

4. Aplicaciones de la farmacogenética en el laboratorio clínico

APPLICATIONS OF PHARMACOGENETICS IN CLINICAL LABORATORIES

Carmen Rodríguez Chacón

Especialista en Bioquímica Clínica graduada en Farmacia por la Universidad de Sevilla.

Salomón Martín Pérez

Especialista en bioquímica clínica y Licenciado en Farmacia por la Universidad de Sevilla.

Marta Jiménez Barragán

Facultativa Especialista de Área en Análisis Clínicos. Licenciada en Farmacia por la Universidad de Barcelona.

RESUMEN

La medicina de precisión personaliza los tratamientos y estrategias preventivas basándose en factores como el genotipo, el entorno y el estilo de vida de cada paciente. Un elemento central es la farmacogenética, que busca reducir la necesidad de ensayo y error en la elección de medicamentos al considerar las características genéticas del individuo, lo que mejora la eficacia y seguridad de las terapias.

Investigaciones en farmacogenética han identificado cómo las variaciones genéticas influyen en la respuesta a diferentes medicamentos. Por ejemplo, alteraciones en las enzimas que metabolizan fármacos pueden provocar que ciertos medicamentos, como el clopidogrel o la warfarina, sean menos efectivos o incluso peligrosos, dependiendo de cómo actúe la enzima involucrada.

Organismos como el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) y otros grupos internacionales han desarrollado guías basadas en evidencia que ayudan a los médicos a utilizar los resultados de pruebas genéticas para ajustar tratamientos. Estas guías no indican cuándo realizar las pruebas, sino cómo interpretar sus resultados para optimizar la terapia, basándose en clasificaciones de evidencia ofrecidas por bases de datos como PharmGKB.

Palabras clave: Farmacogenética, laboratorio, medicina de precisión, genotipo, metabolismo, terapia.

ABSTRACT

Precision medicine customizes treatments and preventive strategies based on factors such as the genotype, environment and lifestyle of each patient. One central element is pharma-

cogenetics, which seeks to reduce the need for trial and error in drug choice by considering the individual's genetic characteristics, thus improving the efficacy and safety of therapies.

Research in pharmacogenetics has identified how genetic variations influence the response to different drugs. For example, alterations in the enzymes that metabolize drugs may cause certain drugs, such as clopidogrel or warfarin, to be less effective or even dangerous, depending on how the enzyme acts.

Agencies such as the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) and other international groups have developed evidence-based guidelines that help physicians use genetic test results to adjust treatments. These guidelines do not indicate when to perform the tests, but how to interpret their results to optimize therapy, based on evidence ratings provided by databases such as PharmGKB.

Keywords: *Pharmacogenetics, laboratory, precision medicine, genotype, metabolism, therapy.*

FARMACOGENÉTICA

La medicina de precisión implica adaptar el tratamiento y las estrategias de prevención de enfermedades basándose en el genotipo, el entorno, el estilo de vida y otros factores específicos del paciente. La farmacogenética es un componente importante de la medicina de precisión y tiene como objetivo minimizar el enfoque tradicional de prueba y error en la terapia con medicamentos considerando el código genético individual, además de otra información específica del paciente, para seleccionar la terapia óptima con medicamentos. Décadas de investigación en farmacogenética han identificado asociaciones entre la genética y la seguridad y eficacia de numerosas terapias que ahora se están traduciendo a la práctica clínica. Las variaciones en los genes que codifican las enzimas metabolizadoras de fármacos son actualmente las más probadas en el entorno clínico para informar la farmacoterapia. Las respuestas posteriores a los medicamentos dependen de si la enzima es responsable de metabolizar el fármaco a una forma más activa o menos activa. Para los profármacos que requieren bioactivación, como el clopidogrel, una deficiencia enzimática heredada puede hacer que el fármaco sea ineficaz debido a la conversión mínima al metabolito activo, que es el que produce los efectos del fármaco. Para medicamentos como la warfarina, que se administran en su forma farmacológicamente activa, una deficiencia enzimática podría llevar a una mayor exposición al fármaco y a efectos adversos graves (Duarte y Cavallari., 2021).

Para facilitar las pruebas farmacogenéticas en la práctica, el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC, por sus siglas en inglés) proporciona pautas para pares gen-fármaco que tienen suficiente evidencia para respaldar la consideración de los datos genotípicos en las decisiones de prescripción.

Este tipo de orientación también es proporcionado por el Grupo de Trabajo Holandés de Farmacogenética (DPWG, por sus siglas en inglés), la Red Canadiense de Farmacogenómica para la Seguridad de los Medicamentos (CPNDS, por sus siglas en inglés) y otras sociedades profesionales. Estas pautas están todas anotadas en la base de datos de conocimiento sobre farmacogenómica (PharmGKB). Generalmente, estas guías no abordan si se debe o no ordenar pruebas farmacogenéticas, dejando esa decisión a discreción del médico. En cambio, las guías proporcionan recomendaciones sobre cómo aplicar los resultados de las pruebas existentes para optimizar la farmacoterapia, con el supuesto de que los datos genotípicos estarán cada vez más disponibles a través de iniciativas a nivel del sistema de salud o mediante pruebas directas al consumidor.

PharmGKB clasifica la evidencia que respalda sus anotaciones clínicas para pares gen-fármaco, con el nivel 1 indicando el nivel de evidencia más fuerte y el nivel 4 el más bajo. Del mismo modo, el CPIC clasifica los pares gen-fármaco desde el nivel A, lo que indica que se debe considerar la información genética en la prescripción de fármacos, hasta el nivel D, lo que indica que la evidencia es débil o conflictiva. Estas clasificaciones pueden ayudar a los clínicos a evaluar

los méritos de la evidencia farmacogenética para apoyar la implementación clínica (Duarte y Cavallari., 2021).

GENES A ESTUDIAR

Existe una gran cantidad de información en relación a la farmacogenómica y, además, su complejidad dificulta la implementación correcta de la farmacogenética en la práctica clínica (Cacabelos et al., 2021). Por lo tanto, priorizar las recomendaciones de farmacogenética y centrarse en los genes más importantes que afectan las respuestas a los medicamentos, basándose en el nivel de evidencia informado por las distintas bases de datos de farmacogenética, puede ser útil para que los médicos tomen decisiones clínicas apropiadas (Schuh and Crosby, 2020).

El panel sugerido describe múltiples variantes en 50 genes que potencialmente afectan 152 medicamentos, según la evidencia científica de alto nivel indicada colectivamente en CPIC, DPWG y PharmGKB. Sin embargo, varios cientos de pares gen/medicamento con asociaciones más débiles pueden ser reevaluados y posiblemente añadidos al

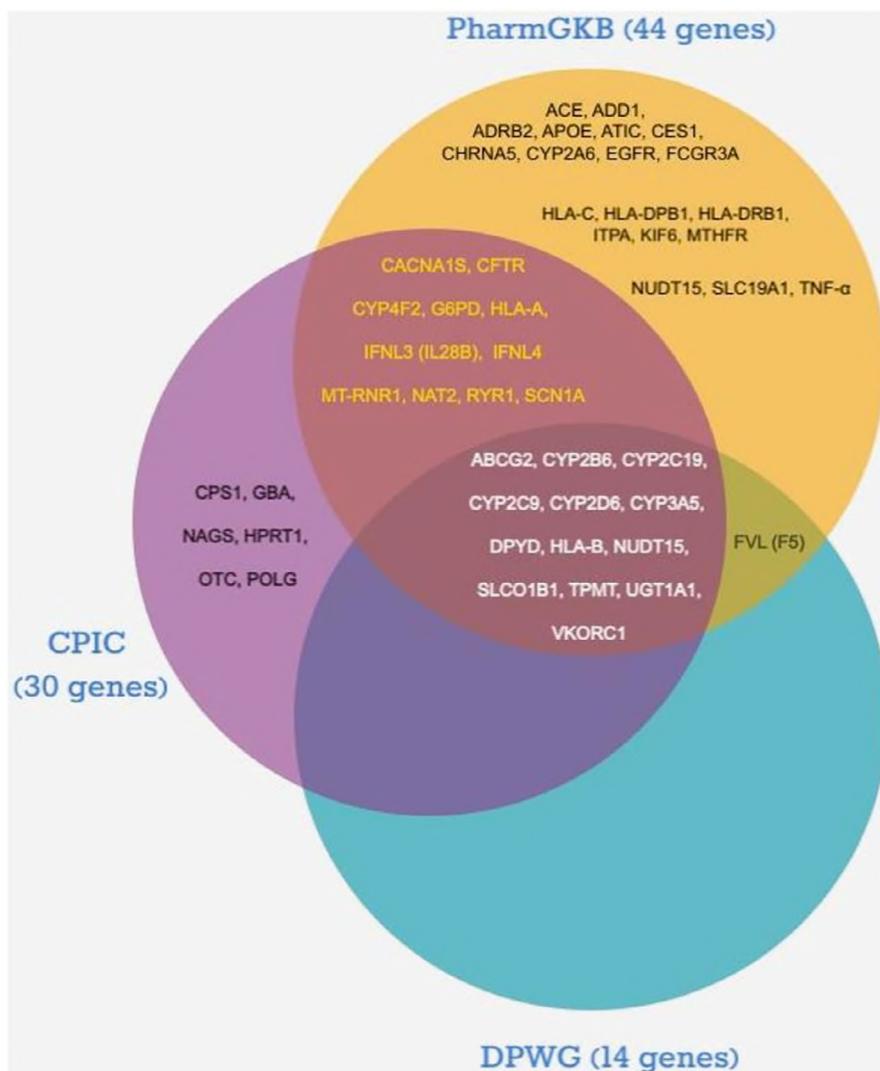


Figura 1. Distribución de los farmacogenes con mayor evidencia de asociación según el Grupo de Trabajo Holandés de Farmacogenética (DPWG), el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) y la Base de Conocimientos de Farmacogenómica (PharmGKB) (Alshabeeb et al., 2022).

panel sugerido en el futuro a medida que se disponga de más información y/o evidencia más sólida. Diseñar un panel de genes seleccionado para explorar secuencias genómicas precisas de interés es un enfoque único para minimizar los costos de las pruebas genéticas, reducir la carga de analizar grandes volúmenes de datos y ofrecer más oportunidades para examinar un mayor número de muestras. El panel sugerido es innovador, ya que cubre una amplia gama de medicamentos de diversas áreas terapéuticas y abarca el 100% de los genes clasificados entre los dos niveles superiores de evidencia descritos en las tres bases de datos seleccionadas (Alshabeeb et al., 2022).

Como se muestra en la figura 1, este estudio destacó 50 genes con fuerte evidencia de asociación con respuestas variables a 152 medicamentos. Los genes sugeridos cumplen con los criterios de los dos niveles más altos de evidencia de al menos una de las bases de datos de puntuación indicadas: CPIC, DPWG y PharmGKB. Priorizar los farmacogenes evaluados sería útil para facilitar el proceso de implementación de la farmacogenética en el laboratorio clínico (Alshabeeb et al., 2022).

ASOCIACIÓN GEN-FÁRMACO

Clopidogrel

La terapia antiplaquetaria dual con aspirina más un inhibidor del receptor P2Y purinorreceptor 12 (receptor P2Y₁₂) (clopidogrel (figura 2), ticagrelor o prasugrel) es el estándar de atención después de una intervención coronaria percutánea (ICP) para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM). En pacientes que presentan un síndrome coronario agudo (SCA), las guías dan preferencia al prasugrel o ticagrelor sobre el clopidogrel, basándose en su superior eficacia en los ensayos clínicos (Levine et al., 2016). Aunque el uso de estos agentes más nuevos está aumentando, estos medicamentos están asociados con un mayor costo y riesgos de sangrado. Estos factores de riesgo, además de la disnea que ocurre con el uso de ticagrelor, contribuyen a tasas de discontinuación más altas de prasugrel y ticagrelor en comparación con el clopidogrel, lo que limita su uso universal. Además, los ensayos clínicos no tuvieron en cuenta el hecho de que aproximadamente el 30% de las personas heredan una deficiencia en la enzima

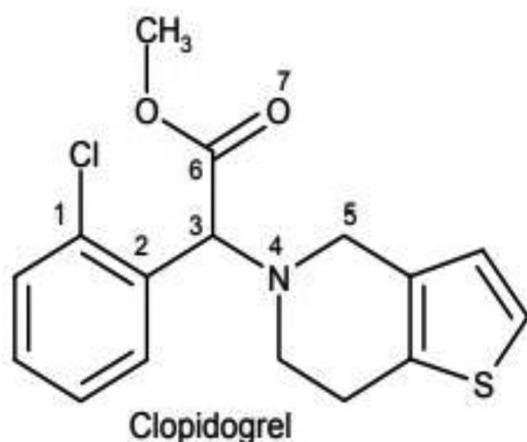


Figura 2. Estructura molecular del fármaco clopidogrel (Remko, Remková y Broer, 2016).

citocromo P450 (CYP) 2C19, lo que lleva a una efectividad reducida del clopidogrel. Los datos de un estudio de 2019 sugirieron que el clopidogrel es tan efectivo como un agente alternativo después de una ICP en pacientes con actividad enzimática completa (Claassens et al., 2019).

El clopidogrel es un profármaco que experimenta un metabolismo en dos pasos para su forma activa, como se muestra en la figura 3, que inhibe irreversiblemente la activación plaquetaria. Varias enzimas CYP están involucradas en la activación del clopidogrel; sin embargo, la CYP2C19 juega un papel crucial en este proceso de bioactivación (Sanguhl, Klein y Altman, 2010). El gen que codifica CYP2C19 es altamente polimórfico, con *1 denotando el alelo asociado con la función enzimática normal y *2 y *3 denotando alelos asociados con la falta de función enzimática. Los individuos con dos alelos de falta de función (también llamados alelos de pérdida de función), como el genotipo *2/*2, no tienen actividad enzimática CYP2C19 y son metabolizadores pobres (MP). Los metabolizadores intermedios (MI) tienen un solo alelo de pérdida de función, como el genotipo *1/*2, lo que lleva a una actividad enzimática reducida. Por otro lado, el alelo *17 está asociado con una mayor función enzimática, lo que confiere los fenotipos de metabolizador rápido (MR; genotipo *1/*17) y metabolizador ultrarrápido (MU; genotipo *17/*17). Aproximadamente el 30% de las personas son MP o MI, y otro 30% son MR o MU, pero la frecuencia del fenotipo varía según la ascendencia (Scott et al., 2013). Aunque se han descrito otros alelos de pérdida de función menos comunes, los alelos *2, *3 y *17 son los únicos considerados esenciales para las pruebas por la Asociación Estadounidense de Patología Molecular (Pratt et al., 2018).

Los fenotipos de MP e MI de CYP2C19, como se muestran en la tabla 1, están asociados con una menor exposición al metabolito activo del clopidogrel y una mayor reactividad plaquetaria durante el tratamiento en comparación con el fenotipo de metabolizador normal (MN), es decir, el genotipo *1/*1. El uso de dosis más altas de clopidogrel ha sido examinado como una estrategia para superar los efectos antiplaquetarios reducidos en MI y MP. Triplicar la dosis a 225 mg por día puede producir un nivel de inhibición plaquetaria similar en MI que una dosis de 75 mg por día en MN, mientras que una dosis de hasta 300 mg por día es insuficiente para los MP. Dado que el genotipo CYP2C19 no afecta la farmacocinética ni la farmacodinámica de prasugrel o ticagrelor, se recomienda el uso de estos medicamentos sobre la escalada de dosis de clopidogrel en MI y MP, en ausencia de contraindicaciones (como un alto riesgo de sangrado) (Mega et al., 2009).

El efecto del alelo *17 sobre la respuesta al clopidogrel no está claro. Un estudio inicial mostró que este alelo mejoraba la inhibición de la agregación plaquetaria y aumentaba el riesgo de sangrado con clopidogrel. Los alelos *2 y *17 raramente ocurren en el mismo haplotipo y, en consecuencia, no está claro si los efectos observados se debían realmente a la presencia del alelo *17 o a la ausencia del alelo *2. Varios estudios han demostrado un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, generalmente definidos como muerte cardiovascular, infarto de

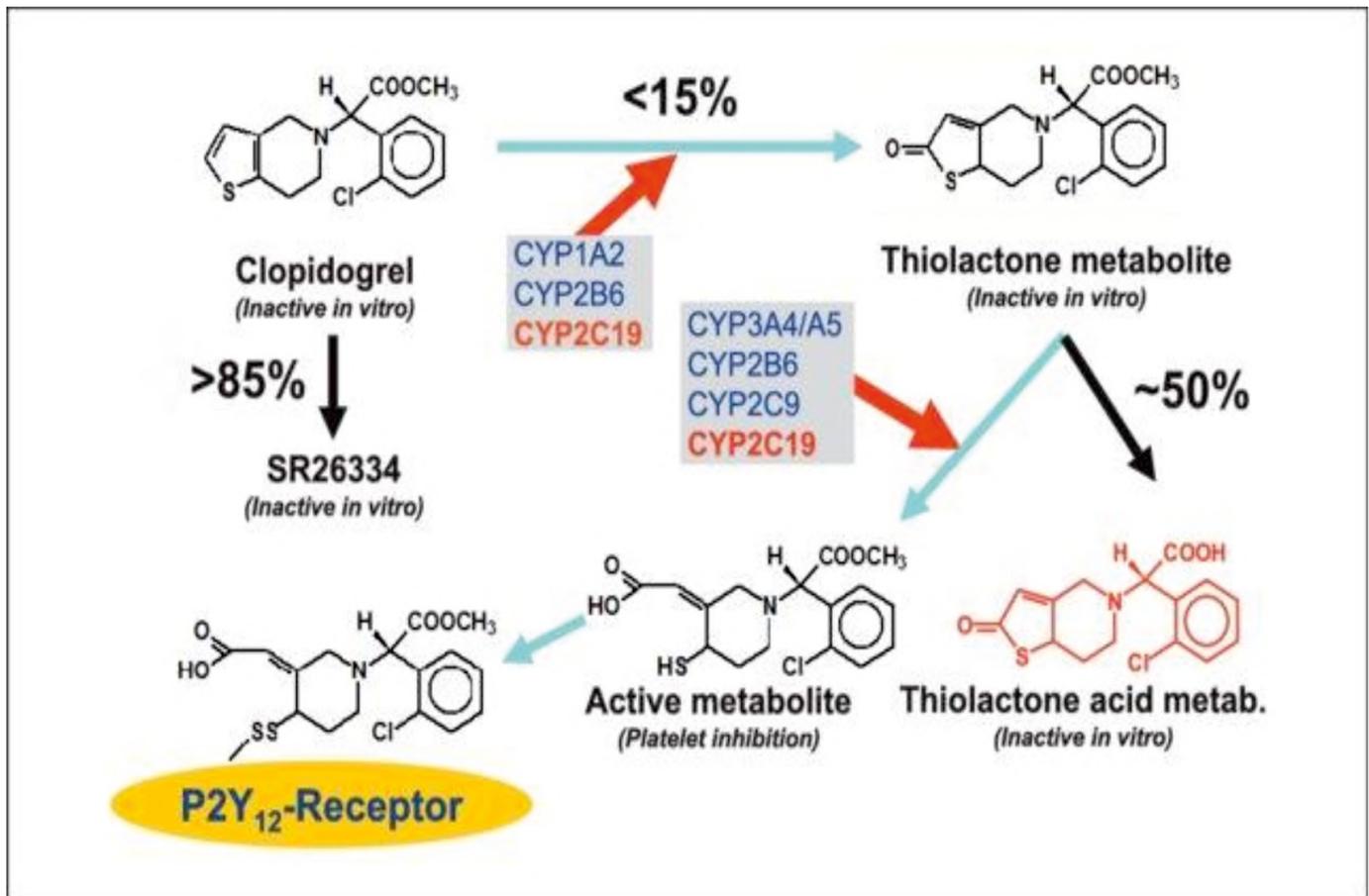


Figura 3. Mecanismo de metabolización del fármaco clopidogrel (Trenk et al., 2013).

miocardio o accidente cerebrovascular, después de la ICP en pacientes tratados con clopidogrel que son MI o MP en comparación con los pacientes tratados de manera similar sin un alelo de pérdida de función. Cada alelo de pérdida de función reduce la función metabólica de CYP2C19 y, por lo tanto, aumenta el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes que reciben clopidogrel. También se observan mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en MI y MP tratados con clopidogrel que en

personas sin un alelo de pérdida de función (Wang et al., 2016). Sin embargo, estudios en poblaciones de menor riesgo, como pacientes que reciben clopidogrel para la fibrilación auricular o con SCA manejada médicamente, no mostraron un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores en MI y MP tratados con clopidogrel. No obstante, el genotipo de pérdida de función de CYP2C19 siguió estando asociado con la trombosis del stent (Duarte y Cavallari., 2021).

Tabla 1. Relación entre fenotipo y genotipo en CYP2C19 (Lee et al., 2022).

Fenotipo	Genotipo	Ejemplos de diplotipos de CYP2C19
Metabolizador ultrarrápido	Dos alelos de aumento de función	*17/*17
Metabolizador rápido	Un alelo de aumento de función y uno de función reducida	*1/*17
Metabolizador normal	Dos alelos de función normal	*1/*1
Metabolizador intermedio	Un alelo de función normal y uno de función reducida o un alelo de aumento de función y un alelo de función reducida o dos alelos de función reducida	*1/*9, *9/*17, *9/*9
Metabolizador intermedio	Un alelo de función normal y un alelo no funcional o un alelo de función aumentada y un alelo no funcional	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17
Metabolizador lento	Un alelo de función reducida y un alelo no funcional	*2/*2, *3/*9
Metabolizador lento	Dos alelos no funcionales	*2/*2, *3/*3, *2/*3
Indeterminado	Uno o dos alelos de función incierta	*1/*12, *2/*12, *12/*14

Factores modificadores adicionales de la respuesta al clopidogrel

Existen otros factores genéticos asociados a la respuesta al clopidogrel. Un estudio de asociación del genoma completo confirmó que el gen CYP2C19 fue el principal contribuyente genético a la variabilidad entre pacientes que media los efectos antiplaquetarios del clopidogrel. Otros genes examinados incluyen ABCB1, CES1 y PON1. El clopidogrel es un sustrato de la glicoproteína P, un transportador de eflujo intestinal codificado por el gen ABCB1. Algunos estudios han sugerido una asociación entre el polimorfismo c.3435C>T (rs1045642) y la efectividad del clopidogrel después de la ICP, mientras que otros estudios no han mostrado una asociación. De manera similar, PON1, que codifica la esterasa paraoxonasa 1, una enzima involucrada en la bioactivación del clopidogrel, se vinculó inicialmente al riesgo de trombosis del stent durante el tratamiento con clopidogrel después de la ICP. Sin embargo, múltiples estudios no han replicado este hallazgo. Los datos sobre el genotipo CES1 son quizás los más prometedores. La carboxilesterasa 1 (CES1) hidroliza el clopidogrel a un metabolito ácido inactivo, influyendo en la cantidad de fármaco disponible para su conversión a su forma activa a través de CYP2C19. La variante CES1 Gly143Glu (rs71647871) reduce la actividad de CES1 y se ha asociado con una menor reactividad plaquetaria después de la administración de clopidogrel (Zhai Yet al., 2017).

Miembros del Consorcio Internacional de Farmacogenómica del Clopidogrel informaron que una puntuación de riesgo poligénico, que incluye variantes en CYP2C19, CES1 y CYP2B6, predijo un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y un aumento en la mortalidad cardiovascular en pacientes que recibieron clopidogrel. En última instancia, una puntuación de riesgo poligénico, combinada con factores clínicos, podría proporcionar una predicción superior de la respuesta al clopidogrel que cualquier factor único por sí solo (Duarte y Cavallari., 2021).

Entre los factores clínicos que pueden modificar la respuesta al clopidogrel se encuentran la edad, el tamaño corporal, la función renal y la diabetes mellitus. Se ha observado una menor exposición al metabolito activo del clopidogrel y una mayor reactividad plaquetaria residual en pacientes tratados con clopidogrel que padecen diabetes. La presencia de enfermedad renal crónica, edad mayor de 75 años u obesidad también reduce los efectos antiplaquetarios del clopidogrel. La puntuación ABCD-GENE (edad, índice de masa corporal, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y genotipo CYP2C19) se desarrolló y validó como un predictor de eventos cardiovasculares después de la intervención coronaria percutánea (ICP). Varios estudios también han examinado si los inhibidores de la bomba de protones pueden reducir la respuesta al clopidogrel a través de efectos inhibitorios sobre la actividad de CYP2C19, pero los datos son inconsistentes (Angiolillo et al., 2020).

Anticoagulantes orales

El antagonista de la vitamina K, la Warfarina (figura 4), y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán, están indicados para el tratamiento y la prevención de trastornos tromboembó-

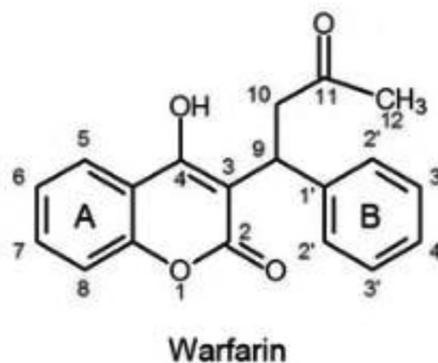


Figura 4. Estructura molecular del fármaco Warfarina (Dimitrokilli et al., 2021).

licos. La warfarina tiene un índice terapéutico estrecho y requiere un control frecuente del ratio internacional normalizado (INR) para asegurar una anticoagulación óptima, definida como un INR de 2 a 3 para la mayoría de las indicaciones. Las dosis de warfarina necesarias para alcanzar un INR de 2 a 3 varían desde menos de 1 mg por día hasta más de 10 mg por día entre los pacientes. El genotipo es un importante contribuyente a esta variabilidad de la dosis, pero rara vez se considera en la práctica clínica (Johnson et al., 2017). En cambio, el tratamiento con warfarina generalmente se inicia a una dosis similar (por ejemplo, 5 mg por día) en todos los pacientes. En algunos casos, se utilizan dosis de carga (por ejemplo, una dosis de 10 mg) durante los primeros 1 a 3 días de tratamiento, particularmente en Europa, con ajuste posterior de la dosis en función de la respuesta del INR. Sin embargo, estos enfoques de "dosis fija" pueden resultar en una sobreanticoagulación en individuos con genotipos asociados con una reducción en el metabolismo de la warfarina o una mayor sensibilidad. Por el contrario, pueden producirse retrasos en el logro de la anticoagulación terapéutica en aquellos con genotipos resistentes a la warfarina, especialmente en ausencia de una dosis de carga (Duarte y Cavallari., 2021).

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tienen un índice terapéutico más amplio que la warfarina, no requieren monitoreo regular y están asociados con una mayor reducción del riesgo de accidente cerebrovascular o eventos embólicos sistémicos y un menor riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con la warfarina. Aunque la variabilidad genética, específicamente en el gen CES1, se ha vinculado a los niveles plasmáticos de dabigatrán y al riesgo de hemorragia, no existe evidencia consistente sobre las asociaciones genéticas con la efectividad de los ACOD. Debido al perfil favorable de los ACOD en comparación con la warfarina, el uso de ACOD ha aumentado de manera constante durante los últimos 10 años. Para 2015, el uso de ACOD constituía aproximadamente el 30% de la anticoagulación oral en los EE. UU. y el 50% de las prescripciones para pacientes con fibrilación auricular en Noruega. Sin embargo, debido al mayor costo, las tasas de adherencia más bajas y las indicaciones más limitadas para los ACOD en comparación con la warfarina, además del alto costo de los agentes de reversión para los ACOD en caso de sobreanticoagulación, la warfarina sigue siendo comúnmente prescrita, particularmente

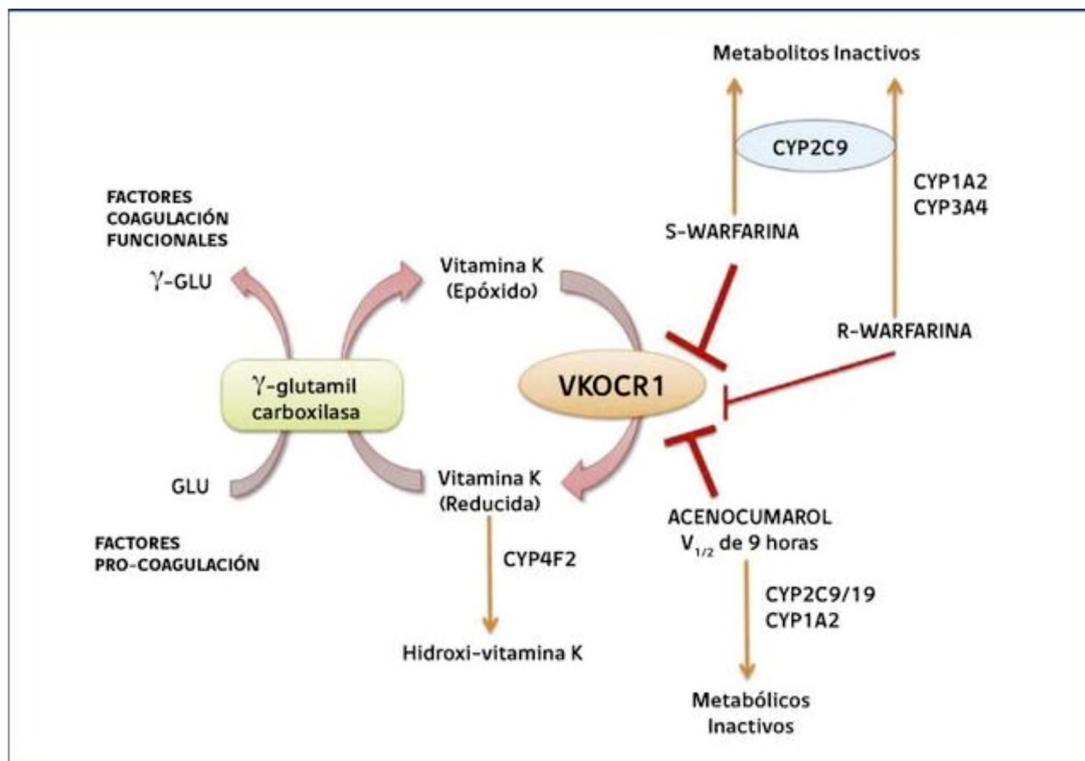


Figura 5. Mecanismo de acción y de biotransformación de warfarina y acenocumarol (Quiñones et al., 2015).

en pacientes de mayor edad y aquellos con mayor riesgo de hemorragia o con comorbilidades importantes (Ho, van Hove y Leng, 2020).

Tal y como se muestra en la figura 5, los principales genes que influyen en la respuesta a la warfarina son CYP2C9 y VKORC1, con una contribución menor de CYP4F2. Los alelos CYP2C9*2, *3, *5, *6, *8 y *11 reducen la depuración de S-warfarina (el enantiómero más activo) y, por lo tanto, los requisitos de dosis en los pacientes. Se han informado reducciones de dosis de aproximadamente 5 a 7 mg por semana con los alelos *2, *8 y *11, con reducciones cercanas a 14 mg por semana informadas para los alelos *3 y *5. Estas variantes también están asociadas con un aumento del riesgo de sobreanticoagulación y hemorragia, con un alto riesgo de hemorragia que persiste durante toda la terapia con warfarina. Los alelos *2 y *3 son las variantes más comunes de CYP2C9 en individuos de ascendencia europea, mientras que los alelos *5, *6, *8 y *11 ocurren casi exclusivamente en poblaciones de ascendencia africana. El complejo reductasa de epóxido de vitamina K 1 (VKORC1) es el objetivo proteico de la warfarina, y variantes raras contribuyen a la resistencia a la warfarina y la necesidad de dosis muy altas (por ejemplo, ≥ 20 mg por día) para alcanzar la anticoagulación terapéutica. Una variante común, c.-1639G>A (rs9923231), en la región reguladora de VKORC1 está asociada con una reducción de la expresión de VKORC1 y menores requisitos de dosis de warfarina. En comparación con individuos de ascendencia europea, el genotipo -1639 AA (altamente sensible) es más prevalente en individuos asiáticos, y el genotipo -1639 GG (sensibilidad reducida) es más común en poblaciones de ascendencia africana. Esta variación explica las dosis más bajas observadas en individuos asiáticos y las dosis más altas observadas en individuos de ascendencia africana en comparación con los individuos europeos.

La enzima CYP4F2 metaboliza la vitamina K1 a vitamina K1 hidroxilada. La actividad de CYP4F2 se reduce en presencia del alelo *3 (rs2108622), lo que resulta en mayores concentraciones de vitamina K1 disponibles para su reducción a vitamina K hidroquinona y activación de los factores de coagulación. El alelo *3 está asociado con mayores requisitos de dosis de warfarina que el alelo *1 en cohortes europeas y asiáticas. Sin embargo, no se ha identificado ninguna asociación en poblaciones de ascendencia africana. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han confirmado que VKORC1 y CYP2C9 son los principales contribuyentes genéticos a los requisitos de dosis de warfarina en poblaciones de ascendencia europea o asiática. Un GWAS en una población de ascendencia africana reveló una variante adicional cerca del clúster CYP2C en el cromosoma 10, rs12777823, asociada con menores requisitos de dosis de warfarina. Este polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) también se correlaciona con una reducción en la depuración de S-warfarina, y aunque este SNP es común en la población general, su asociación con la respuesta a la warfarina parece estar limitada a las personas de ascendencia africana. Por lo tanto, rs12777823 no se considera un polimorfismo funcional, sino que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con una variante funcional encontrada en poblaciones de ascendencia africana.

Un GWAS posterior identificó una variante en el cromosoma 6, que estaba asociada con el riesgo de hemorragia mayor en individuos afroamericanos tratados con warfarina con un INR de < 4 . Esta variante ocurre exclusivamente en personas de ascendencia africana, con una frecuencia alélica del 7%, y su asociación con el riesgo de hemorragia alcanzó significancia a nivel del genoma cuando se combinaron los grupos de descubrimiento y

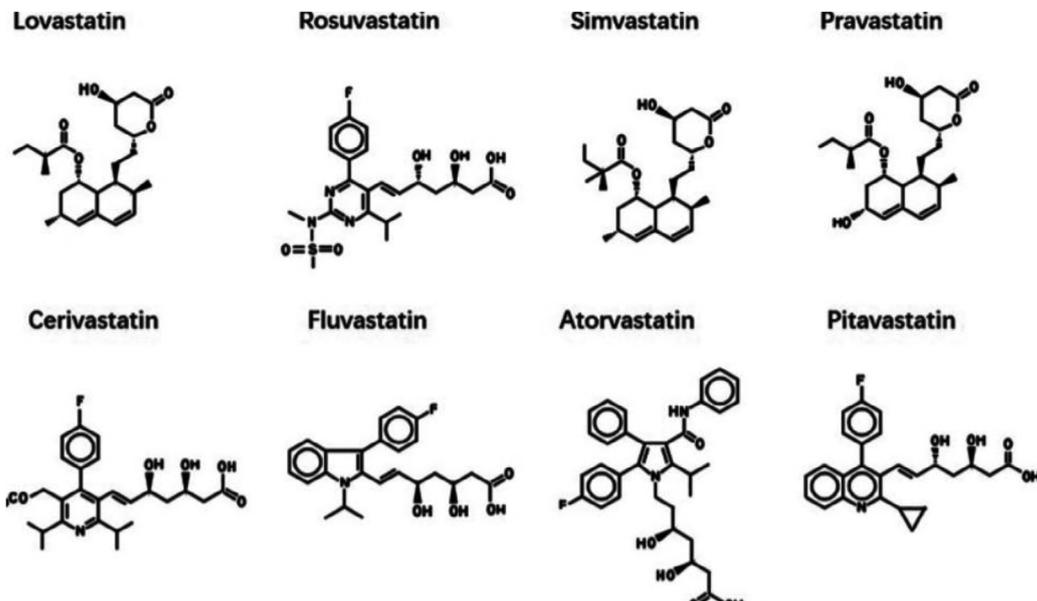


Figura 6. Estructuras moleculares de distintos tipos de estatinas (Jiang et al., 2021).

replicación. El SNP también parece aumentar la predicción del riesgo de sangrado. Se han desarrollado algoritmos de dosificación que incluyen el genotipo (VKORC1 -1639G>A, alelos CYP2C92 y CYP2C93) y variables clínicas que influyen en la respuesta a la warfarina (por ejemplo, edad, altura, peso y uso de inhibidores de CYP2C9) por parte del Consorcio Internacional de Farmacogenética de Warfarina (IWPC) (Duarte y Cavallari., 2021).

La Asociación Estadounidense de Patología Molecular ha definido los alelos CYP2C9*2, *3, *5, *6, 8, 11 y VKORC1 -1639G>A como el conjunto mínimo de variantes que deben incluirse en los ensayos clínicos de genotipificación de Warfarina (Duarte y Cavallari., 2021).

Estatinas

El uso de simvastatina ha disminuido en la última década, aunque sigue siendo uno de los inhibidores de HMG-CoA reductasa (o estatinas) más comúnmente recetados. Otras estatinas empleadas son lovastatina, rosuvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina y pitavastatina, cuyas estructuras moleculares se muestran en la figura 6. La disminución del uso de simvastatina se debe en parte a que el empleo de simvastatina se ha asociado con un mayor riesgo de mialgia o síntomas similares a la mialgia, que se estima que ocurren en el 1-5% de los pacientes tratados con simvastatina. El riesgo de mialgia con el tratamiento con simvastatina aumenta de mane-

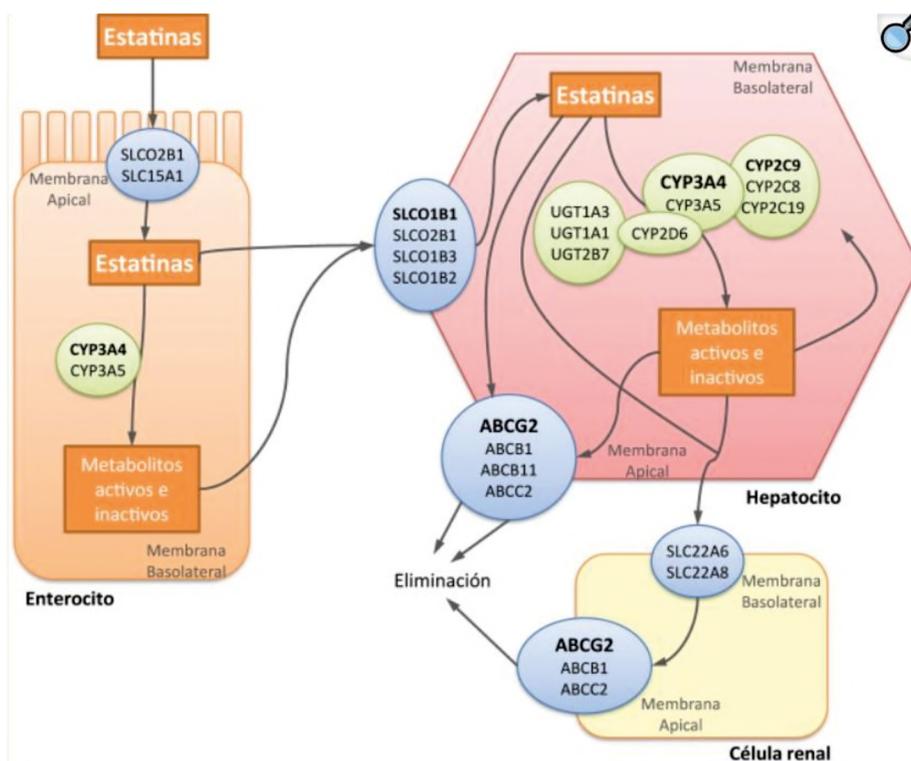


Figura 7. Genes implicados en el transporte y metabolización de las estatinas (Sainz de Medrano Sainz and Brunet Serra, 2023).

ra dependiente de la dosis, lo que llevó a la FDA en 2011 a recomendar restringir el uso de simvastatina a 80 mg por día, la dosis máxima aprobada. El uso de simvastatina está asociado con un amplio espectro de síntomas musculares, que van desde mialgia leve hasta rhabdomiólisis grave y potencialmente mortal, y al menos una parte del riesgo de mialgia se puede explicar por la variación genética en el gen *SLCO1B1*, tal y como se muestra en la figura 7 (Duarte y Cavallari., 2021).

Una asociación genética menos consistente existe con síntomas musculares más generales, que pueden deberse a expectativas de los pacientes y médicos relacionadas con este efecto adverso bien conocido asociado con las estatinas (el denominado efecto nocebo). *SLCO1B1* codifica el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), un transportador que media la captación hepática de compuestos endógenos y muchos medicamentos (como algunas estatinas) para su metabolismo. El alelo variante C del rs4149056 está asociado con una disminución de la función del transportador OATP1B1, siendo notablemente reducida en los pacientes homocigotos. Esta reducción en el transporte del fármaco al hígado puede llevar a una acumulación de niveles circulantes de simvastatina (Duarte y Cavallari., 2021).

Se han asociado otras variaciones genéticas con la mialgia asociada a estatinas, pero no con la consistencia observada con *SLCO1B1*. Polimorfismos en genes que codifican proteínas involucradas en el transporte y metabolismo de las estatinas, como *CYP3A4* y *ABCB1*, han mostrado asociaciones conflictivas. De manera similar, las variantes en genes que codifican proteínas asociadas con la fisiología muscular, como *COQ2* (involucrado en la síntesis de coenzima Q10) y *GATM* (involucrado en la síntesis de creatina), también han mostrado asociaciones limitadas o conflictivas (Duarte y Cavallari., 2021).

Asociaciones genéticas con la efectividad de las estatinas

Se han descrito puntuaciones de riesgo poligénico que son predictivas de un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y, en al menos un caso, la puntuación también fue predictiva de la reducción del riesgo con la terapia con estatinas. El éxito de una puntuación de riesgo poligénico en la predicción de la efectividad de la terapia con estatinas contrasta con esfuerzos anteriores que se centraron en variantes de un solo gen como predictores de la efectividad de las estatinas. Las variantes incluidas en la puntuación de riesgo poligénico no están relacionadas con la farmacocinética o farmacodinámica de las estatinas, por lo que no está claro si la puntuación predice específicamente la respuesta a las estatinas o refleja un fenotipo más severo que probablemente respondería mejor a la mayoría de las terapias para la enfermedad coronaria. De hecho, un informe mostró que la misma puntuación de riesgo que predijo la reducción del riesgo asociada a las estatinas también predijo la reducción del riesgo con el inhibidor de convertasa proproteína subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*), alirocumab (Duarte y Cavallari., 2021).

Datos de ensayos clínicos

A diferencia del clopidogrel y la warfarina, aún no se han completado grandes ensayos clínicos aleatorizados que prueben la prescripción de estatinas guiadas por genotipo. En un ensayo con 159 pacientes que interrumpieron la terapia con estatinas debido a mialgia, se reinició la terapia con estatinas informada por su genotipo *SLCO1B1*. Entre los pacientes que reiniciaron la terapia con estatinas, el objetivo primario de la adherencia autoinformada a las estatinas fue similar entre los grupos. Sin embargo, el grupo guiado por genotipo tuvo más pacientes que reiniciaron la terapia con estatinas y reducciones mayores en los niveles plasmáticos de LDL-colesterol que el grupo que recibió recomendaciones no genéticas. Se incluyeron pacientes con mialgia asociada con cualquier estatina, pero dado que la variación de *SLCO1B1* no parece influir clínicamente en todas las estatinas de manera similar, estos datos no proporcionan claridad para la terapia guiada por genotipo de simvastatina (y potencialmente atorvastatina) (Duarte y Cavallari., 2021).

Uso clínico

El CPIC proporciona orientación para el uso del genotipo *SLCO1B1* para guiar la terapia con simvastatina sobre la base de la evidencia que vincula rs4149056 y la mialgia asociada a simvastatina. Estas guías recomiendan reducir la dosis de simvastatina a no más de 20 mg por día o prescribir otra estatina en pacientes que portan al menos un alelo C de función reducida rs4149056. Rosuvastatina o pravastatina se recomiendan como alternativas a la simvastatina, ya que análisis secundarios de ensayos clínicos de estos fármacos no mostraron asociación entre el genotipo *SLCO1B1* y un aumento del riesgo de mialgia.

Otros consorcios farmacogenéticos similares también recomiendan reducir la dosis de simvastatina o elegir una estatina alternativa para los portadores del alelo C. La Red Nacional Francesa de Farmacogenética recomienda además la genotipificación rs4149056 antes de iniciar el tratamiento con simvastatina en pacientes con factores de riesgo para la mialgia.

Dada la mayor disponibilidad de estatinas genéricas asociadas con un menor riesgo de mialgias asociadas, la aplicabilidad clínica de la genotipificación *SLCO1B1* para informar la dosificación de simvastatina ha disminuido. Sin embargo, no está claro si la simvastatina es la única estatina en la que se puede utilizar clínicamente rs4149056 para informar la terapia. La evidencia ha mostrado asociaciones entre el alelo C y mayores tasas de intolerancia a atorvastatina y efectos adversos musculares (Duarte y Cavallari., 2021).

Fluoropirimidinas

Las fluoropirimidinas, como el 5-fluorouracilo, la capecitabina o el tegafur, son fármacos antimetabolitos que se emplean ampliamente en el tratamiento de tumores sólidos, entre los que se incluyen el cáncer de mama, cáncer de colon o cáncer gastrointestinal, entre otros. Alrededor

de 2 millones de pacientes en todo el mundo reciben cada año este tipo de tratamiento, en la mayoría de los casos acompañado por otros fármacos antineoplásicos (Lunenburg et al., 2020). Aproximadamente, entre el 10% y el 40% de los pacientes tratados con fluoropirimidinas desarrollan toxicidad grave, que incluir mielosupresión, diarrea severa, vómitos, estomatitis, mucositis, síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmar-plantar) o neuropatía. En el 1% de los casos, la toxicidad puede ser fatal. Esta puede manifestarse durante el primer ciclo de tratamiento, lo cual sugiere la importancia de ajustar la dosis inicial de las fluoropirimidinas en cada paciente antes de iniciar el tratamiento (Henriks et al., 2018).

La principal enzima responsable de la eliminación de las fluoropirimidinas es la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), codificada por el gen DPYD. La deficiencia parcial o completa de esta enzima se ha asociado con una mayor toxicidad derivada de las fluoropirimidinas, ya que el 5-FU se acumula y se forman metabolitos más activos. El fenotipo de la DPD puede definirse por la presencia o ausencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen DPYD, los cuales alteran la actividad de la enzima DPD (García-Alfonso et al., 2022).

Varias guías internacionales recomiendan el genotipado de los pacientes antes de administrarles fluoropirimidinas (Lunenburg et al., 2020), y el ajuste de dosis reduce el riesgo de toxicidad en individuos portadores de mutaciones en el DPYD (Wigle et al., 2021). Actualmente, en España, el genotipado del DPYD no se realiza en todos los pacientes que reciben fluoropirimidinas. En mayo de 2020, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa recomendando llevar a cabo pruebas de genotipado y/o fenotipado para la detección de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a tratamiento con dihidropirimidinas (García-Alfonso et al., 2022).

Uso clínico

Las fluoropirimidinas son esenciales en el tratamiento de múltiples neoplasias, siendo el 5-FU y la capecitabina las más comúnmente utilizadas en tumores sólidos. Las principales indicaciones para las fluoropirimidinas son las siguientes:

- Cáncer colorrectal en el contexto adyuvante y metastásico, tanto como monoterapia como en combinación con oxaliplatino o irinotecán.
- Cáncer de recto localmente avanzado en el contexto neoadyuvante asociado con radioterapia.
- Cáncer del canal anal localizado.
- Cáncer de esófago localmente avanzado o metastásico.
- Cáncer gástrico metastásico, en combinación con un régimen que incluya platinos, así como en cáncer gástrico perioperatorio o adyuvante.
- Cáncer de páncreas en contextos adyuvantes o metastásicos.

- Cáncer de mama, tanto en tratamientos adyuvantes como metastásicos. En casos localmente avanzados o metastásicos, se administra como monoterapia tras el fracaso de regímenes con taxanos y antraciclinas, o cuando no se recomiendan tratamientos adicionales con antraciclinas.
- Carcinoma escamoso de cabeza y cuello, inoperable, localmente avanzado, recurrente o metastásico.

El 5-FU se administra por vía intravenosa en forma de bolo, perfusión o perfusión continua durante 1-5 días, solo o modulado con leucovorina. La capecitabina, un profármaco del 5-FU, se administra por vía oral en dosis de 800-1250 mg/m² de superficie corporal cada 12 horas. Aunque el tegafur se utiliza con menos frecuencia hoy en día, puede administrarse como parte de varios regímenes quimioterapéuticos (García-Alfonso et al., 2022).

Toxicidad de las fluoropirimidinas

En general, las fluoropirimidinas son citostáticos bien tolerados con un perfil de eventos adversos manejable. Sin embargo, la toxicidad asociada a estos medicamentos es un problema clínico reconocido que tiene consecuencias significativas en la calidad de vida de los pacientes. Aproximadamente el 30% de los pacientes que reciben 5-FU o capecitabina como monoterapia experimentan toxicidad grave, lo que en el 10-20% de los casos puede requerir hospitalización y puede ser letal en el 0.5-1% de los casos (Vodenkova et al., 2020).

El perfil de toxicidad de las fluoropirimidinas varía según el régimen de administración. En el caso del 5-FU administrado en infusión continua, los principales problemas limitantes de la dosis son la diarrea y la mucositis, mientras que la mielosupresión y el síndrome mano-pie suelen ser menos frecuentes. En cambio, el bolo intravenoso de 5-FU provoca más mielosupresión. Con el régimen oral de capecitabina, las toxicidades más frecuentes que llevan a la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento son el síndrome mano-pie, la diarrea y las náuseas (García-Alfonso et al., 2022).

Otros efectos adversos comunes incluyen fatiga, estomatitis, hiperpigmentación de la piel, fotosensibilidad, blefaritis y epífora. Un efecto adverso raro, pero potencialmente grave es la cardiotoxicidad asociada con el tratamiento con 5-FU o capecitabina, que puede causar angina secundaria a vasoespasmos coronarios. Esta angina suele ser reversible tras la interrupción del fármaco. Las toxicidades neurológicas, como neuropatía, ataxia cerebelosa o deterioro cognitivo, también han sido descritas en menos del 1% de los pacientes (Vodenkova et al., 2020).

La edad avanzada aumenta el riesgo de eventos adversos graves debido a la mayor prevalencia de comorbilidades, un estado funcional más deficiente y una menor depuración de creatinina. Por ello, se recomienda una reducción de la dosis inicial del 20-25% en pacientes geriátricos y en aquellos con insuficiencia renal moderada o grave (p. ej., depuración de creatinina de 30-50 ml/min, estimada por la fórmula de Cockcroft-Gault) (Cockcroft and Gault,

1976). Si la depuración de creatinina es menor de 30 ml/min, la capecitabina está contraindicada. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se recomienda un seguimiento cercano de los parámetros analíticos, aunque no hay recomendaciones específicas de ajuste de dosis (Voddenkova et al., 2020).

Farmacocinética y farmacodinámica del 5-FU y sus profármacos

El 5-FU se administra por vía intravenosa, mientras que la capecitabina y el tegafur son profármacos del 5-FU administrados por vía oral. El 5-FU carece de actividad farmacológica inicial, pero es convertido en el hígado en sus metabolitos activo. Solo entre el 1% y el 3% de la dosis administrada de 5-FU se convierte en metabolitos citotóxicos que producen el efecto antineoplásico, tal y como se muestra en la figura 8. Más del 80% del 5-FU es metabolizado por la enzima DPD a dihidrofluorouracilo y posteriormente a metabolitos inactivos. El resto se excreta sin cambios en la orina. Las mujeres muestran una menor depuración del 5-FU, lo que podría predisponerlas a una mayor toxicidad por fluoropirimidinas, aunque la razón precisa de esta diferencia no está clara (Wagner et al., 2021).

El principal mecanismo de activación del 5-FU es su conversión en fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP), que inhibe la enzima timidilato sintetasa, bloqueando el ciclo del folato y la síntesis de purinas y pirimidinas. Además, los metabolitos fluorouridina trifosfato (FUTP) y fluorodesoxiuridina trifosfato (FdUTP) pueden incorporarse en el ARN y el ADN, respectivamente, lo que activa mecanismos de re-

paración que conducen a la fragmentación del ADN y la muerte celular (Wagner et al., 2021).

La capecitabina es absorbida en la pared intestinal y convertida en 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-dFCR) y luego en 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-dFUR) por la carboxilesterasa y la citidina desaminasa, respectivamente. Estas conversiones ocurren tanto en el hígado como en los tejidos tumorales. La 5'-dFUR se convierte en 5-FU mediante la enzima timidina fosforilasa, que generalmente está más expresada en los tejidos tumorales que en los tejidos normales. El tegafur es otro profármaco del 5-FU, que es convertido por la isoforma del citocromo P450 (CYP2A6) en un metabolito intermedio inestable, 5-hidroxitegafur, que se descompone espontáneamente para formar 5-FU (Lunenburg et al., 2020).

Descripción del gen DPYD

El gen DPYD, que codifica la enzima DPD responsable de la eliminación de las fluoropirimidinas, tiene una longitud de aproximadamente 950 kb, está ubicado en el cromosoma 1p21.3 y consta de 23 exones. Se han descrito numerosas variantes genéticas, incluidos polimorfismos y mutaciones, que alteran la secuencia de la proteína o el empalme del ARN, afectando en algunos casos su función enzimática. Estas variantes son responsables de una alta variabilidad interindividual en la actividad de la DPD. Se estima que entre el 0,01% y el 0,5% de los individuos caucásicos tienen una deficiencia completa de la enzima, mientras que el 3%-8% presentan una deficiencia parcial (García-Alfonso et al., 2022).

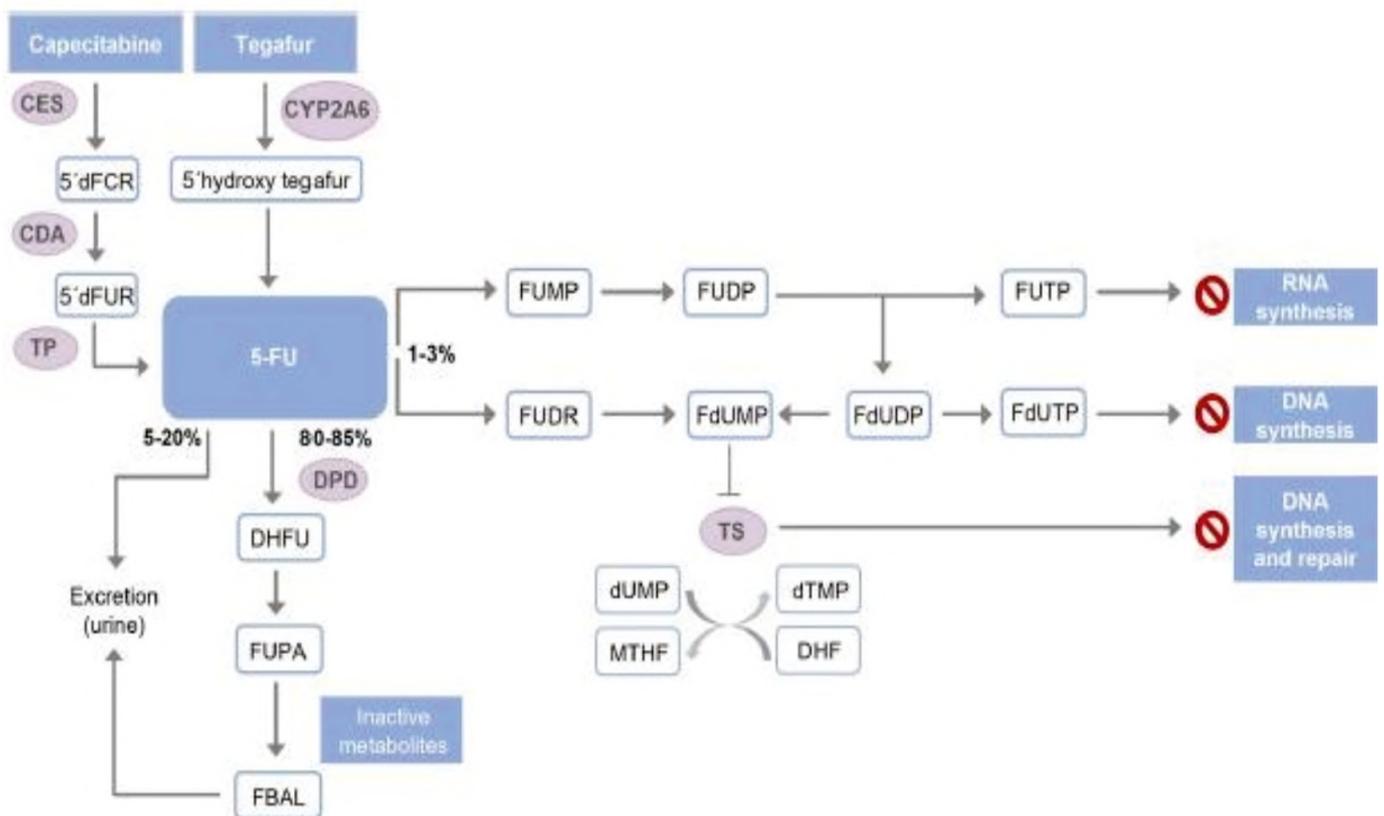


Figura 8. Metabolismo y mecanismo de acción de las fluoropirimidinas (García-Alfonso et al., 2022).

La deficiencia en la actividad de la DPD se asocia con un mayor riesgo de toxicidad grave debido a la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, como consecuencia de una menor tasa de depuración y una vida media prolongada del 5-FU (García-Alfonso et al., 2022).

Variantes recomendadas del gen DPYD para genotipar

La AEMPS recomienda realizar el genotipado de cuatro variantes del gen DPYD en pacientes candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas (Henricks et al., 2018):

- DPYD*2A (rs3918290, c.1905+1G>A, IVS14+1G>A).
- DPYD*13 (rs55886062, c.1679T>G, I560S).
- DPYD c.2846A>T (rs67376798, D949V).
- DPYD c.1236G>A/HapB3 (rs56038477, E412E, en haplotipo B3).

Estas variantes conducen a una pérdida de la función enzimática y tienen una frecuencia relativamente alta en la población. Las variantes DPYD*2A y DPYD*13 tienen el mayor impacto en la actividad de la DPD: En homocigosis, la enzima deja de ser funcional, mientras que, en heterocigosis, la actividad se reduce en un 50% y 68%, respectivamente. Las variantes c.2846A>T y HapB3 causan reducciones de actividad del 30% y 35%, respectivamente, en portadores heterocigotos (Amstutz et al., 2018).

Determinación de otras variantes del gen DPYD

Las cuatro variantes descritas previamente no son suficientes para abarcar todos los déficits de actividad de la DPD. La base de datos gnomAD incluye actualmente 204 variantes sinónimas y 569 variantes de sentido erróneo en el gen DPYD, de las cuales 40 se han asociado con pérdida de función enzimática (García-Alfonso et al., 2022).

La última versión de la guía del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) incluye una tabla de funcionalidad alélica con 82 variantes conocidas. Entre estas, además de las cuatro variantes principales mencionadas, hay 19 consideradas como de pérdida total de función y 4 como de función disminuida. Sin embargo, la mayoría de estas variantes son extremadamente raras y no han sido observadas en estudios con grandes cohortes (Boige et al., 2016). Además, en la mayoría de los casos, la asignación de actividad se basa en estudios in vitro o ex vivo, y la rela-

una pequeña proporción de casos (García-Alfonso et al., 2022).

Por ejemplo, además de la variante c.1905+1G>A (DPYD*2A), se ha identificado que mutaciones como c.2059-22T>G, c.321+1G>A, c.1740+2T, y c.2242+1G>T provocan un salto funcional del exón, lo que resulta en la pérdida de parte de la secuencia de la proteína o en cambios en el marco de lectura abierto, generando proteínas no funcionales (García-González et al., 2018).

A pesar de su baja frecuencia en la población europea, la SEFF distingue seis variantes adicionales de interés en su guía de recomendaciones metodológicas y de interpretación analítica. Estas variantes cuentan con un nivel de evidencia "moderado" y se incluyen en la Tabla 2. La tipificación de estas variantes se recomienda en centros donde la técnica sea fácilmente accesible, para asignar correctamente los fenotipos farmacogenéticos de la DPD (García-Alfonso et al., 2022).

Técnicas para determinar variantes del gen DPYD

Existen varias técnicas disponibles para detectar las variantes genéticas de DPYD recomendadas. Estas incluyen métodos de genotipado (selección de SNPs o arrays) y de secuenciación (Sanger o secuenciación masiva en paralelo) (García-Alfonso et al., 2022).

La elección de la técnica depende del número de genes y variantes que se analicen. Puede realizarse únicamente el genotipado de las variantes de interés en DPYD o incluirse en un análisis farmacogenético masivo que abarque variantes útiles para otros medicamentos. La forma más rápida, sencilla y económica es mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) utilizando sondas específicas como LightMix® (Roche), TaqMan® (Thermo Fisher), KASP® (LGC Biosearch Technologies) o rhAmp® (Integrated DNA Technologies) (Hlavac et al., 2018).

Una alternativa viable y económica para laboratorios que no dispongan de equipos para RT-PCR es la secuenciación convencional de Sanger. Este método permite detectar variantes raras presentes en las regiones secuenciadas (García-González et al., 2020).

Entre las tecnologías de genotipado masivo, se pueden emplear paneles personalizados o comerciales de SNP, secuenciación masiva en paralelo, paneles génicos, secuen-

Tabla 2. Otras variantes poco frecuentes en DPYD relacionadas con pérdida de función (García-Alfonso et al., 2022).

SNP	Variante de cDNA	Variante proteica	Impacto en la actividad de DPD
rs72549303 (*3)	c.1898del	p.Pro633fs	Pérdida total de función
rs72549309 (*7)	c.295_298TCAT	p.Phe100SerfsTer15	Pérdida total de función
rs1801266 (*8)	c.703C>T	p.Arg235Trp	Pérdida total de función
rs1801268 (*10)	c.2983G>T	p.Val995Phe	Pérdida total de función
rs78060119 (*12)	c.1156G>T	p.Glu386Ter	Pérdida total de función
rs115232898	c.557A>G	p.Tyr186Cys	Función reducida

Todas estas tecnologías son válidas siempre que incluyan, al menos, las variantes genéticas recomendadas en este consenso y sus futuras actualizaciones (García-Alfonso et al., 2022).

Tratamiento individualizado con fluoropirimidinas basado en el genotipado del gen DPYD

Las recomendaciones actuales del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sugieren evaluar la actividad de la DPD en todos los pacientes candidatos a recibir fluoropirimidinas. Esto incluye el genotipado de las siguientes mutaciones clínicamente validadas: c.1679T>G (DPYD*13), c.1905+1G>A (DPYD*2A), c.2846A>T, y c.1236G>A (HapB3) (Knikman et al., 2021).

El genotipado clasifica a los individuos en tres fenotipos, tal y como se muestra en la figura 9:

- Metabolizadores normales (puntuación de actividad: 2): No requieren modificaciones en la dosis inicial.
- Metabolizadores intermedios (puntuación de actividad: 1-1.5): Deberían iniciar el tratamiento con una dosis reducida al 50%, seguida de ajustes según la toxicidad observada.
- Metabolizadores deficientes (puntuación de actividad: 0-0.5): Tienen contraindicado el tratamiento con fluoropirimidinas; deben considerarse otras opciones terapéuticas (Wörman et al., 2020).

Beneficios del genotipado de las variantes del gen DPYD: Reducción de la toxicidad y hospitalizaciones

El ajuste de dosis basado en el genotipado de DPYD reduce el riesgo de reacciones adversas graves que incluso pueden resultar letales. También disminuye la cantidad de hospitalizaciones y los costos asociados. Además de ser una herramienta efectiva para reducir la toxicidad severa, el genoti-

pado de DPYD ha demostrado ser costo-efectivo.

Un estudio prospectivo multicéntrico realizado en los Países Bajos analizó la reducción de toxicidad y los costos totales asociados al tratamiento con fluoropirimidinas guiado por el genotipado de DPYD*2A. En este estudio, 1,613 pacientes fueron genotipados antes de iniciar el tratamiento. Los resultados se compararon con un grupo histórico de 3,974 pacientes heterocigotos para DPYD*2A, quienes habían recibido dosis estándar de fluoropirimidinas.

Los hallazgos mostraron que el riesgo de desarrollar toxicidad grave (grado ≥ 3) se redujo del 73% en los controles históricos al 28% en los pacientes cuyo tratamiento se ajustó según el genotipado. Además, la mortalidad inducida por los fármacos disminuyó del 10% al 0%. Aunque este estudio solo analizó una de las variantes principales del gen DPYD, mostró que el genotipado temprano generó un ahorro de costes, con un coste promedio de tratamiento menor (2.772 € por paciente en el grupo genotipado frente a 2.817 € en el grupo control) (Deenen et al., 2016).

Un estudio posterior analizó las variantes DPYD*2A, DPYD*13 y c.1236G>A, confirmando que las dosis individualizadas basadas en el genotipo mejoraron la seguridad del paciente sin aumentar los costes totales (Henricks et al., 2019).

Beneficios del genotipado de las variantes del gen DPYD: Impacto en la rentabilidad

Un estudio realizado en 2018, que incluyó las variantes DPYD*2A, DPYD*13, c.2846A>T y DPYD*4, evaluó los costos asociados con la toxicidad grave en pacientes tratados con fluoropirimidinas comparados con los costos del genotipado previo de todos los pacientes. De un total de 134 pacientes tratados, el 23% (N=30) desarrolló toxicidad, y el 17% de estos (N=5) tenía alguna mutación en DPYD. El costo total relacionado con la hospitalización debido a to-

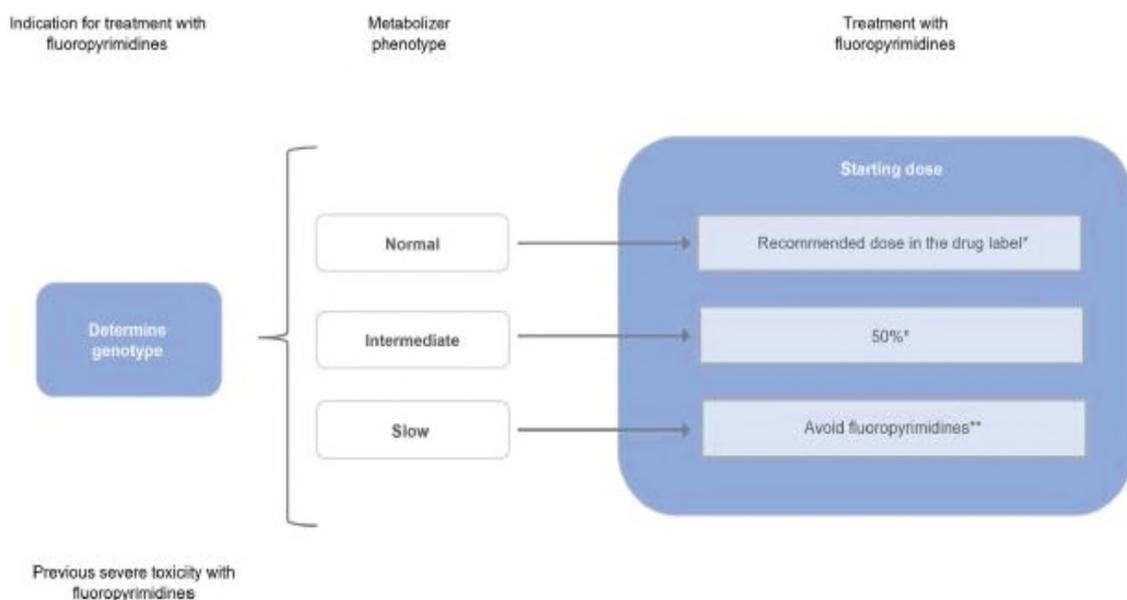


Figura 9. Algoritmo de decisión en la administración de fluoropirimidinas (García-Alfonso et al., 2022).

xicidad en estos cinco pacientes ascendió a 232.061 €, con un promedio de 46.412 € por paciente. Si se hubiera realizado genotipado previo a todos los pacientes, el costo habría sido de 23.718 € (asumiendo un costo de 177 € por genotipado). Esto habría representado un ahorro significativo en comparación con los costos de hospitalización asociados a la toxicidad (Murphy et al., 2018).

Un estudio italiano también evaluó retrospectivamente los costos relacionados con toxicidades en pacientes con variantes de riesgo en DPYD y UGT1A1*28, en el contexto de irinotecán. Se concluyó que los costos aumentaron en 2.975 € por paciente en el grupo con variantes de riesgo (Toffoli et al., 2019).

En España, un estudio estimó que para que el genotipado sea costo-efectivo, bastaría con detectar 2.21 pacientes con variantes de riesgo en DPYD por cada 1,000 tratados (Correjo et al., 2016).

Irinotecán

El irinotecán es un fármaco antineoplásico de uso frecuente y está registrado para el tratamiento de primera línea del cáncer de páncreas, de segunda línea en el cáncer colorrectal avanzado y metastásico, y en varios otros tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón y el sarcoma de Ewing. Hasta el 40% de los pacientes tratados presentan diarrea retardada de grado ≥ III según los Common Toxicity Criteria (CTC), y hasta el 50% desarrollan neutropenia de grado ≥ III (Hulshof et al., 2023)

El irinotecán es un profármaco que se convierte predominantemente por las carboxilesterasas (CES) en el hígado y los intestinos en su metabolito activo SN-38, cuya actividad es entre 100 y 1000 veces mayor que la del irinotecán.

Además de ser metabolizado por las CES, el irinotecán es transformado por el CYP3A4/5 en el hígado hacia metabolitos inactivos. Por otro lado, el SN-38 es glucuronidado principalmente por la enzima UGT1A1 y, en menor medida, por UGT1A6, UGT1A7, UGT1A9 y UGT1A10, para formar el metabolito inactivo SN-38-glucuronido, tal y como se muestra en la figura 10 (Hulshof et al., 2023).

Gen: Uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1)

El gen UGT1A1, que codifica la enzima UGT1A1, está ubicado en el cromosoma 2 (2q37.1) y consta de cinco exones, de los cuales el primero en el extremo 5' es único, mientras que los exones 2 al 5 son compartidos con los genes UGT1A6 y UGT1A9.

Se han identificado más de 100 variantes de este gen, muchas de las cuales están asociadas con el síndrome de Gilbert o el síndrome de Crigler-Najjar. Una de las variaciones más estudiadas es un cambio en el número de repeticiones en la región promotora del gen UGT1A1. En concreto, el número de repeticiones "TA" en la caja TATA varía, y la actividad de UGT1A1 disminuye a medida que aumenta el número de repeticiones. Por ejemplo, la variante *28 contiene siete repeticiones TA en lugar de seis, lo que resulta en una reducción del 67-82% en la expresión del gen (Hulshof et al., 2023).

La frecuencia de las variantes del alelo UGT1A1 muestra una considerable variabilidad entre diferentes grupos étnicos. La variante *28 es común en habitantes del sur de Asia (41%), pero menos frecuente en el resto de Asia (10-12%) (Karczewski et al., 2019). En Europa, su prevalencia oscila entre el 22 y el 39%. Por otro lado, la variante *6, también asociada con una actividad reducida de la enzi-

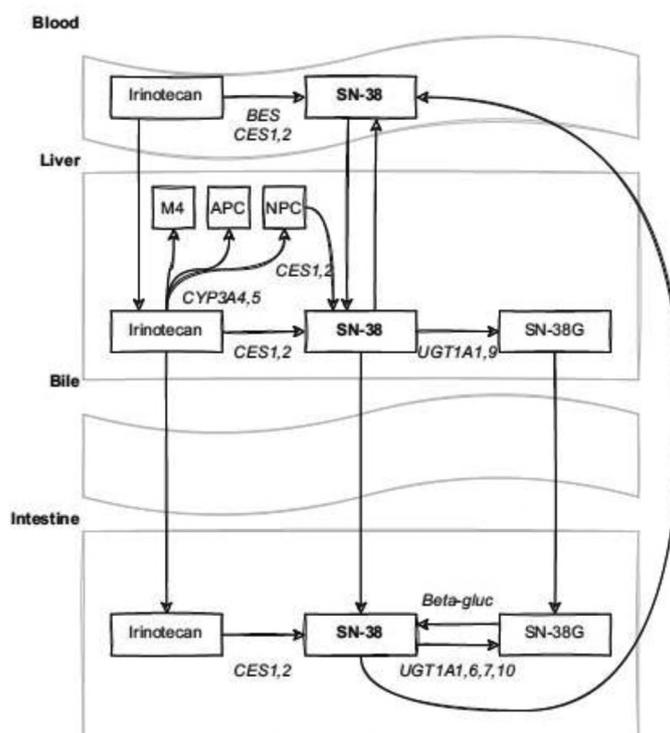


Figura 10. Metabolismo del fármaco irinotecán (Hulshof et al., 2023).

Tabla 2. Otras variantes poco frecuentes en DPYD relacionadas con pérdida de función (García-Alfonso et al., 2022).

Genotipo	Diplotipos	Fenotipo
Dos alelos con función normal o incrementada	*1/*1, 1/*36	Metabolizador normal
*28 y un alelo con actividad normal o incrementada	*1/*28, *28/*36	Metabolizador intermedio
Un alelo con actividad reducida (no *28) y un alelo con actividad normal o incrementada	*1/*6, *1/*37, *36/*37	Metabolizador intermedio
Dos alelos *28	*28/*28	Metabolizador pobre
Dos alelos con actividad reducida, en el que al menos uno de ellos no es *28	*6/*6, *6/*28, *28/*37	Metabolizador pobre

ma, es común en poblaciones asiáticas: En japoneses, coreanos y chinos, las frecuencias son del 13%, 23% y 23%, respectivamente (Hulshof et al., 2023).

Relación genotipo-fenotipo

El DPWG ha concluido que las variantes que resultan en una capacidad metabólica reducida de UGT1A1 tienen suficiente evidencia para ser implementadas en la atención clínica. Sin embargo, para la variante *36, que incrementa la capacidad metabólica, aún no hay datos que sugieran efectos clínicamente relevantes. Por lo tanto, esta variante es considerada de función normal (Matic et al., 2022).

Para UGT1A1, se distinguen tres fenotipos diferentes tal y como se muestra en la tabla 3: Metabolizador normal (MN), metabolizador intermedio (MI) y metabolizador pobre (MP). Los dos fenotipos con capacidad metabólica reducida (MI y MP) se subdividen según si la variante *28 es la única responsable de la disminución en la capacidad metabólica (Matic et al., 2022).

Interacción Gen-Fármaco

La enzima UGT1A1 se encuentra principalmente en el hígado y los intestinos, y es crucial para la inactivación del metabolito activo del irinotecán, el SN-38. Una actividad reducida de UGT1A1 lleva a un aumento en las concentraciones de SN-38, lo que puede incrementar el riesgo de toxicidades graves, como neutropenia febril y diarrea (de Man et al., 2018).

Las variaciones en el gen UGT1A1 pueden provocar una actividad reducida o incluso ausente de la enzima. Por ejemplo, el genotipo *28/*28 está asociado con un aumento del 18-159% en la exposición sistémica al SN-38, y una disminución del 61% en el aclaramiento metabólico del mismo (Hulshof et al., 2023).

Para los genotipos *28/*28 y otros PM, existe evidencia sólida que asocia estas variantes con un riesgo elevado de toxicidad de grado ≥ 3 , como neutropenia o diarrea.

Un estudio reciente sobre la implementación prospectiva del ajuste de dosis basado en el genotipo UGT1A1 en pacientes MP mostró que una reducción de dosis del 30% mejora significativamente la seguridad mientras se mantiene la exposición terapéutica al fármaco (Hulshof et al., 2022).

En resumen, para los pacientes *28/*28 y otros MP, hay evidencia contundente de un mayor riesgo de efectos adversos graves, mientras que no se ha demostrado una mayor eficacia. Esto respalda la necesidad de un ajuste de dosis para el irinotecán en estos pacientes (Matic et al., 2021).

Recomendaciones farmacoterapéuticas

Tal y como se muestra en la tabla 4, se recomienda un ajuste de dosis inicial del 70% para los pacientes MP (como *28/*28), basado en datos cinéticos y estudios iniciales de determinación de dosis. El ajuste posterior puede guiarse mediante el recuento de neutrófilos y la tolerancia clínica del paciente. Para los pacientes IM, como *1/*28, no se recomienda una reducción de la dosis (Matic et al., 2021).

Tabla 4. Recomendaciones terapéuticas basadas en el fenotipo UGT1A1 para irinotecán (Mastic et al., 2021).

Fenotipo	Recomendación terapéutica
Metabolizador pobre	Empezar con 70% de la dosis, Si el paciente tolera la dosis inicial, se puede incrementar guiándose por el recuento de neutrófilos.
Metabolizador intermedio	No se requiere reducción en la dosis del fármaco

Tiopurinas

Gen TPMT

La actividad del gen TPMT se hereda como un rasgo monogénico autosómico codominante. Tres polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen TPMT, que producen proteínas inestables y una mayor degradación de las proteínas TPMT explican más del 90% de los fenotipos de baja actividad y son los alelos inactivadores más comunes. Por ello, las pruebas de genotipado que incluyen estas tres variantes tienen una alta probabilidad de ser informativas para determinar el fenotipo de TPMT. Las pruebas fenotípicas complementarias en laboratorio pueden ser herramientas útiles junto con las pruebas de genotipado (Relling et al., 2019).

Tal y como se muestra en la figura 11, TPMT cataboliza la mercaptopurina en una base inactiva de metilmercaptopurina.

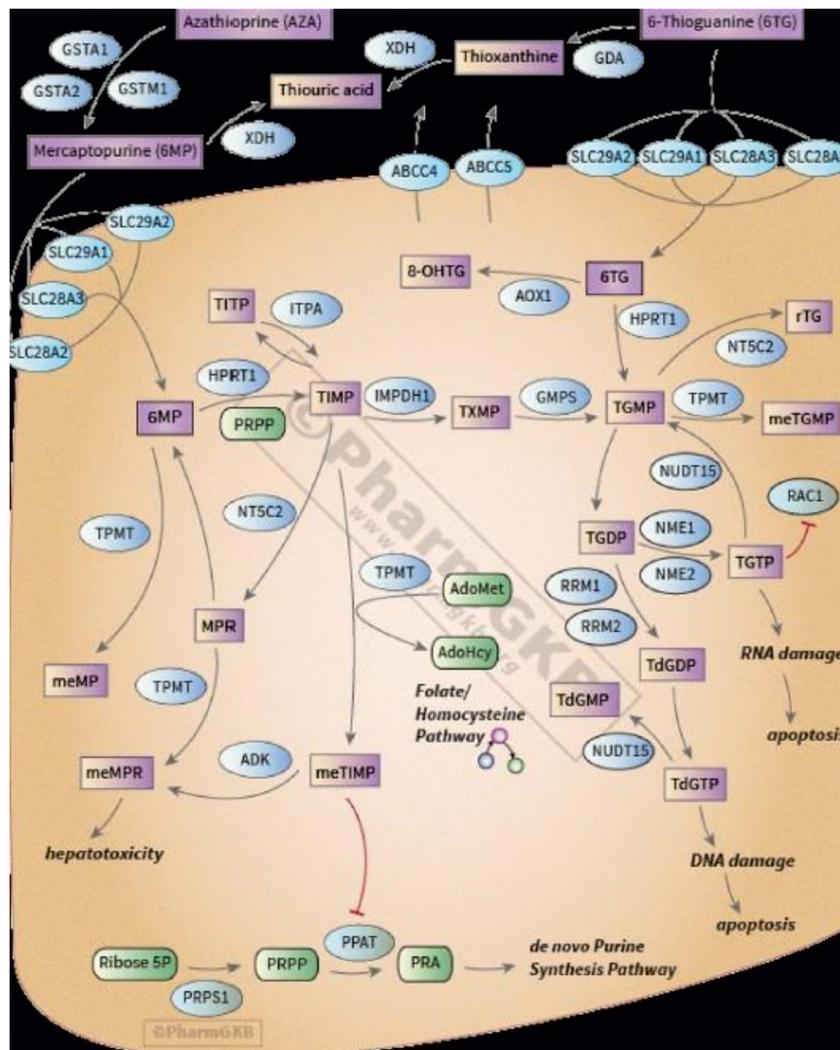


Figura 11. Metabolismo de azatioprina, tioguanina y mercaptopurina (Relling et al., 2019).

purina, dejando menos fármaco original disponible para su eventual anabolismo en nucleótidos activos de tioguanina. El metabolito secundario de la mercaptopurina, el monofosfato de tiinosina (TIMP), también es un sustrato para TPMT, y el metilTIMP (y sus metabolitos fosforilados adicionales, los nucleótidos de metilmercaptopurina o MeMPN) tiene actividad farmacológica (principalmente inmunosupresora y hepatotóxica), inhibe la síntesis de novo de purinas y puede contribuir a algunos de los efectos adversos de la mercaptopurina, generalmente la hepatotoxicidad. Las personas que heredan dos alelos de pérdida de función de TPMT (individuos homocigotos o heterocigotos compuestos deficientes en TPMT) tienen un riesgo muy alto de mielosupresión potencialmente mortal debido a niveles muy elevados de TGNs si reciben dosis convencionales de mercaptopurina (o azatioprina). A pesar de tener niveles más altos de TGNs que los pacientes con genotipo wild-type, solo entre el 30% y el 60% de los heterocigotos para TPMT no pueden tolerar dosis completas de mercaptopurina o azatioprina. La buena tolerancia a las tiopurinas en algunos heterocigotos puede deberse a que, aunque tienen niveles más altos de TGNs que los pacientes homocigotos de tipo salvaje, tienen concentraciones más bajas (y, por lo tanto, menos efectos tóxicos) de los MeMPNs en comparación con los metabolizadores normales, lo que podría compensar los efectos tóxicos de los niveles elevados de TGNs. Por

esta razón, existe menos consenso sobre cómo ajustar las dosis de azatioprina y mercaptopurina en pacientes heterocigotos para TPMT en comparación con aquellos homocigotos, aunque tienen un mayor riesgo de toxicidad en comparación con los pacientes portadores de dos alelos de función normal (Relling et al., 2019).

Gen NUDT15

A través de estudios de asociación en todo el genoma, se han identificado variantes en NUDT15 que influyen fuertemente en la tolerancia a las tiopurinas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y en aquellos con enfermedades inflamatorias intestinales (Yang et al., 2015). NUDT15 cataliza la conversión de los metabolitos citotóxicos de trifosfato de tioguanina (TGTP) en monofosfato de tioguanina (TGMP), que es no tóxico. Los defectos en la degradación mediada por NUDT15 de TGTP resultan en un aumento de TGTP disponible para su incorporación en el ADN lo que produce daños en el ADN y apoptosis.

El SNP (rs116855232; c.415C>T), que causa la variante p.R139C, fue la primera variante de NUDT15 vinculada a la toxicidad de las tiopurinas. Se demostró que este cambio de aminoácido provoca una pérdida casi completa de la actividad enzimática y de la estabilidad de la proteína

in vitro. Los pacientes portadores de este alelo mostraron niveles excesivos de ADN-TG y mielosupresión severa. En niños con LLA, los pacientes homocigotos para la variante p.R139C toleraron solo el 8% de la dosis estándar de mercaptopurina, mientras que la intensidad de dosis tolerada fue del 63% y 83.5% en aquellos heterocigotos y de tipo salvaje para este SNP, respectivamente (Moriyama et al., 2016).

Aunque la mayoría de los estudios clínicos se han centrado en la mercaptopurina, experimentos in vitro con modelos de laboratorio indicaron una influencia similar de NUDT15 en la citotoxicidad de la azatioprina y la tioguanina. Se han identificado alelos variantes adicionales con prevalencia variable entre diferentes grupos ancestrales y diversos grados de efectos funcionales (ver Tablas de Funcionalidad y Frecuencia de Alelos de NUDT15). La variante p.R139C es la más estudiada en pacientes que reciben terapia con tiopurinas, proporcionando la evidencia más sólida para su implementación clínica. Estudios posteriores han reportado variantes adicionales, la mayoría de las cuales son raras, y sus asociaciones con la toxicidad clínica de las tiopurinas no alcanzan actualmente relevancia clínica, aunque algunas mostraron actividad disminuida de NUDT15 in vitro. Por esta razón, estas variantes (*4 a *9) se designan como de función poco clara, pero podrían ser aclaradas a medida que surjan más datos. La deficiencia heredada de TPMT es la principal causa genética de intolerancia a las tiopurinas en europeos y africanos, mientras que los alelos de riesgo en NUDT15 explican la mayoría de los casos de mielosupresión relacionada con tiopurinas en asiáticos y también se han identificado en hispanos (Relling et al., 2019).

Relación fenotipo-genotipo

Existe una amplia evidencia que vincula el genotipo de TPMT y NUDT15 con la variabilidad fenotípica (Tabla 5). Los ajustes de dosis preventivos basados en el genotipo de TPMT han reducido los efectos adversos inducidos por tiopurinas sin comprometer los efectos terapéuticos deseados antitumorales e inmunosupresores en varios entornos clínicos. De manera similar, los estudios retrospectivos indican fuertemente que los pacientes con alelos de pérdida

de función de NUDT15 tienen un riesgo excesivo de toxicidad por tiopurinas si se administra la dosis estándar (Relling et al., 2019).

Recomendaciones terapéuticas

Las tiopurinas se utilizan para tratar condiciones malignas y no malignas, por lo que el enfoque para los ajustes de dosis y la tendencia a iniciar la terapia con dosis más altas o más bajas según el estado de TPMT/NUDT15 puede variar según la indicación clínica. Las tiopurinas tienen un papel único en el tratamiento de muchas malignidades. Las dosis iniciales "normales" de tiopurinas generalmente son "altas" porque se derivan de ensayos que han sido fuertemente influenciados por el ~90% de la población que es de tipo salvaje para TPMT y NUDT15, quienes reciben las dosis máximas tolerables según los estándares del tratamiento anticancerígeno (por lo tanto, se deben administrar dosis completas a aquellos que son metabolizadores normales para TPMT y NUDT15). Debido a que el nivel de tolerancia a las tiopurinas está altamente correlacionado con la ascendencia genética, las dosis iniciales normales también pueden variar según las regiones geográficas y la práctica clínica (Relling et al., 2019).

Carbamazepina y Valproato

Los estabilizadores del ánimo son una clase heterogénea de medicamentos que a menudo se prescriben en asociación para el tratamiento del trastorno bipolar (TB), que afecta al 5-6% de la población general y representa una de las 20 principales causas de discapacidad a nivel mundial (Shim et al., 2017). El TB, una condición de salud mental, se caracteriza por cambios de ánimo inusuales, excesivos e impredecibles que pueden empeorar drásticamente la calidad de vida de los pacientes afectados. Las principales manifestaciones clínicas del TB son episodios de depresión alternados con períodos de ánimo anormalmente elevado sin o con síntomas psicóticos, también llamados manía. La manía productiva puede ser tratada con éxito con litio, mientras que otros trastornos, como

Tabla 5. Relación fenotipo-genotipo TPMT y NUDT15 (Relling et al., 2019).

Assignment of likely TPMT phenotypes based on genotypes		
Likely Phenotype	Genotypes	Examples of diplotypes
Normal metabolizer	an individual carrying normal function alleles	*1/*1
Intermediate metabolizer	an individual carrying one normal function allele PLUS one no function allele	*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4
Possible Intermediate metabolizer	an individual carrying one uncertain/unknown function allele PLUS one no function allele	*2/*8, *3A/*7
Poor metabolizer	an individual carrying two no function alleles	*3A/*3A, *2/*3A, *3A/*3C, *3C/*4, *2/*3C, *3A/*4
Indeterminate	An individual carrying two uncertain/unknown function alleles OR one normal function allele plus one uncertain allele function allele	*6/*8 *1/*8
Assignment of likely NUDT15 phenotypes based on genotypes		
Normal metabolizer	an individual carrying two normal function alleles	*1/*1
Intermediate metabolizer	an individual carrying one normal function allele PLUS one no function allele	*1/*2, *1/*3
Possible Intermediate metabolizer	an individual carrying one uncertain function allele PLUS one no function allele	*2/*5, *3/*6
Poor metabolizer	an individual carrying two no function alleles	*2/*2, *2/*3, *3/*3
Indeterminate	one normal function allele PLUS one uncertain function allele OR two uncertain function alleles	*1/*4, *1/*5 *4/*5, *5/*6

la depresión bipolar aguda y la enfermedad de ciclo rápido, pueden ser tratados de manera más eficiente con estabilizadores del ánimo, como dos medicamentos anticonvulsivos, la carbamazepina (CBZ) y el valproato (VPA). Estos dos medicamentos también son eficaces en la profilaxis de la recurrencia del TB en niños y adolescentes (McIntyre and Calabrese, 2019).

La respuesta a la CBZ y el VPA en el tratamiento del TB es altamente variable debido a la heterogeneidad clínica y biológica de las enfermedades, las modificaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD) relacionadas con la politerapia, la presencia de comorbilidades y la baja adherencia al tratamiento (Bousman, Maruf y Müller, 2019). Las enzimas involucradas en el metabolismo de los medicamentos pueden tener diferente eficacia y cinética en la transformación de los fármacos. Estas variabilidades pueden estar relacionadas con la presencia de polimorfismos en los genes relacionados, principalmente polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), que pueden modificar la secuencia génica y, en consecuencia, la secuencia de la proteína, haciendo que la proteína traducida sea más o menos eficiente en comparación con el "wild-type". La farmacogenética estudia la influencia de esos SNP en la respuesta a los medicamentos para ajustar la terapia. Por ejemplo, si un paciente es un "metabolizador lento" para un medicamento porque una de las enzimas clave en la vía metabólica es menos eficiente, el paciente puede acumular un metabolito activo o inactivo en los fluidos corporales. En ambos casos, el paciente puede experimentar toxicidad por el medicamento debido a niveles elevados de metabolito activo o a una menor depuración de las moléculas inactivas. Por lo tanto, al saber de antemano si un sujeto es un metabolizador lento o rápido, el clínico puede elegir la dosis de medicamento apropiada para asegurar los máximos beneficios clínicos mientras minimiza los efectos secundarios. En la última década, nuestro conocimiento sobre la farmacogenómica de los medicamentos psicotrópicos ha aumentado significativamente. Varios polimorfismos genéticos, incluidos los genes involucrados en PK/PD, pueden estar relacionados con la variabilidad en la eficacia, seguridad y resistencia a los medicamentos de la CBZ y el VPA, lo que afecta a más del 30% de los pacientes epilépticos y más del 20% de los sujetos con TB. Los biomarcadores farmacogenéticos podrían ayudar a los clínicos a personalizar la terapia neuropsiquiátrica en esos pacientes. Esta revisión proporciona una visión general sobre los biomarcadores farmacogenómicos actuales de la respuesta a los dos anticonvulsivos más utilizados como estabilizadores del ánimo, la CBZ y el VPA, en el tratamiento del TB (Iannaccone et al., 2021).

Mecanismos de acción de CBZ y VPA

La CBZ y el VPA son fármacos miméticos del ácido gamma-aminobutírico (GABA): La CBZ es un modulador alostérico positivo del receptor GABA-A, mientras que el VPA aumenta la liberación de GABA al bloquear las enzimas involucradas en el catabolismo de GABA. El VPA es el tratamiento más efectivo para los pacientes con ciclos rápidos. Para explicar su actividad estabilizadora del ánimo en la

manía, se ha hipotetizado que el VPA reduce la sobreestimulación de la neurotransmisión excitatoria al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje. Puede alterar la fosforilación de los canales iónicos y modificar su sensibilidad; entra menos sodio y hay una reducción en la liberación de glutamato. Además, el VPA mejora el tono gabaérgico, disminuyendo su recaptación, aumentando su liberación y ralentizando su degradación. Estas acciones sinérgicas del VPA pueden explicar su efecto antimaniaco [16,17]. Al igual que el VPA, la CBZ se usa en administración crónica, pero no en aguda, en el TB y se asocia con la regulación ascendente de los receptores GABA-B en el hipocampo, como un posible mecanismo de estabilización del ánimo. La CBZ ejerce una acción anti-glutamatergica, disminuyendo la eficacia postsináptica del glutamato al inhibir el flujo de calcio intracelular. El efecto antimaniaco está vinculado a su antagonismo del glutamato (Iannaccone et al., 2021).

Varios estudios han descrito la eficacia y seguridad de la CBZ de liberación prolongada en pacientes bipolares con episodios maníacos agudos o mixtos, especialmente tipo I, con tasas de respuesta comparables a las obtenidas con litio, VPA y antipsicóticos atípicos. Además, la CBZ y el VPA pueden usarse de manera efectiva para la profilaxis de episodios de TB en pacientes con intolerancia al litio o que no responden a él, como los pacientes con ciclos rápidos o aquellos con episodios maníacos mixtos y comorbilidades neuropsiquiátricas asociadas (Bahji et al., 2020). Sin embargo, la CBZ como monoterapia muestra menos eficacia en comparación con el litio en pacientes bipolares no tratados previamente con episodios (hipo)maníacos, y presenta menor tolerancia en comparación con el VPA. El VPA se administra para el tratamiento de adultos y niños con epilepsia, como convulsiones parciales complejas, simples y de ausencia, y para la profilaxis de migrañas. El VPA puede emplearse en el manejo de episodios de ánimo en pacientes que no toleran o son menos sensibles al litio y se recomienda como terapia de primera línea en el trastorno bipolar I con ciclo rápido. El VPA es efectivo en episodios mixtos y en la profilaxis de la depresión, mostrando una eficacia similar a la del litio y puede usarse en monoterapia o en combinación con antipsicóticos atípicos (Kang et al., 2020). Sin embargo, el tratamiento falla en el 85% de los casos, especialmente en aquellos tratados con agentes únicos. La frecuencia anual de recurrencias puede disminuir significativamente en pacientes con ciclos rápidos o ciclotimia usando litio y VPA o CBZ, en comparación con aquellos tratados solo con VPA o CBZ, probablemente debido a efectos sinérgicos sobre las vías de señalización involucradas en la neuroplasticidad y neuroprotección. En cuanto al perfil de seguridad, la combinación de litio y CBZ es más segura que la combinación de litio y VPA, mostrando menos efectos secundarios metabólicos: Los pacientes tratados con CBZ muestran niveles normales de colesterol HDL o concentraciones de glucosa en sangre en comparación con los pacientes tratados con VPA, que presentaron colesterol HDL disminuido y mayor glucosa en sangre. Además, las mujeres tratadas con VPA podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico en comparación con los hombres (Missio et al., 2019).

Tabla 6. Farmacogenética del fármaco carbamazepina (Iannaccone et al., 2021).

Gene	Variant	Effects
<i>EPHX1</i>	337T>C (rs1051740)	Increased CBZ 10,11 epoxide Increased skin reactions Increased severe ADRs
	416A>G (rs2234922)	Decreased CBZ 10,11 diol
<i>CYP3A4</i>	*22 (rs35599367)	Lower CBZ diol/CBZ epoxide ratio Less activity of the cytochrome
<i>CYP3A5</i>	*3 (rs776746)	
	*3/*3	Increased plasma concentrations Lower dose requirements Lower clearance Increased toxicity
<i>CYP2C19</i>	*2 (rs4244285)	
	*3 (rs4986893)	Increased SJS/TEN
<i>CYP2C8</i>	*3 (rs11572080)	Increased serum concentrations

Tabla 7. Farmacogenética del fármaco valproato (Iannaccone et al., 2021).

Gene	Variant	Effects
<i>UGT1A6</i>	*3 (19 T>G,rs6759892)	Decreased plasma concentrations
	*5 (541 A>G,rs2070959)	Increased enzyme activity Increased glucuronidation Increased dosage
	*9 (552 A>C,rs1105879)	Decreased plasma concentrations Increased enzyme activity Increased glucuronidation Increased dosage Longer elimination half-life Lower clearance rate Increased ADR frequency
<i>UGT2B7</i>	802 C>T(rs7439366)	Lower plasma concentrations
	-161C>T(rs7668258) -268A>G (rs7662029)	Higher plasma concentrations
<i>CYP3A5</i>	*3 (rs776746)	Decreased concentration/dose ratio
<i>CYP2A6</i>	*4 (deletion of CY2A6 gene)	Increased plasma concentrations
	*1/*4	Increased 4-ene-VPA levels
	*4/*4	Increased 2,4-diene-VPA levels
<i>CYP2C9</i>	*3 (rs1057910)	Increased plasma concentrations Increased 4-ene-VPA levels Less efficient metabolism
	*2 (rs1799853)	Less efficient metabolism
<i>CYP2C19</i>	*2(rs4244285)	Increased dose requirement
	*3(rs4986893)	Correlation with distribution volume and plasma concentrations
	*1/*2 *2/*3	Increased concentration/dose ratio
<i>CYP2B6</i>	*4 (rs2279343)	Increased enzyme activity Increased plasma concentrations

- **Polimorfismos genéticos de las enzimas metabolizadoras de fármacos y la farmacocinética de la CBZ.** Las variabilidades individuales y étnicas influyen en la eficacia clínica y la seguridad de la CBZ, lo que se explica parcialmente por la presencia de polimorfismos en los genes que codifican las enzimas involucradas en el metabolismo de fase I (citocromo P450 (CYP)3A4, CYP3A5, CYP2C8 y EPHX1), tal y como se muestra en la tabla 6. Sin embargo, se requiere una investigación adicional para aclarar el papel de estos polimorfismos como posibles biomarcadores de la respuesta a la terapia con CBZ. Los citocromos CYP3A4 y CYP2C8 desempeñan un papel importante en el metabolismo de la CBZ y en la formación del epóxido CBZ 10–11, el metabolito activo equipotente de la CBZ. Otro metabolizador importante de la CBZ es la epóxido hidrolasa microsomal codificada por el gen epóxido hidrolasa 1 (EPHX1). EPHX1 es el principal metabolizador de la CBZ responsable de la conversión del epóxido CBZ en su metabolito inactivo (Iannaccone et al., 2021). Tabla 6.
- **Polimorfismos genéticos de las enzimas metabolizadoras de fármacos y la farmacocinética del VPA. Tabla 7.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Alshabeeb, M. A., Alyabsi, M., Aziz, M. A., & Abohelaika, S. (2022). Pharmacogenes that demonstrate high association evidence according to CPIC, DPWG, and PharmGKB. *Front Med*, 9: 1001876.
2. Amstutz, U., Henricks, L. M., Offer, S. M., Barbarino, J., Schellens, J. H. M., Swen, J. J., Klein, T. E., McLeod, H. L., Caudle, K. E., Diasio, R. B., & Schwab, M. (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*, 103(2): 210–216.
3. Angiolillo, D.J., Capodanno, D., Danchin, N., Simon, T., Bergmeijer, T.O., Ten Berg, J.M., Sibbing, D., and Price, M.J. (2020). Derivation, Validation, and Prognostic Utility of a Prediction Rule for Nonresponse to Clopidogrel: The ABCD-GENE Score. *JACC Cardiovasc Interv*, 13(5): 606–617.
4. Bahji, A., Ermacora, D., Stephenson, C., Hawken, E. R., & Vazquez, G. (2020). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*, 269: 154–184.
5. Boige, V., Vincent, M., Alexandre, P., Tejpar, S., Landolfi, S., Le Malicot, K., Greil, R., Cuyle, P. J., Yilmaz, M., Faroux, R., Matzdorff, A., Salazar, R., Lepage, C., Taieb, J., & Laurent-Puig, P. (2016). DPYD Genotyping to Predict Adverse Events Following Treatment with Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Stage III Colon Cancer: A Secondary Analysis of the PETACC-8 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncol*, 2(5): 655–662.
6. Bousman, C., Maruf, A. A., & Müller, D. J. (2019). Towards the integration of pharmacogenetics in psychiatry: a minimum, evidence-based genetic testing panel. *Curr Opin Psychiatry*, 32(1): 7–15.
7. Cacabelos, R., Naidoo, V., Corzo, L., Cacabelos, N., & Carril, J. C. (2021). Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci*, 22(24): 13302.
8. Claassens, D. M. F., Vos, G. J. A., Bergmeijer, T. O., Hermanides, R. S., van 't Hof, A. W. J., van der Harst, P., Barbato, E., Morisco, C., Tjon Joe Gin, R. M., Asselbergs, F. W., Mosterd, A., Herrman, J. R., Dewilde, W. J. M., Janssen, P. W. A., Kelder, J. C., Postma, M. J., de Boer, A., Boersma, C., Deneer, V. H. M., & Ten Berg, J. M. (2019). A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*, 381(17): 1621–1631.
9. Cockcroft, D. W., & Gault, M. H. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1): 31–41.
10. Cortejoso, L., García-González, X., García, M. I., García-Alfonso, P., Sanjurjo, M., & López-Fernández, L. A. (2016). Cost-effectiveness of screening for DPYD polymorphisms to prevent neutropenia in cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Pharmacogenomics*, 17(9): 979–984.
11. Deenen, M. J., Meulendijks, D., Cats, A., Sechterberger, M. K., Severens, J. L., Boot, H., Smits, P. H., Rosing, H., Mandigers, C. M., Soesan, M., Beijnen, J. H., & Schellens, J. H. (2016). Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol*, 34(3): 227–234.
12. de Man, F. M., Goey, A. K. L., van Schaik, R. H. N., Mathijssen, R. H. J., & Bins, S. (2018). Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*, 57(10): 1229–1254.
13. Dimitrokalli, E., Fertaki, S., Lykouras, M., Kokkinos, P., Orkoulas, M., & Kontoyannis, C. (2021). Warfarin Sodium Stability in Oral Formulations. *Molecules*, 26(21): 6631.
14. Duarte, JD., Cavallari, LH. (2021). Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol*, 18(9): 649-665.
15. García-Alfonso, P., Saiz-Rodríguez, M., Mondéjar, R., Salazar, J., Páez, D., Borobia, A. M., Safont, M. J., García-García, I., Colomer, R., García-González, X., Herrero, M. J., López-Fernández, L. A., & Abad-Santos, F. (2022). Consensus of experts from the Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Society and the Spanish Society of Medical Oncology for the genotyping of DPYD in cancer patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines. *Clin Transl Oncol*, 24(3): 483–494.
16. García-González, X., Kaczmarczyk, B., Abarca-Zabalía, J., Thomas, F., García-Alfonso, P., Robles, L., Pachón, V., Vaz, Á., Salvador-Martín, S., Sanjurjo-Sáez, M., & López-Fernández, L. A. (2020). New DPYD variants causing DPD deficiency in patients treated with fluoropyrimidine. *Cancer Chemother Pharmacol*, 86(1): 45–54.

17. García-González, X., López-Tarruella, S., García, M. I., González-Haba, E., Blanco, C., Salvador-Martin, S., Jerez, Y., Thomas, F., Jarama, M., Sáez, M. S., Martín, M., & López-Fernández, L. A. (2018). Severe toxicity to capecitabine due to a new variant at a donor splicing site in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) gene. *Cancer Manag Res*, 10: 4517–4522.
18. Henricks, L. M., Lunenburg, C. A. T. C., de Man, F. M., Meulendijks, D., Frederix, G. W. J., Kienhuis, E., Creemers, G. J., Baars, A., Dezentjé, V. O., Imholz, A. L. T., Jeurissen, F. J. F., Portielje, J. E. A., Jansen, R. L. H., Hamberg, P., Ten Tije, A. J., Droogendijk, H. J., Koopman, M., Nieboer, P., van de Poel, M. H. W., Mandigers, C. M. P. W., ... Schellens, J. H. M. (2018). DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*, 19(11), 1459–1467.
19. Henricks, L. M., Lunenburg, C. A. T. C., de Man, F. M., Meulendijks, D., Frederix, G. W. J., Kienhuis, E., Creemers, G. J., Baars, A., Dezentjé, V. O., Imholz, A. L. T., Jeurissen, F. J. F., Portielje, J. E. A., Jansen, R. L. H., Hamberg, P., Ten Tije, A. J., Droogendijk, H. J., Koopman, M., Nieboer, P., van de Poel, M. H. W., Mandigers, C. M. P. W., ... Schellens, J. H. M. (2019). A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *Eur J Cancer*, 107: 60–67.
20. Hlavac, V., Kovacova, M., Elsnerova, K., Brynychova, V., Kozevnikovova, R., Raus, K., Kopeckova, K., Mestakova, S., Vrana, D., Gatek, J., Ostasov, P., Vaclavikova, R., & Soucek, P. (2018). Use of Germline Genetic Variability for Prediction of Chemoresistance and Prognosis of Breast Cancer Patients. *Cancers*, 10(12): 511.
21. Ho, K. H., van Hove, M., & Leng, G. (2020). Trends in anticoagulant prescribing: a review of local policies in English primary care. *BMC Health Serv Res*, 20(1): 279.
22. Hulshof, E. C., Deenen, M. J., Nijenhuis, M., Soree, B., de Boer-Veger, N. J., Buunk, A. M., Houwink, E. J. F., Risselada, A., Rongen, G. A. P. J. M., van Schaik, R. H. N., Touw, D. J., van der Weide, J., van Westrhenen, R., Deneer, V. H. M., Guchelaar, H. J., & Swen, J. J. (2023). Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between UGT1A1 and irinotecan. *Eur J Hum Genet*, 31(9): 982–987.
23. Hulshof, E. C., de With, M., de Man, F. M., Creemers, G. J., Deiman, B. A. L. M., Swen, J. J., Houterman, S., Koolen, S. L. W., Bins, S., Thijs, A. M. J., Laven, M. M. J., Hövels, A. M., Luelmo, S. A. C., Houtsma, D., Shulman, K., McLeod, H. L., van Schaik, R. H. N., Guchelaar, H. J., Mathijssen, R. H. J., Gelderblom, H., ... Deenen, M. J. (2022). UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan: A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. *Eur J Cancer*, 162:148–157.
24. Iannaccone, T., Sellitto, C., Manzo, V., Colucci, F., Giudice, V., Stefanelli, B., Iuliano, A., Corrivetti, G., & Filippelli, A. (2021). Pharmacogenetics of Carbamazepine and Valproate: Focus on Polymorphisms of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Pharmaceuticals*, 14(3): 204.
25. Jiang, W., Hu, J. W., He, X. R., Jin, W. L., & He, X. Y. (2021). Statins: a repurposed drug to fight cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 40(1): 241.
26. Johnson, J. A., Caudle, K. E., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Stein, C. M., Scott, S. A., Lee, M. T., Gage, B. F., Kimmel, S. E., Perera, M. A., Anderson, J. L., Pirmohamed, M., Klein, T. E., Limdi, N. A., Cavallari, L. H., & Wadelius, M. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*, 102(3): 397–404.
27. Kang, M. G., Qian, H., Keramatian, K., Chakrabarty, T., Saraf, G., Lam, R. W., Wong, H., & Yatham, L. N. (2020). Lithium vs valproate in the maintenance treatment of bipolar I disorder: A post-hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*, 54(3): 298–307.
28. Knikman, J. E., Gelderblom, H., Beijnen, J. H., Cats, A., Guchelaar, H. J., & Henricks, L. M. (2021). Individualized Dosing of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy to Prevent Severe Fluoropyrimidine-Related Toxicity: What Are the Options? *Clin Pharmacol Ther*, 109(3): 591–604.
29. Lee, C. R., Luzum, J. A., Sangkuhl, K., Gammal, R. S., Sabatine, M. S., Stein, C. M., Kisor, D. F., Limdi, N. A., Lee, Y. M., Scott, S. A., Hulot, J. S., Roden, D. M., Gaedigk, A., Caudle, K. E., Klein, T. E., Johnson, J. A., & Shuldiner, A. R. (2022). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 112(5), 959–967.
30. Levine, G. N., Bates, E. R., Bittl, J. A., Brindis, R. G., Fihn, S. D., Fleisher, L. A., Granger, C. B., Lange, R. A., Mack, M. J., Mauri, L., Mehran, R., Mukherjee, D., Newby, L. K., O'Gara, P. T., Sabatine, M. S., Smith, P. K., & Smith, S. C., Jr (2016). 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*, 134(10): e123–e155.
31. Lunenburg, C. A. T. C., van der Wouden, C. H., Nijenhuis, M., Crommentuijn-van Rhenen, M. H., de Boer-Veger, N. J., Buunk, A. M., Houwink, E. J. F., Mulder, H., Rongen, G. A., van Schaik, R. H. N., van der Weide, J., Wilffert, B., Deneer, V. H. M., Swen, J. J., & Gu-

- chelaar, H. J. (2020). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet*, 28(4): 508–517.
32. Matic, M., Nijenhuis, M., Soree, B., de Boer-Veger, N. J., Buunk, A. M., Houwink, E. J. F., Mulder, H., Rongen, G. A. P. J. M., Weide, J. V., Wilffert, B., Swen, J. J., Guchelaar, H. J., Deneer, V. H. M., & van Schaik, R. H. N. (2022). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone). *Eur J Hum Genet*, 30(10): 1105–1113.
 33. McIntyre, R. S., & Calabrese, J. R. (2019). Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin*, 35(11): 1993–2005.
 34. Mega, J.L., Close, S.L., Wiviott, S.D., Shen, L., Hockett, R.D., Brandt, J.T., Walker, J.R., Antman, E.M., Macias, W.L., Braunwald, E., and Sabatine, M.S. (2009). Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical: 2553–2560.
 35. Missio, G., Moreno, D. H., Demetrio, F. N., Soeiro-de-Souza, M. G., Dos Santos Fernandes, F., Barros, V. B., & Moreno, R. A. (2019). A randomized controlled trial comparing lithium plus valproic acid versus lithium plus carbamazepine in young patients with type 1 bipolar disorder: the LICAVAL study. *Trials*, 20(1): 608.
 36. Moriyama, T., Nishii, R., Perez-Andreu, V., Yang, W., Klussmann, F. A., Zhao, X., Lin, T. N., Hoshitsuki, K., Nersting, J., Kihira, K., Hofmann, U., Komada, Y., Kato, M., McCorkle, R., Li, L., Koh, K., Najera, C. R., Kham, S. K., Isobe, T., Chen, Z., ... Yang, J. J. (2016). NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet*, 48(4): 367–373.
 37. Murphy, C., Byrne, S., Ahmed, G., Kenny, A., Gallagher, J., Harvey, H., O'Farrell, E., & Bird, B. (2018). Cost Implications of Reactive Versus Prospective Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in Patients with Colorectal Cancer: A Single-Institution Experience. *Dose-response*, 16(4): 1559325818803042.
 38. Pratt, V.M., Del Tredici, A.L., Hachad, H., Ji, Y., Kalman, L.V., Scott, S.A. and Weck, K.E. (2018). Recommendations for Clinical CYP2C19 Genotyping Allele Selection: A Report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*, 20(3): 269–276.
 39. Quiñones L., Roco A., Miranda C. (2015). Farmacogenómica: Aplicaciones cardiovasculares. *Rev Médica Clínica Las Condes*, 26: 198-209.
 40. Relling, M. V., Schwab, M., Whirl-Carrillo, M., Suarez-Kurtz, G., Pui, C. H., Stein, C. M., Moyer, A. M., Evans, W. E., Klein, T. E., Antillon-Klussmann, F. G., Caudle, K. E., Kato, M., Yeoh, A. E. J., Schmiegelow, K., & Yang, J. J. (2019). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther*, 105(5): 1095–1105.
 41. Remko, M., Remková, A., and Broer, R. (2016). A Comparative Study of Molecular Structure, pKa, Lipophilicity, Solubility, Absorption and Polar Surface Area of Some Antiplatelet Drugs. *Int J Mol Sci*, 17(3) : 388.
 42. Sainz de Medrano Sainz, J. I., & Brunet Serra, M. (2023). Influencia de la farmacogenética en la diversidad de respuesta a las estatinas asociada a las reacciones adversas. *Adv Lab Med*, (4): 353–364.
 43. Sangkuhl, K., Klein, T. E. and Altman, R. B. (2010). Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics*, 20(7): 463–465.
 44. Schuh, M. J., & Crosby, S. (2020). Pharmacogenomics (PGx) Patient with Mixed Levels of Actionable Variant Evidence. *Innov Pharm*, 11(2): 10.24926/iip.v11i2.3228.
 45. Scott, S. A., Sangkuhl, K., Stein, C. M., Hulot, J. S., Mega, J. L., Roden, D. M., Klein, T. E., Sabatine, M. S., Johnson, J. A., Shuldiner, A. R., & Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*, 94(3): 317–323.
 46. Shim, I. H., Woo, Y. S., Kim, M. D., & Bahk, W. M. (2017). Antidepressants and Mood Stabilizers: Novel Research Avenues and Clinical Insights for Bipolar Depression. *Int J Mol Sci*, 18(11): 2406.
 47. Toffoli, G., Innocenti, F., Polesel, J., De Mattia, E., Sartor, F., Dalle Fratte, C., Ecça, F., Dreussi, E., Palazzari, E., Guardascione, M., Buonadonna, A., Foltran, L., Garziera, M., Bignucolo, A., Nobili, S., Mini, E., Favaretto, A., Berretta, M., D'Andrea, M., De Paoli, A., ... Cecchin, E. (2019). The Genotype for DPYD Risk Variants in Patients with Colorectal Cancer and the Related Toxicity Management Costs in Clinical Practice. *Clin Pharmacol Ther*, 105(4): 994–1002.
 48. Trenk, D., Kristensen, S.D., Hochholzer, W., and Neumann, F.J. (2013). High on-treatment platelet reactivity and P2Y12 antagonists in clinical trials. *Thromb Haemost*, 109(5): 834–845.
 49. Vodenkova, S., Buchler, T., Cervena, K., Veskrnova, V., Vodicka, P., & Vymetalkova, V. (2020). 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacol Ther*, 206: 107447.
 50. Wagner, A. D., Grothey, A., Andre, T., Dixon, J. G., Wolmark, N., Haller, D. G., Allegra, C. J., de Gramont, A., VanCutsem, E., Alberts, S. R., George, T. J., O'Connell, M. J., Twelves, C., Taieb, J., Saltz, L. B., Blanke, C. D., Francini, E., Kerr, R., Yothers, G., Seitz, J. F., Shi, Q. (2021). Sex and Adverse Events of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer: An Analysis of 34 640 Patients in the ACCENT Database. *J Natl Cancer Inst*, 113(4): 400–407.
 51. Wang, Y., Zhao, X., Lin, J., Li, H., Johnston, S. C., Lin, Y., Pan, Y., Liu, L., Wang, D., Wang, C., Meng, X., Xu, J., Wang, Y., & CHANCE investigators (2016). Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and

- Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients with Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *JAMA*, 316(1): 70–78.
52. Wigle, T. J., Povitz, B. L., Medwid, S., Teft, W. A., Legan, R. M., Lenehan, J., Nevison, S., Panuganty, V., Keller, D., Mailloux, J., Siebring, V., Sarma, S., Choi, Y. H., Welch, S., Winkvist, E., Schwarz, U. I., & Kim, R. B. (2021). Impact of pretreatment dihydropyrimidine dehydrogenase genotype-guided fluoropyrimidine dosing on chemotherapy associated adverse events. *Clin Transl Sci*, 14(4): 1338–1348.
53. Wörmann, B., Bokemeyer, C., Burmeister, T., Köhne, C. H., Schwab, M., Arnold, D., Blohmer, J. U., Borner, M., Brucker, S., Cascorbi, I., Decker, T., de Wit, M., Dietz, A., Einsele, H., Eisterer, W., Folprecht, G., Hilbe, W., Hoffmann, J., Knauf, W., Kunzmann, V., ... Hofheinz, R. D. (2020). Dihydropyrimidine Dehydrogenase Testing prior to Treatment with 5-Fluorouracil, Capecitabine, and Tegafur: A Consensus Paper. *Oncol Res Treat*, 43(11): 628–636.
54. Yang, J. J., Landier, W., Yang, W., Liu, C., Hageman, L., Cheng, C., Pei, D., Chen, Y., Crews, K. R., Kornegay, N., Wong, F. L., Evans, W. E., Pui, C. H., Bhatia, S., & Relling, M. V. (2015). Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 33(11): 1235–1242.
55. Zhai, Y., He, H., Ma, X., Xie, J., Meng, T., Dong, Y. and Lu, J. (2017). Meta-analysis of effects of ABCB1 polymorphisms on clopidogrel response among patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 73(7):