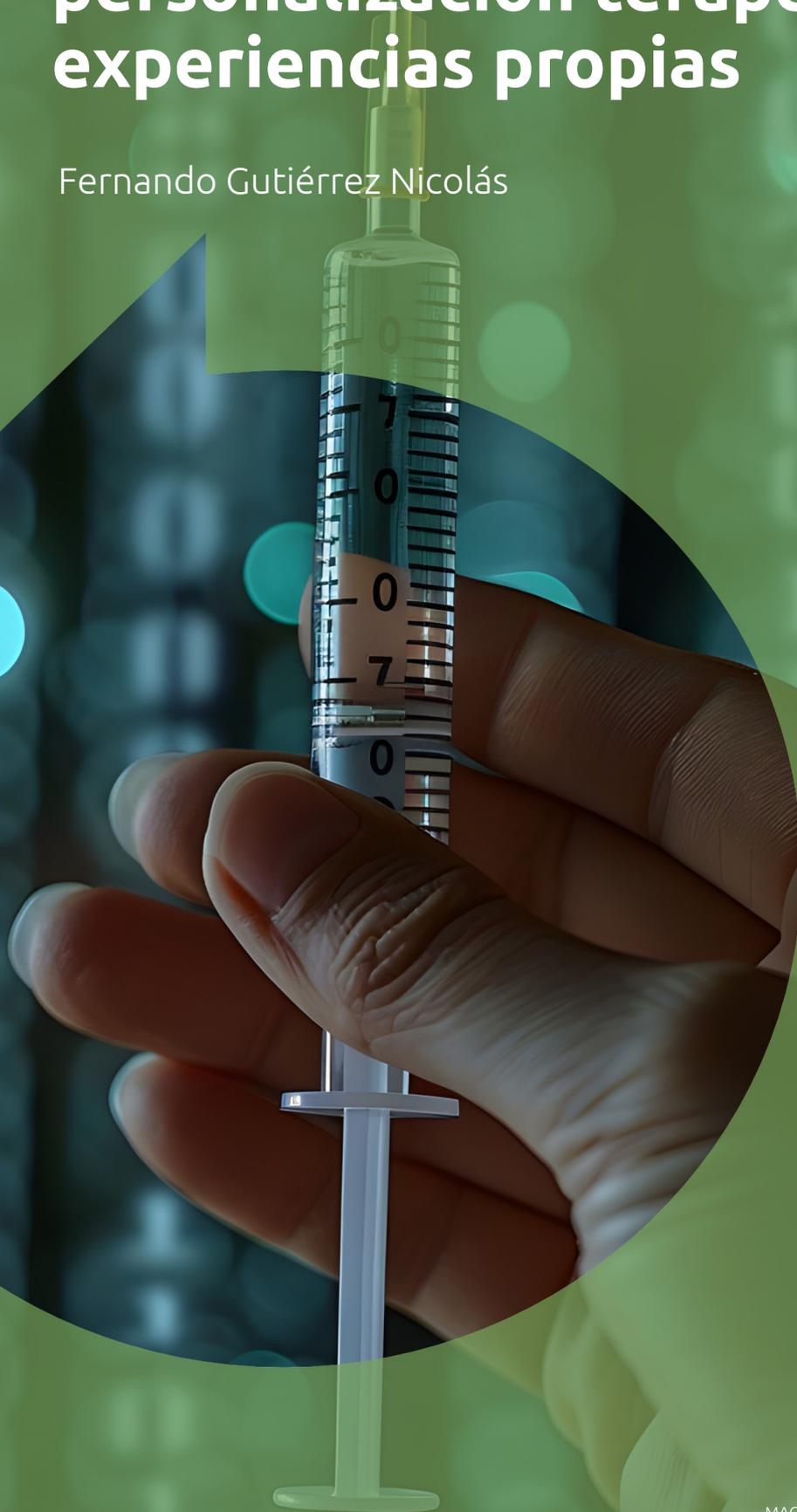


4

La farmacia hospitalaria en la medicina de precisión y personalización terapéutica, experiencias propias

Fernando Gutiérrez Nicolás





Fernando Gutiérrez Nicolás

Jeefe de Servicio. Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias.
Director de Investigación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (IISC).

Índice

1. Introducción
2. Farmacocinética
3. Farmacogenética
4. Conclusión
5. Bibliografía

1. Introducción

La individualización de los tratamientos, situando al paciente como eje central de la acción clínica, y no a la enfermedad, es uno de los grandes retos de la medicina actual. Esta medicina busca la máxima eficiencia con la menor toxicidad posible, adaptando los planes farmacoterapéuticos a las necesidades y peculiaridades de cada paciente.

Históricamente, la farmacia hospitalaria ha sido uno de los pilares de soporte para la personalización de los tratamientos, apoyada en la farmacocinética y, más recientemente, en la farmacogenética de mutaciones de tipo germinal.

2. Farmacocinética

Los primeros pasos que como farmacéuticos dimos en la individualización de los tratamientos estuvieron basados en la monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos, lo que permitía modificar la dosis estándar en función de las características fisiológicas y antropométricas del paciente. De esta forma, se lograba que las concentraciones plasmáticas se mantuviesen dentro de un intervalo considerado como terapéutico.

Dichos análisis farmacocinéticos no solo se limitaron al estudio de los niveles y al ajuste de las dosis, sino que incluso se han desarrollado modelos cinéticos predictivos para las concentraciones plasmáticas que nos permiten ajustar las dosis desde el inicio del tratamiento y/o sin tener que esperar a alcanzar el estado estacionario.

Estas monitorizaciones han tenido una gran aceptación en los hospitales y, en base a ellas, han sido creadas unidades de farmacocinética generalmente lideradas por farmacéuti-

cos. Dichas unidades rápidamente se transformaron en el trampolín que nos permitió la integración, real y efectiva, en los equipos multidisciplinares responsables del paciente, posicionándonos como uno de los referentes en la individualización de los tratamientos.

En esta área, hay que destacar la individualización cinética de antibióticos, inmunosupresores, antipsicóticos y más recientemente fármacos biológicos en diferentes patologías autoinmunes, con un enorme impacto clínico y mejora en los resultados en salud logrados sobre estas patologías.

Sin embargo, más recientemente (y es el motivo de este artículo), hemos comenzado a monitorizar concentraciones plasmáticas de antineoplásicos, de los que paso a exponer algunos ejemplos ya implantados en la práctica clínica de nuestro centro, incluso dando soporte a otros hospitales para que pudiesen realizar los informes farmacoterapéuticos con el correspondiente ajuste de dosis.

Imatinib

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo clonal de la médula ósea que se caracteriza, entre otros aspectos, por una sobreproducción de células mieloides, fundamentalmente granulocitos maduros¹.

Las células proliferantes de la LMC casi siempre presentan el conocido como cromosoma *Philadelphia* (Ph) así como un reordenamiento del gen *BCR-ABL*, debido a una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. La consecuencia de este fenómeno se traduce en una proteína que presenta, entre otras, una actividad de tirosina-cinasa² que desencadena diversas vías de transducción de señales que actúan sobre el control del crecimiento y la proliferación celular.

Se trata de una neoplasia que, hasta el desarrollo y la aplicación del imatinib (llevada a cabo por el Dr. Brian Druker), primer inhibidor de tirosina-cinasa aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2001, era considerada como mortal, con una supervivencia para la mayoría de los pacientes que no alcanzaba los 18 meses³.

Actualmente, el imatinib se considera el *gold standard* (estándar de oro) en el manejo de la LMC⁴, al cambiar el curso natural de la enfermedad y transformarla en un proceso crónico (hoy en día se ha evidenciado que los pacientes con LMC en tratamiento con inhibidores de tirosina-cinasa tienen una esperanza de vida similar a la de la población sana).

Sin embargo, a pesar de que el imatinib cambió el curso natural de la LMC, se estima que hasta un 30% de los pacientes abandonan el tratamiento, bien por problemas de eficacia o de seguridad⁵.

Estos dos efectos (toxicidad y resistencia al tratamiento) pueden ser de origen primario, pero en la mayoría de los casos, la causa es debida a una inadecuada concentración plasmática del fármaco, bien por defecto o por exceso^{6,7}. De hecho, están descritas concentraciones plasmáticas mínimas (C_{min}) de imatinib, una vez alcanzado el equilibrio del estado estacionario en los pacientes, entre 109 ng/mL y 4.980 ng/mL⁸.

Experiencias locales permiten afirmar que la monitorización de estas concentraciones plasmáticas y el ajuste de dosis en función de las mismas se ha convertido en una necesidad para el correcto control no solo de la LMC⁹, sino también del tumor del estroma gastrointestinal¹⁰ (neoplasia cuyo tratamiento también es el imatinib).

Trastuzumab

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que ha transformado el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, un tipo de cáncer que sobreexpresa el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Este receptor está asociado con un crecimiento tumoral agresivo y un mal pronóstico. Trastuzumab se une específicamente al dominio extracelular de HER2, inhibiendo la proliferación de células tumorales y mediando la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Desde su aprobación por la FDA en 1998, trastuzumab ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, tanto en etapas tempranas como avanzadas. En combinación con quimioterapia, ha aumentado

las tasas de respuesta y ha reducido el riesgo de recurrencia. Además, su uso se ha extendido a otros tipos de cáncer HER2 positivos, como el cáncer gástrico.

Desde el desarrollo preclínico del mismo, es conocido que, para lograr que la mayor parte de los receptores HER2 estén bloqueados por el trastuzumab, se requiere una concentración plasmática mínima de 20 µg/mL (Figura 1). Por este motivo, todas las presentaciones comercializadas han sido desarrolladas para lograr, desde el primer nivel valle, al menos, ese valor de concentración (pauta semanal, trisemanal y dosis fija subcutánea). Con experiencias locales, hemos podido confirmar que, en función de las características de las pacientes, esto no siempre se logra. En concreto, cuando se utiliza su presentación subcutánea en pacientes con alto índice de masa corporal¹¹, cosa que no sucede con la presentación endovenosa¹².

Lo mismo, pero con resultados directos sobre la supervivencia de los pacientes, Cosson¹³ *et al.* ya lo demostraron en su análisis del estudio TOGA (estudio de referencia para la indicación del trastuzumab en el tratamiento del cáncer gástrico HER2), cómo los pacientes con menores concentraciones tenían la misma supervivencia que el placebo. Y dentro de las experiencias locales, el estudio GASTRAZ, con más de 20 hospitales del territorio nacional, mostró cómo aquellos pacientes con concentraciones menores a los 20 µg/mL en el primer nivel valle tenían una supervivencia libre de progresión significativamente menor que aquellos con concentraciones superiores¹⁴.

Por tanto, la monitorización de las concentraciones plasmáticas de trastuzumab puede optimizar su eficacia terapéutica, permitiendo ajustes de dosis personalizados basados

en la farmacocinética individual del paciente. Este enfoque de tratamiento personalizado es crucial para maximizar los beneficios clínicos y mejorar los resultados para los pacientes tal y como indican los trabajos.

Daratumumab

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD38, una proteína altamente expresada en las células del mieloma múltiple. Su mecanismo de acción incluye la inducción de la muerte celular directa y la mediación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y de la fagocitosis. El daratumumab también modula la actividad del sistema inmunitario, promoviendo una respuesta inmunitaria antitumoral más efectiva. En combinación con otros antineoplásicos, está posicionado en primera línea, tanto en candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como en no candidatos, además de tener indicación en mieloma múltiple en recaída/refractario¹⁵.

Desde su aprobación por la FDA, en 2015, se ha convertido en un componente clave para el tratamiento del mieloma múltiple, donde los diferentes estudios clínicos han demostrado que su inclusión en combinaciones terapéuticas mejora significativamente las tasas de respuesta, la duración de la remisión y la supervivencia global, tanto en primera línea como en pacientes en recaída.

La correlación entre su eficacia y las concentraciones plasmáticas del mismo fueron comprobadas en un análisis *post hoc* del ensayo de fase I-II (GEIN-501) y fase II (SIRIUS), donde se determinó que, para tener una probabilidad en la tasa de respuesta global del 90%, se requería de una C_{min} máxima (concentra-

F01

Figura 1.

Importancia de las concentraciones de trastuzumab.

La saturación de los receptores HER2 del factor de crecimiento epidérmico humano se consigue con una concentración mínima de **20 µg/mL**, concentración a la cual se consigue la máxima inhibición del crecimiento tumoral.

Oncogene. 1999;18(13):2241-51.

ción valle tras la inducción) de 274 $\mu\text{g}/\text{mL}$, valor estimado de comparar pacientes respondedores frente a los no respondedores. Además, en base a un modelo farmacocinético, los investigadores estimaron que, para lograr la saturación del 99% de los receptores CD-38, han de obtenerse concentraciones plasmáticas de 236 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁶.

La posología establecida de 16 mg/kg permite que, en prácticamente la totalidad de los pacientes, alcancen esta C_{min} máxima de 274 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Sin embargo, diversos estudios han mostrado cómo al espaciarse la administración del fármaco, en la fase de mantenimiento, las concentraciones plasmáticas valle de algunos de estos decaen¹⁷, lo que podría estar relacionado con la pérdida de eficacia y la progresión de la enfermedad.

La formulación subcutánea se administra a dosis fijas de 1.800 mg (ajustado a una bio-

disponibilidad del 69%), cinéticamente indicaría, con relación a la dosificación intravenosa de 16 mg/kg en pacientes de menos de 75 kg, una sobredosificación, y una infradosificación en pacientes de más de 75 kg. Además, el perfil farmacocinético de ambas formulaciones difiere por las distintas vías de administración. Sin embargo, el ensayo de fase I de la formulación subcutánea del daratumumab (PAVO-I) no mostró diferencias en la C_{min} máxima de esta formulación frente a la intravenosa¹⁸.

Dada estas incertidumbres planteadas, desde nuestro grupo de investigación, hemos comenzado a analizar este fenómeno, donde los resultados preliminares nos indican que, efectivamente, pacientes con niveles inferiores a los 274 $\mu\text{g}/\text{mL}$ tienen una mayor probabilidad de recaída.

3. Farmacogenética

Igual que sucedió con la farmacocinética, en los últimos años, se nos ha abierto, como especialistas del medicamento, una nueva oportunidad con la que continuar avanzado en la personalización de los tratamientos: la farmacogenética. Se basa en el conocimiento de cómo ciertas mutaciones pueden alterar la eficacia y/o la seguridad del fármaco, sustentado en las diferencias genéticas que existen entre los pacientes, que pueden condicionar la farmacodinamia.

Algunos servicios de farmacia ya han comenzado a liderar las unidades de farmacogenética, que generalmente centran sus recursos en la identificación de mutaciones en genes cuyas proteínas participan, de manera directa o indirecta, en la eliminación y el metabolismo de los medicamentos. Además, desde el punto de vista logístico, el análisis de este tipo de alteraciones genéticas presenta una clara ventaja, y es que habitualmente son mutaciones de tipo germinal, por lo que están presentes en el material genético de cualquier célula nucleada del individuo, así que una muestra

de sangre, pelo, saliva..., es suficiente para su caracterización.

Todo este desarrollo cuenta en la actualidad con el apoyo institucional, gracias a la reciente publicación (en enero de 2024) del *Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS*¹⁹, donde se detallan cuáles y cómo deben ser identificadas estas mutaciones.

Al igual que en el caso de farmacocinética (parte inicial de este artículo), expondremos alguno de los ejemplos más representativos de farmacogenética.

DPYD

La farmacogenética de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD, *dihydropyrimidine dehydrogenase*) juega un papel crucial en el tratamiento con fluoropirimidinas, un grupo de quimioterápicos que incluye 5-fluorouracilo y capecitabina, ampliamente utilizados en el manejo de diversos tipos de cáncer, como el colorrectal, el gástrico y el de mama. La DPYD

es una enzima clave en el metabolismo de las fluoropirimidinas, responsable de la degradación del 80% del 5-fluorouracilo administrado²⁰ (Figura 2).

Las variaciones genéticas en el gen *DPYD* pueden conducir a una deficiencia enzimática, resultando en una disminución de la capacidad para metabolizar las fluoropirimidinas. Esto puede causar una acumulación del fármaco en el organismo, aumentando el riesgo de toxicidades graves, como mielosupresión, diarrea severa, mucositis y neurotoxicidad. Se han identificado varias mutaciones en *DPYD* asociadas con una deficiencia de la enzima, entre las más comunes, se encuentran: *DPYD2A*, *DPYD13*, y las variantes c.2846A>T y c.1679T>G²¹.

La identificación de estas variantes mediante pruebas genéticas previas al tratamiento permite la personalización de la dosis de fluoropirimidinas, reduciendo el riesgo de efectos adversos. Los pacientes con deficiencia parcial de *DPYD* pueden requerir una reducción significativa de la dosis, mientras que aquellos con deficiencia completa suelen evitar el uso de fluoropirimidinas en favor de tratamientos alternativos.

Los estudios han demostrado que la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica mejora los resultados terapéuticos y la seguridad del paciente. Y recientemente, desde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), hemos publicado la serie más grande de pacientes genotipados, donde se muestran las frecuencias alélicas de los pacientes del territorio nacional²². El estudio *PhotoDPYD*, titulado *Allelic Frequency of DPYD Genetic Variants in Patients With Cancer in Spain*, se enfocó en determinar la frecuencia de las variantes genéticas de *DPYD*

en pacientes con cáncer en España. Incluyó a 8.054 pacientes con cáncer de 40 hospitales diferentes del país. Se analizaron cuatro variantes específicas de *DPYD*: *DPYD2A* (rs3918290), c.1679T>G (rs55886062), c.2846A>T (rs67376798) y c.1129-5923C>G (rs75017182; HapB3). Los resultados mostraron que el 4,9% de los pacientes portaban al menos una variante defectuosa de *DPYD*. La variante más frecuente fue c.1129-5923C>G (HapB3), presente en el 2,9% de los pacientes, seguida de c.2846A>T en el 1,4%, c.1905 + 1G>A (*DPYD2A*) en el 0,7% y c.1679T>G en el 0,2%.

En conclusión, la farmacogenética de *DPYD* es fundamental para optimizar el uso de las fluoropirimidinas en oncología, permitiendo una medicina personalizada que maximiza la eficacia terapéutica y minimiza los riesgos de toxicidad, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

UGT1A1

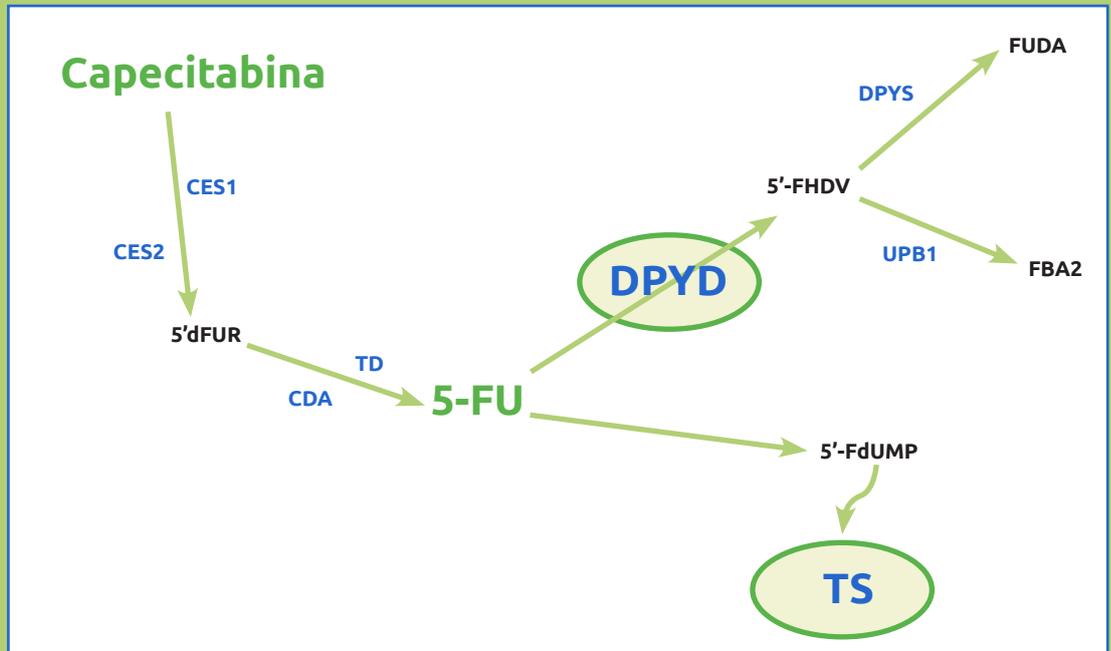
La farmacogenética de la enzima uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A (*UGT1A*) desempeña un papel crucial en el tratamiento del cáncer, especialmente en la administración de ciertos fármacos quimioterapéuticos, como irinotecán (concretamente sobre su metabolito activo, el SN-38) (Figura 3). La *UGT1A1* es responsable de la glucuronidación de diversos medicamentos y metabolitos, un proceso esencial para su desintoxicación y su eliminación del cuerpo.

Uno de los polimorfismos más estudiados en *UGT1A1* es el alelo 28, que se asocia a una reducción en la actividad enzimática. Este polimorfismo afecta significativamente la farmacocinética de irinotecán, que se meta-

F02

Figura 2.

Representación esquemática de la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa, así como sus dianas terapéuticas de las fluoropirimidinas.

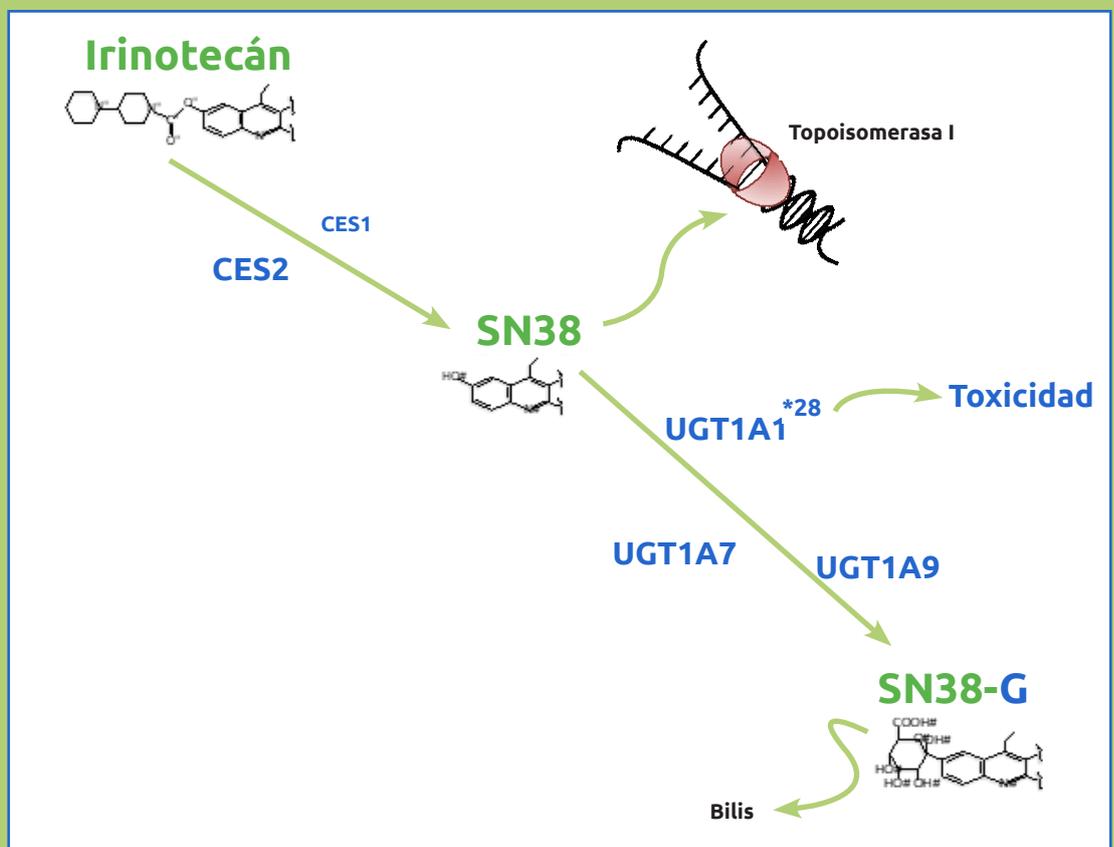


DPYD: dihidropirimidina deshidrogenasa.

F03

Figura 3.

Representación esquemática de la actividad de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A, así como sus dianas terapéuticas de irinotecán.



UGT1A: uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A.

boliza en el hígado a SN-38, su forma activa, que luego se glucuroniza por UGT1A1 para su eliminación. Los individuos con el genotipo UGT1A128/*28 tienen una reducida capacidad de glucuronizar el SN-38, lo que resulta en una acumulación de este metabolito tóxico y un mayor riesgo de efectos secundarios severos, como neutropenia y diarrea²³.

Los estudios y metaanálisis han demostrado que dosis elevadas de irinotecán (superiores a 180 mg/m²) en pacientes con este polimorfismo presentan un riesgo significativamente mayor de toxicidad hematológica y gastrointestinal. Esto ha llevado a la recomendación de ajustar la dosis de irinotecán en pacientes con el genotipo UGT1A1*28/*28 para minimizar los riesgos de toxicidad²⁴, incluso que, en los pacientes *wild type*, comienza a existir bibliografía que avala el uso de dosis superiores (hasta 310 mg/m²) para conseguir mejores tasas de respuesta sin afectar a la seguridad del tratamiento²⁵. Como experiencias propias, aportamos una revisión bibliográfica sobre el tema²⁶, así como resultados en la práctica clínica habitual en nuestro centro²⁷.

Además de irinotecán, otras terapias anticancerígenas como el belinostat, el pazopanib y el nilotinib, también pueden verse afectadas por las variantes de UGT1A1, aunque la evidencia y las guías para la implementación clínica de ajustes basados en UGT1A1 para estos fármacos son menos robustas y requieren más investigación. La identificación de estos polimorfismos a través de pruebas farmacogenéticas puede ayudar a personalizar el tratamiento, optimizando la eficacia terapéutica y reduciendo la incidencia de efectos adversos.

TPMT/NUDT15

La farmacogenética de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) y el nucleósido difosfato vinculado a un motivo tipo X 15 (NUDT15) juega un papel crucial en el tratamiento con derivados de tiopurinas, como la azatioprina, mercaptopurina y tioguanina, comúnmente utilizados para tratar ciertos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes. Estas enzimas son fundamentales para el metabolismo y la inactivación de los tiopurinas, y las variantes genéticas en estos genes pueden afectar significativamente la respuesta al tratamiento y el riesgo de toxicidad.

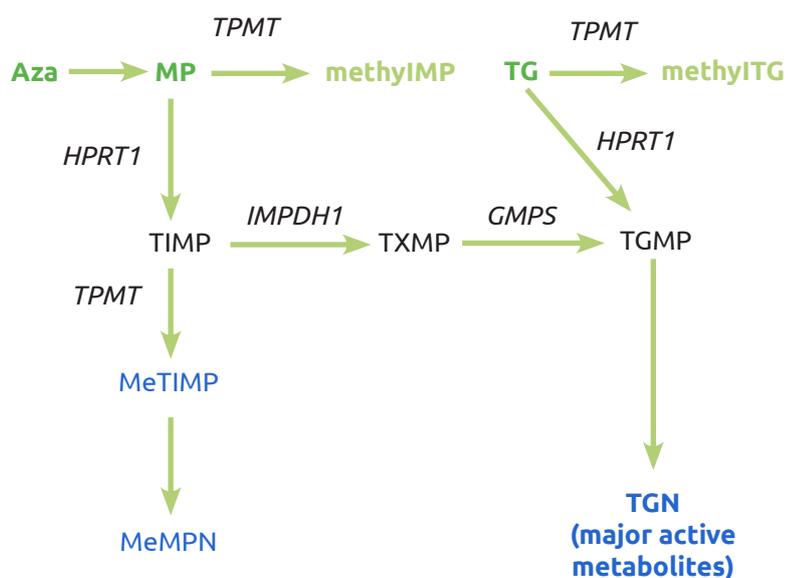
Las variantes en el gen *TPMT* pueden llevar a una actividad enzimática reducida, resultando niveles elevados de metabolitos activos de tiopurina y un mayor riesgo de efectos adversos graves, como la mielosupresión. Por ejemplo, los pacientes con dos alelos inactivos de *TPMT* experimentan mielosupresión severa con dosis estándar de tiopurinas. Aquellos con un solo alelo inactivo tienen un riesgo intermedio de toxicidad²⁸.

NUDT15 también desempeña un papel similar. Variantes en NUDT15 (Figura 4) pueden causar una acumulación de metabolitos tóxicos, aumentando el riesgo de mielosupresión, especialmente en poblaciones asiáticas, donde estas variantes son más comunes. La identificación de pacientes con deficiencias en estas enzimas a través de pruebas genéticas permite ajustar las dosis de tiopurinas de manera personalizada, reduciendo el riesgo de toxicidad y mejorando la eficacia del tratamiento.

F04

Figura 4.

Representación esquemática de la actividad de la tiopurina metiltransferasa, así como sus dianas terapéuticas de las tioguaninas.



GMPS: guanosina monofosfato sintetasa; HPRT1: hipoxantina fosforibosiltransferasa; IMPDH1: inosina monofosfato deshidrogenasa; TGMP: tioguanosin monofosfato; TPMT: tiopurina metiltransferasa; TXMP: tioxantósina monofosfato.

La implementación de pruebas genéticas para TPMT y NUDT15 antes del inicio del tratamiento con tiopurinas es una práctica recomendada que puede guiar la dosificación adecuada y evitar reacciones adversas graves. Y como experiencias propias, indicamos la lectura de un artículo de García *et al.* basado en un caso clínico de una paciente con inmunosupresión congénita y una enfermedad inflamatoria intestinal²⁹.

Esta aproximación personalizada es un ejemplo claro de cómo la farmacogenética puede mejorar los resultados clínicos y la seguridad del paciente en el tratamiento con tiopurinas³⁰.

CYP17A1

La farmacogenética de CYP17A1 juega un papel crucial en el tratamiento del cáncer de próstata, especialmente en pacientes tratados con abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. Abiraterona es utilizada en el manejo del cáncer de próstata resistente a la castración y actúa inhibiendo la enzima CYP17A1, esencial en la producción de andrógenos tanto en las glándulas suprarrenales como en los tejidos tumorales.

La variabilidad genética en CYP17A1 puede influir significativamente en la eficacia y la to-

xicidad del tratamiento con abiraterona. Polimorfismos en CYP17A1, como rs2486758 y rs743572, se han asociado con diferencias en la respuesta al tratamiento y en los efectos secundarios. Así, el polimorfismo rs2486758 C/C se ha relacionado con una menor supervivencia libre de progresión biológica en pacientes con niveles elevados de antígeno prostático específico, mientras que el rs743572 se asocia con una mayor toxicidad del tratamiento (Figura 5).

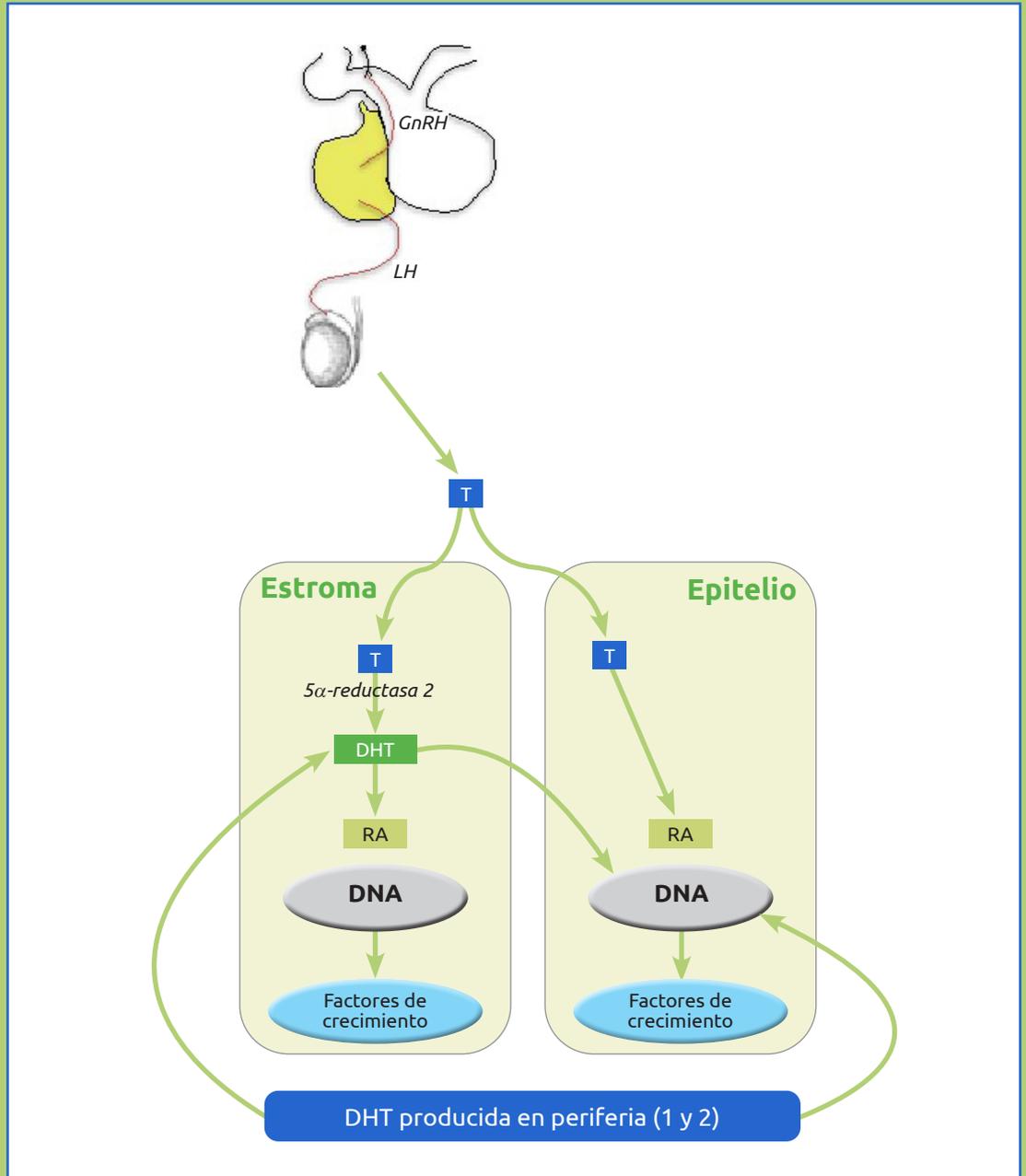
Los estudios han demostrado que el genotipo del paciente puede predecir la eficacia del tratamiento y el riesgo de efectos adversos, permitiendo una personalización del tratamiento. Esta personalización es crucial, dado que abiraterona puede causar efectos secundarios graves relacionados con su mecanismo de acción, como hipertensión y desequilibrios electrolíticos³¹.

La farmacogenética de CYP17A1, por tanto, no solo ayuda a identificar qué pacientes podrían beneficiarse más del tratamiento con abiraterona, sino que también puede guiar las decisiones clínicas para minimizar los riesgos de toxicidad. Esto subraya la importancia de integrar análisis genéticos en la práctica clínica para mejorar los resultados terapéuticos en el cáncer de próstata³².

F05

Figura 5.

Representación esquemática de la actividad de la CYP17A1 y de la fisiopatología del cáncer de próstata.



ADN: ácido desoxirribonucleico; DHT: dihidrotestosterona; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; LH: hormona luteinizante.

4. Conclusión

Con este texto, hemos querido mostrar la implicación de la farmacia hospitalaria en la medicina de precisión y personalización terapéutica, donde destaca su papel en la individualización de los tratamientos, gracias a la farmacocinética y a la farmacogenética, logrando una mayor eficiencia y menor toxicidad, adaptando las dosis a las características

específicas de cada paciente. Ejemplos notables incluyen la monitorización del imatinib en LMC y el trastuzumab en cáncer de mama y gástrico HER2 positivo. La incorporación de pruebas genéticas, como las realizadas sobre los genes *DPYD* y *UGT1A1*, ha permitido personalizar aún más los tratamientos, optimizando su eficacia y seguridad.

5. Bibliografía

1. Richard C, León J. *Biología y tratamiento de las leucemias*. Barcelona: Esteve; 2003.
2. Mathisen MS, Kantarjian HM, Cortes J, Jabbour E. Mutant BCR-ABL clones in chronic myeloid leukemia. *Haematol*. 2011;96(3):347-9.
3. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, *et al*. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
4. O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer*. 2002;87(9):933-7.
5. De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, *et al*. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3358-63.
6. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard MA, *et al*. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(8):3496-9.
7. Wang Y, Chia YL, Nedelman J, Schran H, Mahon FX, Molimard M. A therapeutic drug monitoring algorithm for refining the imatinib trough level obtained at different sampling times. *Ther Drug Monit*. 2009;31(5):579-84.
8. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, *et al*. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: A subanalysis of the iris study. *Blood*. 2008;111(8):4022-8.
9. Del Rosario García B, González García I, Viña Romero MM, González García J, Ramos Díaz R, Mourani Padrón I, *et al*. Imatinib plasma levels in patients with chronic myeloid leukaemia under routine clinical practice conditions. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(1):40-4.
10. Del Rosario García B, Morales Barrios JA, Jurado JC, Díaz RR, Viña Romero MM, Padrón IM, *et al*. Imatinib plasma levels in patients with gastrointestinal stromal tumour under routine clinical practice conditions. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(7):1613-8.
11. González J, Gutiérrez F, Nazco GJ, Batista N, Ceballos I, Ramos R, *et al*. Influence of anthropometric characteristics in patients with her2-positive breast cancer on initial plasma concentrations of trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2017;51(11):976-80.
12. González García J, Gutiérrez Nicolás F, Ramos Díaz R, Nazco Casariego GJ, Viña Romero MM, Llabres Martínez M, *et al*. Pharmacokinetics of Trastuzumab After Subcutaneous and Intravenous Administration in Obese Patients. *Ann Pharmacother*. 2020;54(8):775-9.
13. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, Lum BL. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(4):737-47.
14. Gutiérrez F, Hernández R, Ramos R, *et al*. Influencia de los niveles plasmáticos de trastuzumab en el

- tratamiento del cáncer gástrico HER2. Estudio GAS-TRAZ. Primer premio al mejor Proyecto de Investigación, Congreso Oncología Farmacia, Toledo 2021.
15. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, *et al.* Corrigendum to 'Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up'. *Ann Oncol.* 2022;33(1):117.
 16. Steven X, Xiaoyu Y, Puchalski T, Lonial S, Lokhorst HM, Voorhees PM, *et al.* Understanding the Dose Regimen for Daratumumab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM) after Prior Proteasome Inhibitors (PIs) and Immunomodulatory Drugs (IMiDs): A Quantitative Pharmacologic Perspective. *Blood.* 2015;126(23):4254.
 17. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, Krejcik J, Lemech C, Minnema MC, *et al.* Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(14):1821-8.
 18. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, Van de Donk NWCJ, Chari A, Kaufman JL, *et al.* Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2019;134(8):668-77.
 19. Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS. [Internet]. En: Cgen.sanidad.gob.es. Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://cgen.sanidad.gob.es/#/>
 20. Lau DK, Fong C, Arouri F, Cortez L, Katifi H, González-Expósito R, *et al.* Impact of pharmacogenomic DPYD variant guided dosing on toxicity in patients receiving fluoropyrimidines for gastrointestinal cancers in a high-volume tertiary centre. *BMC Cancer.* 2023;23(1):380.
 21. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210-6.
 22. Miarons M, Manzanque Gordón A, Riera P, Gutiérrez Nicolás F; RedDPYD Research Group with the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Allelic Frequency of DPYD Genetic Variants in Patients With Cancer in Spain: The PhotoDPYD Study. *Oncologist.* 2023;28(5):e304-8.
 23. Harada K, Yamamura T, Muto O, Nakamura M, Sogabe S, Sawada K, *et al.* Correlation of UGT1A1 Gene Polymorphisms or Prior Irinotecan Treatment and Treatment Outcomes of Nanoliposomal-Irinotecan plus 5-Fluorouracil/Leucovorin for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter, Retrospective Cohort Study (HGCSG2101). *J Clin Med.* 2023;12(4):1596.
 24. Nelson RS, Seligson ND, Bottiglieri S, Carballido E, Cueto AD, Imanirad I, *et al.* UGT1A1 Guided Cancer Therapy: Review of the Evidence and Considerations for Clinical Implementation. *Cancers.* 2021;13(7):1566.
 25. Páez D, Tobeña M, Fernández-Plana J, Sebio A, Virgili AC, Cirera L, *et al.* Pharmacogenetic clinical randomised phase II trial to evaluate the efficacy and safety of FOLFIRI with high-dose irinotecan (HD-FOLFIRI) in metastatic colorectal cancer patients according to their UGT1A 1 genotype. *Br J Cancer.* 2019;120(2):190-5.
 26. Miarons M, Riera P, García-Gil S, Gutiérrez-Nicolás F. Efficacy and safety of high doses of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer treated with the FOLFIRI regimen based on the UGT1A1 genotype: A systematic review. *Farm Hosp.* 2022;46(4):224-33.
 27. García Gil S, Ramos Díaz R, Nazco Casariego GJ, Llanos Muñoz M, Viña Romero MM, Martín Calero B, *et al.* Effect of UGT, SLCO, ABCB and ABCC polymorphisms on irinotecan toxicity. *Med Clin.* 2018;151(11):425-30.
 28. Hertz DL, Bousman CA, McLeod HL, Monte AA, Voora D, Orlando LA, *et al.* Recommendations for pharmacogenetic testing in clinical practice guidelines in the US. *Am J Health Syst Pharm.* 2024:zxae110.
 29. García S, Gutiérrez F, Ramos R, Nazco GJ, Carrillo M. Clinical implication of pharmacogenetics in Thiopurinemethyltransferase and Nudix-hydrolase 15. A case report. *OFIL·LAPHAR.* 2018;28;2:156-8.
 30. Goh LL, Lim CW, Leong KP, Ong KH. TPMT and NUDT15 testing for thiopurine therapy: A major tertiary hospital experience and lessons learned. *Front Pharmacol.* 2022;13:837164.
 31. Chen EJ, Sowalsky AG, Gao S, Cai C, Voznesensky O, Schaefer R, *et al.* Abiraterone treatment in castration-resistant prostate cancer selects for progesterone responsive mutant androgen receptors. *Clin Cancer Res.* 2015;21(6):1273-80.
 32. Ferrero JM, Mahammedi H, Gravis G, Roubaud G, Beuzeboc P, Largillier R, *et al.* Abigene, a Prospective, Multicentric Study of Abiraterone Acetate Pharmacogenetics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Pharmaceutics.* 2023;15(2):651.