

doi: 10.60103/phc.v26.e841
Artículos Originales · Original Articles

Influencia del polimorfismo del CYP2D6*4 en el resultado del tratamiento con fármacos serotoninérgicos. Papel de la farmacia comunitaria en su optimización

Influence of CYP2D6*4 polymorphism on the outcome of treatment with serotonergic drugs. Role of community pharmacy in its optimization

Información

Fechas:
Recibido: 20/01/2024
Aceptado: 15/04/2024
Publicado: 22/05/2024

Correspondencia:
Belén García Sánchez
belentrabajos7@gmail.com





Conflicto de intereses:
Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Agradecimientos
A los tutores de este trabajo por su ayuda e implicación.

Financiación
Esta investigación no contó con financiación económica.

Nota
Premio al mejor Trabajo Fin de Grado en el XIII Congreso Nacional de AF celebrado del 2 al 4 de noviembre 2023 en Santa Cruz de Tenerife.

Autorías

Belén García-Sánchez¹  0009-0007-6474-9175
María Jesús Rodríguez-Arcas²  0000-0002-1320-4219
Juana María Ortiz-Sánchez³  0000-0002-0889-2985
Pablo Conesa-Zamora⁴  0000-0003-0190-3044

¹Universidad de Murcia, Facultad de Medicina, Murcia, España.

²Farmacéutica Titular, Cartagena, Murcia, España.

³Profesora Titular, Universidad de Murcia, Facultad de Medicina, Departamento de Sanidad Animal, Murcia, España.

⁴Departamento de Patología, Grupo de Patología Molecular y Farmacogenética, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, España.

Contribución de autorías

Todas las personas firmantes han contribuido por igual en la investigación y la elaboración de este trabajo.

Cómo citar este trabajo

García-Sánchez B, Rodríguez-Arcas MJ, Ortiz-Sánchez JM, Conesa-Zamora P. Influencia del polimorfismo del CYP2D6*4 en el resultado del tratamiento con fármacos serotoninérgicos. Papel de la farmacia comunitaria en su optimización. Pharm Care Esp. 2024;26:e841. doi: 10.60103/phc.v26.e841

RESUMEN

Introducción: Los polimorfismos genéticos en las enzimas hepáticas de metabolización son una de las principales razones de las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos. La mayoría de los medicamentos serotoninérgicos son metabolizados por la isoforma CYP2D6 del CYP450, por tanto, variaciones en la secuencia del gen que codifica para esta enzima y, específicamente, la identificación genética de la variante CYP2D6*4 puede ayudarnos a predecir la respuesta a este grupo de fármacos. El objetivo del estudio es relacionar la efectividad del tratamiento, la seguridad y la adherencia de los pacientes tratados con serotoninérgicos con los distintos genotipos responsables de los fenotipos metabolizador normal (NM), metabolizador intermedio (IM) y metabolizador lento (PM).

Método: Se realizó un estudio cuasiexperimental desde la farmacia comunitaria. El investigador principal realizó la oferta del servicio y llevó a cabo una entrevista inicial donde obtuvo la información sobre los parámetros clínicos y los problemas de salud del paciente. Tras ello, se tomó una muestra de saliva que posteriormente fue genotipada en el hospital mediante una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) competitiva alelo específica. Posteriormente, se relacionó con los problemas de salud del paciente y su medicación en una fecha determinada y se contrastó la situación clínica del paciente con la evidencia científica existente. Finalmente, se identificaron los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM).

Resultados y conclusiones: Se entrevistaron a 23 pacientes de los cuales únicamente 4 obtuvieron el fenotipo IM, mientras que el resto fueron NM. Los pacientes fenotipados como IM tuvieron una mayor efectividad del tratamiento serotoninérgico – probablemente debido a su mayor concentración de fármaco – y una mayor adherencia al tratamiento que los pacientes NM. Sin embargo, mostraron más Resultados Negativos Asociados a la medicación (RNM), en especial los dosis-dependientes. Aun así, la influencia evidenciada del polimorfismo genético en la respuesta al tratamiento serotoninérgico nos hace recomendar su inclusión en la clasificación del FORO AF-FC como un nuevo Problema Relacionado con la Medicación (PRM). En cualquier caso, dado el escaso tamaño de muestra, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Se requiere más investigación para poder llegar a conclusiones firmes.

Palabras clave: Fármacos serotoninérgicos; Citocromo P-450 CYP2D6; Metabolismo lento de fármacos, relacionado con CYP2D6; farmacogenética; farmacia comunitaria.

ABSTRACT

Introduction: Genetic polymorphisms in hepatic metabolizing enzymes are one of the main reasons for interindividual differences in response to drugs. Most serotonergic medications are metabolized by the CYP2D6 isoform of CYP450, therefore, variations in the sequence of the gene that codes for this enzyme and, specifically, the genetic identification of the CYP2D6*4 variant can help us predict the response. The objective of the study is to relate the treatment effectiveness, safety and adherence of patients treated with serotonergics drugs with the different genotypes responsible for the normal metabolizer (NM), intermediate metabolizer (IM) and poor metabolizer (PM) phenotypes.

Method: A quasi-experimental study was carried out from the community pharmacy. The principal investigator made the service offer and carried out an initial interview where he obtained information about the patient's clinical parameters and health problems. Afterwards, a saliva sample was taken and subsequently genotyped at the hospital using an allele-specific competitive Polymerase Chain Reaction (PCR). Subsequently, the patient's health problems were related to the medication on a specific date and the patient's clinical situation was contrasted with the existing scientific evidence. Finally, Medication-Related Problems (PRM) and Negative Outcomes associated with Medication (RNM) are identified.

Results and conclusions: Twenty-three patients were interviewed, only 4 obtained the IM phenotype, while the rest were NM. Patients phenotyped as IM had greater effectiveness of serotonergic treatment – probably due to a high drug concentration – and greater adherence to treatment than NM patients. However, they showed more Medication-Associated Negative Outcomes (RNM), especially dose-dependent ones. Even so, the evidenced influence of the genetic polymorphism on the response to serotonergic treatment makes us recommend its inclusion in the FORO AF-FC classification as a new Medication-Related Problem (PRM). In any case, given the small sample size, the results were not statistically significant. More research is required to reach firm conclusions.

Keywords: Serotonin Agents; Cytochrome P-450 CYP2D6; Drug Metabolism, Poor, CYP2D6-Related; pharmacogenetic; community pharmacy..

Introducción

Los fármacos serotoninérgicos son todos aquellos que ejercen su acción sobre el sistema nervioso central aumentando los niveles de serotonina (5-HT) en el cerebro⁽¹⁾. En la actualidad estamos administrando dosis similares para todos los pacientes y observamos que no siempre se obtiene la respuesta deseada. Esto puede deberse a diferencias interindividuales en el metabolismo del fármaco, lo que modifica la dosis requerida para lograr niveles séricos óptimos del mismo⁽²⁾. Este fenómeno se conoce como variabilidad en la respuesta a los fármacos y es un problema clínico importante que afecta a porcentajes variables de población⁽³⁾. Los polimorfismos genéticos en las enzimas hepáticas de metabolización del CYP450 son una de las causas de las diferencias interindividuales encontradas en la respuesta a los fármacos⁽⁴⁾.

La mayoría de los medicamentos serotoninérgicos son metabolizados por la isoforma CYP2D6 del CYP450⁽⁵⁾. Los pacientes que presentan ciertas variantes o alelos en el gen que codifica para esta isoenzima pueden tener una mayor toxicidad de ciertos medicamentos o una falta de respuesta farmacológica^(2,6,7). Dichas variaciones genéticas pueden conducir a distintos grados en la funcionalidad de las isoformas, pudiéndose encontrar en la población distintos fenotipos:

- **Metabolizadores lentos (PM):** homocigotos para el alelo mutado. Exhiben un aumento sustancial en la exposición y las reacciones adversas a ciertos medicamentos.
- **Metabolizadores intermedios (IM):** heterocigotos para el alelo mutado. Exhiben un ligero aumento en la exposición y las reacciones adversas a ciertos medicamentos.
- **Metabolizadores normales (NM):** ausencia de variaciones en el gen. Fenotipo más común entre la población, dado que conserva los dos alelos intactos.
- **Metabolizador rápido (UM):** gen mutado y por duplicado. Dichos pacientes suelen tener niveles más bajos de respuesta, debido a un metabolismo más rápido del fármaco⁽⁵⁾.

Alrededor de un 28% de la población caucásica manifiesta el fenotipo metabolizador intermedio (IM) y un 4,6% el fenotipo metabolizador lento (PM), para la variante alélica CYP2D6*4⁽⁷⁾. Por todo esto, variaciones en la secuencia del gen que codifica para esta enzima y, específicamente, la identificación genética de la variante CYP2D6*4 por su alta frecuencia en la población, puede ayudarnos a predecir la respuesta a este grupo de fármacos por parte de cada paciente⁽²⁾.

Los farmacéuticos comunitarios son los sanitarios expertos en el medicamento más accesibles a la población. Debido a su proximidad con el paciente, los servicios profesionales farmacéuticos que ofrecen y su extenso

conocimiento sobre los fármacos, se encuentran en una posición ideal para interpretar las pruebas farmacogenéticas en el entorno de la farmacia comunitaria⁽⁸⁾.

El objetivo del estudio es relacionar la efectividad del tratamiento, la seguridad y la adherencia de los pacientes tratados con serotoninérgicos con los distintos genotipos responsables de los fenotipos metabolizador normal (NM), metabolizador intermedio (IM) y metabolizador lento (PM).

Métodos

Se trató de un estudio cuasiexperimental prospectivo que se realizó en una farmacia comunitaria ubicada en un barrio obrero de Cartagena, Murcia. La recogida de información de los pacientes y la toma de muestras y su análisis clínico se llevó a cabo durante 3 meses, en el periodo de marzo a mayo de 2023. El presente trabajo ha sido desarrollado con la aprobación de los Comités éticos de investigación clínica del Hospital General Universitario Santa Lucía (CEI-23/16.TFGCYP2D6) y de la Universidad de Murcia.

Población de estudio

Se invitó a participar de manera voluntaria en el estudio a todos los pacientes que acudieron a la farmacia, mayores de edad e independientemente del sexo, con tratamiento farmacológico serotoninérgico, prescrito por un médico, que utilizaran la ruta de la isoenzima CYP2D6.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes en tratamiento con serotoninérgicos que se metabolicen por la isoenzima CYP2D6.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Firmar de manera voluntaria el consentimiento informado.

Quedaron excluidos del estudio las gestantes y los pacientes con incapacidad para responder las preguntas pertinentes.

Procedimiento de trabajo

El algoritmo general para la realización del estudio fue el siguiente:

Información del estudio: se realizó la oferta del servicio. Se aportó información al paciente de forma clara y sencilla sobre el estudio.

Entrevista inicial y seguimiento farmacoterapéutico: El entrevistador obtuvo la información sobre los parámetros biométricos, clínicos y los problemas de salud del paciente (PS) junto con toda su terapia farmacológica, siguiendo la metodología de FORO AF-FC⁽¹⁰⁾.

Para analizar la variable efectividad, medida como si/no, se consideró efectivo el tratamiento cuando la puntuación en el cuestionario de salud del paciente (PHQ-9)⁽¹¹⁾ fue <10. La variable seguridad fue medida en base al número de PRM y RNM detectados, clasificados según el FORO AF-FC en la Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria de 2021⁽¹⁰⁾. Finalmente, para la adherencia se utilizó el test de Morisky-Green-Levine⁽¹²⁾, medida como “adherente” o “no adherente”.

Obtención y genotipado de la muestra de saliva: Se tomó la muestra de saliva en la farmacia comunitaria y se trasladó al Hospital General Universitario Santa Lucía, donde se realizó una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) competitiva alelo específica. Incluye “discriminación alélica con sondas fluorescentes”, LGC Genomics. Se llevó a cabo un análisis estadístico de todas las variables incluidas en el estudio utilizando el software Office 16.0 Excel. Las variables cualitativas fueron presentadas como frecuencias absolutas y porcentajes (%), mientras que las variables cuantitativas fueron expresadas como medias \pm desviaciones estándar (DE). Para comparar proporciones, se aplicó la prueba de la χ^2 . En todos los casos se consideró la hipótesis bilateral con un valor de $p < 0,05$ para identificar diferencias estadísticamente significativas.

Resultados y discusión

Caracterización de la población

Participaron en el estudio 23 pacientes, de los cuales el 83% fueron mujeres y tan solo del 17% fueron hombres. Según el estudio de Marro Borau et al.⁽⁹⁾, que se llevó a cabo en la farmacia comunitaria para conocer a su clientela real, el 72% de los pacientes que llegan a la farmacia eran mujeres. Nos encontramos que el porcentaje de mujeres en nuestro estudio es ligeramente superior al esperado. Sin embargo, según Keers R et al.⁽¹³⁾, las mujeres tienen más probabilidades de ser diagnosticadas con enfermedades relacionadas con el tratamiento serotoninérgico, como es el caso de la depresión.

La edad de los participantes difirió entre sexos, siendo la media de todos los participantes de 62 años. Dicho dato contrasta con los datos reflejados en la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP)⁽¹⁴⁾, donde afirma que la prevalencia de los problemas de salud mental aumenta con la edad y como consecuencia, aumenta la necesidad de utilizar fármacos serotoninérgicos.

Los valores promedio de las variables clínicas de peso, altura e IMC fueron de 73 kg, 159 cm y 29 g/m². Los valores obtenidos corresponden con lo esperado, coincidiendo con la población general: según la Encuesta Europea de Salud en España del año 2020⁽¹⁵⁾. El 100% de los participantes fueron de origen caucásico.

El promedio del número total de medicamentos que usaban los pacientes oscilaba en torno a los 7 fármacos, de los cuales al menos 1 de ellos se trataba de un fármaco serotoninérgico. En el estudio de Molina López T et al.⁽¹⁶⁾, los pacientes mayores de 65 años son polimedcados y consumen una media de 8,7 medicamentos, coincidiendo con los valores obtenidos.

Análisis del fenotipo

Tras el análisis genético, nos encontramos con 4 pacientes heterocigotos con fenotipo Metabolizador Intermedio (IM), correspondiendo a un 17% del total de participantes. Mientras que, el resto (83%), fueron homocigotos y obtuvieron el fenotipo de Metabolizador Normal (NM). Ninguno de los participantes obtuvo el fenotipo Metabolizador Lento (PM). La técnica de genotipado fue precisa, ya que la distribución genotípica del polimorfismo CYP2D6*4 coincidió con la frecuencia encontrada en la población europea⁽⁷⁾.

Relación del fenotipo con la efectividad, seguridad y adherencia

La efectividad del tratamiento fue mayor en los pacientes con fenotipo IM que los que obtuvieron el fenotipo NM (100% vs 52,63%), ver Figura 1. Este fenómeno se puede explicar por la presencia de niveles elevados del fármaco en los pacientes metabolizadores intermedios, que aseguran su efecto terapéutico. Según Chialda L et al.⁽¹⁷⁾, individuos con metabolismos intermedios y lentos tienen concentraciones elevadas en sangre de fármacos, alineándose con nuestros resultados.

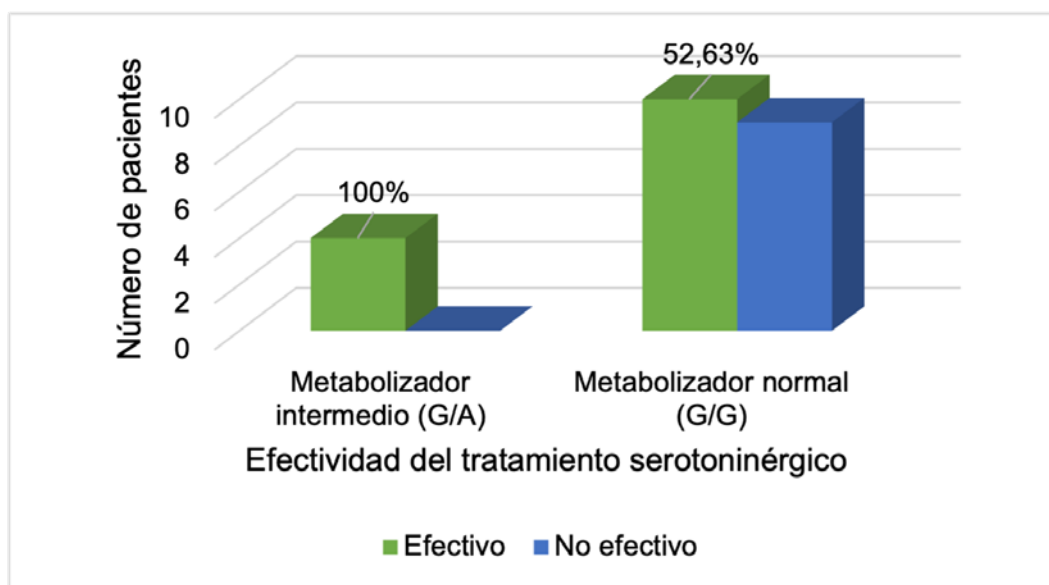


Figura 1. Relación del fenotipo con la efectividad del tratamiento.

Tras analizar los RNM, observamos diferentes perfiles de seguridad y efectividad a la terapia en pacientes con los fenotipos IM y NM. El 100% de los RNM de los pacientes heterocigotos para el alelo*4 (IM) corresponden a problemas de seguridad dosis dependientes (DD). Sin embargo, en los pacientes con fenotipo NM, tan solo el 63,6% de los RNM corresponden a esta categoría (Figura 2). Estos hallazgos sugieren que los pacientes IM presentan concentraciones séricas de fármaco superiores a lo esperado, ocasionando la aparición de este tipo de RNM. Este hecho se alinea con la ausencia de RNM de efectividad dependiente de dosis en pacientes IM, en concordancia con lo esperado según el estudio de Rodríguez Arcas, MJ et al.⁽¹⁸⁾.

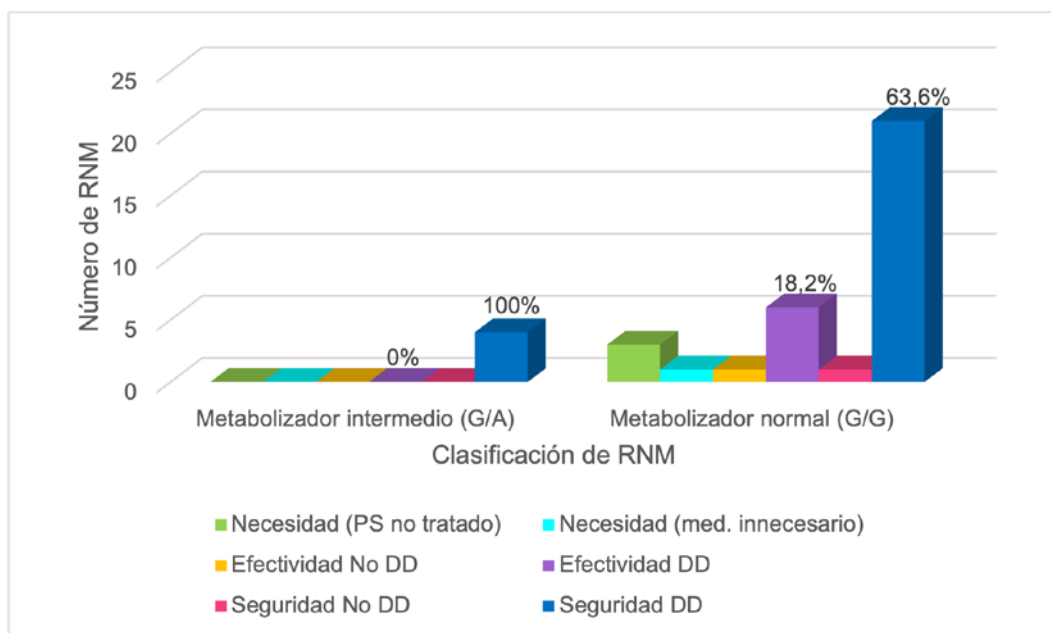


Figura 2. Relación del fenotipo con el número de RNM.

En cuanto a la relación de los PRM con el fenotipo, observamos que la totalidad de los pacientes genotipados como heterocigotos para el alelo mutado (IM) poseen PRM de *características personales*, mientras que, en los pacientes NM la prevalencia es del 0% (Figura 3). Estos pacientes referían problemas de salud asociados a las altas concentraciones de fármacos que utilizan principalmente el CYP2D6 para su metabolización (Trazodona, Escitalopram, Tramadol, Sertralina, Solifenacina). Las manifestaciones clínicas de los problemas de seguridad encontrados incluyeron sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia y alteraciones dermatológicas.

Es importante destacar que la clasificación de los PRM establecida por el FORO AF-FC⁽¹⁰⁾ no contempla la posibilidad de *“polimorfismos genéticos”*, y como observamos en nuestro estudio, estos PRM estarían mejor clasificados si pudiéramos hacerlo en función del fenotipo del paciente y no como *características personales*.

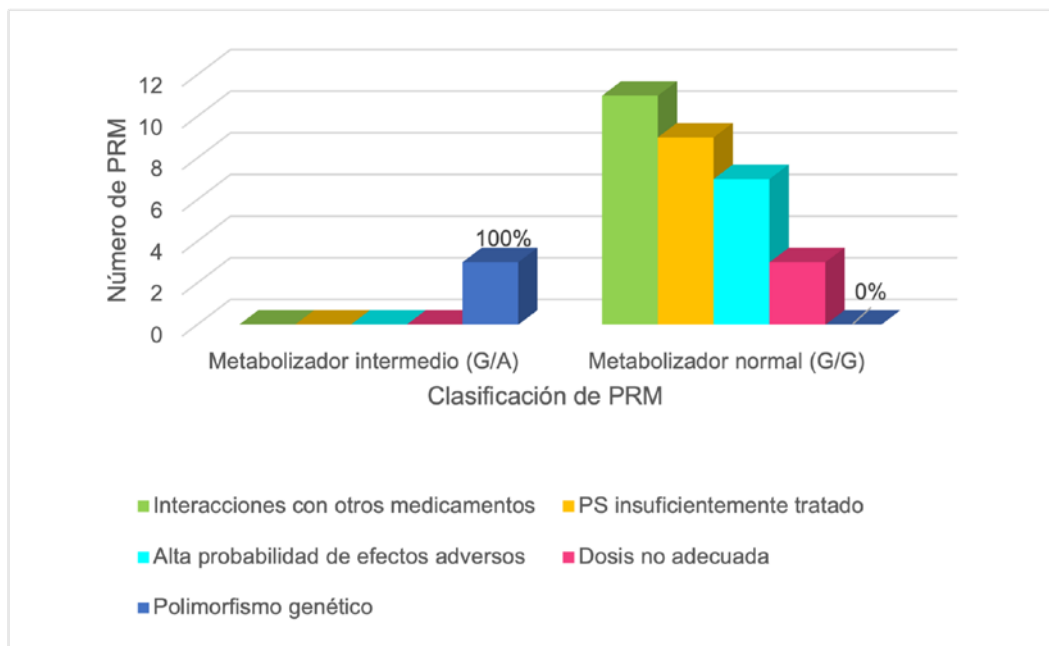


Figura 3. Relación del fenotipo con el número de PRM.

La adherencia no difirió notablemente entre los pacientes fenotipados como IM y NM para el polimorfismo CYP2D6*4 (Figura 4). Este resultado parece a simple vista difícil de justificar, ya que una peor respuesta al tratamiento, plasmada en una menor efectividad o la aparición de efectos adversos, redundaría por lógica, en una menor adherencia del paciente. No obstante, la variable adherencia posee cierta connotación subjetiva y no se puede abordar únicamente desde una perspectiva cuantitativa. Según la Guía Práctica para el Farmacéutico Comunitario en la dispensación, adherencia y uso adecuado del tratamiento de SEFAC⁽¹⁹⁾, la adherencia está influida por múltiples factores: socioeconómicos, relacionados con el sistema sanitario, con el tipo de enfermedad, con el tipo de terapia y con el propio paciente. Teniendo en cuenta la diversidad de factores que influyen en la adherencia, debemos ser cautelosos con los resultados obtenidos.

Al aplicar el test de χ^2 , no se obtienen diferencias significativas entre los dos fenotipos (NM e IM), en ninguno de los factores analizados (efectividad, seguridad y adherencia) y sería necesario ampliar el tamaño de nuestra población de estudio para obtener resultados concluyentes. Por otro lado, este aumento de la muestra nos permitiría detectar algunos pacientes con el fenotipo PM, donde la diferente respuesta al tratamiento probablemente sea más evidente.

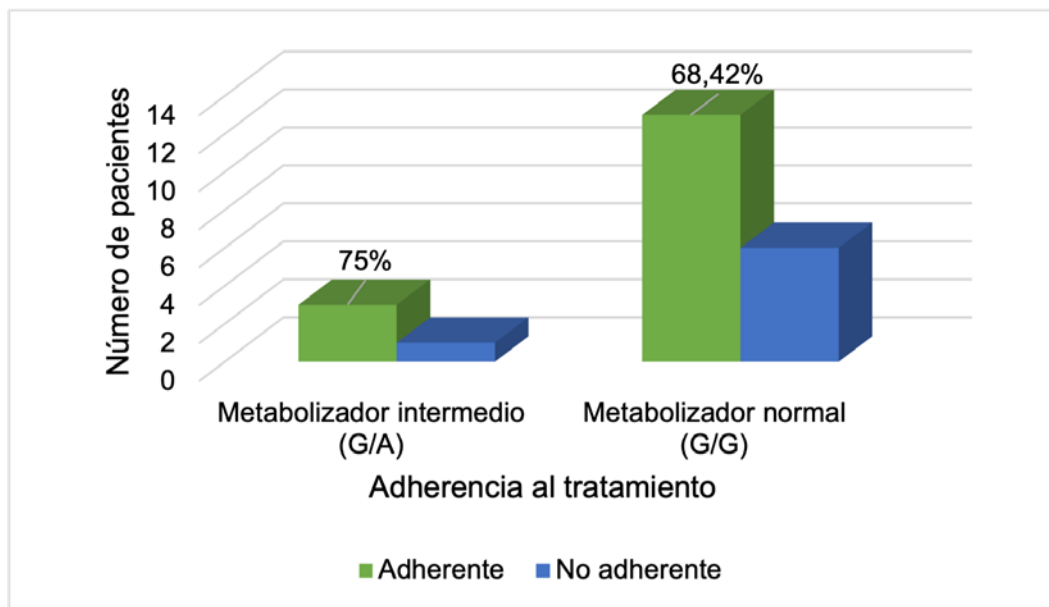


Figura 4. Relación del fenotipo con la adherencia al tratamiento

Limitaciones

En este estudio nos encontramos con una serie de limitaciones:

- La muestra utilizada para el estudio fue muy escasa, y no es estadísticamente representativa de la población española, ni del entorno del trabajo, ya que la duración del estudio fue de tan solo tres meses.
- Es posible que otros polimorfismos relacionados con la variabilidad farmacodinámica puedan estar sesgando nuestro estudio. La variabilidad en la respuesta al fármaco puede estar determinada por otro polimorfismo genético que no hayamos estudiado.

Conclusión

La presencia de PRM de *características personales* en la totalidad de los pacientes genotipados como IM nos lleva a concluir, junto con los resultados de los RNM, la importancia de considerar el fenotipo metabolizador en la terapia farmacológica, siendo relevante para ajustar las dosis de los medicamentos y garantizar una efectividad y seguridad óptima del tratamiento, acercándonos a una terapia individual del paciente.

- Esta influencia evidenciada por el fenotipo del paciente en la respuesta al tratamiento serotoninérgico en términos de efectividad, seguridad y adherencia, nos hace sugerir la incorporación a la clasificación del FORO AF-FC una nueva categoría de PRM: el "*polimorfismo genético*".
- En los últimos años asistimos a una medicina cada vez más personalizada y la genética de cada paciente puede influir en su respuesta al tratamiento, lo que convierte a la farmacogenética en un campo de estudio crucial, y al farmacéutico comunitario como principal agente sanitario para evaluar la

seguridad, efectividad y adherencia de la medicación, evitando así la aparición de RNM, así como colaborar en la elección del fármaco más adecuado para el paciente.

Bibliografía

1. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: application à la réponse antidépressive. *Encephale* [Internet]. 2016;42(3):255-63. doi: 10.1016/j.encep.2016.03.012 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112704/>
2. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2021;78(3):270-80. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237321/>
3. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2005;5(1):6-13. doi: 10.1038/sj.tpj.6500285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15492763/>
4. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* [Internet]. 2007;76(3):391-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17708140/>
5. Solomon HV, Cates KW, Li KJ. Does obtaining CYP2D6 and CYP2C19 pharmacogenetic testing predict antidepressant response or adverse drug reactions? *Psychiatry Res* [Internet]. 2019; 271:604-13. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.053. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30554109/>
6. CYP2D6 cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=1565
7. rs3892097 (SNP) - Population genetics - Homo_sapiens - Ensembl genome browser 109 [Internet]. Ensembl.org. Disponible en: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=rs3892097;vdb=variation
8. Rodríguez-Arcas MJ, García-Jiménez E, Montesinos-Hernández A, Martínez-Martínez F, Conesa-Zamora P. Pharmacotherapeutic Follow-up and Pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP3A4 in Antihypertensive Therapy: A Pilot Study in a Community Pharmacy. *Ther Innov Regul Sci*. 2013Jul;47(4):489-494. doi: 10.1177/2168479013492736. PMID: 30235515.
9. Marro Borau G, Marro Ramón D. Observación y análisis. *Farm Prof* [Internet]. 2004;18(6):70-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-observacion-analisis-13063308>
10. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia

Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.

11. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B. The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010 Jul-Aug;32(4):345-59

12. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care [Internet]*. 1986;24(1):67-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>

13. Keers R, Aitchison KJ. Gender differences in antidepressant drug response. *Int Rev Psychiatry [Internet]*. 2010;22(5):485–500. doi: 10.3109/09540261.2010.496448. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21047161/>

14. Subdirección General de Información Sanitaria. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. BDCAP Series 2. [Publicación en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. 2021.

15. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Ine.es. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926457058&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=125992482288

16. Molina López T, Caraballo Camacho M de la O, Palma Morgado D, López Rubio S, Domínguez Camacho JC, Morales Serna JC. Prevalencia de polimedicación y riesgo vascular en la población mayor de 65 años. *Aten Primaria [Internet]*. 2012;44(4):216-22. doi: 10.1016/j.aprim.2011.03.010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21924797/>

17. Chialda L, Griffith LS, Heinig A, Pahl A. Prospective use of CYP pharmacogenetics and medication analysis to facilitate improved therapy – a pilot study. *Per Med [Internet]*. 2008;5(1):37–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29783392/>

18. Rodríguez Arcas, M.J. Estudio piloto desde la farmacia comunitaria sobre el efecto farmacogenético del CYP 2C9, 2D6 y 3A4 y el seguimiento farmacoterapéutico en la terapia antihipertensiva. Granada: Universidad de Granada, 2014. 222 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/31334>

19. García Zaragoza E, Gil Girbau M, Murillo Fernández MD, Vázquez Valcuende J, Vergoñós Tomàs A. Dispensación, adherencia y uso adecuado del tratamiento: guía práctica para el farmacéutico comunitario. Ed. SEFAC. Madrid, 2017.