



2

Farmacogenética, introducción y aplicación a la farmacia hospitalaria

Clara Muñoz Castro
Jaime Cordero Ramos



Clara Muñoz Castro

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.



Jaime Cordero Ramos

Facultativo Especialista de Área (FEA) de Farmacia Hospitalaria. Servicio Extremeño de Salud. Servicios Centrales. Gestión Farmacéutica. Investigador asociado. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).

Índice

1. Introducción
2. Objetivos docentes
3. Conceptos básicos
4. Farmacogenética de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción
5. Estado actual de la farmacogenética
6. Fármacos biológicos en psoriasis
7. La farmacogenética y los servicios de farmacia hospitalaria
8. Bibliografía

1. Introducción

La medicina moderna está experimentando una transformación sin precedentes con la llegada de la medicina personalizada y, en concreto, con el desarrollo de la farmacogenética. Este campo emerge ofreciendo una personalización más precisa y efectiva de las terapias farmacológicas. En la actualidad, es un componente fundamental de la medicina de precisión, con el potencial de mejorar significativamente la seguridad y la eficacia de los tratamientos.

La farmacogenética trata de dilucidar el intrincado vínculo entre nuestra variación genética única y la respuesta a los fármacos, desentrañando cómo estas diferencias influyen en la farmacocinética y la farmacodinamia. Las variaciones genéticas afectan a la eficiencia de las enzimas y proteínas involucradas

en el metabolismo de los fármacos, así como a su interacción con los receptores celulares y las vías de señalización. Este conocimiento nos permite predecir cómo un paciente individual responderá a medicamentos específicos, lo que nos capacita para personalizar los tratamientos de manera más efectiva.

A través de la identificación de biomarcadores genéticos, la farmacogenética nos brinda la capacidad de seleccionar los fármacos más adecuados para cada paciente, ajustar las dosis de manera óptima y predecir posibles reacciones adversas. Esta aproximación personalizada tiene el potencial de mejorar drásticamente los resultados terapéuticos, minimizando los efectos secundarios y maximizando la eficacia de los fármacos.

2. Objetivos docentes

El objetivo de esta monografía es presentar los conceptos básicos de la farmacogenética y sus aplicaciones a la clínica actual basada en la evidencia. Tras completar esta unidad, el lector debe ser capaz de:

- Conocer los conceptos básicos farmacogenéticos, así como los principales genes con importancia clínica.
- Describir las estrategias farmacogenéticas y su aplicación a la individualización terapéutica.

3. Conceptos básicos

La farmacogenética explora cómo las variaciones genéticas influyen en la respuesta de los individuos a los fármacos. Esta relación se debe a que los genes contienen la información necesaria para la síntesis de proteínas, que son cruciales para casi todos los procesos biológicos, incluyendo la metabolización y el efecto de los medicamentos.

El eje central de esta relación, el gen, está constituido por varios elementos: el promotor, que regula la expresión del gen; regiones 5' y 3' no traducidas; exones que codifican la proteína e intrones. Si existen variaciones en la secuencia del ácido desoxirribonucleico, es decir, mutaciones, las proteínas podrían no expresarse correctamente, no funcionar adecuadamente o no alcanzar la localización necesaria. En la Tabla 1, se listan los defectos proteicos más probables según los tipos de mutaciones involucradas.

La mayoría de las variantes genéticas relevantes farmacológicamente implican diferencias en la función o expresión de las proteínas resultantes (pérdida completa de función,

incremento sustancial en la expresión, etc.). Como consecuencia, tienen un importante efecto en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas del fármaco.

Las mutaciones pueden originarse a partir de inserciones o eliminaciones de nucleótidos, así como por sustituciones de pares de bases (transiciones o transversiones), lo que lleva a polimorfismos de un solo nucleótido. Además, pueden producirse por eliminaciones, duplicaciones, inversiones, translocaciones o inserciones de segmentos cromosómicos.

Las mutaciones en el ácido desoxirribonucleico que ocurren con una frecuencia igual o superior al 1% se conocen como polimorfismos. Cada uno de estos cambios en la estructura genética introduce una variante del gen en la población, conocida como un alelo del gen original. Estos polimorfismos pueden o no predisponer al desarrollo de enfermedades complejas. Es importante tener en cuenta que existen diferencias étnicas en la prevalencia de estos polimorfismos.

T01

Mutación	Defecto proteico asociado
Delección	Ausencia de proteína (y función).
Duplicación o multiplicación	Aumenta la expresión del producto (fenotipo hiperactivo).
Duplicación con variación estructural	Pérdida de función.
Translocación	Gen no funcional.
SNP	El efecto dependerá de la localización del polimorfismo.
SNP en el dominio regulador	Afectación de la regulación del gen.
SNP en exones codificantes	Mutación silenciosa o con efecto si da lugar a un cambio de aminoácido importante para la función proteica.
SNP en intrones	Típicamente silenciosas. Si altera un nucleótido crítico para el <i>splicing</i> del ácido ribonucleico durante la maduración, conlleva una disminución o pérdida de función proteica.
En el codón de inicio	Ausencia de proteína.
En el codón de <i>stop</i> (de parada)	Tamaño proteico alterado.
En el promotor	Expresión inadecuada, fallo en la respuesta a señales de control normales.
Cola de poliadenilación de la región no traducida 3'	Alteración en la estabilidad, expresión inadecuada.

SNP: polimorfismos de un único nucleótido.

Tabla 1.

Defectos proteicos más probables asociados a diferentes tipos de mutaciones.

Desde una perspectiva clínica, es crucial entender el mecanismo de herencia (autosómica dominante, recesiva, codominancia, ligada al sexo o mitocondrial por herencia materna), ya que otros miembros de la familia podrían estar afectados, y este conocimiento podría ayudar a predecir la respuesta del paciente o de sus familiares.

4. Farmacogenética de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción

La variabilidad genética puede influir en los diferentes procesos farmacocinéticos.

Absorción

Las mutaciones en proteínas de membrana o transportadoras pueden afectar la absorción de fármacos.

Distribución

Las variaciones en proteínas transportadoras pueden influir en la distribución de los fármacos.

La glucoproteína P 1 (MDR1 o ABCB1) es el transportador más estudiado y juega un papel clave en el transporte de diversos sustratos (como digoxina, verapamilo, ciclosporina A, colchicina y vinblastina) tanto a nivel compartimental como celular. Esta proteína se encuentra en varios tejidos humanos (hígado, páncreas, riñón, colon y yeyuno), y se distribuye ampliamente en las células de la

corteza suprarrenal y la médula. En el intestino, MDR1 también afecta la absorción al restringir la entrada de fármacos. Además, colocaliza con CYP3A4 en el intestino delgado y el hígado, lo que sugiere su implicación en la absorción y eliminación de fármacos.

Los polimorfismos en este gen pueden alterar la distribución y los niveles plasmáticos del fármaco, afectando la eficacia y el riesgo de efectos adversos en tratamientos con ciclosporina, ivermectina, antirretrovirales como efavirenz y nelfinavir, y ciertos tratamientos de quimioterapia. En el estudio de Klarica *et al.*¹, se encontró que la variante ABCG2 421C>A se asoció con un 20-25% menos de concentración de lamotrigina en comparación con el alelo salvaje. No se encontró ningún efecto del polimorfismo MDR1/ABCB1 1236C>T (rs1128503) en la disposición de lamotrigina. Tampoco pudieron detectar ningún impacto relevante de UGT1A4*3 o UGT2B7 -161C>T en las concentraciones de lamotrigina, lo que va en contra de datos previamente publicados.

Metabolismo

Muchas variantes genéticas se encuentran en genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos, afectando la expresión o función de enzimas de las fases I y II, esenciales para la formación de productos activos, inactivos o tóxicos. Estas variantes pueden aumentar o reducir la tasa de metabolismo del fármaco. El impacto en la respuesta terapéutica depende de si el fármaco es activo o un profármaco que requiere activación metabólica.

Según su tasa metabólica, los individuos se clasifican en cuatro grupos:

- **Metabolizadores lentos:** carecen de enzima funcional por ser homocigotos para dos alelos defectuosos.
- **Metabolizadores intermedios:** pueden ser homocigotos con dos alelos de actividad reducida o heterocigotos con un alelo defectuoso.
- **Metabolizadores rápidos:** tienen dos alelos normales.
- **Metabolizadores ultrarrápidos:** portan múltiples copias del gen o duplicaciones.

Estos pacientes pueden requerir ajustes de dosis, ya que las dosis estándar pueden aumentar el riesgo de efectos adversos en metabolizadores lentos o resultar ineficaces en metabolizadores ultrarrápidos.

Fase I

Las enzimas de la fase I muestran variabilidad en expresión y actividad, con el 40% de esta variabilidad atribuida a polimorfismos

genéticos. Estos polimorfismos resultan en diferencias en el metabolismo de los fármacos, influyendo en los niveles sanguíneos y la respuesta a los mismos.

A continuación, se detallan ejemplos importantes de polimorfismos en el metabolismo de fármacos.

Citocromo P450 2D6

El CYP2D6 participa en el metabolismo del 20-25% de los fármacos clínicos, incluidos antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, antiarrítmicos, opioides y medicamentos para el trastorno de atención con hiperactividad, prevención de náuseas y vómitos en quimioterapia, y síntomas de alergias y resfriados. Los polimorfismos en CYP2D6 que ralentizan el metabolismo son comunes en el 5-10% de los caucásicos y en el 1-3% de otras poblaciones.

Los metabolizadores lentos pueden experimentar reacciones adversas graves con dosis habituales de fármacos con márgenes terapéuticos estrechos o no responder a profármacos que requieren activación por CYP2D6. Por el contrario, los metabolizadores ultrarrápidos pueden no obtener efectos terapéuticos con dosis normales o sufrir toxicidad por profármacos.

Muchos fármacos metabolizados por CYP2D6 se usan en psiquiatría, como haloperidol, risperidona y diversos antidepresivos, que se asocian a respuestas terapéuticas tardías, márgenes terapéuticos estrechos y múltiples reacciones adversas.

El CYP2D6 es crucial para convertir el tamoxifeno en endoxifeno, su metabolito activo con una afinidad 100 veces mayor por el receptor de estrógeno.

La codeína, oxicodona, hidrocodona y tramadol, son profármacos activados por CYP2D6, lo que puede causar toxicidad en metabolizadores ultrarrápidos y falta de analgesia en metabolizadores lentos.

Los metabolizadores lentos también tienen un riesgo cuatro o cinco veces mayor de reacciones adversas con metoprolol.

Citocromo P450 2C8

El CYP2C8 es fundamental para metabolizar fármacos como el paclitaxel, antidiabéticos como repaglinida, rosiglitazona y troglitazona, el antiarrítmico amiodarona y la cerivastatina. La importancia clínica de los polimorfismos en CYP2C8 aún no está clara.

Se han observado polimorfismos que reducen el metabolismo de (R)-ibuprofeno y aumentan el riesgo de hepatotoxicidad por acumulación de metabolitos tóxicos de diclofenaco.

El CYP2C8 es clave para eliminar antimaláricos como amodiaquina, cloroquina y dapsona. El alelo CYP2C8², común en africanos, aumenta el riesgo de reacciones adversas graves, afectando la lucha contra la malaria en esta región. Además, las interacciones farmacológicas, como con antirretrovirales que inhiben CYP2C8, pueden influir en la eficacia y toxicidad de los antimaláricos.

Citocromo P450 2C9

El polimorfismo CYP2C9 tiene implicaciones clínicas para anticoagulantes orales, agentes hipoglucemiantes, antagonistas de la angiotensina II, estatinas, antiinflamatorios no esteroideos, antiepilépticos y otros medicamentos.

La mayor relevancia clínica del polimorfismo CYP2C9 está en el tratamiento con anticoa-

gulantes orales como la warfarina, donde disminuye el aclaramiento metabólico de (S)-warfarina, reduciendo las dosis de mantenimiento necesarias. El genotipo CYP2C9 predice el 12-18% de la variabilidad en la dosis de warfarina, mientras que el genotipo VKORC1 predice alrededor del 30%. En total, factores farmacogenéticos y no genéticos predicen el 50-60% de la variabilidad en la dosis de warfarina.

El CYP2C9 también es importante en la eliminación de la mitad de los antiinflamatorios no esteroideos, incluidos diclofenaco, oxicams, ibuprofeno e indometacina. En la eliminación de ibuprofeno, también participa el CYP2C8, y el CYP3A contribuye a la eliminación de celecoxib, valdecoxib y meloxicam. El CYP2C9 desempeña un papel menor en la farmacocinética de sulindaco, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco, rofecoxib y etoricoxib.

El CYP2C9 es crucial para eliminar medicamentos con sulfonilurea (tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glicipida) y nateglinida, mientras que la rosiglitazona también es metabolizada por el CYP2C8.

Ham *et al.*² comprobó que los portadores de alelos CYP2C9*2 o *3 en tratamiento con benzodiazepinas tenían un riesgo significativamente aumentado de caídas respecto a no tratados ($p = 4,98 \times 10^{-5}$), mientras que los pacientes que no portaban esos alelos no tenían un riesgo significativamente mayor. Además, se observó que tener más alelos variantes se asociaba con un mayor riesgo.

Citocromo P450 2C19

El polimorfismo CYP2C19 es clínicamente relevante para el metabolismo de inhibidores de la bomba de protones como omeprazol y compuestos relacionados, y varios antidepre-

sivos, donde los metabolizadores lentos alcanzan niveles plasmáticos más altos, aumentando el riesgo de efectos adversos y peor adherencia al tratamiento. La frecuencia de metabolizadores lentos es mucho mayor en orientales (12-22%) y extremadamente alta en las islas Vanuatu en Melanesia (70%), requiriendo dosis más bajas de diacepam en comparación con los caucásicos.

El CYP2C19 es el gen que mayor grado de influencia ejerce en los niveles resultantes de voriconazol, en concreto define estos niveles en un 39%, según Dapía *et al.*

El CYP2C19 también convierte el clopidogrel en su metabolito activo, inhibidor de la agregación plaquetaria, crucial para pacientes con cardiopatía isquémica. En varios estudios se ha observado que las variantes con pérdida de función (IM y PM) del gen CYP2C19 están asociadas con un mayor riesgo de eventos tromboticos durante el tratamiento con clopidogrel³⁻⁶.

En el estudio de Cavallari *et al.* (2018)⁵, se encontró que el riesgo de efectos adversos cardiovasculares era significativamente mayor en los pacientes con alelos con pérdida de función tratados con clopidogrel en comparación con la terapia alternativa (prasugrel) ($p = 0,013$). En el estudio de Lee *et al.* (2018)⁶, se observó lo mismo ($p < 0,001$). En otro estudio de Lee *et al.* (2021)³ comprobaron que también había mayor riesgo en PMs/IMs respecto a NMs ($p = 0,003$), presentando mayor riesgo aquellos que no portaban el alelo *17 (ej. *1/*2) ($p < 0,001$).

El CYP2C19 participa en la eliminación de agentes quimioterapéuticos como la ciclofosfamida, donde una actividad disminuida puede influir en la eficacia y toxicidad, especialmente en poblaciones orientales.

Fase II

Las enzimas de fase II facilitan la excreción de compuestos al conjugarlos con grupos hidrófilos, y algunos sustratos son activados previamente por enzimas de fase I, principalmente a través de oxidación. Aunque algunas enzimas de fase II muestran variabilidad interindividual en su actividad, las asociaciones con la farmacoterapia suelen ser débiles o requieren confirmación.

A continuación, se detallan ejemplos importantes de polimorfismos en el metabolismo de fármacos.

N-acetiltransferasa 2

La N-acetiltransferasa 2 es responsable de la conjugación de varios fármacos, como isoniazida, dapsona y procainamida.

Tiopurina S-metiltransferasa

La azatioprina y su metabolito 6-mercaptopurina pueden causar depresión grave de la médula ósea, con consecuencias letales. La tiopurina S-metiltransferasa desintoxica este fármaco. Los metabolizadores intermedios (10%) tienen un alto riesgo de efectos adversos graves, y los metabolizadores lentos (0,6%) desarrollan efectos adversos en el 100% de los casos. La Food and Drug Administration (FDA) recomienda el genotipado de tiopurina S-metiltransferasa antes del tratamiento con irinotecán.

Excreción

Las mutaciones que afectan a los procesos de transporte activo o la metabolización de fármacos en productos más solubles pueden alterar la excreción.

5. Estado actual de la farmacogenética

En los últimos años de práctica clínica, el campo de la farmacogenética ha experimentado un crecimiento significativo en cuanto a la evidencia científica que la respalda (Tabla 2)⁷. Los avances tecnológicos en las pruebas genéticas han llevado a una disminución en el coste, popularizando su utilización. Como resultado, se han desarrollado guías basadas en la evidencia para facilitar la interpretación y la aplicación de la información farmacogenética en la toma de decisiones clínicas. Recursos como las guías del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) y el sitio web PharmGKB (disponible en pharmgkb.org) proporcionan orientación valiosa para los profesionales de la salud en la prescripción de medicamentos personalizados según los datos genéticos de los pacientes.

La farmacogenética ha demostrado valor en la práctica clínica real, apoyando en la terapéutica de enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos, psiquiátricos, cáncer, dolor crónico y enfermedades infecciosas, entre otras. La importancia de la farmacogenética en la toma de decisiones clínicas es recono-

cida por administraciones sanitarias como la FDA, que ya incluyen recomendaciones para la realización de pruebas genéticas antes de administrar ciertos medicamentos, con el fin de garantizar una terapia más segura y efectiva para los pacientes.

En la actualidad, la tendencia parte de implementar la realización de cribados farmacogenéticos de un panel de genes en lugar de la determinación de una única pareja gen-fármaco. Un cribado preventivo puede identificar variantes genéticas que predisponen a un paciente a sufrir efectos adversos graves con ciertos medicamentos. Al conocer estas variantes de antemano, los profesionales de la salud pueden ajustar las dosis o elegir tratamientos alternativos más seguros, evitando así complicaciones médicas que podrían requerir intervenciones costosas y prolongadas.

Al realizar un cribado amplio desde el inicio, se elimina la necesidad de realizar múltiples test individuales conforme surgen nuevas necesidades terapéuticas. Esto no solo aho-

ra tiempo, sino que también reduce la carga administrativa y logística asociada con la gestión de múltiples pruebas. Además, al prevenir efectos adversos y optimizar el tratamiento

desde el principio, se reduce la necesidad de hospitalizaciones, consultas adicionales y tratamientos de emergencia, lo que resulta en un ahorro significativo de recursos sanitarios.

T02

Tabla 2.

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual.

Study	Country of study	Sample size	Study type	Drug prescribed	Genotype(s) used	Primary outcome(s)	Primary outcome result	Risk of bias
Abdelhady <i>et al.</i>	USA	57	CT	Efavirenz	CYP2B6*6*6	QT interval Efavirenz concentrations	The QTcF interval was significantly increased 6 hours following EFV administration in the *6/*6 carriers. Subjects carrying two CYP2B6*6 alleles displayed significantly higher EFV exposure than carriers of the CYP2B6*1/*6 and CYP2B6*1/*1.	Low
Casajus <i>et al.</i>	Spain	109	OS	Azathioprine (AZA)	TPMT NUDT15	Incidence of adverse drug reactions	Patients with low and intermediate NUDT15 activity have significantly higher risks of developing AZA-induced leukopenia.	Unclear
Castaño-Amores <i>et al.</i>	Spain	4899	MA	Bisoprolol	ADRB1	SBP/DBP (Systolic/diastolic blood pressure)	ADRB1 Arg389Gly (rs1801253) is the one that seems to affect the most the response to bisoprolol but the results have not been confirmed with the meta-analysis.	High
Cavallari <i>et al.</i>	USA	1815	CT	Clopidogrel	CYP2C19	Cardiovascular adverse effects	The risk for major adverse cardiovascular events was significantly higher in patients with a CYP2C19 loss-of-function allele (IMs and PMs).	Low
Cavallari <i>et al.</i>	USA	504	CT	Opioids	CYP2D6	Acute pain control	CYP2D6 PMs and IMs may attain little to no relief from some opioids.	Low
Danese <i>et al.</i>	Italy	15754	MA	Coumarins	CYP4F2*3	Effect of CYP4F2*3 on coumarin dosing	CYP4F2 variation was associated with higher coumarin doses needed in T allele carriers.	Low
Dapia <i>et al.</i>	Spain	106	OS	Voriconazole	CYP2C19 FMO3 NR1I2 POR CYP2C9 CYP3A4	AUC of voriconazole	Genetic variation partially contributes to the interindividual variability of voriconazole AUC. The one that contributes the most is CYP2C19. Followed by POR, CYP2C9, NR1I2, FMO3 and CYP3A4.	Unclear

Tabla tomada de: Amaro-Álvarez *et al.*⁷.

Study	Country of study	Sample size	Study type	Drug prescribed	Genotype(s) used	Primary outcome(s)	Primary outcome result	Risk of bias
Davis <i>et al.</i>	USA	169	OS	Cannabidiol (CBD)	AOX1 SL-C15A1 ABP1	Change in seizure frequency	AOX1 rs6729738 CC and ABP1 rs12539 were associated with greater; and SLC15A1 rs1339067 TT and CYP2D6 rs28371725 with lower CBD response.	Low
Dawed <i>et al.</i>	UK	4571	OS	GLP-1 agonists	ARRB1 GLPR1	HbA1c reduction	GLP1R rs6923761 (Gly168Ser) and ARRB1 rs140226575 (Thr370Met) were associated with HbA1c reduction after treatment with GLP-1 agonist.	Low
Degorter <i>et al.</i>	Canada	299	OS	Statins	SLCO1B1 ABCG2	Statins concentration	Plasma rosuvastatin concentration was higher in individuals with SLCO1B1 c.521C and ABCG2 c.421A. Plasma atorvastatin concentration was higher in individuals with SLCO1B1 c.521C but lower in those patients with SLCO1B1 c.388G.	Low
Dias <i>et al.</i>	Australia	1823	MA	Irinotecan	UGT1A1*28	Overall survival Progression-free survival	The difference in the survival (OS, PFS) between patients of different UGT1A1*28 genotypes who had received irinotecan was not statistically significant.	Low
Díaz-Villamarin <i>et al.</i>	Spain	880	MA	Anti-VEGF	ARMS2 A69S	BCVA (best-corrected visual acuity)	No statistically significant association was found between the efficacy of anti-VEGF drugs and the ARMS2 A69S variant.	Low
Dujic <i>et al.</i>	Bosnia, UK	7656	MA	Metformin	SLC22A1 SLC47A1	HbA1c reduction	None of the variants were significantly associated with glycemic response to metformin.	Low
Ebid <i>et al.</i>	Egypt	78	OS	Tacrolimus	CYP3A4 CYP3A5	Tacrolimus plasma levels	Tacrolimus trough levels were significantly higher in CYP3A4*22 and CYP3A5*3 than in CYP3A4*1 and CYP3A5*1.	Low

Tabla 2.

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

Tabla 2.

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

Study	Country of study	Sample size	Study type	Drug prescribed	Genotype(s) used	Primary outcome(s)	Primary outcome result	Risk of bias
El Rouby <i>et al.</i>	USA, Qatar	132	MA	Warfarin	VKORC1 CYP2C9	Weekly warfarin dose	CYP2C9 rs4086116 T-allele had lower weekly warfarin dose compared to homozygous C-allele.	Low
Gassó <i>et al.</i>	Spain	83	OS	Fluoxetine	TPH2	Symptoms reduction in major depressive disorder	Three SNPs, rs11179002, rs60032326 and rs34517220, were significantly associated with higher clinical improvement after treatment with fluoxetine.	Low
Gulilat <i>et al.</i>	Canada	358	OS	Apixaban	ABCG2	Apixaban concentration	ABCG2 c.421C > A genotype was identified as a predictor of increased apixaban concentration.	Unclear
Guo <i>et al.</i>	China	551	CT	Warfarin	CYP2C9 VKORC1	Percentage of time in the therapeutic range of INR	CYP4F2*3 variant is associated with an increase in warfarin dose requirements to achieve the therapeutic range of INR.	Low
Haas <i>et al.</i>	USA	72	CT	Efavirenz	CYP2B6	Efavirenz concentration	CYP2B6 slow metabolizer genotypes were associated with higher plasma efavirenz concentrations.	Low
Haas <i>et al.</i>	USA	128	CT	Rifapentine Efavirenz	NAT2 CYP2B6	Rifapentine and efavirenz plasma levels	NAT2 slow acetylator genotype was associated with higher concentrations of rifapentine. CYP2B6 poor metabolizer were associated with higher efavirenz concentration.	High
Ham <i>et al.</i>	The Netherlands	11485	MA	Benzodiazepines	CYP2C9*2/*3	Fall risk	Carriers of CYP2C9 *2 or *3 allele had a significantly increased fall risk using benzodiazepines, and non-carriers did not.	Low
Kato <i>et al.</i>	Japan	168	CT	Fluvoxamine	5-HTTLPR FGF2	Changes in HAM-D score at week 6	5-HTTLPR LA/S' and FGF2 RS1449683C/T were significantly associated with HAM-D change.	Low

Study	Country of study	Sample size	Study type	Drug prescribed	Genotype(s) used	Primary outcome(s)	Primary outcome result	Risk of bias
Kim <i>et al.</i>	South Korea	65	OS	Sunitinib	ABCG2	Sunitinib toxicity	ABCG2 421 AA genotype was associated with sunitinib-induced toxicity such as thrombocytopenia, neutropenia, and HFS.	Unclear
Klarica <i>et al.</i>	Croatia	205	OS	Lamotrigine	ABCG2 421C>A	Lamotrigine levels	ABCG2 421C>A was associated with lower troughs of lamotrigine compared to the wild-type.	Unclear
Lee <i>et al.</i>	USA	1193	OS	Clopidogrel	CYP2C19	Cardiovascular adverse effects risk	Risk for major adverse cardiovascular events was significantly higher in LOF carriers.	Low
Lee <i>et al.</i>	USA	2817	CT	Clopidogrel	CYP2C19	Atherothrombotic event	PMs and IMs (who did not carry the *17 allele) exhibited a significantly higher risk of major atherothrombotic events compared to NMs.	Low
Limviphu-Singavadh <i>et al.</i>	Singapore	90	OS	Gemcitabine	ABCG2 SLC29A3 POLR2A	Haematology toxicity Survival	Patients with CA/AA genotype of ABCG2 Q141K were shown to have longer PFS and an increased toxicity compared to CC genotype. Patients with CT/TT genotype of SLC29A3 S158F were shown to have longer median OS compared to CC genotype.	Low
Linares <i>et al.</i>	USA	15	CT	Oxycodone	CYP2D6	Oxycodone levels	Oxycodone concentrations were PM > EM > UM	Unclear
Lu <i>et al.</i>	Canada	148	OS	Antipsychotics	CYP2D6	Tardive dyskinesia	UMs and PMs are at increased risk for tardive dyskinesia.	Low
Maagdenberg <i>et al.</i>	The Netherlands	175	OS	Acenocoumarol	VKORC1 CYP2C9 CYP4F2	Stable dosis of acenocoumarol	VKORC1, CYP2C9*2/ CYP2C9*3 and CYP3A4*22 were associated with a lower log mean stable dose when the number of variant alleles increased.	Low

Tabla 2.

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

Tabla 2.

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

Study	Country of study	Sample size	Study type	Drug prescribed	Genotype(s) used	Primary outcome(s)	Primary outcome result	Risk of bias
Mirosh-nichenko <i>et al.</i>	Russia	49	OS	Olanzapine	CYP2D6 CYP1A2	Olanzapine concentration	"Significant differences were found in olanzapine concentrations in PM (G/A) and EM (G/G) groups of CYP2D6."	Low
Neary <i>et al.</i>	UK	40	OS	Efavirenz	CYP2B6	Efavirenz concentration	Homozygous T of CYP2B6 516G>T was associated with higher EFV concentration than homozygous G.	Unclear
Neary <i>et al.</i>	UK	57	CT	Efavirenz	CYP2B6	Efavirenz concentration	Efavirenz plasma concentration was higher in homozygous T for CYP2B6 516G>T than in homozygous G; and higher in participants heterozygous CT for CYP2B6 983 T>C compared with participants homozygous T.	High
Ovejero-Benito <i>et al.</i>	Spain	78	OS	Etanercept	HLA-B MAP3K1 PTTG1 ZNF816A GBP6 IL12B	Response to etanercept at 3 and 6 months	Patients with the C allele of rs2431697 (PTTG1), T of rs13437088 (HLA-B/MICA), C of rs9304742 (ZNF816A) and AA-GG of rs2546890 (IL12B) are more likely to be non-responders. Patients with the C allele for rs96844 (MAP3K1) and AG-GG of rs928655 (GBP6) are more likely to respond.	Unclear
Ovejero-Benito <i>et al.</i>	Spain	95	OS	Infliximab Adalimumab	IVL IL-12B NFKBIA ZNF816A SLC9A8 TNFR1B	Response to infliximab and adalimumab at 3 and 6 months	Carriers of the T allele of rs6661932 IVL, G of NF-κB and G for rs645544 SLC9A8 had increased risk of no response. Carriers of A allele in rs2546890 IL-12B, C of ZNF816A and G in rs1061624 (TNFR1B) are more likely to respond.	Low

Study	Country of study	Sample size	Study type	Drug prescribed	Genotype(s) used	Primary outcome(s)	Primary outcome result	Risk of bias
Packiasa-bapathy <i>et al.</i>	USA	53	OS	Methadone	CYP2B6	Plasma methadone levels Pain scores Postoperative nausea and vomiting	CYP2B6 PMs had lower metabolism compared with NMs. TT variants of rs4803419 have lower pain scores compared with the wild type (CC). The incidence of PONV was greater with CYP2B6 rs1038376 (TT) variant vs AA/AT.	Unclear
Peña <i>et al.</i>	Spain	26	OS	Imatinib	CYP2B6 CYP3A4	Imatinib concentration t1/2 Adverse effects frequency	CYP2B6 G516T carriers showed a significant lower imatinib concentration and elimination t1/2. The frequency of adverse effects was significantly reduced in CYP3A4 polymorphism carriers (*22/*22,*1/*20 and *1/*22) compared to *1/*1 carriers.	Low
Postmus <i>et al.</i>	The Netherlands	5244	CT	Pravastatin	ODZ4 DNA-JC5B	Incidence of cardiovascular events	Genome wide significant associations between SNPs and cardiovascular event reduction by pravastatin treatment were not observed.	High
Russman <i>et al.</i>	Switzerland	56	OS	Clopidogrel	CYP2C19	Atherothrombotic event	IMs and PMs of CYP2C19 were associated with a higher risk of thrombotic events.	Unclear
Saiz-Rodríguez <i>et al.</i>	Spain	144	OS	Clopidogrel	CYP2C19 ABCB1	Clopidogrel response (aggregation value, incidence of adverse effects)	IM-PM of CYP2C19 patients showed a significantly higher aggregation value. Patients with ABCB1 C3435T, C1236T and G2677T/A variants had lower aggregation value. The incidence of ischemic events was lower in CYP2C19 UM compared to IM-PM and NM.	Low
Shilbayeh <i>et al.</i>	Saudi Arabia	34	CT	Quetiapine	CYP3A5 ABCB1	Quetiapina clearance PTA (Probability of Target Attainment) at 12 hours	CYP3A5 *1/*1 had a greater clearance compared with *1/*3 y *3/*3. The PTA at 12 hours in *1/*1 was lower compared to *1/*3 and *3/*3 individuals.	Unclear

Tabla 2.

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

Tabla 2.

Resumen de estudios farmacogenéticos con implicaciones/recomendaciones en la práctica habitual (continuación).

Study	Country of study	Sample size	Study type	Drug prescribed	Genotype(s) used	Primary outcome(s)	Primary outcome result	Risk of bias
Soo <i>et al.</i>	Singapore	23	CT	Capecitabine	TSER	Maximum tolerated dose Recommended dose Adverse effects	Patients with TSER (TYMS enhancer region) 3R/3R genotype showed higher tolerance to capecitabine.	High
Talamonti <i>et al.</i>	Italy	255	OS	Ustekinumab	HLA-C*6	Percentage of patients reaching Δ PASI 50 at week 4	The HLA-C*06 allele was found to be associated with a significantly greater and faster response to ustekinumab therapy.	Low
Tejpar <i>et al.</i>	Belgium	2982	CT	Irinotecan	UGT1A1	Incidence of grade III neutropenia Incidence of diarrhea	UGT1A1*28 7/7 was associated with a higher incidence of grade III and IV irinotecan-induced neutropenia but not with diarrhea.	Low
Theken <i>et al.</i>	USA		MA	NSAIDs	CYP2C9	Adverse effects Drug exposure	CYP2C9 decreased function and no function alleles are related with an elevated NSAID exposure and major risk of adverse effects.	Unclear
Thomas <i>et al.</i>	USA	37	OS	Metoprolol	CYP2D6	Metoprolol clearance Heart rate reduction	The CL was significantly higher with an CYP2D6 AS of 1 vs. an AS of 0. There was a greater reduction in HR among those with AS of 1 compared to an AS of 2-2.25.	Unclear
Wang <i>et al.</i>	China	219	CT	Azathioprine	TPMT NUDT15	Azathioprine-induced leukopenia	IMs of TPMT have increased risk of azathioprine-induced leukopenia compared with NMs.	High
Xia <i>et al.</i>	China	2160	OS	Warfarin	CYP2C9*3 VKORC1	Initial dose of Warfarin Required stable dose	VKORC1-1639G > A gene polymorphism is the main factor affecting the initial dose of warfarin. The required stable dose is higher in patients with VKORC1-1639G > A GG.	Low
Zhao <i>et al.</i>	France	22	CT	Tacrolimus	CYP3A5	Tacrolimus pharmacokinetics	Tacrolimus clearance was significantly higher in CYP3A5*1 than in CYP3A5*3*3.	High

PM: poor metabolizer; IM: intermediate metabolizer; EM: extensive metabolizer; NM: normal metabolizer; UM: ultra-rapid metabolizer; LOF: loss-of-function; CT: clinical trial; OS: observational study; MA: meta-analysis.

6. Fármacos biológicos en psoriasis

Ovejero-Benito *et al.*⁸ encontraron asociaciones significativas entre distintas variantes genéticas y la respuesta al tratamiento con etanercept. Aquellos pacientes que portaban el alelo C de rs2431697 (PTTG1) ($p = 0,040$), el T de rs13437088 (HLA-B/MICA) ($p = 0,020$) y el C de rs9304742 (ZNF816A) ($p = 0,006$) tenían más probabilidades de no responder al etanercept. Por otro lado, los portadores del alelo C de rs96844 (MAP3K1) ($p = 0,009$) tenían una probabilidad mayor de buena respuesta a los tres meses. Además, los portadores del genotipo AG-GG para rs928655 (GBP6) ($p = 0,008$) tenían una mejor respuesta al etanercept a los seis meses en comparación con los portadores de AA, mientras que los portadores del genotipo AA-GG para rs2546890 (IL12B) ($p = 0,044$) tenían una respuesta limitada a fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa.

En otro estudio de Ovejero-Benito *et al.* (2018)⁹, cinco polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*), se asociaron con PASI75 a los tres meses en pacientes tratados con adalimumab o infliximab.

Los portadores del alelo T de rs6661932 IVL ($p = 0,041$), el G de factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas ($p = 0,037$) y el G de rs645544 SLC9A8 ($p = 0,036$), presentaron un mayor riesgo de no responder a adalimumab o infliximab, mientras que los portadores del alelo A de rs2546890 IL-12B ($p = 0,044$) y el C de ZNF816A ($p = 0,008$) tenían más probabilidades de responder a estos fármacos biológicos. A los seis meses, solo los portadores del alelo G de rs1061624 (TNFR1B) ($p = 0,025$) reducían el riesgo de no respuesta.

En el estudio de Talamonti *et al.*¹⁰, 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 al fármaco mayor y más rápida, con un 71,7% de los pacientes alcanzando un índice de severidad del área de psoriasis (PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*) de 50 en la semana 4 ($p < 0,0001$).

Antidepresivos

En el estudio de Gassó *et al.*¹¹ sobre la fluoxetina, se encontró que tres SNP estaban significativamente asociados con una mayor mejoría clínica después del tratamiento con fluoxetina en población pediátrica. La mejoría más significativa se observó en los homocigotos para el alelo TPH2 rs34517220 (GG), quienes mostraron una mayor reducción de puntuación en la escala CDI en comparación con los portadores del alelo mayoritario (AA + AG) ($p = 7 \times 10^{-7}$). También se observó una eficacia mayor en los homocigotos para el alelo minoritario del rs60032326 ($p = 0,006$) y en los portadores de uno o dos alelos minoritarios del rs11179002 ($p = 0,0006$).

En el estudio de Kato *et al.*¹² sobre la fluvoxamina, se encontró que los alelos 5-HTTLPR LA/S' ($p = 0,029$) y FGF2 RS1449683C/T ($p = 0,013$) estaban significativamente asociados con cambios en la escala HAM-D, y por lo tanto influían en la respuesta al fármaco.

Estatinas

Para rosuvastatina, en el estudio de Degorter *et al.*¹³, se observó una concentración plasmática más alta en individuos con los polimorfismos de función reducida SLCO1B1 c.521C ($p < 0,0001$) y ABCG2 c.421A ($p < 0,05$). Estos factores explicaron el 88% de la variabilidad observada. Los pacientes homocigotos para la variante SLCO1B1 c.521C T>C son menos propensos a tolerar y continuar con la terapia con estatinas.

Para atorvastatina, la concentración plasmática de fármaco fue más alta en individuos con el alelo SLCO1B1 c.521C ($p < 0,05$), pero más baja en aquellos pacientes con el alelo SLCO1B1 c.388G ($p < 0,01$). No obstante, estos factores explicaron solo el 38% de la variabilidad observada.

En el estudio de Postmus *et al.*¹⁴, se buscó identificar variantes genéticas asociadas con una reducción de eventos cardiovasculares clínicamente significativa mediante el tratamiento con pravastatina. Sin embargo, no se observaron asociaciones significativas a nivel genómico, lo que indica que la reducción de eventos cardiovasculares por pravastatina fue similar entre portadores y no portadores de SNP. En este estudio, el SNP más significativo (rs7102569, $p = 0,008$) solo explicó <1% de la variabilidad en eventos clínicos, lo que no es muy relevante clínicamente. De los SNP previamente analizados en estudios anteriores, solo se encontró uno estadísticamente significativo: rs13279522 de DNAJC5B ($p = 0,002$).

Betabloqueantes

En el estudio realizado por Thomas *et al.*¹⁵ con metoprolol, se encontró una asociación significativa entre la actividad del CYP2D6 y la respuesta al metoprolol. Los pacientes con una actividad más baja del CYP2D6 mostraron una mayor exposición al metoprolol y una respuesta cardiaca más pronunciada en comparación con aquellos con una puntuación de actividad (AS, *Activity Score*) más alta. Aquellos con AS de 1 tuvieron mayor reducción en la frecuencia cardiaca en comparación con AS de 2-2,25 ($p < 0,001$). Además, se observó que el aclaramiento fue significativamente mayor en pacientes con AS de 1 en comparación con un AS = 0 ($p = 0,010$).

Por otro lado, Castaño-Amores *et al.*¹⁶ investigó qué polimorfismos genéticos 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 se confirmaron con el metaanálisis, y la influencia de este gen en la respuesta al bisoprolol sigue siendo poco clara.

Antineoplásicos orales

En el estudio de Peña *et al.*¹⁷ sobre imatinib, se observó que los portadores del genotipo CYP2B6 G516T tenían concentraciones significativamente más bajas y una eliminación más rápida de imatinib en comparación con los no portadores de esta variante ($p = 0,022$ y $p = 0,041$, respectivamente). Además, se encontró que la frecuencia de efectos adversos fue significativamente menor en portadores de polimorfismos en CYP3A4 (*22/*22, *1/*20 y *1/*22) en comparación con los portadores de *1/*1 ($p = 0,033$).

Por otro lado, en el estudio de Kim *et al.*¹⁸ sobre sunitinib, se encontró que el genotipo ABCG2 421AA estaba asociado con un aumento del riesgo de sufrir efectos adversos, como trombocitopenia ($p = 0,04$), neutropenia ($p = 0,02$) y síndrome de mano-pie ($p = 0,01$).

En el estudio realizado por Limviphuvadh *et al.*¹⁹ sobre la gemcitabina, se relacionó la variante ABCG2 Q141K (c.421C>A, rs2231142) con una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) media en cáncer de pulmón no microcítico. Los pacientes con el genotipo CA/AA mostraron una SLP más prolongada en comparación con aquellos con el genotipo CC ($p = 0,007$). Además, la variante SLC29A3 S158F (c.473C>T, rs780668) se asoció con una mayor supervivencia global (SG). Los pacientes con el genotipo CT/TT tuvieron una SG media mayor en comparación con el genotipo CC ($p = 0,017$). La variante ABCG2 Q141K, en particular el genotipo CA/AA, también se asoció con un aumento en la toxicidad ($p = 0,008$). Por otro lado, se asoció el genotipo CC de tipo salvaje de la variante POLR2A N764K con un mayor riesgo de trombocitopenia de grado 3 o 4 en comparación con el genotipo CT ($p = 0,048$).

El estudio de Soo *et al.*²⁰ sobre capecitabina revela que los pacientes con el genotipo TSER (región potenciadora del gen TYMS) 3R/3R muestran una mayor tolerancia a este medicamento. 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 una mayor intensificación del tratamiento.

Tejpar *et al.*²¹ examinó el uso de irinotecán y encontró que el genotipo UGT1A*28 7/7 estaba asociado con una mayor incidencia de neutropenia de grado III y IV durante el tratamiento ($p < 0,001$). Sin embargo, en el metaanálisis realizado por Días *et al.*²², no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia (SG, SLP) entre pacientes con diferentes genotipos UGT1A1*28 que recibieron irinotecán. Y aunque se observó una tendencia a recibir uno o más ciclos con dosis reducidas de fármaco en los genotipos UGT1A1 *28/*28 y *1/*28, tampoco alcanza significación estadística. Aunque no se haya demostrado un aumento en la supervivencia, la genotipificación podría ser útil para identificar a los pacientes que se podrían beneficiar de dosis más altas de irinotecán sin experimentar toxicidad significativa.

Tacrólimus

Ebid y su equipo²³ encontraron que los niveles de tacrólimus en sangre estaban significativamente más altos en portadores de CYP3A4*22 en comparación con portadores de CYP3A4*1 ($p = 0,045$). Además, observaron que los niveles eran significativamente más bajos en NMs (CYP3A5*1/CYP3A4*1*1) en comparación con IMs (CYP3A5*3*3/CYP3A4*1*1) y PMs (CYP3A5*3*3/CYP3A4*22) ($p = 0,015$). La dosis de tacróli-

mus también fue significativamente menor en el grupo de PMs en comparación con IMs/NMs ($p = 0,015$)²³. Por otro lado, Zhao *et al.*²⁴ destaca también que el aclaramiento del tacrólimus fue significativamente más bajo en pacientes con genotipo CYP3A5*3/*3 en comparación con aquellos con genotipo

CYP3A5*1 ($p = 0,01$). Estos hallazgos concuerdan con estudios previos en pacientes sometidos a trasplantes de corazón y riñón, lo que sugiere que la identificación temprana del genotipo de CYP3A5 y CYP3A4 es esencial para establecer y ajustar la dosis de tacrólimus.

7. La farmacogenética y los servicios de farmacia hospitalaria

La Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP, American Society of Health-System Pharmacists) defiende la aplicación de la farmacogenómica por parte de los servicios de farmacia, ya que permite guiar las decisiones terapéuticas personalizadas, seleccionando el medicamento y la dosis óptimos para cada paciente, con el fin de maximizar el efecto terapéutico y minimizar la toxicidad.

Es crucial que los perfiles farmacogenéticos de los pacientes se integren en la historia clínica electrónica, como en el Proyecto FARMASAS del Hospital Virgen Macarena en colaboración del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), junto con otros parámetros tan relevantes como alergias, eventos adversos, resultados reportados por pacientes y adherencia.

En España, la adopción de la farmacogenética en los servicios de farmacia hospitalarios (SFH) es limitada. Una encuesta realizada en 2019 por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) reveló que solo el 4,3% de los SFH elaboran informes de farmacogenética, porcentaje que aumenta al 23% en los hospitales de mayor tamaño. Estos números son considerablemente más bajos en comparación con la realización de mediciones de niveles plasmáticos de medicamentos (12% de los SFH) y la preparación de informes farmacocinéticos (34,1% de todos los SFH y 76% en hospitales con más de 1.000 camas)²⁵.

Los farmacéuticos hospitalarios deben aprovechar la oportunidad e integrar la farmacogenética, así como consolidar la farmacocinética como medida de incremento de la eficacia y seguridad de los tratamientos en equipos multidisciplinares.

8. Bibliografía

1. 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.
2. Ham AC, Ziery G, Broer L, Swart KMA, Enneman AW, Van Dijk SC, *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.e1-15.
3. Lee CR, Thomas CD, Beitelshes AL, Tuteja S, Empey PE, Lee JC, *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.
4. Russmann S, Rahmany A, Niedrig D, Hatz KD, Ludin K, Burden AM, *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.
5. Cavallari LH, Lee CR, Beitelshes AL, Cooper-DeHoff RM, Duarte JD, 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.
6. Lee CR, Sriramoju VB, Cervantes A, Howell LA, 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.
7. Amaro-Álvarez L, Cordero-Ramos J, Calleja-Hernández MÁ. Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review. *Farm Hosp.* 2024:S1130-6343(24)00003-5.
8. 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.
9. 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.
10. Talamonti M, Galluzzo M, Van den Reek JM, De Jong EM, Lambert JLW, 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.
11. 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.
12. 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.

13. DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi YH, Dresser GK, 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.
14. Postmus I, Johnson PCD, Trompet S, De Craen AJM, Slagboom PE, Devlin JJ, *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.
15. Thomas CD, Mosley SA, Kim S, Lingineni K, El Rouby N, Langaee TY, *et al.* Examination of Metoprolol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Across CYP2D6 Genotype-Derived Activity Scores. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2020;9(12):678-85.
16. 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;142:112069.
17. Pena MÁ, Muriel J, Saiz-Rodríguez M, Borobia AM, Abad-Santos F, Frías 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.
18. Kim HR, Park HS, Kwon WS, Lee JH, Tanigawara Y, Lim SM, *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.
19. Limvipuvadh V, Tan CS, Konishi F, Jenjaroenpun P, Xiang JS, 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.
20. Soo RA, Syn N, Lee SC, Wang L, Lim XY, 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.
21. Tejpar S, Yan P, Piessevaux H, Dietrich D, Brauchli P, Klingbiel D, *et al.* Clinical and pharmacogenetic determinants of 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan toxicity: Results of the PETACC-3 trial. *Eur J Cancer.* 2018;99:66-77.
22. Dias MM, Pignon JP, Karapetis CS, Boige V, Glimelius B, Kweekel DM, *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.
23. Ebid AIM, 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.
24. 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.
25. Bermejo-Vicedo T, Queralt Gorgas M. Personalized drug therapy: A new challenge for hospital pharmacy departments. *Farm Hosp.* 2021;45(7):3-4.