



ARTÍCULO ESPECIAL

Actualización de farmacogenética en pediatría

Irene Taladriz-Sender, Sara Salvador-Martín, Paula Zapata-Cobo,
Luis Andrés López-Fernández, María Sanjurjo-Sáez y Xandra García-González*

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España

Recibido el 10 de octubre de 2024; aceptado el 11 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

Farmacogenética;
Farmacogenómica;
Medicina de
precisión;
Pediatría

Resumen La implementación de la farmacogenética en España ha sufrido un extraordinario impulso en el último año con la actualización de la cartera de servicios de genética del Sistema Nacional de Salud, la publicación de la base de datos nacional de biomarcadores farmacogenéticos en las fichas técnicas de los medicamentos y la generación y actualización de guías clínicas por parte de sociedades científicas y consorcios de expertos. Sin embargo, el alcance de esta implementación está bastante limitada en la población pediátrica debido a que la mayoría de los estudios que se hacen no incluyen a niños, lo que a su vez hace que, en muchas ocasiones, las guías no especifiquen qué hacer en esta población. En este artículo se revisan las pruebas incluidas en la cartera común de servicios de genética, los fármacos con recomendación farmacogenética en ficha técnica y las principales guías mundiales y nacionales de recomendaciones farmacogenéticas, y se extrae y analiza la información existente para la población pediátrica. Se presentan en mayor detalle aquellos pares fármaco/gen con un mayor uso en pediatría, como inhibidores de la bomba de protones y *CYP2C19*, abacavir, alopurinol, carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína con los genes *HLA-A* y *HLA-B*, voriconazol y *CYP2C19*, tacrolimus y *CYP3A5*, aminoglucósidos y *MT-RNR1*, tiopurinas y *TMPT/NUDT15*, y atomoxetina y *CYP2D6*. A pesar de las limitaciones, el uso de la farmacogenética en pediatría puede y debe implementarse en aquellos casos en que las agencias reguladoras y/o las sociedades científicas así lo recomiendan.

© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xandra.garcia@salud.madrid.org (X. García-González).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2025.503936>

1695-4033/© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Pharmacogenetics;
Pharmacogenomics;
Precision medicine;
Pediatrics

Update on pharmacogenetics in pediatrics

Abstract The implementation of pharmacogenetics in Spain has experienced a significant boost in the last year, driven by the update of the genetic services portfolio of the National Health System, the national summary of product characteristics biomarker database and the development and update of clinical guidelines by scientific societies and expert groups. However, the scope of this implementation is quite limited in the pediatric population because most studies do not include children, which in turn means that, in many cases, guidelines do not specify what to do in this population. This article reviews the tests included in the common portfolio of genetic services, drugs with pharmacogenetic recommendations in technical data sheets, and the main global and national pharmacogenetic guidelines, extracting and analyzing the existing information for the pediatric population. Drug-gene pairs with greater use in pediatrics are presented in more detail, such as proton pump inhibitors and *CYP2C19*, abacavir, allopurinol, carbamazepine, oxcarbazepine, and phenytoin with *HLA-A* and *HLA-B* genes, voriconazole and *CYP2C19*, tacrolimus and *CYP3A5*, aminoglycosides and *MT-RNR1*, thiopurines and *TMPT/NUDT15*, or atomoxetine and *CYP2D6*. Despite current limitations, the use of pharmacogenetics in pediatrics can and should be implemented in those cases where regulatory agencies and/or scientific societies recommend it.

© 2025 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La farmacogenética estudia cómo la variabilidad genética impacta en la respuesta a los fármacos tanto en eficacia como en toxicidad inducida por el fármaco. En los últimos años la farmacogenética ha avanzado enormemente gracias al desarrollado de ensayos clínicos y estudios observacionales. Sin embargo, la información específica para población pediátrica es muy limitada. Si hablamos específicamente de farmacogenética, una búsqueda en PubMed con las palabras ((*pharmacogenetics*) OR (*pharmacogenomics*)) AND ((*children*) OR (*pediatrics*) OR (*pediatry*)) arroja un total de 4.732 entradas a 19 de julio de 2024. Por el contrario, una búsqueda con ((*pharmacogenetics*) OR (*pharmacogenomics*)) NOT ((*children*) OR (*pediatrics*) OR (*pediatry*)) tiene 34.180 entradas. Esto refleja lo infrarrepresentada que está la población infantil en los ensayos de farmacogenética y, por tanto, la limitada información de la cual disponemos para aplicar la farmacogenética en pediatría.

En España, 2 hitos recientes están promoviendo un rápido avance en la disponibilidad e implementación de las pruebas farmacogenéticas en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Por un lado, la aprobación el 23 de junio de 2023 en el Consejo Interterritorial del SNS de la actualización del catálogo de pruebas genéticas de cartera común, ratificado por la Orden SND/606/2024 de 13 de junio de 2024, donde se incluyen 672 pares de enfermedad/gen o regiones a estudiar a los que tiene derecho cualquier paciente dentro del SNS, 33 de ellos en el ámbito de la farmacogenómica. Por otro lado, la publicación el 29 de julio de 2024 de la base de datos de biomarcadores farmacogenómicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), con la finalidad de facilitar la consulta de la información contenida en fichas técnicas para promover la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica¹.

Es importante resaltar que ninguna de estas iniciativas distingue entre pacientes adultos y pediátricos, por lo que todos aquellos fármacos e indicaciones incluidos que afectan a la población pediátrica son susceptibles de aplicación a esta población. Sin embargo, existen algunas limitaciones importantes para ello. Como ya se ha comentado, la baja disponibilidad de estudios específicos que demuestren su utilidad clínica en niños es una de las principales. El impacto de la maduración de las enzimas metabolizadoras y transportadores de fármacos en la respuesta a fármacos es otro de ellos². Por ejemplo: los citocromos *CYP2D6* y *CYP2C19*, involucrados en el metabolismo de un gran número de fármacos, tienen un proceso madurativo largo que comienza en la edad fetal³. Al nacimiento, su actividad enzimática no es equiparable a la del adulto, por lo que las repercusiones clínicas de las variantes genéticas en los genes *CYP2C19* y *CYP2D6* son desconocidas en los primeros meses de edad.

El objetivo de este artículo es ayudar a la implementación de la farmacogenética en pediatría y contribuir a la actualización de los profesionales sanitarios del ámbito pediátrico sobre la información farmacogenética relevante disponible para fármacos de uso en esta población. Para ello, se ha realizado una revisión exhaustiva del catálogo de pruebas farmacogenómicas del Ministerio de Sanidad y la base de datos de la AEMPS, destacando aquellas indicaciones y usos frecuentes en la población pediátrica. Asimismo, se han revisado y resumido las recomendaciones clínicas farmacogenéticas para población pediátrica de las principales guías farmacogenéticas disponibles, tales como el *Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium* (CPIC), el *Dutch Pharmacogenetics Working Group* y la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica, resaltando aquellas recomendaciones de ajuste de mayor utilidad con base en la evidencia disponible y la frecuencia de uso de los fármacos en esta población.

Conocer estas asociaciones y aplicarlas adecuadamente en la indicación/contraindicación o dosificación de los fármacos es fundamental para mejorar la seguridad y efectividad de los tratamientos en población pediátrica. Se espera que la información resulte de utilidad para facilitar la implementación de la farmacogenética en pediatría.

Farmacogenética en el SNS español: cartera común de servicios de genética y fármacos con recomendación farmacogenética en ficha técnica

La base de datos de biomarcadores farmacogenéticos de la AEMPS recoge 78 asociaciones fármaco-biomarcador para 68 principios activos que implican a 18 genes diferentes. Según refiere la página de la AEMPS, la información contenida en esta base de datos se basa en las asociaciones farmacogenómicas con nivel de evidencia 1 A recogidas en pharngkb.org en junio de 2024 y en aquellas asociaciones que no contienen información en ficha técnica pero sí forman parte del catálogo de la cartera común de servicios de pruebas genéticas y genómicas del Ministerio de Sanidad. La [tabla 1](#) resume los 19 fármacos o familias de fármacos y los 12 genes para los que el catálogo del área de farmacogenómica contempla la realización de la prueba en determinadas indicaciones.

Para esta revisión hemos resumido la información contenida en la base de datos de la AEMPS, así como las indicaciones autorizadas en pediatría y algunos usos *off-label* frecuentes para los principios activos incluidos (información recogida de las fichas técnicas de los fármacos⁴ y con ayuda de la base de datos Pediamécum⁵ ([tabla 2](#)). De este análisis podemos destacar que de las 78 asociaciones fármaco-biomarcador con recomendaciones, casi el 80% (62) corresponden a biomarcadores incluidos en cartera común, y un 13% (10) más han sido propuestos para su inclusión. Por otro lado, si nos centramos en los 68 principios activos de esta base de datos, el 65% (44) tienen alguna indicación en pediatría y la gran mayoría son utilizados *off-label* en esta población.

En esta tabla se recoge si el fármaco está indicado en pediatría, además de si se tienen que hacer ajustes de dosis o simplemente recomendación de precaución de uso en función del resultado del biomarcador.

De los 19 fármacos específicamente incluidos en el catálogo común, 13 (68%) tienen indicaciones autorizadas en pediatría: los antiinfecciosos abacavir, atazanavir y voriconazol, los anticonvulsivantes carbamazepina, fenitoína y oxcarbazepina, las tiopurinas (azatioprina y mercaptopurina), omeprazol, ivacaftor, alopurinol, pimozida y rasburicasa. En el caso de abacavir, atazanavir combinado con voriconazol y ritonavir, ivacaftor y rasburicasa, la determinación se considera obligatoria, ya que condiciona la indicación del fármaco (ivacaftor) o una contraindicación clara de uso del mismo (resto). Sin embargo, en cuanto al resto de los fármacos incluidos en el catálogo común y la mayoría de los fármacos de la base de datos de la AEMPS, la ficha técnica no especifica si la determinación debe realizarse, ni incluye recomendaciones específicas para el ajuste de dosis. Es por ello que las principales sociedades científicas y grupos de trabajo de expertos en farmacogenética elaboran guías y recomendaciones de consenso con base

en la evidencia disponible en cada momento. Estas guías son fundamentales para facilitar la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica.

Información pediátrica en guías farmacogenéticas

El CPIC es la organización farmacogenética que actualmente dispone de un mayor número de guías para el ajuste de tratamientos. En su procedimiento estandarizado de trabajo para la elaboración de las guías se especifica que cada recomendación debe incluir una valoración de su utilidad en pacientes pediátricos⁶. En el momento de la elaboración de este artículo, el CPIC ha publicado un total de 27 guías, de las cuales 24 incluyen al menos un apartado con recomendaciones adaptadas a la población pediátrica ([tabla 3](#)). En concreto, existen 4 fármacos con recomendaciones específicas de ajuste en niños: atomoxetina, efavirenz, voriconazol y warfarina. En el resto de las guías CPIC, las recomendaciones con base en genotipo y fenotipo se extrapolan de la población adulta con ciertas limitaciones por evidencia escasa o por inmadurez enzimática propia de niños de edad temprana².

Las guías y documentos de consenso publicados por otros grupos y organizaciones como el *Dutch Pharmacogenetics Working Group* y la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica no incluyen sistemáticamente la valoración de la población pediátrica. Actualmente sólo incorporan información específica para el ajuste de atomoxetina, por el uso específico de este fármaco en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad^{7,8}.

Recomendaciones para fármacos empleados habitualmente en pediatría

A continuación, se describen más detalladamente los pares fármaco-gen que disponen de guía CPIC considerados más relevantes en pediatría con base en la evidencia disponible y el uso frecuente del fármaco en esta población, tras consulta con un grupo de expertos que incluyó pediatras y farmacéuticos hospitalarios del área de pediatría.

Inhibidores de la bomba de protones-gen CYP2C19

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son frecuentemente utilizados en la población pediátrica en enfermedades tales como la esofagitis por reflujo, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la úlcera duodenal por *Helicobacter pylori*. Además, su uso está cada vez más extendido en esta población para otras indicaciones no autorizadas en ficha técnica⁹. La mayoría de los IBP se metabolizan principalmente por el CYP2C19⁴. La actividad del CYP2C19 es muy baja durante los primeros meses de vida, por lo que el aclaramiento de los IBP en neonatos prematuros y lactantes a término menores de 2-3 meses está disminuido con respecto a la población adulta¹⁰. En niños mayores de un año, cada vez hay más evidencia de que determinadas variantes genéticas en CYP2C19 tienen repercusión en la farmacocinética y respuesta de los IBP^{11,12}, al igual

Tabla 1 Resumen de las pruebas farmacogenómicas incluidas en la cartera de genética del SNS

Fármaco	Gen	Indicación
Abacavir	<i>HLA-B*57:01</i>	Candidatos a tratamiento con abacavir (obligatorio según ficha técnica)
Voriconazol	<i>CYP2C19</i>	Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas de alto riesgo. Limitado a sospecha de falta de respuesta al tratamiento y/o sospecha de reacción adversa al fármaco
Atazanavir	<i>CYP2C19, UGT1A1</i>	Candidatos a tratamiento con atazanavir en concomitancia con voriconazol y ritonavir (obligatorio según ficha técnica)
Fluoropirimidinas	<i>DPYD</i>	Candidatos a tratamientos con fluoropirimidinas (obligatorio según ficha técnica)
Irinotecan	<i>UGT1A1</i>	Candidatos a tratamiento con irinotecan
Tiopurinas	<i>TMPT, NUDT15</i>	Candidatos a tratamientos con tiopurinas
Carbamazepina	<i>HLA-A*31:01, HLA-B*15:02</i>	Candidatos a tratamiento con carbamazepina y riesgo de reacción adversa grave: 1) poblaciones asiáticas; 2) antecedentes personales o familiares de toxicidad cutánea a otros fármacos; 3) reacción grave cutánea previa con carbamazepina
Fenitoína	<i>HLA-B*15:02</i>	Candidatos a tratamiento con carbamazepina y riesgo de reacción adversa grave: 1) poblaciones asiáticas; 2) antecedentes personales o familiares de toxicidad cutánea a otros fármacos; 3) reacción grave cutánea previa con fenitoína
Oxcarbazepina	<i>HLA-B*15:02</i>	Candidatos a tratamiento con carbamazepina y riesgo de reacción adversa grave: 1) poblaciones asiáticas; 2) antecedentes personales o familiares de toxicidad cutánea a otros fármacos; 3) reacción grave cutánea previa con oxcarbazepina
Siponimod	<i>CYP2C9</i>	Candidatos a tratamiento con siponimod (obligatorio según ficha técnica)
Clopidogrel	<i>CYP2C19</i>	Limitado a sospecha de falta de respuesta al tratamiento y/o sospecha de reacción adversa grave
Estatinas	<i>SLCO1B1</i>	Presencia de efectos adversos graves (rabdomiólisis) a simvastatina
Ivacaftor	<i>CTFR</i>	Candidatos a tratamiento con ivacaftor (obligatorio según ficha técnica)
Alopurinol	<i>HLA-B*58:01</i>	Candidatos a tratamiento con alopurinol y con riesgo de reacción adversa grave, especialmente en población asiática y africana
Inhibidores de la bomba de protones	<i>CYP2C19</i>	En el contexto del tratamiento del <i>Helicobacter pylori</i> , limitado a casos de fallo de segunda y siguientes líneas de tratamiento a omeprazol
Eliglustat	<i>CYP2D6</i>	Candidatos a tratamiento con eliglustat (obligatorio según ficha técnica)
Pimozida	<i>CYP2D6</i>	Candidatos a tratamiento con pimozida
Tetrabenazina	<i>CYP2D6</i>	Candidatos a tratamiento con tetrabenazina
Rasburicasa	<i>G6PD</i>	Candidatos a tratamiento con rasburicasa y alto riesgo de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (obligatoria según ficha técnica)

Fuente: Catálogo común de pruebas genéticas y genómicas del SNS (<https://cgen.sanidad.gob.es/>).

que ocurre en la población adulta. Los fenotipos metabolizadores ultrarrápidos (MU) y rápidos (MR) de *CYP2C19* se asocian a concentraciones plasmáticas menores y una peor respuesta al tratamiento comparados con los metabolizadores normales (MN). Por otro lado, los metabolizadores lentos (ML) muestran concentraciones plasmáticas mayores comparados con los MN, y mayor riesgo de reacciones adversas asociadas. Con base en el perfil farmacogenético, se recomienda optimizar el tratamiento en pacientes mayores de un año, aumentando la dosis en MU y MR en el tratamiento de la úlcera, y valorar una disminución en tratamientos prolongados para ML a partir de los 2-3 meses de edad¹³ (tabla 3).

Abacavir, alopurinol, carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína-genes *HLA-A* y *HLA-B*

HLA-A y *HLA-B* son genes que forman parte del sistema de antígeno leucocitario humano (HLA) del sistema inmune y son muy polimórficos debido a la necesidad de presentar una amplia variedad de péptidos para el reconocimiento inmunitario¹⁴. Ciertos alelos de estos genes se han

asociado a reacciones de hipersensibilidad mediadas por células T y reacciones adversas graves cutáneas, entre las que se incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, el síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y afectación sistémica y la pustulosis exantemática generalizada aguda tras la administración de determinados fármacos, especialmente en determinadas etnias^{15,16}. Entre ellos, el alelo *HLA-B*57:01* se asocia a reacciones de hipersensibilidad tras la administración del inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos abacavir, por lo que se recomienda realizar una prueba para su detección antes de iniciar el tratamiento en todos los pacientes y emplear fármacos alternativos en el caso de que esta resulte positiva.

Otros ejemplos de fenotipos HLA de riesgo incluyen *HLA-B*58:01* (relacionado con el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica por alopurinol en chinos Han, malayos, tailandeses, europeos y coreanos), *HLA-B*15:02* (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica por fenitoína en chinos Han y tailandeses) y *HLA-B*15:02* (carbamazepina y oxcarbazepina en chinos Han, tailandeses, coreanos y malayos). Además, la presencia del alelo *HLA-A*31:01* puede aumentar el riesgo de

Tabla 2 Fármacos con información farmacogenética en ficha técnica según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y su uso en pediatría

Fármaco	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado	Tipo	Recomendación en ficha técnica	Cartera común	Indicaciones autorizadas en pediatría	Otros usos off-label
Abacavir	<i>HLA-B</i>	HLA-B*57:01 alelo positivo	Seguridad	Contraindicación	Sí	VIH (> 3 meses)	Prematuros, recién nacidos y lactantes < 3 meses
Acenocoumarol	<i>VKORC1</i>	c.1639G >A	Seguridad/ efectividad	Ajuste de dosis	No	Tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas	
Alopurinol	<i>HLA-B</i>	HLA-B*58:01 alelo positivo	Seguridad	Contraindicación	Sí	Procesos neoplásicos (especialmente leucemia), alteraciones enzimáticas (por ejemplo, síndrome de Lesch-Nyhan)	Leishmaniosis, asfixia prenatal, hiperuricemia en enfermedad renal crónica
Amikacina	<i>MT-RNR1</i>	c.1555A >G	Seguridad	Considerar tratamiento alternativo	No	Infecciones graves producidas por microorganismos gramnegativos	Infección producida por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en pacientes con VIH, otras infecciones por micobacterias
Amitriptilina	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores lentos	Seguridad/ efectividad	Ajuste de dosis	Sí	Enuresis nocturna, dolor neuropático	Depresión, profilaxis de la migraña
	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores lentos	Seguridad/ efectividad	Ajuste de dosis	Sí		
Aripiprazol	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores lentos	Seguridad/ efectividad	Ajuste de dosis	Sí	Esquizofrenia (> 15 años por vía oral), episodios maníacos en el trastorno bipolar (> 13 años)	Irritabilidad en autismo, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, tics en síndrome de Tourette, irritabilidad en síndrome de Asperger
Atazanavir	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores intermedios o lentos en tratamiento concomitante con voriconazol y ritonavir	Seguridad/ efectividad	Precaución de uso	Sí	VIH (\geq 6 años)	
Atomoxetina	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores lentos	Seguridad/ efectividad	Ajuste de dosis	Propuesta	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (\geq 6 años)	Narcolepsia con cataplejía
Atorvastatina	<i>SLCO1B1</i>	c.521T >C	Seguridad	Precaución de uso	Sí	Hipercolesterolemia primaria (> 10 años)	Prevención de la enfermedad cardiovascular en niños con alto riesgo

Tabla 2 (continuación)

Fármaco	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado	Tipo	Recomendación en ficha técnica	Cartera común	Indicaciones autorizadas en pediatría	Otros usos off-label
Azatioprina	<i>TPMT</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Seguridad	Ajuste de dosis	Sí	Trasplante de órgano sólido, enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades inmunitarias (artritis reumatoide, lupus, dermatomiositis, etc.)	Miastenia gravis, poliarteritis nudosa, distrofia muscular de Duchenne, trombocitopenia autoinmune, dermatitis atópica o uveítis
	<i>NUDT15</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Seguridad	Ajuste de dosis	Sí		
Capecitabina	<i>DPYD</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Seguridad	Contraindicación/ajuste de dosis	No	No	
Carbamazepina	<i>HLA-A</i>	HLA-A*31:01 alelo positivo	Seguridad	Contraindicación	Sí	Epilepsia	Trastornos afectivos y de conducta
	<i>HLA-B</i>	HLA-B*15:02 alelo positivo	Seguridad	Contraindicación	Sí		
Celecoxib	<i>CYP2C9</i>	Metabolizadores lentos o <i>CYP2C9</i> *3 portadores	Seguridad	Precaución de uso/ajuste de dosis	Sí	No	Artritis idiopática juvenil (≥ 2 años)
Citalopram	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores lentos	Seguridad/ efectividad	Ajuste de dosis	Sí	No	
Clomipramina	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	Trastorno obsesivo-compulsivo, enuresis nocturna	
	<i>CYP2C19</i>	N/E	N/E	N/E	Sí		
Clopidogrel	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad	Precaución de uso	Sí	No	Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular. Prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos
Codeína	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores ultrarrápidos	Seguridad	Precaución de uso	Sí	Tos improductiva, dolor (> 12 años sin compromiso de la función respiratoria). Restricción de uso en población pediátrica (MUH [FV], 3/2015)	
Doxepina	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	No	
Efavirenz	<i>CYP2B6</i>	c.516G >T en homocigosis	Seguridad	Precaución de uso	No	VIH (> 3 meses y peso > 3 kg)	

Tabla 2 (continuación)

Fármaco	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado	Tipo	Recomendación en ficha técnica	Cartera común	Indicaciones autorizadas en pediatría	Otros usos off-label
Elexacaftor/ lumacaftor/ ivacaftor	<i>CFTR</i>	F508del (c.1521_1523delCTT), (c.350G >A), (c.532G >A), (c.1645A >C), (c.1646G >A), (c.1651G >A), (c.1652G >A), (c.3731G >A), (c.4046G >A), (c.3752G >A), (c.3763T >C)	Efectividad	Indicación	Propuesta	Tratamiento de la fibrosis quística (> 6 años) con al menos una mutación F508del en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (<i>CFTR</i>)	
Eliglustat	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores indeterminados o ultrarrápidos	Efectividad /seguridad	Contraindicación/ajuste de dosis		No	
Escitalopram	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad /seguridad	Ajuste de dosis	Sí	No	
Fenitoína	<i>CYP2C9</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	Estatus epiléptico, crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales. Tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía	Arritmias auriculares y ventriculares, especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica
	<i>HLA-B</i>	HLA-B*15:02 alelo positivo	Seguridad	Contraindicación	Sí	(> 12 años) Arritmias ventriculares con riesgo vital. Prevención de arritmias supraventriculares sintomáticas sin cardiopatía estructural. En pacientes con taquicardia supraventricular sin cardiopatía de base	
Flecainida	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	No	
Fluorouracilo	<i>DPYD</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Seguridad	Contraindicación/ajuste de dosis	Sí	No	
Fluvastatina	<i>CYP2C9</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (> 9 años)	
Fluvoxamina	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	Trastorno obsesivo-compulsivo (> 8 años)	
Gefitinib	<i>EGFR</i>	c.2573T >G	Efectividad	Indicación	No	No	

Tabla 2 (continuación)

Fármaco	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado	Tipo	Recomendación en ficha técnica	Cartera común	Indicaciones autorizadas en pediatría	Otros usos off-label
Haloperidol	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores lentos	Seguridad	Precaución de uso	Sí	Esquizofrenia (> 13 años). Agresividad (> 6 años) en autismo o trastornos generalizados del desarrollo. Síndrome de Tourette (> 10 años)	Trastornos del comportamiento asociados a hiperactividad y agresividad refractarios, náuseas y vómitos refractarios o en pacientes paliativos
Ibuprofeno	<i>CYP2C9</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	Fiebre, dolor e inflamación (> 6 años y peso > 20 kg), enfermedades inflamatorias y procesos reumáticos como artritis idiopática juvenil (> 6 meses), espondilitis anquilopoyética, artrosis, artritis. Niños \geq 12 años o con peso \geq 40 kg. IV: conducto arterioso persistente en prematuros < 34 semanas	Fibrosis quística del páncreas
Imipramina	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	Enuresis nocturna (> 5 años)	Depresión, hiperactividad asociada a tics, trastornos de conducta, dolor/tratamiento adyuvante en oncología
	<i>CYP2C19</i>	N/E	N/E	N/E	Sí		
Irinotecan	<i>UGT1A1</i>	Metabolizadores lentos	Seguridad	Ajuste de dosis	Sí	No	Tumores sólidos refractarios y tumores del sistema nervioso central, neuroblastoma en recaída o refractario junto con temozolomida
Ivacaftor	<i>CFTR</i>	F508del (c.1521_1523delCTT), (c.350G>A), (c.532G>A), (c.1645A>C), (c.1646G>A), (c.1651G>A), (c.1652G>A), (c.3731G>A), (c.4046G>A), (c.3752G>A), (c.3763T>C)	Efectividad	Indicación	Sí	Fibrosis quística y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen <i>CFTR</i> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R (> 6 meses)	

Tabla 2 (continuación)

Fármaco	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado	Tipo	Recomendación en ficha técnica	Cartera común	Indicaciones autorizadas en pediatría	Otros usos off-label
Ivacaftor/ lumacaftor	<i>CFTR</i>	F508del (c.1521_1523delCTT), (c.350G>A), (c.532G>A), (c.1645A>C), (c.1646G>A), (c.1651G>A), (c.1652G>A), (c.3731G>A), (c.4046G>A), (c.3752G>A), (c.3763T>C)	Efectividad	Indicación	Propuesta	Fibrosis quística homocigotos para la mutación F508del (> 6 años)	
Ivacaftor/ tezacaftor	<i>CFTR</i>	F508del (c.1521_1523delCTT), (c.350G>A), (c.532G>A), (c.1645A>C), (c.1646G>A), (c.1651G>A), (c.1652G>A), (c.3731G>A), (c.4046G>A), (c.3752G>A), (c.3763T>C)	Efectividad	Indicación	Propuesta	Fibrosis quística homocigotos para la mutación F508del o heterocigotos para la mutación F508del con una de las siguientes mutaciones residuales: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G→A, 3272-26A→G y 3849 + 10kbC→T (≥ 12 años)	
Lamotrigina	<i>HLA-B</i>	HLA-B*15:02 positivos	Seguridad	Contraindicación	Sí	Epilepsia crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas (≥ 13 años). Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut (> 2 años)	Trastorno bipolar
Lansoprazol	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad/ seguridad	Precaución de uso	Sí	No	Profilaxis y tratamiento de la esofagitis por reflujo. Tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica. Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> . Síndrome de Zollinger-Ellison

Tabla 2 (continuación)

Fármaco	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado	Tipo	Recomendación en ficha técnica	Cartera común	Indicaciones autorizadas en pediatría	Otros usos off-label
Lornoxicam	<i>CYP2C9</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	No	
Mavacamten	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores lentos, intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos	Efectividad /seguridad	Ajuste de dosis	Propuesta	No	
Meloxicam	<i>CYP2C9</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	Exacerbaciones de la osteoartritis, la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante (> 16 años)	Alivio de los signos y los síntomas de la artritis idiopática juvenil
Mercaptopurina	<i>NUDT15</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Seguridad	Ajuste de dosis	Sí	Leucemia linfoblástica aguda	Enfermedad de Crohn en adolescentes. Linfoma no Hodgkin
	<i>TPMT</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Seguridad	Ajuste de dosis	Sí		
Metoprolol	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	No	Hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, angina de pecho y taquiarritmias supraventriculares. Profilaxis de la migraña. Insuficiencia cardíaca congestiva. Miocardiopatía hipertrófica, control de la enfermedad aórtica en el síndrome de Marfan, síndrome de QT largo
Omeprazol	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	Esofagitis por reflujo y tratamiento sintomático del ardor y la regurgitación ácida (> 1 año) Tratamiento de la úlcera duodenal por <i>Helicobacter pylori</i> (> 4 años)	Esofagitis erosiva grave, úlceras gástricas, síndromes de hipersecreción gástrica, profilaxis de úlcera de estrés, vía IV
Ondansetrón	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (≥ 6 meses) Náuseas y vómitos postoperatorios (> 1 mes)	Síndrome de vómitos cíclicos, vómitos de repetición asociados a gastroenteritis aguda
Oxcarbazepina	<i>HLA-B</i>	HLA-B*15:02 alelo positivo	Seguridad	Contraindicación	Sí	Crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria (≥ 6 años)	

Tabla 2 (continuación)

Fármaco	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado	Tipo	Recomendación en ficha técnica	Cartera común	Indicaciones autorizadas en pediatría	Otros usos off-label
Pantoprazol	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	Enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (≥ 12 años)	Esofagitis erosiva y enfermedad por reflujo gastroesofágico (≥ 5 años)
Paroxetina	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	No	
Pimozida	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	Psicosis aguda y crónica y trastornos de ansiedad (experiencia muy limitada en > 3 años)	Síndrome de Tourette
Piroxicam	<i>CYP2C9</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	Alivio local tópico y sintomático de afecciones dolorosas o inflamatorias (> 12 años)	Dolor e inflamación en enfermedades inflamatorias y reumatológicas
Pitavastatina	<i>SLCO1B1</i>	N/E	N/E	N/E	Propuesta	Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (> 6 años)	
Propafenona	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	Taquicardia paroxística supraventricular (fibrilación auricular, flúter paroxístico, síndrome de Wolff-Parkinson-White), arritmias ventriculares	Vía IV
Quetiapina	<i>CYP3A4</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	No	
Rasburicasa	<i>G6PD</i>	Pacientes con deficiencia de G6PDH	Seguridad	Contraindicación	Sí	Hiperuricemia aguda en neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápidas al inicio de la quimioterapia	
Risperidona	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores lentos y ultrarrápidos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	Agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados (> 5 años)	Trastorno bipolar (> 10 años), esquizofrenia (> 13 años), síndrome de Tourette, trastornos de conducta en alteraciones del espectro autista (> 5 años)

Tabla 2 (continuación)

Fármaco	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado	Tipo	Recomendación en ficha técnica	Cartera común	Indicaciones autorizadas en pediatría	Otros usos off-label
Rosuvastatina	<i>SLCO1B1</i> <i>ABCG2</i>	c.521T >C c.421C >A	Seguridad Seguridad	Ajuste de dosis Ajuste de dosis	Propuesta	Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (> 6 años)	
Sertralina	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	Trastorno obsesivo-compulsivo (> 6 años)	
Simvastatina	<i>CYP2B6</i> <i>SLCO1B1</i>	N/E c.521T >C	N/E Seguridad	N/E Precaución de uso	Propuesta Sí	Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (varones adolescentes en estadio II de Tanner y mayores, y en adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia, de edades comprendidas entre 10 y 17 años)	
Siponimod	<i>CYP2C9</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Efectividad /seguridad	Ajuste de dosis	Sí	No	
Tamoxifeno	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	No	Ginecomastia puberal, idiopática e inducida por fármacos. Displasia fibrosa polioestótica (síndrome de McCune-Albright). Retinoblastoma
Tegafur	<i>DPYD</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Seguridad	Contraindicación/ajuste de dosis		No	
Tetrabenazina	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores lentos, intermedios o ultrarrápidos	Efectividad /seguridad	Ajuste de dosis	Sí	No	Trastornos del movimiento coreiformes, corea poshipóxica, hipercinesias postencefalitis, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Tourette, distonía generalizada, parálisis cerebral de tipo distónico

Tabla 2 (continuación)

Fármaco	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado	Tipo	Recomendación en ficha técnica	Cartera común	Indicaciones autorizadas en pediatría	Otros usos off-label
Tioguanina	<i>NUDT15</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Seguridad	Ajuste de dosis	Sí	Leucemia linfoblástica aguda. Leucemia mieloide aguda	Linfoma linfoblástico
	<i>TPMT</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Seguridad	Ajuste de dosis	Sí		
Tobramicina	<i>MT-RNR1</i>	c.1555A >G	Seguridad	Considerar tratamiento alternativo	No	Infecciones graves producidas por bacterias aeróbicas grampositivas susceptibles o por bacilos gramnegativos, incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , y enterobacterias	
Tramadol	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores lentos y ultrarrápidos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	Dolor (> 3 años)	
Venlafaxina	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	No	Depresión, ansiedad generalizada y fobia social, trastorno de pánico, cataplejía y otras manifestaciones anormales del sueño REM. Síndrome de déficit de atención e hiperactividad y trastornos del espectro autista
Voriconazol	<i>CYP2C19</i>	Metabolizadores intermedios o lentos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Sí	Tratamiento y profilaxis de infecciones fúngicas (≥ 2 años)	
Vortioxetina	<i>CYP2D6</i>	Metabolizadores lentos	Efectividad /seguridad	Precaución de uso	Propuesta	No	
Zuclopentixol	<i>CYP2D6</i>	N/E	N/E	N/E	Sí	No	

N/E: no existe; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3 Fármacos utilizados en población pediátrica con guía clínica en el *Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium*

Guía CPIC	Gen	Tipo	Recomendación para pediatría en guía	Recomendación específica pediatría	Explicación recomendación	Fecha primera publicación	Fecha última revisión
Abacavir ⁴³	<i>HLA-B</i>	Seguridad	No	No Extrapolación recomendación adultos	Fármaco contraindicado en portadores <i>HLA-B*57:01</i>	Abr-12	May-14
Antiinflamatorios no esteroideos ⁴⁴ (celecoxib, ibuprofeno, flurbiprofeno, lornoxicam y meloxicam)	<i>CYP2C9</i>	Seguridad	Sí (adolescentes)	No Extrapolación recomendación adultos. Madurez de actividad enzimática a partir de los 3 años	MI <i>CYP2C9</i> (actividad = 1): inicio tratamiento a dosis mínima eficaz ML <i>CYP2C9</i> : inicio tratamiento 25-50% de dosis mínima eficaz. Si precisa aumento de dosis, esperar a alcanzar estado estacionario <i>Meloxicam</i> : MI <i>CYP2C9</i> (actividad = 1): inicio tratamiento a 50% dosis mínima eficaz ML <i>CYP2C9</i> : valorar AINE alternativo no metabolizado vía <i>CYP2C9</i> o con menor semivida	Mar-20	Mar-20
Alopurinol ⁴⁵	<i>HLA-B</i>	Seguridad	No	No Extrapolación recomendación adultos	Fármaco contraindicado en portadores <i>HLA-B*58:01</i>	Feb-13	Jun-15
Aminoglucósidos ²⁸	<i>MT-RNR1</i>	Seguridad	Sí	No Recomendaciones independientes de la edad del paciente, aplican a pacientes adultos y pediátricos desde el nacimiento	Fármaco contraindicado en portadores de variantes de riesgo (m.1095T >C; m.1494C >T; m.1555A >G) en <i>MT-RNR1</i>	May-21	May-21
Anestésicos inhalados Succinilcolina ⁴⁶	<i>RYR1</i> <i>CACNA1S</i>	Seguridad	Sí	No	Fármacos contraindicados en pacientes portadores de variantes de riesgo en <i>RYR1</i> y <i>CACNA1S</i>	Sep-19	Dic-23

Tabla 3 (continuación)

Guía CPIC	Gen	Tipo	Recomendación para pediatría en guía	Recomendación específica pediatría	Explicación recomendación	Fecha primera publicación	Fecha última revisión
Antidepresivos ISRS ³⁸	<i>CYP2D6</i> <i>CYP2C19</i> <i>CYP2B6</i> <i>SLC6S4</i> <i>HTR2A</i>	Eficacia y seguridad	Sí (niños y adolescentes)	No Extrapolación recomendación adultos	<i>Citalopram</i> y <i>escitalopram</i> : MU y ML <i>CYP2C19</i> : valorar uso de otro ISRS no metabolizado vía <i>CYP2C19</i> MR: si no se alcanza efecto deseado con dosis estándar, valorar otro ISRS no metabolizado vía <i>CYP2C19</i> MI: inicio a dosis estándar con escalado de dosis más lento <i>Sertralina</i> : MI <i>CYP2C19</i> : escalada de dosis más lenta y valorar dosis de mantenimiento menor ML <i>CYP2C19</i> : dosis de inicio más baja de la dosis estándar, escalada de dosis más lenta y valorar reducción de dosis de mantenimiento un 50% o valorar tratamiento alternativo MI <i>CYP2B6</i> : escalada de dosis más lenta y valorar dosis de mantenimiento menor ML <i>CYP2B6</i> : dosis de inicio más baja de la dosis estándar, escalada de dosis más lenta y valorar reducción de dosis de mantenimiento en un 25% o valorar tratamiento alternativo	Abr-23	Abr-23
Antidepresivos tricíclicos ⁴¹	<i>CYP2D6</i> <i>CYP2C19</i>	Eficacia y seguridad	Sí (niños y adolescentes)	No Extrapolación recomendación adultos	MU, MR y ML <i>CYP2C19</i> : evitar uso, valorar fármaco alternativo no metabolizado vía <i>CYP2C19</i> MU y ML <i>CYP2D6</i> : evitar uso, valorar fármaco alternativo no metabolizado vía <i>CYP2D6</i> MI <i>CYP2D6</i> : reducción de dosis en un 25%	May-13	Oct-19
Atazanavir ⁴⁸	<i>UGT1A1</i>	Seguridad	Sí	No Extrapolación recomendación adultos	ML <i>UGT1A1</i> : valorar alternativa terapéutica dada la alta probabilidad de desarrollar ictericia	Sep-15	Nov-17

Tabla 3 (continuación)

Guía CPIC	Gen	Tipo	Recomendación para pediatría en guía	Recomendación específica pediatría	Explicación recomendación	Fecha primera publicación	Fecha última revisión
Atomoxetina ⁴⁹	CYP2D6	Eficacia y seguridad	Sí	Sí	MU y MN CYP2D6 (índice de actividad ≥ 1): se puede realizar escalada de dosis a partir de 3. ^{er} día de tratamiento ML CYP2D6: inicio a dosis estándar con escalado de dosis a los 14 días si es preciso	Feb-19	Oct-19
Betabloqueantes ⁴² (metoprolol)	CYP2D6 ADRB1 ADRB2 ADRA2C GRK4 GRK5	Seguridad	Sí	No Extrapolación recomendación adultos	ML CYP2D6: inicio a mínima dosis eficaz, escalada de dosis lenta. Si aparición de efectos adversos, valorar otro betabloqueante	Jul-24	Jul-24
Carbamazepina Oxcarbazepina ⁵⁰	HLA-A HLA-B	Seguridad	Sí	No Extrapolación recomendación adultos	Fármacos contraindicados en portadores HLA-B*15:02 y HLA-A*31:01	Sep-13	Dic-17
Clopidogrel ⁵¹	CYP2C19	Eficacia	Sí	No Extrapolación recomendación adultos	MI y ML CYP2C19: evitar el uso de clopidogrel, valorar tratamiento con fármaco antiagregante alternativo	Ago-11	Ene-22
Efavirenz ³⁶	CYP2B6	Seguridad	Sí	Sí	<i>Pacientes ≥ 3 meses y < 3 años.</i> ML CYP2B6: reducción de dosis según peso del paciente 5 a < 7 kg: 50 mg 7 a < 14 kg: 100 mg 14 a < 17 kg: 150 mg ≥ 17 kg: 150 mg <i>Pacientes > 3 años con peso < 40 kg: no existen recomendaciones de ajuste de dosis con base en la farmacogenética.</i> <i>Pacientes peso ≥ 40 kg:</i> MI CYP2B6: valorar dosis de inicio a 400 mg cada 24 h ML CYP2B6: valorar dosis de inicio a 400-200 mg cada 24 h	Abr-19	Abr-19

Tabla 3 (continuación)

Guía CPIC	Gen	Tipo	Recomendación para pediatría en guía	Recomendación específica pediatría	Explicación recomendación	Fecha primera publicación	Fecha última revisión
Estatinas ⁵²	<i>SLCO1B1</i> <i>ABCG2</i> <i>CYP2C9</i>	Seguridad	Sí	No Extrapolación recomendación adultos	Todas las estatinas Función <i>SLCO1B1</i> intermedia y lenta: para cada indicación y estatina hay una recomendación específica <i>Rosuvastatina</i> : Función <i>ABCG2</i> lenta: valorar no aumentar la dosis por encima de 20 mg o alternativas de tratamiento <i>Fluvastatina</i> : MI <i>CYP2C9</i> : valorar no aumentar la dosis por encima de 40 mg o alternativas de tratamiento ML <i>CYP2C9</i> : valorar no aumentar la dosis por encima de 20 mg o alternativas de tratamiento	Ene-22	Ene-22
Fenitoína ⁵³	<i>HLA-B</i> <i>CYP2C9</i>	Seguridad	Sí (recomendación con base en <i>CYP2C9</i> en niños > 2 años)	No Extrapolación recomendación adultos	Fármaco contraindicado en portadores <i>HLA-B*15:02</i> En pacientes no portadores <i>HLA-B*15:02</i> : MI <i>CYP2C9</i> (índice actividad = 1): valorar dosis de inicio reducida un 25% + monitorización farmacocinética ML <i>CYP2C9</i> (índice actividad = 0): valorar dosis de inicio reducida un 50% + monitorización farmacocinética	Nov-14	Ago-20
Fluoropirimidinas ⁵⁴	<i>DPYD</i>	Seguridad	Sí	No Extrapolación recomendación adultos	MI <i>DPYD</i> (índice actividad 1,5): valorar dosis de inicio reducida un 25% MI <i>DPYD</i> (índice actividad 1): valorar dosis de inicio reducida un 25% ML <i>DPYD</i> (índice actividad 0-0,5): evitar el uso de fluoropirimidinas	Dic-13	Oct-17
Inhibidores de la bomba de protones ¹³	<i>CYP2C19</i>	Eficacia y seguridad	Sí (> 1 año)	No Extrapolación recomendación adultos	MU <i>CYP2C19</i> : aumento de dosis del 100% (dividir dosis total diaria en varias tomas) MN y MR <i>CYP2C19</i> : tratamiento de esofagitis y úlcera duodenal por <i>Helicobacter pylori</i> valorar el aumento de dosis en un 50-100% MI y ML <i>CYP2C19</i> : tratamientos prolongados de más de 12 semanas se puede valorar la disminución de la dosis en un 50%	Ago-20	Ago-20

Tabla 3 (continuación)

Guía CPIC	Gen	Tipo	Recomendación para pediatría en guía	Recomendación específica pediatría	Explicación recomendación	Fecha primera publicación	Fecha última revisión
Ivacaftor ⁵⁵	<i>CFTR</i>	Eficacia	Sí (> 6 años)	No	Uso en pacientes portadores de variantes descritas G551D- <i>CFTR</i>	Mar-14	May-19
Ondansetrón Tropisetron ⁵⁶	<i>CYP2D6</i>	Eficacia	Sí (> 1 mes)	No Extrapolación recomendación adultos	ML <i>CYP2D6</i> : valorar fármaco antiemético alternativo no metabolizado principalmente vía <i>CYP2D6</i>	Dic-16	Oct-19
Opioides ⁵⁷ (codeína y tramadol)	<i>CYP2D6</i> <i>OPRM1</i> <i>COMT</i>	Eficacia y seguridad	Sí (> 12 años)	No Extrapolación recomendación de adultos	MU y ML <i>CYP2D6</i> : evitar el uso de codeína y tramadol	Feb-12	Dic-20
Peginterferón alfa ⁵⁸	<i>IFNL3</i>	Eficacia	No	No	Pacientes con genotipo CT o TT (variante rs12979860) respuesta no favorable a esquema ribavirina + PEG-IFN- α	Feb-14	Feb-14
Tacrolimus ²²	<i>CYP3A5</i>	Eficacia	Sí	No Extrapolación recomendación adultos	MN y MI <i>CYP3A5</i> : aumento dosis de inicio \times 1,5-2 + monitorización farmacocinética	Jul-15	Jul-15
Tamoxifeno ⁵⁹	<i>CYP2D6</i>	Eficacia	No	No Extrapolación recomendación adultos	MI y ML <i>CYP2D6</i> : valorar tratamiento alternativo, si no es posible, valorar aumento de dosis	Ene-18	Ene-18
Tiopurinas ³¹ (tioguanina, mercaptopurina, azatioprina)	<i>TPMT</i> <i>NUDT15</i>	Seguridad	Sí	No Extrapolación recomendación adultos	MI <i>TPMT</i> : dosis de inicio reducida 30-80% ML <i>TPMT</i> : dosis de inicio reducida drásticamente (dosificación según fármaco/indicación). Azatioprina: en enfermedades no oncohematológicas se recomienda valorar tratamiento alternativo a tiopurina MI <i>NUDT15</i> : dosis de inicio reducida 30-80% ML <i>NUDT15</i> : dosis de inicio reducida drásticamente (dosificación según fármaco/indicación). Azatioprina: en enfermedades no oncohematológicas se recomienda valorar tratamiento alternativo a tiopurina	Mar-11	Nov-18

Tabla 3 (continuación)

Guía CPIC	Gen	Tipo	Recomendación para pediatría en guía	Recomendación específica pediatría	Explicación recomendación	Fecha primera publicación	Fecha última revisión
Varios fármacos ⁶⁰	<i>G6PD</i>	Seguridad	Sí	No Extrapolación recomendación adultos	Déficit de G6PD: evitar fármacos contraindicados	Ago-14	Ago-22
Voriconazol ²¹	<i>CYP2C19</i>	Eficacia y seguridad	Sí	Sí	MU <i>CYP2C19</i> : valorar elección de tratamiento antifúngico alternativo MR, MN, MI <i>CYP2C19</i> : inicio dosis estándar y monitorización farmacocinética ML <i>CYP2C19</i> : valorar elección de tratamiento antifúngico alternativo, si no es posible valorar reducción de dosis inicial	Dic-16	Dic-16
Warfarina ⁶¹	<i>CYP2C9</i> <i>VKORC1</i> <i>CYP4F2</i>	Seguridad	Sí	Sí	Para pacientes con ancestros europeos con genotipo <i>CYP2C9</i> *2, <i>CYP2C9</i> *3 o/y <i>VKORC1</i> -1639, utilizar algoritmo validado	Oct-11	Dic-16

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CPIC: *Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium*; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; MI: metabolizador intermedio; ML: metabolizador lento; MN: metabolizador normal; MR: metabolizador rápido; MU: metabolizador ultrarrápido.

Las referencias adicionales de la tabla 3 se incluyen en el [Anexo 1](#).

reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina, con asociación más fuerte en poblaciones europeas y japonesas. En todos estos casos, la presencia de una o 2 copias del alelo de riesgo contraindica el empleo del fármaco y se recomienda realizar la prueba en subgrupos de pacientes considerados de riesgo, así como en caso de pacientes que tengan familiares que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad relacionada con estos fármacos. Todas las guías disponibles extrapolan la recomendación a población pediátrica sobre la base de que esta relación de riesgo es independiente de la edad; solo en el caso de fenitoína se recoge que la información proviene de estudios que incluyeron niños.

En el caso de fenitoína, la guía incluye también ajustes de dosis en función del fenotipo de CYP2C9, principal enzima responsable de su metabolismo. Puesto que la actividad de CYP2C9 en niños se aproxima a los valores adultos entre los 5 meses y los 2 años de edad, recomiendan aplicar los ajustes a partir de los 2 años¹⁷. Sin embargo, uno de los usos más habituales de la fenitoína en población pediátrica es el manejo de convulsiones neonatales, y en esta población la correlación genotipo-actividad enzimática no está bien establecida, por lo que la utilidad práctica de esta prueba es limitada.

Voriconazol-CYP2C19

Voriconazol es un agente antifúngico triazólico de amplio espectro indicado en adultos y niños de 2 o más años de edad para el tratamiento y profilaxis de infecciones fúngicas¹⁸.

Su metabolismo es complejo y depende principalmente de las enzimas CYP3A4, CYP2C19 y CYP2C9, que metabolizan aproximadamente el 70-75% del fármaco, mientras que el 25-30% restante es metabolizado por la familia de las monooxigenasas que contienen flavina (FMO)⁴. Aunque la expresión de CYP2C19 y FMO3 es similar entre niños y adultos, su contribución al metabolismo de voriconazol parece ser mayor en niños, mientras que CYP3A4 jugaría un papel más importante en el metabolismo en adultos¹⁹.

Diferentes estudios indican que entre el 50-55% de la variabilidad en el metabolismo de voriconazol se debe a variantes genéticas en CYP2C19²⁰. La presencia de estas variantes genéticas puede dar lugar a los fenotipos mencionados anteriormente (MU, MR, metabolizador intermedio [MI], ML), lo que influye en la exposición a voriconazol.

En pacientes pediátricos, los ML y MI presentan concentraciones plasmáticas aumentadas de voriconazol en comparación con los MN, mientras que los MR no muestran diferencias significativas en las concentraciones respecto a los MN. En cambio, los MU tienen concentraciones disminuidas de voriconazol. Se ha demostrado que los MI o ML tienen una mayor exposición al voriconazol, lo que puede requerir ajustes de dosis para minimizar el riesgo de toxicidad. Es importante monitorizar estos casos y ajustar la dosis según sea necesario²¹.

Las recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes pediátricos y adolescentes se extrapolan de los adultos, salvo en MR, para quienes se aconseja iniciar a dosis estándar y monitorizar las concentraciones plasmáticas.

Tacrolimus-CYP3A5

Tacrolimus es un fármaco inmunosupresor del grupo de los inhibidores de calcineurina ampliamente utilizado en pediatría, principalmente en profilaxis del rechazo de trasplante de órgano sólido (renal, hepático y cardíaco)⁵.

Tacrolimus es metabolizado ampliamente a nivel hepático y en la pared intestinal vía CYP3A5 y CYP3A4. Variantes genéticas en CYP3A5 pueden afectar a la farmacocinética del fármaco, explicando un 50% de la variabilidad interindividual²². Cerca del 80% de la población caucásica es ML, por lo que requieren dosis menores que los MN o ML. Por este motivo, las dosis habituales de tacrolimus están optimizadas para pacientes ML.

El efecto del genotipo de CYP3A5 en la farmacocinética de tacrolimus en poblaciones pediátricas ha sido estudiado en distintos escenarios clínicos²³; la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en trasplante renal^{24,25}. En pacientes con fenotipo MN (CYP3A5*1/*1) y MI (CYP3A5*1/*3) se esperan concentraciones valle de tacrolimus 1,5-2 veces menores comparados con pacientes con perfil ML durante las primeras semanas de tratamiento hasta el primer año postrasplante²⁵⁻²⁷. Con base en esto, se recomienda una dosis de inicio mayor que en ML.

Cabe destacar que otros factores, como la edad o el tratamiento concomitante, pueden influir en la variabilidad interindividual de la exposición a tacrolimus en niños. Independientemente del genotipo del paciente, se recomienda monitorización farmacocinética para asegurar concentraciones dentro de rango terapéutico según indicación de inmunosupresión.

Aminoglucósidos-MT-RNR1

Los aminoglucósidos están autorizados en pediatría para infecciones graves producidas por microorganismos gram-negativos. Son fármacos con efectos secundarios notables, como nefrotoxicidad, vestibulotoxicidad y pérdida auditiva neurosensorial (cocleotoxicidad).

El *MT-RNR1* es un gen que codifica la subunidad del ARNr 12S y es el homólogo mitocondrial del ARNr 16S procariótico. Algunas variantes en *MT-RNR1* (m.1095T>C; m.1494C>T; m.1555A>G) se asemejan más a la subunidad del ARNr 16S bacteriano, lo que resulta en un mayor riesgo de pérdida auditiva inducida por aminoglucósidos. Es por ello que se debe evitar el uso de aminoglucósidos en individuos con alguna de las variantes mencionadas en *MT-RNR1*, a menos que el alto riesgo de pérdida auditiva permanente sea superado por la gravedad de la infección y no haya terapias alternativas seguras o efectivas disponibles²⁸. Las recomendaciones son independientes de la edad del paciente; aplican a pacientes adultos y pediátricos desde el nacimiento.

Tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina)-TPMT, NUDT15

Las tiopurinas (tioguanina, mercaptopurina y azatioprina) son fármacos que en población pediátrica se emplean en la leucemia linfoblástica aguda y en la enfermedad inflamatoria intestinal. Tienen un perfil de toxicidad que incluye

alteraciones digestivas, mielosupresión y hepatotoxicidad. Estas 2 últimas son las más preocupantes y son dependientes de la dosis²⁹.

La tipurina metiltransferasa (TPMT) y la NUDIX hidrolasa tipo 15 (NUDT15) son enzimas esenciales en la metabolización de las tiopurinas. Así, individuos que tienen una actividad disminuida de estas enzimas tiene un alto riesgo de presentar reacciones adversas graves. Se ha demostrado una alta correlación entre el genotipo de *TPMT* y *NUDT15* y el fenotipo metabolizador para estas enzimas³⁰.

Ninguna de las guías, excepto la guía del CPIC del año 2013, menciona a la población pediátrica en sus recomendaciones³¹. Esta guía aborda los cambios en la dosificación en pediatría, aunque haya escasez de evidencia en esta población. Así, como las recomendaciones de dosificación de tiopurinas en adultos se dan en kilogramos de peso o en superficie corporal, dicen que se puede asumir, y en la práctica se asume, que estos cambios en la dosificación se pueden extrapolar a niños.

Atomoxetina-CYP2D6

La atomoxetina es un potente inhibidor y altamente selectivo del transportador presináptico de la noradrenalina que se utiliza en niños ≥ 6 años para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Fuera de ficha técnica también se usa en la narcolepsia con cataplejía.

Múltiples factores afectan la farmacocinética de la atomoxetina. El principal responsable de su metabolismo es el CYP2D6 y, en mucha menor medida, el CYP2C19³². Se ha descrito que los ML tienen niveles plasmáticos de atomoxetina hasta 8 veces menores que los MN³³. Este hecho coincide con una mayor incidencia de efectos adversos en ML que en MR en población pediátrica, fundamentalmente disminución del apetito, insomnio combinado y depresión combinada³⁴.

En pacientes pediátricos ML de CYP2D6 se recomienda considerar una dosis de inicio y un escalado de dosis más lento o incluso no escalar la dosis si se obtiene el efecto terapéutico deseado. La combinación de genotipificado y monitorización terapéutica de niveles de atomoxetina, si está disponible, es la mejor opción para conseguir un uso seguro³⁵. Si no es posible la monitorización, se recomienda prestar especial atención al uso de inhibidores del CYP2D6 (fluoxetina, fluvoxamina, quinidina, terbinafina), ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de atomoxetina.

Recomendaciones para otros fármacos utilizados con menor frecuencia en pediatría

Efavirenz es un agente antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos. Se utiliza en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana en combinación con otros fármacos en lactantes mayores de 3 meses y con un peso superior a 3 kg. Actualmente su uso es limitado en pediatría, ya que se dispone de alternativas mejor toleradas. La ficha técnica reconoce que pacientes con la variante genética homocigótica G516T de *CYP2B6* pueden tener mayores niveles plasmáticos de efavirenz. La guía establece recomendaciones de ajuste de la dosis en

función del fenotipo de *CYP2B6*, la edad del paciente y su peso³⁶.

En el caso de fármacos como clopidogrel, ondansetrón, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina, el uso de guías clínicas para el ajuste de tratamientos está bien establecido en la población adulta, pero se dispone de pocos estudios farmacogenéticos específicos, normalmente pequeños, a partir de los cuales se puedan realizar recomendaciones específicas en población pediátrica y adolescente. Además, el uso frecuente de estos fármacos en indicaciones diferentes a las establecidas en ficha técnica dificulta aún más la disponibilidad de evidencia específica en esas enfermedades. En la mayoría de los casos las guías mencionan la posibilidad de extrapolar las recomendaciones de adultos sobre la base farmacocinética de la interacción fármaco-gen y la maduración de las enzimas implicadas en caso necesario.

Las únicas menciones a recomendaciones específicas en población pediátrica y adolescente se incluyen en las guías de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y la recientemente publicada sobre tratamiento betabloqueante.

En el caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la guía señala que citalopram, escitalopram y sertralina son los fármacos para los que se dispone de más datos farmacogenéticos que avalen la prescripción guiada por genotipo en población pediátrica y adolescente, aunque estos provienen fundamentalmente de pequeños estudios farmacocinéticos^{37,38}.

Para amitriptilina, la guía advierte de que cuando se emplea a dosis más bajas en pediatría (por ejemplo, 0,1 mg/kg/día en el tratamiento del dolor neuropático) es menos probable que los ML y MI experimenten efectos adversos debidos a concentraciones supratrapéuticas, por lo que solo se recomienda realizar ajustes de dosis en aquellas indicaciones que requieren dosis más altas.

En la guía sobre los betabloqueantes, se mencionan 2 estudios farmacogenéticos específicos en población pediátrica, uno sobre la asociación de variantes en *ADRB1* y *CYP2C9* con la eficacia de atenolol y losartán en el síndrome de Marfan, y otro sobre el impacto de los polimorfismos en *CYP2D6* sobre la eficacia de propranolol en el tratamiento del hemangioma^{39,40}. Sin embargo, los resultados de estos estudios no permiten extraer conclusiones definitivas. La guía concluye que puede ser apropiado, con precaución, extrapolar las recomendaciones dadas para población adulta para *CYP2D6* y metoprolol (en ML, iniciar a las dosis más bajas y titular progresivamente, monitorizando la posible aparición de bradicardia), puesto que el genotipo de *CYP2D6* parece correlacionarse con la actividad enzimática a partir de las 2 semanas de edad.

Otros fármacos como estatinas, fluoropirimidinas o tamoxifeno tienen un uso anecdótico en población pediátrica, por lo que no se dispone de estudios farmacogenéticos ni recomendaciones específicas. Estos test no se realizan de rutina en población pediátrica, pero debe tenerse en cuenta que a medida que avanzan las técnicas de genotipado, cada vez es más habitual realizar paneles de genes amplios para uso prospectivo. En esos casos la información estará disponible para su uso futuro y resultará de utilidad en el caso de que se vayan a emplear dichos fármacos.

Implementación y limitaciones

La implementación de la farmacogenética en población pediátrica suma a los problemas con los que se encuentra la implementación de la farmacogenética en general (falta de formación del personal clínico, falta de expertos en farmacogenética, la dispersión de pruebas entre diferentes servicios, el escaso interés por parte de los gestores hospitalarios, etc.) la escasez de estudios en esta población que establezcan las características diferenciales con respecto a población normalmente estudiada en los ensayos clínicos y estudios observacionales. A pesar de estas sombras, la llegada de la actualización de la cartera de servicios de genómica, y la inclusión en ella de la farmacogenómica, ha supuesto un clarísimo impulso a su implementación. La creación de grupos multidisciplinarios que participen en la implementación de la farmacogenética en cada uno de los hospitales es clave, y la presencia en estos de personal especializado en pediatría es fundamental para una rápida y segura aplicación de la farmacogenética en esta población.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2025.503936>.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos [consultado 9 Oct 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/>
2. Thakur A, Parvez MM, Leeder JS, Prasad B. Ontogeny of Drug-metabolizing enzymes. *Methods Mol Biol.* 2021;2342:551–93.
3. Watanabe H, Nagano N, Tsuji Y, Noto N, Ayusawa M, Morioka I. Challenges of pediatric pharmacotherapy: A narrative review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80:203–21.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. CIMA: centro de información de medicamentos [consultado 9 Oct 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
5. Asociación Española de Pediatría [Internet]. Pediamécum. Edición 2015 [consultado 9 Oct 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>
6. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, Muller DJ, Whirl-Carrillo M, Gong L, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: The Clinical Pharmacogenetics Implementa-

- tion Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab.* 2014;15:209–17.
7. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2D6 and COMT with atomoxetine and methylphenidate. *Eur J Hum Genet.* 2023;31:1364–70.
8. Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica [Internet]. Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen CYP2D6 y la prescripción de atomoxetina. 2024 [consultado 9 Oct 2024]. Disponible en: <https://seff.es/atomoxetina-2d6/>
9. Shakhnovich V, Ward RM, Kearns GL. Failure of proton pump inhibitors to treat GERD in neonates and infants: A question of drug, diagnosis, or design. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:388–92.
10. Zhang W, Kukulka M, Witt G, Sutkowski-Markmann D, North J, Atkinson S. Age-dependent pharmacokinetics of lansoprazole in neonates and infants. *Paediatr Drugs.* 2008;10:265–74.
11. Cicali EJ, Blake K, Gong Y, Mougey EB, Al-Atrash H, Chambers N, et al. Novel implementation of genotype-guided proton pump inhibitor medication therapy in children: A pilot, randomized, multisite pragmatic trial. *Clin Transl Sci.* 2019;12:172–9.
12. Tang M, Blake KV, Lima JJ, Mougey EB, Franciosi J, Schmidt S, et al. Genotype tailored treatment of mild symptomatic acid reflux in children with uncontrolled asthma (GenARA): Rationale and methods. *Contemp Clin Trials.* 2019;78:27–33.
13. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:1417–23.
14. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet.* 2009;54:15–39.
15. Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, Gil-Mata S, Araújo L, Correia O, et al. HLA and delayed drug-induced hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170:163–79.
16. Gibson A, Deshpande P, Campbell CN, Krantz MS, Mukherjee E, Mockenhaupt M, et al. Updates on the immunopathology and genomics of severe cutaneous adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151:289–300.e4.
17. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC, Rettie AE, McCarver DG, et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308:965–74.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica voriconazol. Centro de información online de medicamentos (CIMA) [consultado 27 Jun 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
19. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Ibrahim JG, Benjamin DK Jr, Thakker DR, et al. In vitro hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: Role of CYP2C19 and flavin-containing monooxygenase 3. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:25–31.
20. Hicks JK, Crews KR, Flynn P, Haidar CE, Daniels CC, Yang W, et al. Voriconazole plasma concentrations in immunocompromised pediatric patients vary by CYP2C19 diplotypes. *Pharmacogenomics.* 2014;15:1065–78.
21. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:45–51.
22. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:19–24.
23. Gijzen V, Mital S, van Schaik RH, Soldin OP, Soldin SJ, van der Heiden IP, et al. Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:1352–9.

24. Zhao W, Elie V, Roussey G, Brochard K, Niaudet P, Leroy V, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:609–18.
25. de Wildt SN, van Schaik RH, Soldin OP, Soldin SJ, Brojeni PY, van der Heiden IP, et al. The interactions of age, genetics, and disease severity on tacrolimus dosing requirements after pediatric kidney and liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:1231–41.
26. Ferraris JR, Argibay PF, Costa L, Jimenez G, Coccia PA, Ghezzi LF, et al. Influence of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus maintenance doses and serum levels after renal transplantation: Age dependency and pharmacological interaction with steroids. *Pediatr Transplant.* 2011;15:525–32.
27. Lalan S, Abdel-Rahman S, Gaedigk A, Leeder JS, Warady BA, Dai H, et al. Effect of CYP3A5 genotype, steroids, and azoles on tacrolimus in a pediatric renal transplant population. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:2039–49.
28. McDermott JH, Wolf J, Hoshitsuki K, Huddart R, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for the use of aminoglycosides based on MT-RNR1 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111:366–72.
29. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, et al., Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:205–21.
30. Rucci F, Cigoli MS, Marini V, Fucile C, Mattioli F, Robbiano L, et al. Combined evaluation of genotype and phenotype of thiopurine S-methyltransferase (TPMT) in the clinical management of patients in chronic therapy with azathioprine. *Drug Metab Pers Ther.* 2019;34.
31. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105:1095–105.
32. Fu D, Guo HL, Hu YH, Fang WR, Liu QQ, Xu J, et al. Personalizing atomoxetine dosing in children with ADHD: What can we learn from current supporting evidence. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79:349–70.
33. Yu G, Li GF, Markowitz JS. Atomoxetine: A review of its pharmacokinetics and pharmacogenomics relative to drug disposition. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26:314–26.
34. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46:242–51.
35. Guo HL, Wu DD, Fu D, Li Y, Wang J, Zhang YY, et al. Individualized atomoxetine response and tolerability in children with ADHD receiving different dosage regimens: The need for CYP2D6 genotyping and therapeutic drug monitoring to dance together. *Transl Psychiatry.* 2024;14:151.
36. Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2B6 and efavirenz-containing antiretroviral therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106:726–33.
37. Brown JT, Gregornik DB, Jorgenson A, Watson D, Roiko SA, Bishop JR. Sertraline dosing trends in children and adolescents stratified by CYP2C19 genotype. *Pharmacogenomics.* 2022;23:247–53.
38. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114:51–68 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10564324/>
39. Van Driest SL, Sleeper LA, Gelb BD, Morris SA, Dietz HC, Forbus GA, et al. Variants in ADRB1 and CYP2C9: Association with response to atenolol and losartan in Marfan syndrome. *J Pediatr.* 2020;222:213–20.e5.
40. Wang L, Zheng K, Li X, Wang Y, Xu Q. Influence of Cytochrome P450 2D6 polymorphisms on the efficacy of oral propranolol in treating infantile hemangioma. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8732871.