2013 y 2023 que investigaran la aplicación de la farmacogenética en la optimización de los tratamientos. La estrategia de búsqueda se diseñó utilizando los siguientes términos en inglés: «pharmacogenetics» (farmacogenética), «personalized treatment» (tratamiento personalizado), «precision medicine» (medicina de precisión), «dose adjustment» (ajuste de la dosis), «individualizing dosing» (individualización de la dosis), «clinical routine» (práctica clínica habitual) y «clinical practice» (práctica clínica).

La estrategia de búsqueda se aplicó a todos los campos de los registros bibliográficos, incluidos el título, el resumen, las palabras clave y el texto completo, y se utilizaron operadores booleanos (AND/

OR) para combinar los términos relevantes. Se filtró por tipo de artículo mediante la inclusión de los términos «observational study» (estudio observacional), «randomized controlled trial» (estudio controlado aleatorizado), «clinical trial» (ensayo clínico), «meta-analysis» (metaanálisis) y «multicenter study» (estudio multicéntrico). La búsqueda inicial identificó 136 artículos.

Criterios de inclusión

Pacientes adultos/pediátricos de cualquier sexo o etnia; ensayos clínicos, estudios observacionales o metaanálisis; artículos que estudiaran la relación entre el genotipo y la respuesta al fármaco.

Criterios de exclusión

Que no estudien la relación entre el genotipo y la respuesta al fármaco; idioma distinto al inglés o al español; estudios no realizados *in vivo* en humanos; que no estuviese disponible el texto completo.

Proceso de selección de artículos (fig. 1)

Dos investigadores revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes de los artículos identificados en la búsqueda inicial. A continuación, se evaluaron los textos completos de los artículos seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente. Las discrepancias se resolvieron mediante el debate y consenso entre los investigadores. En caso de desacuerdo, se consultó a un tercer revisor para la decisión final.

Análisis de datos

Una vez seleccionados los artículos a incluir, se analizaron y extrajeron los siguientes datos: fármaco; gen; fenotipo estudiado; tipo de estudio: ensayo clínico (EC), estudio observacional (EO), estudio prospectivo/retrospectivo, multicéntrico, metaanálisis (MA); tamaño de la muestra; objetivos del artículo; intervención realizada; resultados medidos; limitaciones y conclusiones.

El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo para los EC y ROBINS para los EO (fig. suplementaria 1A y B).

Resultados

Tras la búsqueda inicial, se excluyeron varios artículos por diversos motivos, entre ellos la no disponibilidad del texto completo, la publicación en un idioma distinto al inglés o al español, o la falta de relevancia para el objetivo de la revisión (fig. 1).

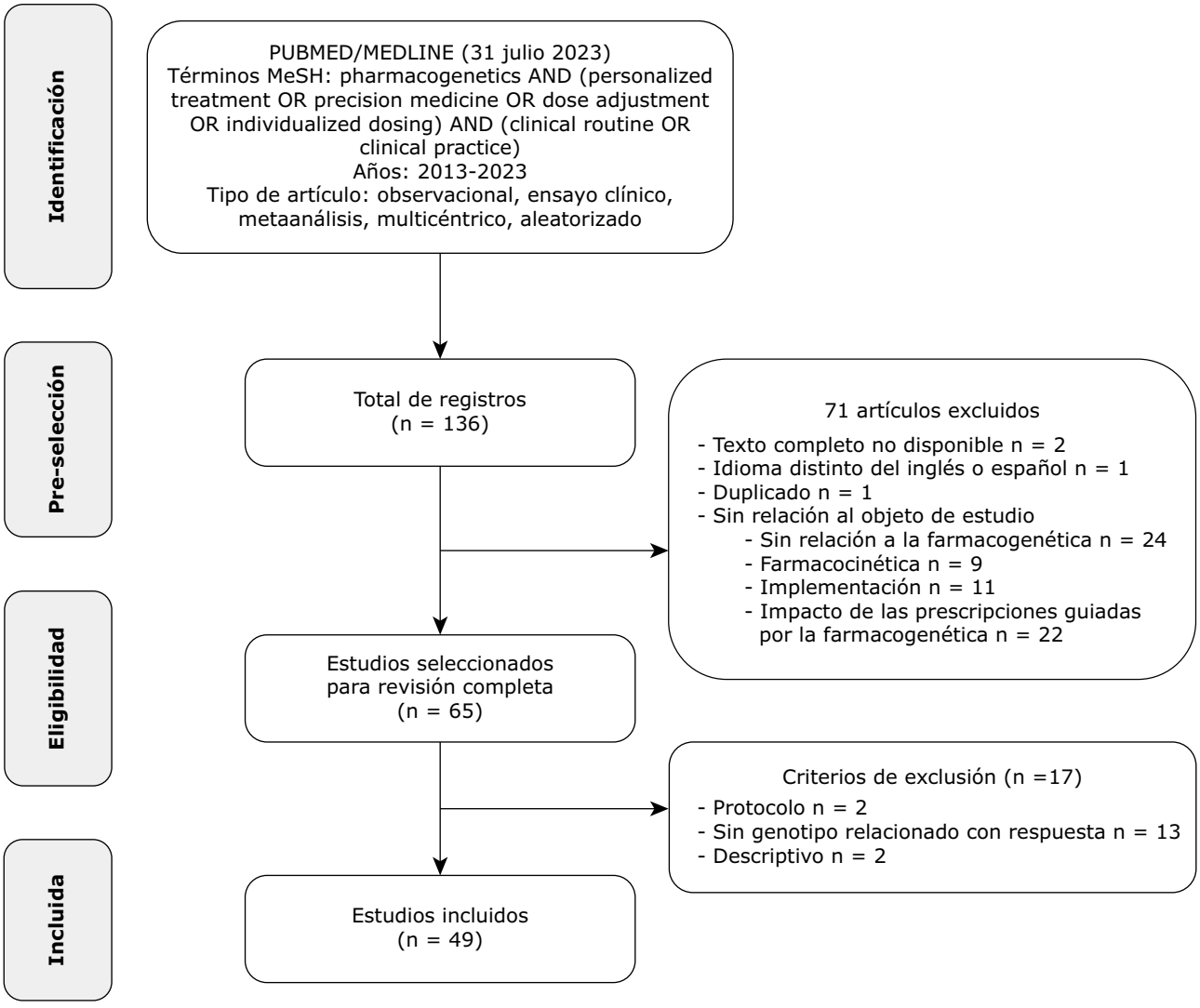

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos.

Como resultado de este proceso de selección, se identificaron 49 artículos que cumplían los criterios de inclusión y se incluyeron en el análisis definitivo (tabla 1).

Azatioprina

En el estudio de Casajús et al.[6] se observó que las variantes de tiopurina metiltransferasa (TPMT) eran poco frecuentes (1,4%) y no se asociaban significativamente con la leucopenia inducida por la azatioprina (AZA) en pacientes chinos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Por otro lado, los pacientes con una actividad baja e intermedia de *NUDT15* tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar leucopenia. La incidencia de una variante aberrante de *NUDT15* fue del 10,0%, significativamente superior a la de TPMT ($p =$ 0,000). Esto sugiere que el *NUDT15* podría ser un marcador farmacogenético importante para predecir la leucopenia inducida por AZA en una cohorte china ($p = 0{,}004$).

En el estudio de Wang et al.[50] se observó una tendencia similar en la incidencia de reacciones adversas en pacientes metabolizadores normales (NM, *normal metabolizers*) y metabolizadores intermedios (IM, *intermediate metabolizers*) (27,8% frente al 37,5%, $p = 0{,}309$) tras reducir la dosis de AZA en los IM de acuerdo con el genotipo. Sin embargo, a pesar del ajuste inicial de la dosis, los IM seguían presentando un mayor riesgo de acontecimientos adversos. Ningún paciente IM completó el periodo de seguimiento de 6 meses, lo que sugiere que sigue existiendo toxicidad en este grupo de pacientes, incluso después de la reducción de dosis. Por lo tanto, es necesario un seguimiento continuado de dichos pacientes. En la población caucásica, el genotipado de TPMT supone una valiosa contribución para la identificación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar efectos adversos con AZA.

Opioides

El estudio de Cavallari et al.[9] investigó la respuesta a los opioides en función del fenotipo CYP2D6. Se observaron concentraciones más bajas del metabolito activo hidromorfona en los metabolizadores lentos (PM, *poor metabolizers*) y los IM, lo que puede reducir la eficacia analgésica del fármaco. Estos fenotipos pueden experimentar poco o ningún alivio con algunos opioides prescritos para el dolor posquirúrgico, como, por ejemplo, la hidrocodona, el tramadol y la codeína. En consecuencia, se recomienda no utilizar opioides metabolizados por CYP2D6 en personas PM e IM.

El estudio de Linares et al.[32] se centró en la oxicodona y su relación con diferentes fenotipos de metabolización. Observaron que el tiempo de eliminación medio ($t_{1/2}$) de la oxicodona seguía el siguiente orden: PM > metabolizador rápido (EM, *extensive metabolizer*) > metabolizador ultrarrápido (UM, *ultrarapid metabolizer*) ($p < 0{,}01$), mientras que la constante de eliminación (k_e) y el aclaramiento (Cl) seguían un orden inverso: UM > EM >PM ($p < 0{,}01$). En los pacientes UM, las concentraciones de oximorfona (metabolito activo de la oxicodona) fueron sistemáticamente inferiores a la concentración de oxicodona mínima eficaz de 20 μg/l, por lo que no ejercería ningún efecto analgésico sobre el sistema nervioso central (los niveles de oximorfona derivados de la oxicodona oral son demasiado bajos *in vivo*).

El estudio de Packiasabapathy et al.[40] examinó la metadona y sus asociaciones genéticas con la aparición de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) y la puntuación máxima de dolor postoperatorio. Se identificaron nuevas asociaciones del *CYP2B6* con la metadona y la aparición de NVPO, concretamente con los polimorfismos de SNP (por su nombre en inglés, single nucleotide polymorphism) rs1038376 ($p = 0{,}001$), rs2279343 ($p = 0{,}025$) y rs11882424 ($p =$ 0,007). Se observó que los metabolizadores lentos de *CYP2B6* (*6/*6) tenían un metabolismo de la metadona 2 veces más lento que los pacientes NM/EM. La incidencia de NVPO fue 4,7 veces mayor para el rs1038376 TT ($p = 0{,}00015$) comparado con la variante AA/AT. Las variantes AG/GG del SNP rs2279343 presentaron una incidencia de NVPO 2,86 veces superior a la variante de tipo salvaje (AA). También se observaron asociaciones entre rs10500282, rs11882424, rs4803419 y las puntuaciones máximas de dolor. Aquellos con variantes TT de rs4803419 ($p = 0{,}049$) informaron de puntuaciones más bajas que aquellos con el tipo salvaje (CC). Aquellos con variantes rs10500282 ($p = 0{,}010$) y rs11882424 ($p = 0{,}013$) informaron de puntuaciones más altas que los del grupo de referencia.

Cannabidiol

Davis et al.[12] estudiaron el cannabidiol (CBD). Se descubrió que variantes de *AOX1*, *SLC15A1* y *ABP1* estaban asociadas con la respuesta al CBD y afectaban a la expresión del receptor del CBD en la epilepsia resistente al tratamiento. Los pacientes con AOX1 rs6729738 CC ($p =$ 0,001) y ABP1 rs12539 ($p = 0{,}002$) tenían más probabilidades de responder al tratamiento. Por otro lado, los pacientes con SLC15A1 rs1339067 TT ($p = 0{,}001$) y CYP2D6 rs28371725 ($p = 0{,}02$) tenían menos probabilidades de responder (94 y 77%, respectivamente). ABCC5 rs3749442 se asoció con una menor probabilidad de respuesta, pruebas de función hepática anormales y una mayor probabilidad de sedación.

Antidiabéticos orales

Dawed et al.[13] observaron que una variante común del gen *GLP1R* rs6923761 (Gly168Ser) y variantes de baja frecuencia en *ARRB1* se asociaban con una reducción de la HbA1c tras el tratamiento con agonistas del GLP1R. La variante Gly168Ser se asoció significativamente con la respuesta glucémica a estos agonistas, y cada copia del alelo serina se asoció con una reducción menor de la HbA1c del 0,08% ($p = 6{,}0 \times 10^{-5}$).

En cuanto a *ARRB1*, las variantes raras también se asociaron con una reducción de la HbA1c. Cuatro variantes contribuyeron a esta asociación: rs140226575 (Thr370Met), rs78979036 (Thr275Ile), rs58428187 (Ile158Val) y rs78052828 (Gly411Ser). Los portadores de una o más de estas variantes mostraron una mayor reducción de la HbA1c respecto a los individuos sin estas variantes ($p < 0{,}0001$). Casi el 4% de la población del estudio presenta estas variantes de baja frecuencia y responde un 30% mejor a los agonistas del *GLP1R* que el 9% de la población con *ARRB1* normal, pero con 2 variantes en el *GLP1R*. Cabe destacar que ni las variantes del *GLP1R* ni las del *ARRB1* se asociaron con la respuesta glucémica a otros fármacos que no fuesen los agonistas del *GLP1R*.

Por otro lado, el estudio de Dujic et al.[17] consistió en un metaanálisis que evaluó si las variantes genéticas influyen en la respuesta a la metformina. Este metaanálisis tuvo una potencia estadística del 80%, lo que permitió detectar efectos alélicos que reducían la HbA1c en más de un 0,14% ($p = 0{,}005$). Sin embargo, los resultados no mostraron una asociación significativa entre ninguna de las variantes que se habían notificado previamente como asociadas con el efecto de la metformina y la respuesta glucémica a la metformina.

Tacrolimus

Ebid et al.[18] observaron que la concentración de tacrolimus en sangre era significativamente superior en los portadores de CYP3A4*22 que en los portadores de CYP3A4*1 ($p = 0{,}045$). Además, observaron que los niveles eran significativamente más bajos en los NM (CYP3A5*1/CYP3A4*1*1) que en los IM (CYP3A5*3*3/CYP3A4*1*1) y los PM (CYP3A5*3*3/CYP3A4*22) ($p = 0{,}015$). La dosis de tacrolimus también fue significativamente inferior en el grupo de los PM que en los IM/NM ($p = 0{,}015$). Por otra parte, Zhao et al.[52] también descubrieron que el aclaramiento de tacrolimus era significativamente menor en los pacientes con genotipo CYP3A5*3/*3 al compararlos con los que poseían genotipo CYP3A5*1 ($p = 0{,}01$). Estos resultados concuerdan con estudios previos en pacientes sometidos a trasplante cardiaco y renal, lo que sugiere que la identificación temprana de los genotipos *CYP3A5* y *CYP3A4* es esencial para establecer y ajustar la dosificación de tacrolimus.

Tabla 1
Recopilación de artículos considerados en la revisión sistemática de la literatura

Estudio	País del estudio	Tamaño de la muestra	Tipo de estudio	Fármaco prescrito	Genotipo (s) utilizado(s)	Criterio(s) de valoración primario(s)	Resultado del criterio de valoración primario	Riesgo de sesgo
Abdelhady et al.[5]	EE. UU.	57	EC	EFV	CYP2B6*6*6	Intervalo QT y concentraciones de EFV	El intervalo QTcF aumentó significativamente 6 h después de la administración de efavirenz en los portadores de *6/*6. Los sujetos portadores de 2 alelos CYP2B6*6 mostraron una exposición a EFV significativamente mayor que los portadores del CYP2B6*1/*6 y CYP2B6*1/*1	Bajo
Casajus et al.[6]	España	109	EO	AZA	TPMT NUDT15	Incidencia de reacciones adversas al fármaco	Los pacientes con actividad NUDT15 baja e intermedia tienen riesgos significativamente mayores de desarrollar leucopenia inducida por AZA	Incierto
Castaño-Amores et al.[7]	España	4.899	MA	Bisoprolol	*ADRB1*	PAS/PAD (presión arterial sistólica/diastólica)	ADRB1 Arg389Gly (rs1801253) parece afectar más a la respuesta al bisoprolol, pero los resultados no se han confirmado con el metaanálisis	Alto
Cavallari et al.[8]	EE. UU.	1.815	EC	Clopidogrel	*CYP2C19*	Efectos adversos cardiovasculares	El riesgo de efectos adversos cardiovasculares graves fue significativamente mayor en los pacientes con un alelo de pérdida de función de *CYP2C19* (IM y PM)	Bajo
Cavallari et al.[9]	EE. UU.	504	EC	Opioides	*CYP2D6*	Control del dolor agudo	Los PM e IM *CYP2D6* pueden obtener poco o ningún alivio con algunos opioides	Bajo
Danese et al.[10]	Italia	15.754	MA	Cumarinas	CYP4F2*3	Efecto de *CYP4F2*3* en la pauta posológica de cumarina	La variación del *CYP4F2* en los portadores del alelo T se asoció con la necesidad de dosis más altas de cumarina	Bajo
Dapía et al.[11]	España	106	EO	Voriconazol	*CYP2C19 FMO3 NR1I2 POR CYP2C9 CYP3A4*	AUC de voriconazol	La variación genética contribuye parcialmente a la variabilidad interindividual del AUC de voriconazol. *CYP2C19* es la que más contribuye. Le siguen *POR*, *CYP2C9*, *NR1I2*, *FMO3* y *CYP3A4*	Incierto
Davis et al.[12]	EE. UU.	169	EO	Cannabidiol (CBD)	*AOX1 SLC15A1 ABP1*	Cambio en la frecuencia de las convulsiones	AOX1 rs6729738 CC y ABP1 rs12539 se asociaron con una mayor respuesta al CBD, y *SLC15A1 rs1339067 TT* y *CYP2D6 rs28371725* con una respuesta menor	Bajo
Dawed et al.[13]	Reino Unido	4.571	EO	Agonistas GLP-1	*ARRB1 GLPR1*	Reducción de HbA1c	Se asociaron GLP1R rs6923761 (Gly168Ser) y ARRB1 rs140226575 (Thr370Met) con la reducción de HbA1c tras el tratamiento con un agonista de GLP-1	Bajo
DeGorter et al.[14]	Canadá	299	EO	Estatinas	*SLCO1B1 ABCG2*	Concentración de estatinas	La concentración plasmática de rosuvastatina fue mayor en los individuos con SLCO1B1 c.521C y ABCG2 c.421A. La concentración plasmática de atorvastatina fue mayor en los individuos con SLCO1B1 c.521C, pero menor en los pacientes con SLCO1B1 c.388G	Bajo
Dias et al.[15]	Australia	1.823	MA	Irinotecán	*UGT1A1*28*	Supervivencia global y supervivencia sin progresión	La diferencia en la supervivencia (SG, SSP) entre pacientes de diferentes genotipos UGT1A1*28 que habían recibido irinotecán no fue estadísticamente significativa	Bajo
Díaz-Villamarin et al.[16]	España	880	MA	Anti-VEGF	*ARMS2 A69S*	Mejora de la BCVA (agudeza visual mejor corregida)	No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre la eficacia de los fármacos anti-VEGF y la variante ARMS2 A69S	Bajo
Dujic et al.[17]	Bosnia, Reino Unido	7.656	MA	Metformina	*SLC22A1 SLC47A1*	Reducción de HbA1c	Ninguna de las variantes se asoció significativamente con la respuesta glucémica a la metformina	Bajo
Ebid et al.[18]	Egipto	78	EO	Tacrolimus	*CYP3A4 CYP3A5*	Niveles plasmáticos de tacrolimus	Los niveles mínimos de tacrolimus fueron significativamente superiores en CYP3A4*22 y CYP3A5*3 que en CYP3A4*1 y CYP3A5*1	Bajo
El Rouby et al.[19]	EE. UU., Qatar	132	MA	Warfarina	*VKORC1 CYP2C9*	Dosis semanal de warfarina	Dosis semanal de warfarina reducida para el alelo T de *CYP2C9* rs4086116 comparada con el alelo C homocigótico	Bajo
Gassó et al.[20]	España	83	EO	Fluoxetina	*TPH2*	Reducción de los síntomas en el trastorno depresivo mayor	Tres SNP (rs11179002, rs60032326 y rs34517220) se asociaron significativamente con una mayor mejoría clínica tras el tratamiento con fluoxetina	Bajo
Gulilat et al.[21]	Canadá	358	EO	Apixabán	*ABCG2*	Concentración de apixabán	El genotipo ABCG2 c.421C > A se identificó como predictor de una mayor concentración de apixabán	Incierto
Guo et al.[22]	China	551	EC	Warfarina	*CYP2C9 VKORC1*	Porcentaje de tiempo en el rango terapéutico del índice internacional normalizado (INR).	La variante CYP4F2*3 se asocia con un aumento de la dosis de warfarina necesaria para alcanzar el rango terapéutico de INR	Bajo
Haas et al.[23]	EE. UU.	72	EC	EFV	*CYP2B6*	Concentración de EFV	Los genotipos metabolizadores lentos para *CYP2B6* se asociaron a concentraciones plasmáticas más elevadas de EFV	Bajo
Haas et al.[24]	EE. UU.	128	EC	Rifapentina y EFV	*NAT2 CYP2B6*	Niveles plasmáticos de rifapentina y EFV	Genotipo acetilador lento de NAT2 se asoció a concentraciones más elevadas de rifapentina. Los metabolizadores lentos de CYP2B6 se asociaron a una mayor concentración de EFV	Alto
Ham et al.[25]	Países Bajos	11.485	MA	Benzodiacepinas	*CYP2C9*2/*3*	Riesgo de caídas	Los portadores del alelo CYP2C9 *2 o *3 presentaron un riesgo de caídas significativamente superior con el uso de benzodiacepinas que los no portadores	Bajo
Kato et al.[26]	Japón	168	EC	Fluvoxamina	5-HTTLPR FGF2	Cambios en la puntuación HAM-D en la semana 6	5-HTTLPR LA/S′ y FGF2 RS1449683C/T se asociaron significativamente con el cambio HAM-D	Bajo
Kim et al.[27]	Corea del Sur	65	EO	Sunitinib	ABCG2	Toxicidad de sunitinib	El genotipo ABCG2 421 AA se asoció con la toxicidad inducida por sunitinib, como trombocitopenia, neutropenia y EPP	Incierto

(Continúa)

Tabla 1 (*Continuación*)

Estudio	País del estudio	Tamaño de la muestra	Tipo de estudio	Fármaco prescrito	Genotipo (s) utilizado(s)	Criterio(s) de valoración primario(s)	Resultado del criterio de valoración primario	Riesgo de sesgo
Klarica et al.[28]	Croacia	205	EO	Lamotrigina	ABCG2421C > A	Niveles de lamotrigina	ABCG2 421C > A se asoció con concentraciones mínimas más bajas de lamotrigina que en el tipo salvaje	Incierto
Lee et al.[29]	EE. UU.	1.193	EO	Clopidogrel	*CYP2C19*	Riesgo de efectos adversos cardiovasculares	El riesgo de efectos adversos cardiovasculares graves fue significativamente mayor en los portadores de pérdida de función (LOF)	Bajo
Lee et al.[30]	EE. UU.	2.817	EC	Clopidogrel	*CYP2C19*	Acontecimientos aterotrombóticos	Los PM e IM (que no eran portadores del alelo *17) mostraron un riesgo significativamente mayor de sufrir acontecimientos aterotrombóticos graves que los NM	Bajo
Limviphuvadh et al.[31]	Singapur	90	EO	Gemcitabina	*ABCG2 SLC29A3 POLR2A*	Toxicidad hematológica y supervivencia	Los pacientes con genotipo CA/AA de ABCG2 Q141K mostraron tener una SSP más extensa y una mayor toxicidad que el genotipo CC. Los pacientes con genotipo CT/TT de SLC29A3 S158F mostraron una mediana de SG más larga que el genotipo CC	Bajo
Linares et al.[32]	EE. UU.	15	EC	Oxicodona	*CYP2D6*	Niveles de oxicodona	Las concentraciones de oxicodona fueron PM > EM > UM	Incierto
Lu et al.[33]	Canadá	148	EO	Antipsicóticos	*CYP2D6*	Discinesia tardía	Los UM y PM tienen un mayor riesgo de discinesia tardía	Bajo
Maagdenberg et al.[34]	Países Bajos	175	EO	Acenocumarol	*VKORC1 CYP2C9 CYP4F2*	Dosis estable de acenocumarol	VKORC1, CYP2C9*2/CYP2C9*3 y CYP3A4*22 se asociaron con una media logarítmica de la dosis estable inferior cuando aumentó el número de alelos variantes	Bajo
Miroshnichenko et al.[35]	Rusia	49	EO	Olanzapina	*CYP2D6 CYP1A2*	Concentración de olanzapina	Se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de olanzapina en los grupos PM (G/A) y EM (G/G) para *CYP2D6*	Bajo
Neary et al.[36]	Reino Unido	40	EO	EFV	*CYP2B6*	Concentración de EFV	La homocigosis T de CYP2B6 516G > T se asoció con una mayor concentración de EFV que la homocigosis G	Incierto
Neary et al.[37]	Reino Unido	57	EC	EFV	*CYP2B6*	Concentración de EFV	La concentración plasmática de EFV fue mayor en los homocigotos T para CYP2B6 516G > T que en los homocigotos G; y mayor en los participantes heterocigotos CT para CYP2B6 983T > C que en los participantes homocigotos T	Alto
Ovejero-Benito et al.[38]	España	78	EO	Etanercept	*HLA-B MAP3K1 PTTG1 ZNF816A GBP6 IL12B*	Respuesta a etanercept a los 3 y 6 meses	Los pacientes con el alelo C de rs2431697 (PTTG1), T de rs13437088 (HLA-B/MICA), C de rs9304742 (ZNF816A) y AA-GG de rs2546890 (IL12B) tienen más probabilidades de no responder. Los pacientes con el alelo C de rs96844 (MAP3K1) y AG-GG de rs928655 (GBP6) tienen más probabilidades de responder	Incierto
Ovejero-Benito et al.[39]	España	95	EO	Infliximab Adalimumab	*IVL IL-12B NFKBIA ZNF816A SLC9A8 TNFR1B*	Respuesta a infliximab y adalimumab a los 3 y 6 meses	Los portadores del alelo T de rs6661932 IVL, G de NF-κB y G de rs645544 SLC9A8 tuvieron mayor riesgo de falta de respuesta. Los portadores del alelo A de rs2546890 IL-12B, C de ZNF816A y G de rs1061624 (TNFR1B) tienen más probabilidades de responder	Bajo
Packiasabapathy et al.[40]	EE.UU.	53	EO	Metadona	*CYP2B6*	Niveles plasmáticos de metadona, puntuaciones de dolor, náuseas y vómitos postoperatorios	Los PM para CYP2B6 tuvieron un metabolismo más lento que los NM. Las variantes TT de rs4803419 tienen puntuaciones de dolor más bajas que el tipo salvaje (CC). La incidencia de NVPO fue mayor con la variante CYP2B6 rs1038376 (TT) que en AA/AT	Incierto
Peña et al.[41]	España	26	EO	Imatinib	*CYP2B6 CYP3A4*	Concentración de imatinib, $t_{1/2}$ y frecuencia de efectos adversos	Los portadores del polimorfismo CYP2B6 G516T mostraron una concentración de imatinib y una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) significativamente inferiores. La frecuencia de los efectos adversos se redujo significativamente más en los portadores del polimorfismo CYP3A4 (*22/*22,*1/*20 y *1/*22) que en los portadores de *1/*1	Bajo
Postmus et al.[42]	Países Bajos	5.244	EC	Pravastatina	*ODZ4 DNAJC5B*	Incidencia de eventos cardiovasculares	No se observaron asociaciones significativas en todo el genoma entre los SNP y la reducción de eventos cardiovasculares por el tratamiento con pravastatina	Alto
Russman et al.[43]	Suiza	56	EO	Clopidogrel	*CYP2C19*	Acontecimientos aterotrombóticos	Los IM y PM para CYP2C19 se asociaron con un mayor riesgo de eventos trombóticos	Incierto
Saiz-Rodriguez et al.[44]	España	144	EO	Clopidogrel	*CYP2C19 ABCB1*	Respuesta al clopidogrel (valor de agregación, incidencia de efectos adversos)	Pacientes con variantes IM-PM de CYP2C19 mostraron un valor de agregación significativamente superior. Los pacientes con variantes ABCB1 C3435T, C1236T y G2677T/A presentaron un valor de agregación inferior. La incidencia de eventos isquémicos fue menor en UM para CYP2C19 que en los pacientes IM-PM y NM	Bajo
Shilbayeh et al.[45]	Arabia Saudí	34	EC	Quetiapina	*CYP3A5 ABCB1*	Aclaramiento de quetiapina PTA a las 12 h	CYP3A5 *1/*1 presentó un aclaramiento mayor que *1/*3 y *3/*3La PTA a las 12 h en *1/*1 fue menor que en los individuos *1/*3 y *3/*3	Incierto
Soo et al.[46]	Singapur	23	EC	Capecitabina	*TSER*	Dosis máxima tolerada, dosis recomendada y efectos adversos	Los pacientes con genotipo TSER (región potenciadora de TYMS) 3R/3R mostraron una mayor tolerancia a la capecitabina	Alto
Talamonti et al.[47]	Italia	255	EO	Ustekinumab	HLA-C*6	Porcentaje de pacientes que alcanzaron ΔPASI 50 en la semana 4	El alelo HLA-C*06 se asoció con una respuesta significativamente mayor y más rápida al tratamiento con ustekinumab	Bajo
Tejpar et al.[48]	Bélgica	2.982	EC	Irinotecán	*UGT1A1*	Incidencia de neutropenia de grado III e incidencia de diarrea	UGT1A*28 7/7 se asoció con una mayor incidencia de neutropenia de grado III y IV inducida por irinotecán, pero no con diarrea	Bajo
Theken et al.[3]	EE.UU.		MA	AINE	*CYP2C9*	Efectos adversos y exposición a fármacos	Los alelos *CYP2C9* con función disminuida y sin función se relacionan con una exposición elevada a los AINE y un mayor riesgo de efectos adversos	Incierto

Thomas et al.[49]	EE. UU.	37	EO	Metoprolol	*CYP2D6*	Aclaramiento del metoprolol y reducción de la frecuencia cardiaca	El aclaramiento fue significativamente mayor con una PA de CYP2D6 de 1 frente a una PA de 0. Hubo una mayor reducción de la frecuencia cardiaca entre los que tenían una PA de 1 frente a una PA de 2-2,25	Incierto
Wang et al.[50]	China	219	EC	AZA	*TPMT NUDT15*	Leucopenia inducida por azatioprina	Los IM de TPMT tienen mayor riesgo de leucopenia inducida por azatioprina que los NM	Alto
Xia et al.[51]	China	2.160	EO	Warfarina	CYP2C9*3 VKORC1	Dosis inicial de warfarina y dosis estable requerida	El polimorfismo del gen VKORC1-1639G > A es el principal factor que afecta a la dosis inicial de warfarina. La dosis estable requerida es mayor en los pacientes con VKORC1-1639G > A GG	Bajo
Zhao et al.[52]	Francia	22	EC	Tacrolimus	*CYP3A5*	Farmacocinética del tacrolimus	El aclaramiento de tacrolimus fue significativamente mayor en CYP3A5*1 que en CYP3A5*3*3	Alto

AZA: Azatioprina; AINE: Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; AUC: *area under the curve*; EC: ensayo clínico; EFV: Efavirenz; EM: metabolizador rápido; EO: estudio observacional; EPP: eritrodisestesia palmoplantar; IM: metabolizador intermedio; LOF: pérdida de función; MA: metaanálisis; NM: metabolizador normal; PA: puntuación de activación; PM: metabolizador lento; PTA: *Probability of Target Attainment*; UM: metabolizador ultrarrápido.

Anticoagulantes orales

El estudio de Gulilat et al.[21] sobre el apixabán identificó el genotipo ABCG2 c.421C > A como predictor del aumento de la concentración del fármaco ($p = 0{,}04$). Los portadores heterocigotos y homocigotos tendrían concentraciones máximas y mínimas de apixabán 1,10 y 1,33 veces superiores, respectivamente, que los portadores del alelo de tipo salvaje (CC).

El artículo de Xia et al.[51] destacó los polimorfismos VKORC1-1639G > A y CYP2C9*3 como los principales factores que influyen en la dosificación inicial de la warfarina. El genotipo VKORC1-1639G > A explicaba el 41,0% de las diferencias individuales en la dosificación inicial, mientras que el CYP2C9*3 explicaba el 7,0% de dichas diferencias. También se observó que los pacientes con el genotipo VKORC1-1639G > A GG requerían una dosis de warfarina de mantenimiento relativamente más elevada.

El estudio de Rouby et al.[19] documentó que las variantes en *VKORC1* (rs9934438) y *CYP2C9* (rs4086116) estaban fuertemente asociadas con los requisitos de dosis de warfarina en la población norteafricana y de Oriente Medio ($p = 2 \times 10^{-16}$ y $p = 1{,}1 \times 10^{-5}$, respectivamente). Estas variancias explicaban aproximadamente el 39 y el 27% de la variabilidad en qataríes y egipcios, respectivamente. Además, se observó que los pacientes portadores del alelo T del rs4086116 presentaban una dosis semanal de warfarina significativamente menor que en los homocigotos del alelo C.

El estudio de Danese et al.[10] también analiza la contribución del polimorfismo CYP4F*3 (rs2108622) a la dosis de cumarina (warfarina y acenocumarol). Se observó que los portadores del alelo T en esta variante estaban asociados a la necesidad de una dosis mayor. El polimorfismo CYP4F2*3 mostró significación en poblaciones de origen caucásico ($p = 0{,}002$) y asiático ($p = 0{,}02$), pero no en otros grupos étnicos. Además, se observó que el efecto del *CYP4F2* era menor en la warfarina que en el acenocumarol. Los pacientes portadores del alelo T que tomaban acenocumarol precisaban una dosis mayor que los pacientes tratados con warfarina.

Maagdenberg et al.[34] también estudiaron el acenocumarol. En este estudio, *VKORC1*, CYP2C9*2/CYP2C9*3 y CYP3A4*22 mostraron que existía una asociación con la reducción de la dosis media a medida que aumentaba el número de variantes alélicas (*VKORC1*, $p < 0{,}001$; CYP2C9*2/CYP2C9*3, $p = 0{,}080$; CYP3A4*22, $p = 0{,}067$). La dosis media fue significativamente mayor en los pacientes con el genotipo *VKORC1* GG al compararlos con el genotipo AG ($p = 0{,}010$) o AA ($p < 0{,}001$).

Según los estudios revisados, el *VKORC1*, en mayor medida, y el *CYP2C9* en menor medida son los genes que más influyen en la dosis necesaria de la warfarina[10,19,34,51]. Aunque el estudio de Guo et al.[22] y el de Danese et al.[10] también mencionan la variante CYP4F2*3 y la asocian a un modesto aumento de la dosis necesaria de warfarina.

Rifapentina

Haas et al.[24] descubrieron que el genotipo acetilador lento de NAT2 se asocia a concentraciones más elevadas de rifapentina ($p = 2{,}6 \times 10^{-3}$) o de 25-desacetil-rifapentina ($p = 7{,}0 \times 10^{-5}$), lo que podría producir toxicidad la forma de hipersensibilidad o hepatotoxicidad. La concentración media de rifapentina en la semana 4 fue 1,34 veces superior en los acetiladores lentos comparados con los rápidos, mientras que la concentración de 25-desacetil rifapentina fue 1,62 veces mayor en los acetiladores lentos que en los rápidos.

Efavirenz

En varios estudios se confirmó una asociación significativa entre la variante CYP2B6 516G > T y las concentraciones más elevadas de efavirenz en estado de equilibrio[5,23,24,36,37]. Los sujetos homocigotos para CYP2B6*6 (PM) mostraron una exposición al efavirenz en estado de equilibrio significativamente mayor ($p < 0{,}05$) que los portadores de CYP2B6*1/*6 y CYP2B6*1/*1[5]. Haas et al.[24] observaron que la

concentración media de efavirenz era 5,9 mayor en los PM CYP2B6 que en los NM. Y también notificaron una asociación con el genotipo *NAT2* ($p = 9{,}7 \times 10^{-6}$). En el 14% de los casos, los acetiladores lentos presentaron un aumento en las concentraciones de efavirenz respecto al valor basal. Se observó una elevación de las transaminasas en los PM de ambos genes.

Abdelhady et al.[5] evaluaron si los portadores del alelo CYP2B6*6 presentaban una mayor prolongación del intervalo QT. El intervalo QTcF (intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia) no se alteró en los NM ni en los IM, pero en los portadores *6/*6 aumentó significativamente 6 h después de la administración de efavirenz ($p =$ 0,02). Esto demuestra un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT inducida por efavirenz en homocigotos CYP2B6*6.

Clopidogrel

Varios estudios han demostrado que las variantes de pérdida de función (IM y PM) del gen *CYP2C19* se asocian a un mayor riesgo de acontecimientos trombóticos durante el tratamiento con clopidogrel[8,29,30,43]. En el estudio de Cavallari et al.[8] se observó que el riesgo de efectos adversos cardiovasculares era significativamente mayor en los pacientes con alelos de pérdida de función tratados con clopidogrel que con el tratamiento alternativo (prasugrel) ($p =$ 0,013). Se observó lo mismo en el estudio de Lee et al. ($p < 0{,}001$)[29]. En otro estudio de Lee et al.[30] se observó también un mayor riesgo en los PM /IM respecto a los NM ($p = 0{,}003$), con mayor riesgo en los que no eran portadores del alelo *17 (p. ej. *1/*2) ($p < 0{,}001$).

En el estudio de Saiz-Rodríguez et al.[44] se observó que los pacientes con variantes IM-PM del *CYP2C19* presentaban mayor agregación plaquetaria ($p = 0{,}004$) y, por tanto, una respuesta significativamente peor al clopidogrel. Además, se observó que la incidencia de episodios isquémicos era menor en los UM que con los IM-PM y los NM. Sin embargo, hubo una mayor incidencia de episodios hemorrágicos en los UM comparados con los NM y los IM-PM, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En cuanto al gen *ABCB1*, hubo una tendencia a menores tasas de agregación y mayor porcentaje de respondedores en los pacientes con alelos mutados ABCB1 C3435T, C1236T y G2677T/A ($p = 0{,}009$).

Antipsicóticos atípicos

En el estudio de Lu et al.[33] sobre antipsicóticos atípicos, se observó que los fenotipos *CYP2D6* tenían una asociación significativa con la aparición de discinesia tardía (DT) en pacientes con esquizofrenia ($p = 0{,}048$). Los resultados sugieren que los UM y los PM tienen un mayor riesgo de DT y experimentan una mayor gravedad en su manifestación. Además, se observó que estos fenotipos tenían puntuaciones en la escala AIMS (Escala de movimientos involuntarios normales) significativamente más altas que los EM y los IM ($p = 0{,}032$).

En el estudio de Miroshnichenko et al.[35] sobre la olanzapina, se observó que los polimorfismos del *CYP2D6* tenían un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina. Se encontraron diferencias significativas en las concentraciones del fármaco entre los metabolizadores lentos (G/A) y rápidos (G/G) del *CYP2D6* ($p = 0{,}046$). Aunque no se hallaron diferencias entre los genotipos *CYP1A2* A/A, A/C y C/C, se identificó una influencia significativa del genotipo CYP1A2*1F en las concentraciones *CYP2D6* de los PM ($p = 0{,}046$).

Sin embargo, en el caso de la quetiapina, aunque se ha demostrado que los NM portadores *CYP3A5* (*1/*1) tienen un aclaramiento un 29% superior al de los PM e IM (*1/*3 y *3/*3), ni el *CYP3A5* ni el *ABCB1* son predictores estadísticamente significativos de la cinética de la quetiapina[45]. Aunque no sería recomendable dosificar en función del genotipo *CYP3A5*, podría ser útil genotiparlo para predecir posibles interacciones farmacológicas a este nivel. Por el contrario, existen pruebas suficientes para dosificar según el genotipo CYP3A4*22[53].

Antineoplásicos

En el estudio de Peña et al.[41] sobre imatinib, se observó que los portadores del genotipo CYP2B6 G516T tenían concentraciones significativamente más bajas y un aclaramiento más rápido de imatinib que los no portadores de esta variante ($p = 0{,}022$ y $p = 0{,}041$, respectivamente). Además, se observó que la frecuencia de efectos adversos era significativamente menor en los portadores del polimorfismo *CYP3A4* (*22/*22, *1/*20 y *1/*22) que en los portadores de *1/*1 ($p = 0{,}033$).

Por otra parte, en el estudio de Kim et al.[27] sobre el sunitinib, se observó que el genotipo ABCG2 421AA se asociaba a un mayor riesgo de efectos adversos, como la trombocitopenia ($p = 0{,}04$), neutropenia ($p = 0{,}02$) y eritrodisestesia palmoplantar ($p = 0{,}01$).

En el estudio de Limviphuvadh et al.[31] sobre la gemcitabina, la variante ABCG2 Q141K (c.421C > A, rs2231142) se asoció con una mayor supervivencia sin progresión (SSP) media en el cáncer de pulmón no microcítico. Los pacientes con el genotipo CA/AA mostraron una SSP más prolongada comparados con aquellos con el genotipo CC ($p = 0{,}007$). Además, la variante SLC29A3 S158F (c.473C > T, rs780668) se asoció a una mayor supervivencia global (SG). Los pacientes con el genotipo CT/TT tuvieron una mediana de SG más larga que los del genotipo CC ($p = 0{,}017$). La variante ABCG2 Q141K, en particular el genotipo CA/AA, también se asoció a una mayor toxicidad ($p = 0{,}008$). Por otra parte, el genotipo CC de tipo salvaje de la variante POLR2A N764K se asoció con un mayor riesgo de trombocitopenia de grado 3 o 4 que en el genotipo CT ($p = 0{,}048$).

El estudio de Soo et al.[46] sobre la capecitabina revela que los pacientes con el genotipo TSER 3R/3R muestran una mayor tolerancia a este fármaco. Los resultados de este estudio en fase I sugieren que es factible administrar dosis más altas en este subgrupo de pacientes y beneficiarse así de un tratamiento más intenso.

Tejpar et al.[48] examinaron el uso de irinotecán y descubrieron que el genotipo UGT1A*28 7/7 se asociaba a una mayor incidencia de neutropenia de grado III y IV durante el tratamiento ($p < 0{,}001$). Sin embargo, en el metaanálisis de Días et al.[15] no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia (SG, SSP) entre los pacientes con diferentes genotipos UGT1A1*28 que recibieron irinotecán. Y aunque se observó una tendencia a recibir uno o más ciclos con dosis reducidas del fármaco en los genotipos UGT1A1 *28/*28 y *1/*28, tampoco alcanzó significación estadística. A pesar de no haberse demostrado un aumento de la supervivencia, el genotipado podría ser útil para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de dosis más altas de irinotecán sin experimentar un grado de toxicidad significativo.

Betabloqueantes

En el estudio de Thomas et al.[49] con metoprolol, se encontró una asociación significativa entre la actividad del *CYP2D6* y la respuesta al metoprolol. Los pacientes con menor actividad del *CYP2D6* mostraron mayor exposición al metoprolol y una respuesta cardiaca más pronunciada que en los que tenían una mayor puntuación de actividad (PA) enzimática. Aquellos con PA de 1 presentaron una mayor reducción de la frecuencia cardiaca que en una PA de 2-2,25 ($p < 0{,}001$). Además, se observó que el aclaramiento fue significativamente mayor en los pacientes con PA de 1 que en un PA = 0 ($p = 0{,}010$).

Por otro lado, Castaño-Amores et al.[7] investigaron los polimorfismos genéticos que afectaban al bisoprolol, encontrando que el gen *ADRB1* Arg389Gly (rs1801253) parece tener un impacto significativo en la respuesta al fármaco. Sin embargo, los resultados no fueron confirmados por el metaanálisis y la influencia de este gen en la respuesta al bisoprolol sigue sin estar clara.

Voriconazol

Dapía et al.[11] investigaron la influencia de varios genes en los niveles de voriconazol mediante la creación de un modelo predictivo multifactorial para la $AUC_{0-\infty}$ de voriconazol. Los resultados revelaron que la variación genética contribuye parcialmente a la variabilidad del área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) del fármaco. El gen que más contribuyó a esta variabilidad fue el *CYP2C19*, responsable del 39% del R^2 global del modelo. Le siguió el gen *POR* con un 18%, *CYP2C9* con un 8%, *NR1I2* y *FMO3* con un 4% cada uno y, por último, *CYP3A4* con un 3%. Estos resultados ponen de relieve la importancia del gen *CYP2C19* en la respuesta al voriconazol y a la vez sugieren que otros genes también desempeñan un papel en la variabilidad de los niveles del fármaco.

Estatinas

Para la rosuvastatina, en el estudio de DeGorter et al.[14] se observó una mayor concentración plasmática en los individuos con los polimorfismos de función reducida SLCO1B1 c.521C ($p < 0{,}0001$) y ABCG2 c.421A ($p < 0{,}05$). Estos factores explican el 88% de la variabilidad observada. Los pacientes homocigotos para la variante SLCO1B1 c.521C T > C tienen menos probabilidades de tolerar y continuar el tratamiento con estatinas.

En el caso de la atorvastatina, la concentración plasmática del fármaco fue mayor en los individuos con el alelo SLCO1B1 c.521C ($p < 0{,}05$), pero menor en los pacientes con el alelo SLCO1B1 c.388G ($p < 0{,}01$). Pero estos factores solo explicaban el 38% de la variabilidad observada.

En el estudio de Postmus et al.[42] se trató de identificar las variantes genéticas asociadas a una reducción clínicamente significativa de los episodios cardiovasculares causados por el tratamiento con pravastatina. Sin embargo, no se observaron asociaciones significativas a nivel genómico, lo que indica que la reducción de los episodios cardiovasculares por pravastatina fue similar entre portadores y no portadores del SNP. En este estudio, el SNP más significativo (rs7102569, $p = 0{,}008$) solo explicó <1% de la variabilidad en los eventos clínicos, lo que no es clínicamente relevante. De los SNP analizados en estudios anteriores, solo uno resultó ser estadísticamente significativo: rs13279522 de DNAJC5B ($p = 0{,}002$).

Anti-VEGF

Díaz-Villamarín et al.[16] realizaron un metaanálisis para investigar el efecto de diferentes variantes genéticas en la respuesta a los fármacos anti-VEGF, como bevacizumab y ranibizumab. Los polimorfismos genéticos HTRA1 -625A/G (rs11200638), CFH I62V (rs800292), CFH Y402H (rs1061170) y, especialmente, ARMS2 A69S (rs10490924) se han asociado con variaciones en la respuesta a estos fármacos, pero los resultados no son concluyentes. La ARMS2 A69S (rs10490924) fue la variante que se consideró relacionada con la respuesta a los fármacos anti-VEGF en la mayoría de las publicaciones de la revisión sistemática. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa en el metaanálisis ($p = 0{,}28$).

Lamotrigina

En el estudio de Klarica et al.[28] se observó que la variante ABCG2 421C > A se asociaba a una concentración de lamotrigina entre un 20 y un 25% inferior que en el alelo de tipo salvaje. Pero es poco probable que esto afecte a la eficacia de la lamotrigina, ya que el rango de concentraciones mínimas recomendadas en este fármaco es bastante amplio. No se encontró ningún efecto del polimorfismo MDR1/ABCB1 1236C > T (rs1128503) sobre la concentración de la lamotrigina. Tampoco pudieron detectar ningún efecto relevante de UGT1A4*3 o UGT2B7 -161C > T sobre las concentraciones de lamotrigina, lo que contradice los datos publicados anteriormente[54].

Antidepresivos

En el estudio de Gassó et al.[20] sobre la fluoxetina, se observó que 3 SNP se asociaban significativamente con un aumento de la mejora clínica tras el tratamiento con fluoxetina en poblaciones pediátricas. La mejoría más significativa se observó en los homocigotos para el TPH2 rs34517220 GG, que mostraron una mayor reducción en la puntuación del inventario de depresión infantil (CDI, *Children's Depression Inventory*) que en los portadores del alelo mayoritario (AA + AG) ($p = 7\times10^{-7}$). También se observó una mayor eficacia en los homocigotos del alelo minoritario del rs60032326 ($p = 0{,}006$) y en los portadores de 1 o 2 alelos minoritarios del rs11179002 ($p = 0{,}0006$).

En el estudio de Kato et al.[26] sobre la fluvoxamina, se observó que los alelos 5-HTTLPR LA/S′ ($p = 0{,}029$) y FGF2 rs1449683 CT ($p = 0{,}013$) se asociaban significativamente con cambios en la escala de depresión de Hamilton (HAM-D, *Hamilton Depression Rating Scale*) y, por tanto, influían en la respuesta al fármaco.

Benzodiacepinas

Ham et al.[25] observaron que los portadores de los alelos CYP2C9*2 o *3 en tratamiento con benzodiacepinas tenían un riesgo significativamente mayor de sufrir caídas que en los no tratados ($p = 4{,}98\times10^{-5}$), mientras que los pacientes que no eran portadores de estos alelos no presentaban un riesgo significativamente mayor. Además, se observó que tener más alelos variantes se asociaba con un mayor riesgo.

Fármacos biológicos en la psoriasis

Ovejero-Benito et al.[38] hallaron asociaciones significativas entre distintas variantes genéticas y la respuesta al tratamiento con etanercept. Los pacientes portadores del alelo C del rs2431697 (PTTG1) ($p = 0{,}040$), el alelo T del rs13437088 (HLA-B/MICA) ($p = 0{,}020$) y el alelo C del rs9304742 (ZNF816A) ($p = 0{,}006$) tenían más probabilidades de no responder a etanercept. Por otro lado, los portadores del alelo C del rs96844 (MAP3K1)($p = 0{,}009$) tenían una mayor probabilidad de presentar una buena respuesta a los 3 meses. Además, los portadores del genotipo AG-GG para el rs928655 (GBP6) ($p = 0{,}008$) tuvieron una mejor respuesta a etanercept a los 6 meses que en los portadores AA, mientras que los portadores del genotipo AA-GG para el rs2546890 (IL12B) ($p = 0{,}044$) mostraron una respuesta limitada a los fármacos anti-TNF-α.

En otro estudio de Ovejero-Benito et al.[39] se asociaron 5 SNP con el PASI75 (índice de severidad y área de psoriasis) a los 3 meses en pacientes tratados con adalimumab o infliximab. Los portadores del alelo T del rs6661932 IVL ($p = 0{,}041$), el alelo G del NF-κB ($p = 0{,}037$) y el alelo G del rs645544 SLC9A8 ($p = 0{,}036$) tenían un mayor riesgo de no responder al adalimumab o infliximab, mientras que los portadores del alelo A del rs2546890 IL-12B ($p = 0{,}044$) y del alelo C de ZNF816A ($p = 0{,}008$) tenían más probabilidades de responder a estos fármacos biológicos. A los 6 meses, solo los portadores del alelo G del rs1061624 TNFR1B ($p = 0{,}025$) redujeron el riesgo de no respuesta.

En el estudio de Talamonti et al.[47] se observó una asociación entre el alelo HLA-C*06, un polimorfismo importante en la susceptibilidad a la psoriasis y la respuesta clínica al ustekinumab. El alelo HLA-C*06 se asoció significativamente con una respuesta mayor y más rápida al fármaco, con un 71,7% de pacientes que alcanzaron un PASI50 en la semana 4 ($p < 0{,}0001$).

Discusión

En esta revisión, hemos explorado la evidencia actual sobre la interacción entre la genética y la respuesta a fármacos. Los resultados

presentados por los estudios analizados sugieren una clara correlación entre la variabilidad genética y la respuesta individual a los fármacos. Este hallazgo apoya la idea de que personalizar las dosis en función del fenotipo expresado en los pacientes podría mejorar significativamente la eficacia y reducir los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos. Esto es especialmente relevante en áreas como la oncología, donde los regímenes de tratamiento son intensivos y los efectos secundarios pueden ser graves.

Sin embargo, en el caso de algunos fármacos, la influencia del genotipo en la respuesta farmacológica sigue sin estar clara. Fármacos como la metformina, la quetiapina, el irinotecán, el bisoprolol y los anti-VEGF requerirían más investigación para poder demostrar si la genética influye en su efecto, ya que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en los meta-análisis revisados[17,45,15,7,16].

Es importante señalar varias limitaciones observadas en los estudios analizados. En primer lugar, varios estudios tienen un tamaño muestral pequeño, lo que puede limitar la generalización de los resultados obtenidos. En algunos casos, se utilizó un diseño retrospectivo, lo que podría introducir sesgos en los resultados, ya que dicho diseño limita la capacidad de realizar un seguimiento detallado de los pacientes. Además, algunos estudios no han evaluado los factores no genéticos, como las comorbilidades o el uso concomitante de otros fármacos, que pueden tener un impacto significativo en la respuesta al tratamiento. También existe una limitación en la representatividad de las poblaciones estudiadas, ya que algunos estudios se han centrado en poblaciones específicas, como pacientes de un único centro o de la misma etnia. Esto puede limitar la aplicabilidad de los resultados a otras poblaciones más diversas.

Es necesario señalar algunos problemas que persisten en el campo de la farmacogenética. Uno de los principales retos es la falta de estandarización en los métodos de análisis e interpretación de los resultados farmacogenéticos. La variabilidad entre los distintos laboratorios y administraciones sanitarias respecto a las recomendaciones de dosificación según el genotipo puede llevar a confusión y falta de coherencia en la práctica clínica[4]. Es fundamental abordar esta cuestión mediante la creación de protocolos más uniformes y la realización de un trabajo multidisciplinar entre prescriptores y farmacéuticos para ayudar al clínico a interpretar la información farmacogenética. Dado que la farmacogenética sigue siendo una actividad relativamente poco desarrollada en los servicios de farmacia[55], es urgente promover su implantación para garantizar prácticas más estandarizadas y eficaces.

Para mejorar la estratificación de los pacientes y la selección de tratamientos más adecuados, es esencial buscar mejores biomarcadores de la eficacia clínica. En concreto, en el futuro son necesarios estudios que examinen poblaciones más extensas y un abanico más amplio de etnias para confirmar los hallazgos observados hasta la fecha[2].

Además, son cuestiones críticas la disponibilidad de las pruebas genéticas y su accesibilidad. Para que el ajuste de dosis basado en el genotipo sea realmente beneficioso, debe estar disponible para un espectro más amplio de pacientes. Esto plantea retos económicos y éticos que deben abordarse de forma proactiva.

La farmacogenética ofrece una vía prometedora hacia la personalización de los tratamientos farmacológicos, la mejora de la eficacia y la reducción de la toxicidad. Los estudios analizados sugieren una clara correlación entre la variabilidad genética y la respuesta individual a los fármacos. Sin embargo, aún es necesario seguir investigando para aprovechar plenamente este potencial y acelerar la implantación de la medicina personalizada en la práctica clínica.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Laura Amaro-Alvarez: Writing – original draft, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Jaime Cordero-Ramos:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Project administration, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Miguel Ángel Calleja-Hernández:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Supervision, Project administration, Methodology.

Appendix A. Dato suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.03.010.

Bibliografía

1. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Clinical applications of pharmacogenomics. Rev Med Chil. 2017;145(4):483–500. doi: 10.4067/S0034-98872017000400009.
2. Hockings JK, Pasternak AL, Erwin AL, Mason NT, Eng C, Hicks JK. Pharmacogenomics: an evolving clinical tool for precision medicine. Cleve Clin J Med. 2020;87(2):91–9. doi: 10.3949/ccjm.87a.19073.
3. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle K, Formea C, Gaedigk A, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharmacol Ther. 2020;108(2):191–200. doi: 10.1002/cpt.1830.
4. Luzum JA, Petry N, Taylor AK, Van Driest SL, Dunnenberger HM, Cavallari LH. Moving pharmacogenetics into practice: It's all about the evidence! Clin Pharmacol Ther. 2021;110(3):649–61. doi: 10.1002/cpt.2327.
5. Abdelhady AM, Shugg T, Thong N, Lu J, Kreutz Y, Jaynes H, et al. Efavirenz inhibits the human ether-a-go-go related current (hERG) and induces QT interval prolongation in CYP2B6*6*6 allele carriers. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27(10):1206–13. doi: 10.1111/jce.13032.
6. Casajús A, Zubiaur P, Méndez M, Campodónico D, Gómez A, Navares-Gómez M, et al. Genotype-guided prescription of Azathioprine reduces the incidence of adverse drug reactions in TPMT intermediate metabolizers to a similar incidence as normal metabolizers. Adv Ther. 2022;39(4):1743–53. doi: 10.1007/s12325-022-02067-8.
7. Castaño-Amores C, Díaz-Villamarín X, Pérez-Gutiérrez AM, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, Moreno-Escobar E, et al. Pharmacogenetic polymorphisms affecting bisoprolol response. Biomed Pharmacother. 2021:142 doi: 10.1016/j.biopha.2021.112069.
8. Cavallari LH, Lee CR, Beitelshees AL, Cooper-DeHoff R, Duarte J, Voora D, et al. Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(2):181–91. doi: 10.1016/j.jcin.2017.07.022.
9. Cavallari LH, Cicali E, Wiisanen K, Fillingim R, Chakraborty H, Myers R, et al. Implementing a pragmatic clinical trial to tailor opioids for acute pain on behalf of the IGNITE ADOPT PGx investigators. Clin Transl Sci. 2022;15(10):2479–92. doi: 10.1111/cts.13376.
10. Danese E, Raimondi S, Montagnana M, Tagetti A, Langaee T, Borgiani P, et al. Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in influencing coumarin dose: A single-patient data meta-analysis in mort Than 15,000 individuals. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(6):1477–91. doi: 10.1002/cpt.1323.
11. Dapía I, García I, Martinez JC, Arias P, Guerra P, Díaz L, et al. Prediction models for voriconazole pharmacokinetics based on pharmacogenetics: AN exploratory study in a spanish population. Int J Antimicrob Agents. 2019;54(4):463–70. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.026.
12. Davis BH, Beasley TM, Amaral M, Szaflarski J, Gaston T, Perry-Grayson L, et al. Pharmacogenetic predictors of cannabidiol response and tolerability in treatment-resistant epilepsy. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(5):1368–80. doi: 10.1002/cpt.2408.
13. Dawed AY, Mari A, Brown A, McDonald T, Li L, Wangs S, et al. Pharmacogenomics of GLP-1 receptor agonists: a genome-wide analysis of observational data and large randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(1):33–41. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00340-0.
14. DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi Y, Dresser G, Suskin N, et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. Circ Cardiovasc Genet. 2013;6(4):400–8. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000099.
15. Dias MM, Pignon JP, Karapetis CS, Boige V, Glimelius B, Kweekel D, et al. The effect of the UGT1A1∗28 allele on survival after irinotecan-based chemotherapy: A

collaborative meta-analysis. Pharmacogenomics J. 2014;14(5):424–31. doi: 10.1038/tpj.2014.16.
16. Díaz-Villamarín X, Blánquez-Martínez D, Pozo-Agundo A, Pérez-Gutiérrez A, Muñoz-Ávila J, Antúnez-Rodríguez A, et al. Genetic variants affecting anti-vegf drug response in polypoidal choroidal vasculopathy patients: a systematic review and meta-analysis. Genes (Basel). 2020;11(11):1–13. doi: 10.3390/genes11111335.
17. Dujic T, Zhou K, Yee SW, van Leeuwen N, de Keyser C, Javorsky M, et al. Variants in pharmacokinetic transporters and glycemic response to metformin: A metgen meta-analysis. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(6):763–72. doi: 10.1002/cpt.567.
18. Ebid AHIM, Ismail DA, Lotfy NM, Mahmoud MA, ELSharkawy M. Influence of CYP3A4*22 and CYP3A5*3 combined genotypes on tacrolimus dose requirements in Egyptian renal transplant patients. J Clin Pharm Ther. 2022;47(12):2255–63. doi: 10.1111/jcpt.13804.
19. El Rouby N, Shahin MH, Bader L, Khalifa SI, Elewa H. Genomewide association analysis of warfarin dose requirements in middle eastern and north african populations. Clin Transl Sci. 2022;15(2):558–66. doi: 10.1111/cts.13176.
20. Gassó P, Rodríguez N, Boloc D, Blázquez A, Torres T, Gortat A, et al. Association of regulatory TPH2 polymorphisms with higher reduction in depressive symptoms in children and adolescents treated with fluoxetine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017;77:236–40. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.031.
21. Gulilat M, Keller D, Linton B, Pananos A, Lizotte D, Dresser G, et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(2):294–303. doi: 10.1007/s11239-019-01962-2.
22. Guo C, Kuang Y, Zhou H, Yuan H, Pei Q, Li J, et al. Genotype-guided dosing of warfarin in chinese adults: A multicenter randomized clinical trial. Circ Genom Precis Med. 2020;13(4), E002602. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002602.
23. Haas DW, Cramer YS, Godfrey C, Rosenkranz S, Aweeka F, Berzins B, et al. Pharmacogenetic interactions between antiretroviral drugs and vaginally administered hormonal contraceptives. Pharmacogenet Genomics. 2020;30(3):45–53. doi: 10.1097/FPC.0000000000000396.
24. Haas DW, Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson R, Mwelase N, et al. Pharmacogenetic interactions of rifapentine plus isoniazid with efavirenz or nevirapine. Pharmacogenet Genomics. 2021;31(1):17–27. doi: 10.1097/FPC.0000000000000417.
25. Ham AC, Ziere G, Broer L, Swart K, Enneman A, van Dijk S, et al. CYP2C9 Genotypes modify benzodiazepine-related fall risk: Original results from three studies with meta-analysis. J Am Med Dir Assoc. 2017;18(1):88.e1–88.e15. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.021.
26. Kato M, Serretti A, Nonen S, Takekita Y, Wakeno M, Azuma J, et al. Genetic variants in combination with early partial improvement as a clinical utility predictor of treatment outcome in major depressive disorder: the result of two pooled RCTs. Transl Psychiatry. 2015;5(2), e513. doi: 10.1038/tp.2015.6.
27. Kim HR, Park HS, Kwon WS, Lee J, Tanigawara Y, Lim S, et al. Pharmacogenetic determinants associated with sunitinib-induced toxicity and ethnic difference in korean metastatic renal cell carcinoma patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;72(4):825–35. doi: 10.1007/s00280-013-2258-y.
28. Klarica Domjanović I, Lovrić M, Trkulja V, Petelin-Gadže Ž, Ganoci L, Čajić I, et al. Interaction between ABCG2 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(9):2106–19. doi: 10.1111/bcp.13646.
29. Lee CR, Sriramoju VB, Cervantes A, Howell L, Varunok N, Madan S, et al. Clinical Outcomes and sustainability of using CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. Circ Genom Precis Med. 2018;11(4), e002069. doi: 10.1161/CIRCGEN.117.002069.
30. Lee CR, Thomas CD, Beitelshees AL, Tuteja S, Empey P, Lee J, et al. Impact of the CYP2C19*17 allele on outcomes in patients receiving genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(3):705–15. doi: 10.1002/cpt.2039.
31. Limviphuvadh V, Tan CS, Konishi F, Jenjaroenpun P, Xiang J, Kremenska Y, et al. Discovering novel SNPs that are correlated with patient outcome in a singaporean cancer patient cohort treated with gemcitabine-based chemotherapy. BMC Cancer. 2018;18(1):555. doi: 10.1186/s12885-018-4471-x.
32. Linares OA, Daly D, Linares AD, Stefanovski D, Boston R. Personalized oxycodone dosing: using pharmacogenetic testing and clinical pharmacokinetics to reduce toxicity risk and increase effectiveness. Pain Med. 2014;15(5):791–806. doi: 10.1111/pme.12380.
33. Lu JY, Tiwari AK, Freeman N, Zai G, Luca V, Müller D, et al. Liver enzyme CYP2D6 gene and tardive dyskinesia. Pharmacogenomics. 2020;21(15):1065–72. doi: 10.2217/pgs-2020-0065.
34. Maagdenberg H, Bierings MB, van Ommen CH, van der Meer F, Appel I, Tamminga R, et al. The pediatric acenocoumarol dosing algorithm: the children anticoagulation and pharmacogenetics study. J Thromb Haemost. 2018;16(9):1732–42. doi: 10.1111/jth.14211.
35. Miroshnichenko II, Pozhidaev IV, Ivanova SA, Baymeeva NV. Therapeutic drug monitoring of olanzapine and cytochrome p450 genotyping in nonsmoking subjects. Ther Drug Monit. 2020;42(2):325–9. doi: 10.1097/FTD.0000000000000695.
36. Neary M, Lamorde M, Olagunju A, Darin K, Merry C, Byakika-Kibwika P, et al. The effect of gene variants on levonorgestrel pharmacokinetics when combined with antiretroviral therapy containing efavirenz or nevirapine. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(3):529–36. doi: 10.1002/cpt.667.
37. Neary M, Chappell CA, Scarsi KK, Nakalema S, Matovu J, Achilles S, et al. Effect of patient genetics on etonogestrel pharmacokinetics when combined with efavirenz or nevirapine ART. J Antimicrob Chemother. 2019;74(10):3003–10. doi: 10.1093/jac/dkz298.
38. Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Belmonte C, Cabaleiro T, Román M, et al. Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis. Pharmacogenomics. 2017;18(7):631–8. doi: 10.2217/pgs-2017-0014.
39. Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, Saiz-Rodríguez M, et al. Polymorphisms associated with adalimumab and infliximab response in moderate-to-severe plaque psoriasis. Pharmacogenomics. 2018;19(1):7–16. doi: 10.2217/pgs-2017-0143.
40. Packiasabapathy S, Aruldhas BW, Zhang P, Overholser BR, Quinney SK, Sadhasivam S. Novel associations between CYP2B6 polymorphisms, perioperative methadone metabolism and clinical outcomes in children. Pharmacogenomics. 2021;22(10):591–602. doi: 10.2217/pgs-2021-0039.
41. Pena MÁ, Muriel J, Saiz-Rodríguez M, Borobia A, Abad-Santos F, Frias J, et al. Effect of cytochrome P450 and ABCB1 polymorphisms on imatinib pharmacokinetics after single-dose administration to healthy subjects. Clin Drug Investig. 2020;40(7):617–28. doi: 10.1007/s40261-020-00921-7.
42. Postmus I, Johnson PCD, Trompet S, de Craen A, Slagboom P, Devlin J, et al. In search for genetic determinants of clinically meaningful differential cardiovascular event reduction by pravastatin in the pharmacogenetic study of statins in the elderly at risk (PHASE)/PROSPER study. Atherosclerosis. 2014;235(1):58–64. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.009.
43. Russmann S, Rahmany A, Niedrig D, Hatz K, Ludin K, Burden A, et al. Implementation and management outcomes of pharmacogenetic CYP2C19 testing for clopidogrel therapy in clinical practice. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(5):709–16. doi: 10.1007/s00228-020-03050-4.
44. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Caniego JL, Koller D, Zubiaur P, Bárcena E, et al. Influence of CYP450 enzymes, CES1, PON1, ABCB1 and P2RY12 polymorphisms on clopidogrel response in patients subjected to a percutaneous neurointervention procedure. Clin Ther. 2019;41(6):1199.e2-1212.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.037.
45. Shilbayeh SAR, Sy SKB, Melhem M, Zmeili R, Derendorf H. Quantitation of the impact of CYP3A5 A6986G polymorphism on quetiapine pharmacokinetics by simulation of target attainment. Clin Pharmacol Drug Dev. 2015;4(5):387–94. doi: 10.1002/cpdd.172.
46. Soo RA, Syn N, Lee SC, Wang L, Lim X, Loh M, et al. Pharmacogenetics-guided phase i study of capecitabine on an intermittent schedule in patients with advanced or metastatic solid tumours. Sci Rep. 2016;6:27826. doi: 10.1038/srep27826.
47. Talamonti M, Galluzzo M, van den Reek JM, de Jong E, Lambert J, Malagoli P, et al. Role of the HLA-C*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. Br J Dermatol. 2017;177(2):489–96. doi: 10.1111/bjd.15387.
48. Tejpar S, Yan P, Piessevaux H, Dietrich D, Brauchli P, Klingbiel D, et al. Clinical and pharmacogenetic determinants of 5-fluorouracyl/leucovorin/irinotecan toxicity: Results of the PETACC-3 trial. Eur J Cancer. 2018;99:66–77. doi: 10.1016/j.ejca.2018.05.009.
49. Thomas CD, Mosley SA, Kim S, Lingineni K, El Rouby N, Langaee T, et al. Examination of metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics across CYP2D6 genotype-derived activity scores. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2020;9(12):678–85. doi: 10.1002/psp4.12563.
50. Wang HH, He Y, Wang H, Liao C, Peng Y, Tao L, et al. Comparison of TPMT and NUDT15 polymorphisms in chinese patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2018;24(8):941–8. doi: 10.3748/wjg.v24.i8.941.
51. Xia X, Huang N, Li B, Li Y, Zou L, Yuan D, et al. To establish a model for the prediction of initial standard and maintenance doses of warfarin for the han chinese population based on gene polymorphism: a multicenter study. Eur J Clin Pharmacol. 2022;78(1):43–51. doi: 10.1007/s00228-021-03146-5.
52. Zhao W, Fakhoury M, Baudouin V, Storme T, Maisin A, Deschênes G, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of once daily prolonged-release formulation of tacrolimus in pediatric and adolescent kidney transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(2):189–95. doi: 10.1007/s00228-012-1330-6.
53. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger N, Buunk A, Guchelaar H, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. Eur J Hum Genet. 2023 doi: 10.1038/s41431-023-01347-3.
54. Wang Q, Zhao L, Liang M, Dong Y, Yun W, Qiu F, et al. Effects of UGT2B7 genetic polymorphisms on serum concentrations of valproic acid in chinese children with epilepsy comedicated with lamotrigine. Ther Drug Monit. 2016;38(3):343–9. doi: 10.1097/FTD.0000000000000271.
55. Bermejo-Vicedo T, Gorgas MQ. Personalized drug therapy: a new challenge for hospital pharmacy departments. Farm Hosp. 2021;45:3–4. doi: 10.7399/fh.13044.