



Farmacogenómica y su impacto en la respuesta individual de los medicamentos cardiovasculares

Pharmacogenomics and its impact on individual response to cardiovascular medications

Citación:
Boris Miclin BM. Farmacogenómica y su impacto en la respuesta individual de los medicamentos cardiovasculares. Revodosdic [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso];7(3): e517 [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://revodosdic.sld.cu/index.php/revodosdic/article/view/517>



Carlos David Boris-Miclin ¹ , Yonathan Estrada-Rodríguez ² , Sanella Rosa Leyva-Argibay ³ .

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.2. Santiago de Cuba, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Juan Guiteras Gener". Matanzas, Cuba

³ Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Estomatología. Santiago de Cuba, Cuba.

Correspondencia a:
carlosdavidborismiclin@gmail.com

Revisado por:
Carlos Ever
Ramos Reyes
Universidad de Ciencias Médicas Santiago de Cuba.

Javier
Pérez-Martínez
Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

Editora correctora:
Lic. Annia Yanet
Vázquez Ponce
Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

Palabras clave:
Cardiología; Enfermedades cardiovasculares; Farmacogenética; Fármacos cardiovasculares; Genoma humano; Tratamiento farmacológico.

Key words:
Cardiology;
Cardiovascular diseases;
Pharmacogenetics;
Cardiovascular drugs;
Human genome;
Pharmacotherapy.

Recepción: 2024/05/20
Aceptación: 2022/06/23
Publicación: 2022/07/26

RESUMEN

Introducción: el descubrimiento del genoma humano marcó la pauta para el desarrollo de la farmacogenómica, la cual ha dado resultados prometedores que invitan a prescribir una medicina individualizada con la finalidad de optimizar la respuesta al tratamiento y reducir los efectos adversos que se pudieran presentar, con tales fines resulta indispensable la realización de este estudio. **Objetivo:** describir el impacto de la farmacogenómica en la respuesta individual de los medicamentos cardiovasculares. **Métodos:** se identificaron 52 artículos, de los cuales se incluyeron 20, provenientes de buscadores académicos como PubMed, MedLine, Ovid, ResearchGate y Google Scholar. **Desarrollo:** los estudios de farmacogenética se basan en la investigación de genes candidatos seleccionados por su importancia biológica, ya sea en la cinética o por su relación en la acción farmacológica; el objetivo final es identificar individuos con riesgo de experimentar efectos adversos o con probabilidad de ser resistentes al tratamiento. **Conclusiones:** el éxito de la medicina moderna es en parte el resultado de tratamientos farmacológicos con gran eficacia. A su vez, la integración de la farmacogenómica en la práctica clínica cardiovascular tiene el potencial de hacer contribuciones significativas a la medicina y mejorar los resultados clínicos para reducir los efectos secundarios en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: the discovery of the human genome set the tone for the development of pharmacogenomics, which has given promising results that invite the prescription of individualized medicine with the aim of optimizing the response to treatment and reducing the adverse effects that could occur, with For these purposes, it is essential to carry out this study. **Objective:** To describe the impact of pharmacogenomics on individual response to cardiovascular medications. **Methods:** 52 articles were identified, of which 20 were included. They came from academic search engines such as PubMed, MedLine, Ovid, ResearchGate and Google Scholar. **Development:** Pharmacogenetic studies are based on the investigation of candidate genes selected for their biological importance, either in kinetics or for their relationship in pharmacological action; The ultimate goal is to identify individuals at risk of experiencing adverse effects or likely to be resistant to treatment. **Conclusions:** the success of modern medicine is partly the result of highly effective pharmacological treatments. In turn, the integration of pharmacogenomics into cardiovascular clinical practice has the potential to make significant contributions to medicine and improve clinical outcomes to reduce side effects in patients with cardiovascular diseases.



INTRODUCCIÓN

El descubrimiento del genoma humano marcó el ritmo para el desarrollo de la farmacogenómica, que ha arrojado resultados prometedores que permiten la prescripción personalizada de medicamentos para optimizar la respuesta al tratamiento y reducir posibles efectos secundarios. Por lo tanto, es importante comprender los avances en farmacogenómica para patologías clínicas comunes como enfermedades cardiovasculares, tromboembólicas, neuropsiquiátricas y gastrointestinales, por nombrar algunas ⁽¹⁾.

Friedrich Vogel fue el primero en usar el término farmacogenética en 1959, pero no fue hasta 1962 cuando la farmacogenética fue definida como el estudio de las variaciones genéticas que causan la variabilidad en la respuesta a los fármacos ⁽¹⁾.

La farmacogenómica es una herramienta importante para personalizar los tratamientos cardiovasculares y optimizar la eficacia y seguridad de los medicamentos en función de la genética de cada individuo. Esto puede ayudar a mejorar los resultados clínicos y reducir los efectos secundarios en pacientes con enfermedades cardiovasculares ⁽²⁾.

La caracterización genotípica, fenotípica, o ambas, de enzimas clave en el metabolismo de los fármacos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades será útil para la selección terapéutica y la mejora del resultado clínico en el paciente afectado ⁽²⁾.

Los efectos farmacológicos de los medicamentos más comúnmente prescritos son el resultado de una serie de procesos farmacocinéticos, que determinan la cantidad de fármaco alcanzado por la biofase, y de la farmacodinamia, relacionada con la eficacia de la interacción del fármaco con su receptor. La variabilidad en la expresión y función de las diversas enzimas implicadas en estos procesos constituye el núcleo de los estudios de farmacogenómica ⁽²⁾.

Está claro que este análisis no explica toda la variabilidad en la respuesta terapéutica, sino que se basa en diferencias determinadas por el sexo, la edad, la dieta, las comorbilidades, los factores ambientales y las interacciones farmacológicas. La farmacogenómica puede facilitar la identificación de biomarcadores útiles para seleccionar el fármaco apropiado, la dosis adecuada, el momento óptimo del tratamiento o la prevención de efectos secundarios ⁽³⁾.

Entre las posibles variantes genéticas se encuentran las deleciones, inserciones o multiplicaciones, que pueden involucrar porciones relativamente grandes del

ácido desoxirribonucleico (ADN) de la célula, aunque el objetivo más común de los ensayos farmacogenéticos son los polimorfismos de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphism o SNP, abreviatura en inglés) ⁽⁴⁾.

La secuenciación del genoma humano ha revelado que existen más de 10 millones de SNP, sitios específicos donde se produce un cambio en la secuencia de nucleótidos. Entre ellos, sólo una minoría parece tener alguna influencia sobre la cinética o dinámica de las drogas. Por tanto, las fases del estudio farmacogenómico pueden abarcar desde el aspecto puramente genético hasta la identificación de SNP con significado clínico o, en sentido contrario, el establecimiento de secuencias de nucleótidos específicas basadas en la identificación de individuos con comportamientos particulares relacionados con el metabolismo de los fármacos.

Los genes que codifican proteínas metabolizadoras, pueden tener diferentes variantes alélicas, algunas de las cuales tienen diferentes influencias en el nivel de expresión de sus productos ⁽⁵⁾.

Durante la última década, el conocimiento de la farmacogenómica relacionada con los fármacos cardiovasculares ha aumentado significativamente. Existen métodos avanzados como la guía de farmacogenómica para el tratamiento anticoagulante con dicumarínicos, mientras que otros intentan definir su lugar en la terapia, como la farmacogenómica del clopidogrel y las estatinas ⁽⁵⁾.

Se ha demostrado que la importancia relativa del análisis farmacogenético para explicar el estudio de la variabilidad en la respuesta a los fármacos cardiovasculares es insuficiente para justificar su incorporación a la práctica habitual. Por lo anterior expuesto, se pretende como objetivo de la investigación, describir el impacto de la farmacogenómica en la respuesta individual de los medicamentos cardiovasculares.

MÉTODOS

Se realizó un artículo de revisión mediante el uso de las palabras claves: Cardiología; Enfermedades cardiovasculares; Farmacogenética; Fármacos cardiovasculares; Genoma humano. Se identificaron 52 artículos provenientes de buscadores académicos médicos como PubMed, MedLine, Ovid, ResearchGate y Google Scholar, de los cuales se incluyeron 20. Como criterios de inclusión de la revisión se seleccionaron los artículos publicados en el período del 2018-2024, con disponibilidad de texto completo y la búsqueda se limitó a idioma inglés y español. Se excluyeron aquellas que no



se centraron en el tema a tratar en el objetivo.

DESARROLLO

La mayoría de los avances farmacogenómicos en terapia cardiovascular se encuentran actualmente en la fase de validación y demostración de posible utilidad clínica. Las dificultades comunes en la investigación genómica en diferentes áreas terapéuticas incluyen problemas con el diseño original del estudio, con el riesgo de que el tamaño de la muestra sea insuficiente, con la falta de limitaciones en la reproducibilidad y con la heterogeneidad fenotípica subyacente en la población. Los principales avances en este camino provendrán del uso de tecnologías de secuenciación de próxima generación que se centren en tiempos de respuesta más rápidos, definiciones fenotípicas más claras y colaboración multicéntrica^(6,7).

Sin embargo, es importante recordar que para la mayoría de los fármacos, las diferencias individuales no son importantes para predecir la respuesta, y esto es lógico desde una perspectiva evolutiva. Al igual que con los anticoagulantes dicumarínicos, el análisis de la variación genética en combinación con aspectos clínicos individuales (ejemplo: peso corporal, superficie corporal, edad, comorbilidades) mejora la precisión de las estimaciones⁽⁸⁾.

El éxito de la medicina moderna es en parte el resultado de tratamientos farmacológicos con gran efectividad. Un hecho bien conocido es que cada persona responde de manera diferente a la terapia con medicamentos y ningún medicamento es 100 % efectivo para todos los pacientes. Por lo tanto, la gama de respuestas al tratamiento farmacológico varía, ya que algunas personas pueden lograr el efecto deseado, mientras que otras carecen de resultados terapéuticos y experimentan efectos secundarios⁽⁹⁾.

La existencia de heterogeneidad interindividual en la respuesta a los fármacos afecta tanto a la eficacia como a la toxicidad, y puede estar mediada por cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos. Estos mecanismos de variación están determinados por la interacción de la genética y el medio ambiente. El aporte de cada factor varía según el fármaco⁽¹⁰⁾.

Los estudios de farmacogenética se basan en la investigación de genes candidatos seleccionados por su importancia biológica, ya sea en la cinética o por su relación en la acción farmacológica; el objetivo final es identificar individuos con riesgo de experimentar efectos adversos o con probabilidad de ser resistentes al tratamiento⁽¹¹⁾.

La warfarina y el acenocumarol son los anticoagulantes orales derivados cumarínicos más prescritos en todo el mundo, y están indicados en pacientes con tromboembolismo venoso, fibrilación auricular y válvulas cardíacas mecánicas. Aunque el mecanismo de acción de estos fármacos es similar, hay algunas diferencias importantes en su farmacocinética, por ejemplo, la warfarina presenta menor actividad que la acenocumarol y mayores RAM⁽¹²⁾.

La variación genética en la eficacia hipolipemiente de las estatinas ha sido ampliamente investigada y más de 40 genes candidatos han sido descritos.

Como resultado de estos estudios se ha logrado identificar como factor farmacogenómico relevante al gen SLCO1B1 (solute carrier organic anion transporter family member 1B1), particularmente las variantes genéticas rs4363657 y rs4149056 (521T C, V174A; SLCO1B1*5), en relación principalmente a la toxicidad muscular inducida por estatina^(12,13).

Los estudios realizados han informado que existe una fuerte asociación entre la variante y la presencia de miopatía grave. La asociación entre la variante genética y reacciones adversas a estatinas se ha demostrado particularmente con simvastatina^(13,14).

El clopidogrel es una tienopiridina que se usa comúnmente para tratar el síndrome coronario agudo (SCA). Es el fármaco de elección para la prevención de la trombosis después de una intervención coronaria percutánea (ICP) con implantación de stent coronario⁽¹⁴⁾. El clopidogrel es un profármaco que requiere la presencia de glicoproteína P codificada por los genes de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) o miembro 1 de la subfamilia B del casete de unión a ATP (ABCB1) para su absorción. Una vez que la molécula se absorbe, se convierte en el metabolito activo en dos pasos. En el primer caso, el 2-oxoclopidogrel es producido por las enzimas CYP 2C19, 2B6 y 1A2, mientras que la producción de tioles activos depende de la actividad de CYP 2C19, 3A4/5, 2B6 y 2C9.17. Finalmente, este compuesto inhibe el receptor de adenosina difosfato (ADP) P2Y12 expresado por las plaquetas. Por lo general, esto promueve la desgranulación de las plaquetas y la expresión de los receptores GP IIb/IIIa en su superficie. Sólo el 15% del profármaco se convierte en el metabolito activo y el resto se hidroliza mediante esterasas^(14,15).

Las respuestas al clopidogrel varían ampliamente de persona a persona, y entre el 4 % y el 30 % presentan falta de respuesta 24 horas después de la administración del fármaco, depende de cómo se evalúe la eficacia



farmacológica ⁽¹⁵⁾.

Ante la magnitud de tal variabilidad, varios estudios ^(16,17) han señalado grupos de pacientes que presentan una agregación plaquetaria diferente a la de otros sujetos con los mismos síntomas clínicos cuando toman dosis normales de clopidogrel. Por otro lado, otros autores han sugerido que lo anterior conlleva a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares ^(13,14,18).

A consideración de los autores, es necesario señalar que esta variabilidad no solo depende de determinantes genéticos, sino también de factores como la edad, el tabaquismo, el índice de masa corporal, comorbilidades como la diabetes mellitus, ciertas dislipidemias y la presencia de interacciones medicamentosas.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de la ECA) son el grupo farmacológico de primera línea en el tratamiento actual de la hipertensión arterial. Sin embargo, el polimorfismo de inserción-delección (rs4646994) se asocia significativamente con las concentraciones plasmáticas de ECA, aunque la utilidad de esta determinación no ha sido confirmada en ensayos clínicos ⁽¹⁵⁾.

Además, la mutación M235T en el gen AGT que codifica el angiotensinógeno, se asocia con el riesgo de accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y su relevancia deberá ser confirmada en estudios posteriores. Una combinación de 3 polimorfismos (2 en el gen del receptor tipo i de angiotensina ii y uno en el gen BK1 del receptor tipo i de bradicinina) permitió predecir adecuadamente la respuesta y el riesgo de toxicidad en el uso de perindopril ⁽¹⁶⁾.

Para el caso de los betabloqueantes, el polimorfismo Ser49Gly del receptor β -1 se asoció con incremento del proceso del receptor y permitió identificar a pacientes con miocardiopatía dilatada con mayor riesgo de mortalidad a 5 años de tratamiento con bajas dosis. El polimorfismo Arg389Gly del mismo receptor presente en homocigosis se asoció significativamente con una mejoría de la fracción de eyección, una reducción del riesgo de hospitalización y de mortalidad, en pacientes tratados con betabloqueantes ⁽¹⁷⁾.

El efecto de la presencia de este polimorfismo en la reducción de la presión arterial es controvertido. Los polimorfismos y mutaciones genéticas que están fuertemente asociados con los efectos de los fármacos antihipertensivos aún no están claros. La mayoría de los resultados de los estudios farmacogenómicos o farmacogenéticos no están validados o no pueden

reproducirse en otros estudios ⁽¹⁸⁾.

A pesar de un número creciente de estudios que demuestran un vínculo entre las respuestas farmacológicas y los genes del metabolismo de los fármacos (farmacogenómica), la mayor parte de este tipo de investigación cardiovascular aún está en sus inicios y los investigadores han luchado por identificar y verificar las relaciones ⁽¹⁹⁾. Esto puede deberse principalmente a la población de pacientes y su fenotipo, o a la dificultad de garantizar un tamaño de muestra adecuado.

El establecimiento de un consorcio de investigación superará estas limitaciones y avanzará hacia la estandarización de la investigación; también una mejor utilización de los fondos pertinentes, la realización de estudios a gran escala y evaluaciones relacionadas con la farmacogenómica en diferentes grupos étnicos. La realización de metanálisis valida las asociaciones encontradas, establece estándares mínimos de evidencia para las asociaciones genéticas y propone guías de consenso clínico ⁽²⁰⁾.

Es necesario continuar con la investigación y el desarrollo de ensayos clínicos, que evalúen el impacto de la farmacogenómica en la respuesta individual a los medicamentos cardiovasculares para mejorar la atención médica personalizada.

CONCLUSIONES

La integración de la farmacogenómica en la práctica clínica cardiovascular, tiene el potencial de hacer contribuciones significativas a la medicina y mejorar los resultados clínicos para reducir los efectos secundarios en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

CADB M: conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, validación, redacción del borrador original, revisión, edición.

YER: conceptualización, investigación, metodología, validación, redacción del borrador original, revisión, edición.

SRLA: conceptualización, investigación, metodología, validación, redacción del borrador original, revisión, edición.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez Duque R, Miguel Soca PE. Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 18 Sep 2024];19(6):[aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v19n6/1729-519X-rhcm-19-06-e3128.pdf>
2. Gómez Baraza MC, Pibernat Mir L, Silva Castro MM. Efectividad y seguridad de los tratamientos para el riesgo cardiovascular según la perspectiva de los pacientes. Estudio cualitativo. Rev. OFIL:ILAPHAR [Internet]. 2023 [citado 18 Sep 2024];33(3):264-9. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ofil/v33n3/1699-714X-ofil-33-03-264.pdf>
3. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. Pharmacogenomics. Lancet [Internet]. 2019 [citado 18 Sep 2024];394(10197):521-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707519/pdf/nihms-1537442.pdf>
4. Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. Genes (Basel) [Internet]. 2020 [citado 18 Sep 2024];11(6):679. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348959/pdf/genes-11-00679.pdf>
5. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. Nat Rev Genet [Internet]. 2023 [citado 18 Sep 2024];24(6):350-62. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41576-022-00572-8>
6. Rahma AT, Elbarazi I, Ali BR, Patrinos GP, Ahmed LA, Elsheit M, et al. Development of the pharmacogenomics and genomics literacy framework for pharmacists. Hum Genomics [Internet]. 2021 [citado 18 Sep 2024];15(1):62-71. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8520199/pdf/40246_2021_Article_361.pdf
7. Bienfait K, Chhibber A, Marshall JC, Armstrong M, Cox C, Shaw PM, et al. Current challenges and opportunities for pharmacogenomics: perspective of the Industry Pharmacogenomics Working Group (I-PWG). Hum Genet [Internet]. 2022 [citado 18 Sep 2024];141(6):1165-73. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9177658/pdf/439_2021_Article_2282.pdf
8. Cheng ST, Hu JL, Ren JH, Yu HB, Zhong S, Wai-Wong VK, et al. Dicoumarol, an NQO1 inhibitor, blocks cccDNA transcription by promoting degradation of HBx. J Hepatol [Internet]. 2021 [citado 18 Sep 2024];74(3):522-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827820336618?via%3Dihub>
9. Ge W, Zhang X, Wang Q, Mao J, Jia P, Cai J. Dicoumarol attenuates NLRP3 inflammasome activation to inhibit inflammation and fibrosis in knee osteoarthritis. Mol Med Rep [Internet]. 2024 [citado 18 Sep 2024];29(6):100-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11040416/pdf/mmr-29-06-13224.pdf>
10. Chong S, Wenwen Z, Xumei W, Yinxiang S, Xiuping C. A pharmacological review of dicoumarol: An old natural anticoagulant agent. Pharmacol Res [Internet]. 2020 [citado 18 Sep 2024];160(10):105-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820315012?via%3Dihub>
11. Karol SE, Yang JJ. Pharmacogenomics and ALL treatment: How to optimize therapy. Semin Hematol [Internet]. 2020 [citado 18 Sep 2024];57(3):130-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7708673/pdf/nihms-1640972.pdf>
12. Kasperkiewicz K, Ponczek MB, Owczarek JK, Guga PI, Budzisz EU. Antagonists of Vitamin K-Popular Coumarin Drugs and New Synthetic and Natural Coumarin Derivatives. Molecules [Internet]. 2020 [citado 18 Sep 2024];25(6):1465-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146486/pdf/molecules-25-01465.pdf>
13. Giakoumettis D, Vrachatis DA, Panagopoulos D, Loukina A, Tsitsinakis G, Apostolopoulou K, et al. Antithrombotics in intracerebral hemorrhage in the era of novel agents and antidotes: A review. J Popul Ther Clin Pharmacol [Internet]. 2020 [citado 18 Sep 2024];27(2):1-18. Disponible en: <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/660/628>
14. Naveen Pereira L, Charanjit Rihal S, DerekF So Y, Yves Rosenberg Y, Ryan Lennon J, Verghese Mathew V,

- et al. Clopidogrel Pharmacogenetics. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2019 [citado 18 Sep 2024];12(4):[aprox. 21 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6581205/pdf/nihms-1523950.pdf>
15. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther* [Internet]. 2020 [citado 18 may 2024];2020(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140149/pdf/CDTP2020-8703627.pdf>
16. Lo ST, Walker AL, Georges CJ, HI RL, Stern JA. Dual therapy with clopidogrel and rivaroxaban in cats with thromboembolic disease. *J Feline Med Surg* [Internet]. 2022 [citado 18 Sep 2024];24(4):277-83. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8830184/pdf/10.1177_1098612X211013736.pdf
17. Vargas Vargas RA, Varela Millán JM, Fajardo Bonilla E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* [Internet]. 2022 [citado 18 Sep 2024];69(1):52-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8882059/pdf/main.pdf>
18. Graus Nunes F, Souza Mello V. The renin-angiotensin system as a target to solve the riddle of endocrine pancreas homeostasis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019 [citado 18 Sep 2024];109(1):639-45. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333221832821X?via%3Dihub>
19. Nicholson WT, Formea CM, Matey ET, Wright JA, Giri J, Moyer AM. Considerations When Applying Pharmacogenomics to Your Practice. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2021 [citado 18 Sep 2024];96(1):218-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025619620302688?via%3Dihub>
20. Guo C, Xie X, Li J, Huang L, Chen S, Li X, et al. Pharmacogenomics guidelines: Current status and future development. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2019 [citado 18 Sep 2024];46(8):689-93. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1440-1681.13097>