

upna

Universidad Pública de Navarra  
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

Facultad de Ciencias de la Salud  
Osasun Zientzien Fakultatea

Trabajo Fin de Grado / Gradu Bukaerako Lana

Grado en Psicología / Psicología Gradua

# Personalización del Tratamiento Pediátrico con Psicofármacos

Valeria García Gorricho

Director/Zuzendaria

Oscar Tejido Hermida

Pamplona/Iruñea

Mayo 2023/2023, maiatza

## Resumen

**Antecedentes:** Los psicofármacos constituyen uno de los tratamientos farmacológicos más comunes en la población pediátrica. Aunque generalmente son bien tolerados, los ingresos en urgencias pediátricas debido a reacciones adversas al tratamiento por psicofármacos son un gran problema a nivel mundial. **Objetivos:** Revisar el beneficio de la farmacogenética para el tratamiento con psicofármacos en la población pediátrica, examinar la adaptación de las guías farmacogenéticas a esta población específica, evaluar el coste/beneficio y reflexionar sobre la educación de la farmacogenética en el campo clínico. **Métodos:** se realiza una revisión sistemática de estudios científicos y clínicos sobre el uso de la farmacogenética para la personalización del tratamiento con psicofármacos en niños y adolescentes mediante documentos científicos. **Resultados:** se identificaron 25 artículos donde se evidencian los beneficios de la implementación de la farmacogenética en pacientes pediátricos tratados con psicofármacos. **Conclusiones:** Un 15% de los pacientes pediátricos mejorarían su respuesta a psicofármacos si se tuviese en cuenta su perfil de metabolización individual. Aunque las guías de implementación de la farmacogenética empiezan a considerar a la población pediátrica, el nivel de evidencia clínica es todavía muy bajo. Se requiere un mayor número de estudios, un tamaño de muestra más grande, tener en cuenta la polifarmacia, un rango de edad más amplio que considere la ontogenia. Invertir en pruebas farmacogenéticas supone coste/beneficio a largo plazo tanto para el paciente y el sistema de salud. Por último, es importante educar a los profesionales de la salud pediátrica sobre el uso de la farmacogenética en la práctica clínica.

*Palabras clave:* Farmacogenética; Pediatría; Personalización; Psicofármacos.

**Número de palabras:** 8416

## Abstract

**Background:** Psychotropic drugs are among the most common pharmacological treatments in the pediatric population. Although they are generally well tolerated, admissions to pediatric emergencies due to adverse reactions to psychoactive drug treatment are a major problem worldwide. **Objectives:** In order to review the benefit of pharmacogenetics for treatment with psychotropic drugs in the pediatric population, to examine the adaptation of pharmacogenetic guidelines to this specific population, to evaluate the cost/benefit, and to reflect on the education of pharmacogenetics in the clinical field. **Method:** Systematic review on scientific and clinical studies about use of pharmacogenetics on personalized treatment with psychoactive drugs in children and adolescents **Results:** A total of 25 articles indicate the benefits of implementing pharmacogenetics in pediatric patients treated with psychoactive drugs. **Conclusions:** Taking into account the individual psychoactive drug metabolism, would improve by 15% the outcome response to these drugs. Although the guides of pharmacogenetics implementation started considering pediatric population, they yet display a very low clinical evidence. Therefore, a larger number of studies with a larger sample size are required, taking into account polypharmacy, and a broader age range that considers ontogeny. Investing in pharmacogenetic tests entails a long-term cost/benefit for both the patient and the health system. Finally, it's important to educate healthcare professionals about the use of pharmacogenetics in the clinical practice.

*Keywords:* Pharmacogenetics; Pediatrics; Personalization; Psychoactive drugs.

**Number of words:** 8416

## Índice de contenidos

Introducción .....	5
Objetivos .....	14
Objetivos Principales.....	14
Objetivos Específicos .....	14
Métodos.....	14
Resultados.....	16
Ventajas de la Personalización del Tratamiento con Psicofármacos en Niños y Adolescentes.....	16
Adaptación de las Guías de Implementación de la Farmacogenética en la Clínica para la Personalización de Pacientes Pediátricos .....	22
Discusión.....	26
Conclusiones .....	35
Referencias bibliográficas.....	37

## Introducción

La farmacología pediátrica es una ciencia que estudia la acción de los fármacos, cómo se administran, sus indicaciones terapéuticas y acciones tóxicas en niños y adolescentes (González, 2016). Este es un tema delicado, ya que a estas edades los fármacos pueden alterar el correcto desarrollo orgánico, especialmente los fármacos que afectan al Sistema Nervioso. Por tanto, es importante la eficiencia y posibles efectos adversos a corto y largo plazo de los fármacos en pacientes pediátricos, ya que ellos son el “target” de, aproximadamente, el 15-20% de los medicamentos aprobados (Juárez-Hernández & Carleton, 2022). De hecho, los psicofármacos (antipsicóticos, antidepresivos, potenciadores cognitivos) son el segundo grupo de tratamientos de prescripción más común en pacientes pediátricos, después de los agentes respiratorios (Qato et al., 2018, Roberts et al., 2021).

La especial sensibilidad de los niños y adolescentes a los fármacos, unida a que una significativa parte de esta población está sometida a tratamientos farmacológicos, generó una especial preocupación a las agencias reguladoras de los medicamentos y organizaciones de salud a nivel mundial. De hecho, en el último siglo, se ha reducido considerablemente la tasa de mortalidad infantil porque se han implementado múltiples medidas que han fortalecido la salud pública. En este sentido, las agencias reguladoras del medicamento han introducido cambios legislativos que han favorecido la investigación de medicamentos en niños (González, 2016).

En 2007, la OMS (Organización Mundial de la Salud), implementó una iniciativa mediante informes donde proporcionaba recomendaciones para incrementar la seguridad y la eficacia de fármacos pediátricos y asegurar así la disponibilidad de estos medicamentos (Juárez-Hernández & Carleton, 2022). La principal agencia reguladora del medicamento en los Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration), garantiza que los pacientes pediátricos puedan acceder a fármacos seguros y eficientes. Se encarga de apoyar el

desarrollo y la disponibilidad de medicamentos y proteger y promover la salud del niño (Office of the Commissioner, 2022). En la Unión Europea, se encuentra la EMA (European Medicines Agency), que protege y promueve la salud mediante la evaluación y seguimiento de los fármacos en la UE (Juárez-Hernández & Carleton, 2022). En España, la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios en España) es la encargada de controlar la seguridad y eficacia del medicamento para su comercialización en España. Esta agencia se basa en los principios de la EMA, recoge la información que ésta proporciona sobre los fármacos y los aplica en la población española (González-Lamuño, 2019).

Sin embargo, aunque se hayan producido muchos avances en el conocimiento del funcionamiento de los fármacos en pediatría en los últimos años, los ingresos en urgencias pediátricas han sido un gran problema a nivel mundial debido a efectos adversos por fármacos, errores de medicación o intoxicaciones.

En un estudio observacional prospectivo de pacientes pediátricos realizado durante 12 meses en Estados Unidos, hace evidente la problemática de los ingresos en urgencias por efectos adversos a los medicamentos. En este estudio participaron 2028 pacientes entre 1 a 11 años de edad. En sus resultados se observa que el 8% de los ingresos hospitalarios en pediatría estaban relacionados con la medicación, entre ellos psicofármacos, y las causas de la urgencia fueron por un fallo terapéutico o por poca eficacia de la medicación prescrita. Además, un 26% de estos casos se debía a la interacción entre los diferentes componentes de la medicación que se hubiese podido evitar, si al prescribir dichos fármacos, los profesionales hubiesen consultado una base de datos que proporciona información sobre la interacción entre diferentes medicamentos (Zed et al., 2015).

En urgencias pediátricas de ocho hospitales públicos españoles se realizó un estudio multicéntrico observacional prospectivo en pacientes entre 0 y 16 años. Se registraron 99000 visitas a urgencias pediátricas, de las cuales, 334 fueron incidentes por medicamentos. Del

total de incidentes, el 43% se debía a efectos adversos por medicamentos, el 65% por errores de medicación y el 46% por intoxicaciones accidentales. Además, el 79% fueron considerados prevenibles (Garrido-Corro et al., 2021).

Uno de los motivos que pueden explicar estas altas tasas de respuesta adversa a fármacos es que el conocimiento del funcionamiento de los fármacos en población pediátrica es significativamente menor que en población adulta (González, 2016). Esto se debe, entre otros motivos, a que entre el 50% y 63% de los ensayos clínicos en niños y adolescentes no alcanzan su objetivo de reclutamiento o requieren un periodo muy largo para ello, lo que hace que aumente el coste del estudio, evitando, en muchas ocasiones, cumplir con el objetivo de dichos estudios (Davis et al., 2021). Por ello, la financiación de la industria farmacéutica prioriza los ensayos en adultos (65%) frente a los de niños o adolescentes. De hecho, en muchas ocasiones, la financiación de los ensayos en voluntarios pediátricos depende de organizaciones sin ánimo de lucro o con financiación limitada (Spadoni, 2019). Por tanto, los ensayos en pediatría tienen un interés comercial bajo debido a su alto coste de mercado y su alto riesgo de responsabilidad (Joseph et al., 2015), además de presentar otras dificultades añadidas: por un lado, la población pediátrica constituye un grupo heterogéneo, cuya respuesta a los fármacos será diferente dependiendo de la etapa de desarrollo en la que se encuentren. La eficiencia o los efectos adversos esperados no se manifiestan en población pediátrica igual que en adultos (González, 2016; Zhong et al., 2021). Por otro lado, los niños, hasta su mayoría de edad, son una población protegida que requieren del consentimiento de sus padres para poder realizar ensayos clínicos, y en muchas ocasiones los padres no acceden. Este es uno de los principales motivos que dificulta el reclutamiento en estos estudios.

El bajo nivel de evidencia científica de los estudios de farmacología pediátrica implica que la prescripción y administración de fármacos en esta población se efectuarán en condiciones que aún no se encuentran probadas por las autoridades sanitarias para el

tratamiento en niños o adolescentes (Adam de Beaumais & Jacqz-Aigrain, 2018). En estas condiciones, en las que apenas existen alternativas específicas para pacientes pediátricos, los profesionales de la salud se encuentran forzados a utilizar medicamentos “fuera de etiqueta” (*off label*). Este término se refiere a la prescripción de medicamentos realizada en distinta dosis, para diferente rango de edad, en diferente vía de administración o indicación que la recomendada por los fabricantes. El uso de este tipo de estrategia representa el 96% de las prescripciones y el 79% de las administraciones de psicofármacos (Ansermot et al., 2018).

El problema de esta estrategia es que, aunque muchos de estos fármacos pueden representar un tratamiento eficiente, muchos de ellos pueden representar un mayor riesgo de toxicidad en población pediátrica que en adultos (Choonara & Conroy, 2002). Además, en España se realizó un estudio transversal y multicéntrico sobre el conocimiento que tienen los pediatras sobre el uso de fármacos *off-label*. Se realizó mediante una encuesta *on-line*. Los resultados mostraron que el 61% afirma que prescribe fármacos con indicaciones fuera de ficha técnica y, solo el 22% lo deja anotado en la historia clínica y menos de la mitad informa a la familia. Es decir, solo 2 de cada 10 pediatras completan el registro completo del uso de *off label* (Piñeiro Pérez et al., 2014).

El conocimiento limitado de los posibles efectos tóxicos de muchos fármacos y el requerimiento de la prescripción *off-label* es una de las principales responsables de las altas tasas de las respuestas adversas a medicamentos, sobre todo a psicofármacos (Garrido-Corro et al., 2021; González, 2016; Roberts et al., 2021; Zed et al., 2015; Zhong et al., 2021), en población pediátrica. Este problema no parece tener una solución a corto plazo. Sin embargo, la tasa de efectos adversos a fármacos podría reducirse significativamente si los fármacos se administrasen de manera personalizada, es decir, considerando que cada individuo presenta una respuesta distinta a los fármacos según su perfil genético (Zappas & Foreman, 2021;

Campion & Dowell, 2019). Esto facilitaría la administración del fármaco adecuado a la dosis apropiada para cada individuo, reduciendo así la tasa de efectos adversos a los mismos.

A este respecto, la Farmacogenética estudia la respuesta personalizada a fármacos según el perfil genético de cada individuo. Cada uno de nosotros compartimos más de un 99,5% del genoma. El 0,5% restante es lo que nos diferencia a unos de otros en cuanto a nuestro aspecto, rasgos físicos, personales, predisposición a enfermedades, y en la manera en la que respondemos a los fármacos (Zappas & Foreman, 2021). La práctica de la Farmacogenética en la clínica se lleva a cabo atendiendo a las líneas de los principales consorcios de implementación de la Farmacogenética. La información más robusta está contenida en el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (Rellin & Klein, 2011). Estos consorcios establecen las recomendaciones de tratamiento apropiadas para cada perfil genético individual. Dichas recomendaciones se sustentan en los resultados de numerosas investigaciones a nivel mundial. En función del número, fiabilidad y reproducibilidad de estas investigaciones se establecen distintos niveles de relevancia clínica, del 1 al 4. Sólo se pueden aplicar a la clínica las recomendaciones que se encuentren en un nivel de relevancia 1. Esta información está recogida en la base de datos de la Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB) (Whirl-Carrillo et al., 2012).

La eficiencia y toxicidad de un fármaco se asocia a los procesos de Farmacocinética y Farmacodinámica. Las guías reguladoras del medicamento (FDA, EMA y AEMPS), establecen las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada medicamento. La Farmacodinámica se refiere a la eficiencia y afinidad del fármaco por su diana y a la interacción con las vías de metabolización de otros fármacos. La Farmacocinética estudia los procesos por los que pasa un fármaco desde que es administrado hasta que es eliminado. Cuando un fármaco es administrado, debe ser absorbido, distribuido, metabolizado y eliminado (ADME). Todos estos procesos se llevan a cabo gracias a la acción de ciertas

enzimas y otras proteínas que están codificadas por genes. Ciertas variantes en estos genes afectan a la actividad de estas proteínas alterando alguno(s) de estos procesos ADME y resultando en que el fármaco resulte ineficiente o tóxico (Silva, 2017).

Mediante la Farmacogenética se analizan las variantes individuales que afectan a genes que codifican para proteínas encargadas de la absorción, difusión, metabolización y excreción (ADME) de fármacos (Wehry et al., 2018; Roses, 2001). En el proceso de metabolización de un fármaco a su principio activo intervienen, sobre todo, enzimas de la familia de la Citocromo P450 (CYPs). Una proporción considerable de los psicofármacos utilizados rutinariamente se metabolizan por la vía codificada por los genes *CYP2D6* y *CYP2C19* (Van Den Anker, 2010). El exceso de fármaco en el organismo debe ser excretado. Para ello, debe ser metabolizado de nuevo por un proceso en el que intervienen otro tipo de proteínas, codificadas, entre otros, por genes de la familia de las glucoronosiltransferasas (UGTs) y las tiopurina metiltransferasas (TPMT) (Crettol et al., 2010). La difusión de los fármacos por el organismo, tanto para alcanzar su diana terapéutica, como para ser eliminado, también está mediada por una serie de proteínas transportadoras codificadas genes (Roden et al., 2019). Cada individuo presenta un perfil diferente de variantes (modificaciones en código genético) en estos genes. Esto hace que cada uno de nosotros respondamos de manera distinta a una dosis estándar de un fármaco determinado. Así, dependiendo del perfil genético, existen distintos perfiles de metabolización de un determinado fármaco (normal, rápido, intermedio o lento), de manera que una dosis estándar de este medicamento puede ejercer su efecto terapéutico esperado, o, por el contrario, puede resultar ineficiente o tóxica. Atendiendo a los distintos niveles de respuesta al fármaco, las guías de implementación de la farmacogenética en la clínica establecen distintas recomendaciones (Zappas & Foreman, 2021):

- Los metabolizadores normales se espera que respondan bien a dosis estándar del fármaco. En este caso, las guías recomiendan administrar la dosis estándar del fármaco.
- Los metabolizadores intermedios muestran una actividad enzimática menos eficiente de lo normal, por lo que una dosis estándar del fármaco sería más difícil de metabolizar, y, aunque el efecto de este sería más duradero, podría acumularse y promover cierta toxicidad. Por tanto, en estos casos, las guías suelen recomendar una disminución de dosis, aunque, dependiendo del gen y del medicamento, podrían aplicarse dosis estándar.
- La actividad enzimática de los metabolizadores lentos es prácticamente nula, con lo que una dosis estándar del fármaco resultaría ineficiente y tóxica. Por lo tanto, se recomienda usar un fármaco alternativo, si es posible.
- Los metabolizadores rápidos, y sobre todo los ultrarrápidos, muestran una actividad enzimática tan alta, que el fármaco puede ser eliminado antes de ejercer su función terapéutica, con lo que resulta ineficiente a dosis normales. Elevar la dosis en estos casos puede generar toxicidad. Por lo tanto, la recomendación general en estos casos sería optar por un medicamento alternativo.

La personalización del tratamiento mediante la implementación de la Farmacogenética para el tratamiento con psicofármacos en adultos está empezando a mostrar resultados positivos (Roberts et al., 2021). Sin embargo, la limitación de los estudios farmacológicos y la complejidad del tratamiento personalizado en niños y adolescentes hace que la implementación de la Farmacogenética en población pediátrica se encuentre en estados mucho más incipientes que en adultos (Piñeiro Pérez et al., 2014).

El tratamiento personalizado en niños, además de las consideraciones que se deben tener para adultos, se han de tener en cuenta otros factores relevantes como: la edad, el estado

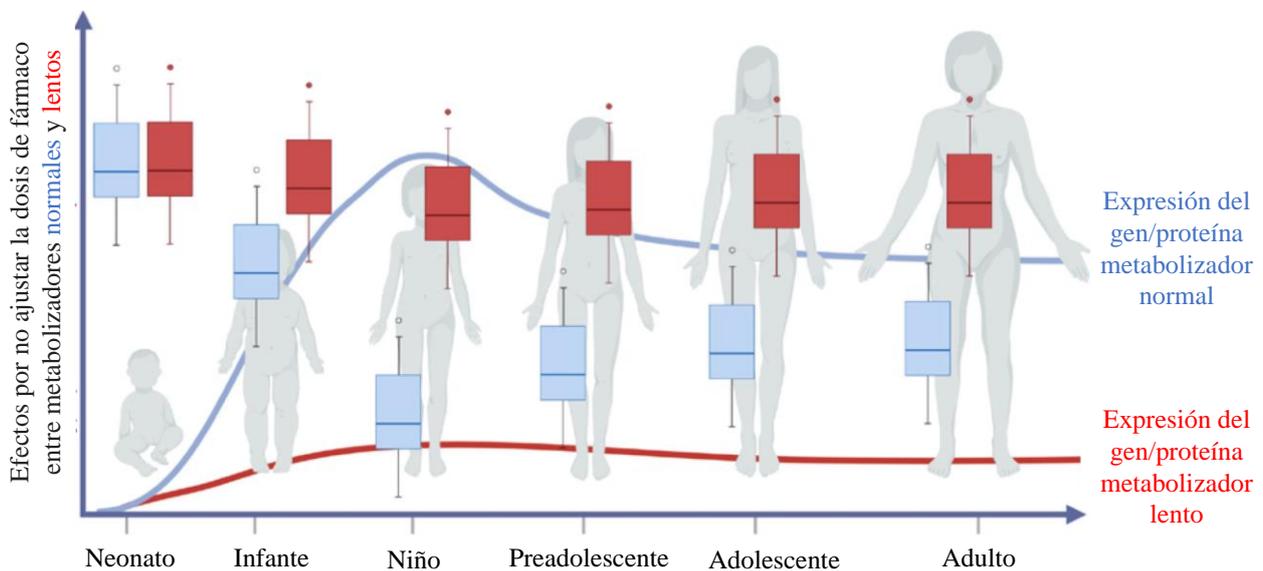
de maduración de los órganos y los niveles de expresión génica (Adam de Beaumais & Jacqz-Aigrain, 2018). El principal objetivo de la Farmacogenética en pediatría es analizar y comprender cómo el impacto funcional de un determinado genotipo es diferente según la edad del niño y que, a su vez, es diferente que en adultos (Adam de Beaumais & Jacqz-Aigrain, 2018). Desde las primeras semanas de vida hasta la adolescencia, la expresión de muchos farmacogenes se va modificando. Esto se traduce en que la cantidad de proteína total codificada por estos genes varía con la edad. Esto hace que, por ejemplo, la magnitud de actividad de una enzima metabolizadora, como CYP2C19, sea diferente a lo largo de la niñez y la adolescencia.

Por otro lado, la magnitud de los efectos de una misma variante genética va a ser diferente dependiendo del nivel de expresión del gen, que se va a modificar a lo largo del desarrollo. Así, determinados farmacogenes apenas se expresan durante las primeras semanas de vida. En este caso, los efectos de un genotipo que conlleve una pérdida de función en la enzima metabolizadora, apenas se distinguirían de los de la proteína totalmente funcional, ya que en ambos casos apenas hay proteína. Sin embargo, si a lo largo del desarrollo este gen se expresa cada vez más, la implicación de una variante genética que implique un defecto de función será mucho más notorio. Esto es importante, ya que conlleva a que la misma variante de pérdida de función puede implicar un efecto adverso significativamente mayor en un infante que en un adulto, si los niveles de expresión de la proteína son mayores en el niño. Sin embargo, si la variante genética implica sólo una modesta pérdida de función, el aumento de expresión de ese gen en el niño respecto al adulto enmascararía los defectos metabólicos en el niño y serían más severos en el adulto (Figura 1) (Adam de Beaumais & Jacqz-Aigrain, 2018; Hoshitsuki et al., 2021).

En la Figura 1 (Hoshitsuki et al., 2021), las “cajas y bigotes” muestran la concentración de fármaco en sangre en metabolizadores normales (azul) y metabolizadores lentos (rojo). Los niveles de expresión ciertos farmacogenes varían con la edad. Cuanto mayor es el nivel de expresión del gen, más diferencia habrá entre los metabolizadores normales y lentos en cuanto a los efectos funcionales de la proteína.

### Figura 1

*Efectos de la ontogenia en la Farmacogenética*



*Nota.* Concentración de fármaco en sangre en metabolizadores normales (azul) y metabolizadores lentos (rojo) a lo largo de la etapa evolutiva. Adaptado de “Pharmacogenomics for Drug Dosing in Children: Current Use, Knowledge, and Gaps”, por Hoshitsuki et al., 2021, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61(S1).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el presente trabajo trata de sensibilizar sobre la necesidad de la personalización del tratamiento con psicofármacos en población pediátrica, con el fin de aumentar la eficiencia y disminuir los riesgos de toxicidad de estos medicamentos en una población especialmente sensible. Con este fin, se pretende revisar la

información más actualizada para comprobar si la personalización del tratamiento con psicofármacos en esta población mejora la respuesta terapéutica y disminuye la tasa de toxicidad. Por otro lado, se investigarán los esfuerzos de consorcios de implementación de la farmacogenética para adaptar las recomendaciones de tratamiento personalizado en la rutina clínica en pacientes pediátricos. Por último, se pretende reflexionar sobre la importancia de que el prescriptor (neuropsiquiatra, psiquiatra infantil, etc) entienda la importancia de la personalización del tratamiento en sus pacientes, así como el papel del psicólogo en la transmisión de esa información a los padres del infante que debe ser tratado.

## **Objetivos**

### **Objetivos Principales**

- Revisión de la información más actualizada sobre los beneficios de la personalización del tratamiento con psicofármacos en población pediátrica.
- Adaptación de los consorcios de implementación de la farmacogenética en la clínica para incluir recomendaciones para tratamiento personalizado con psicofármacos específicamente en niños y adolescentes.

### **Objetivos Específicos**

- Evaluación del coste/beneficio de la introducción de la personalización de los tratamientos en psiquiatría infantil.
- Reflexión sobre la educación de los prescriptores, psicólogos y madres/padres sobre las ventajas de la personalización de los tratamientos en psiquiatría infanto-juvenil.

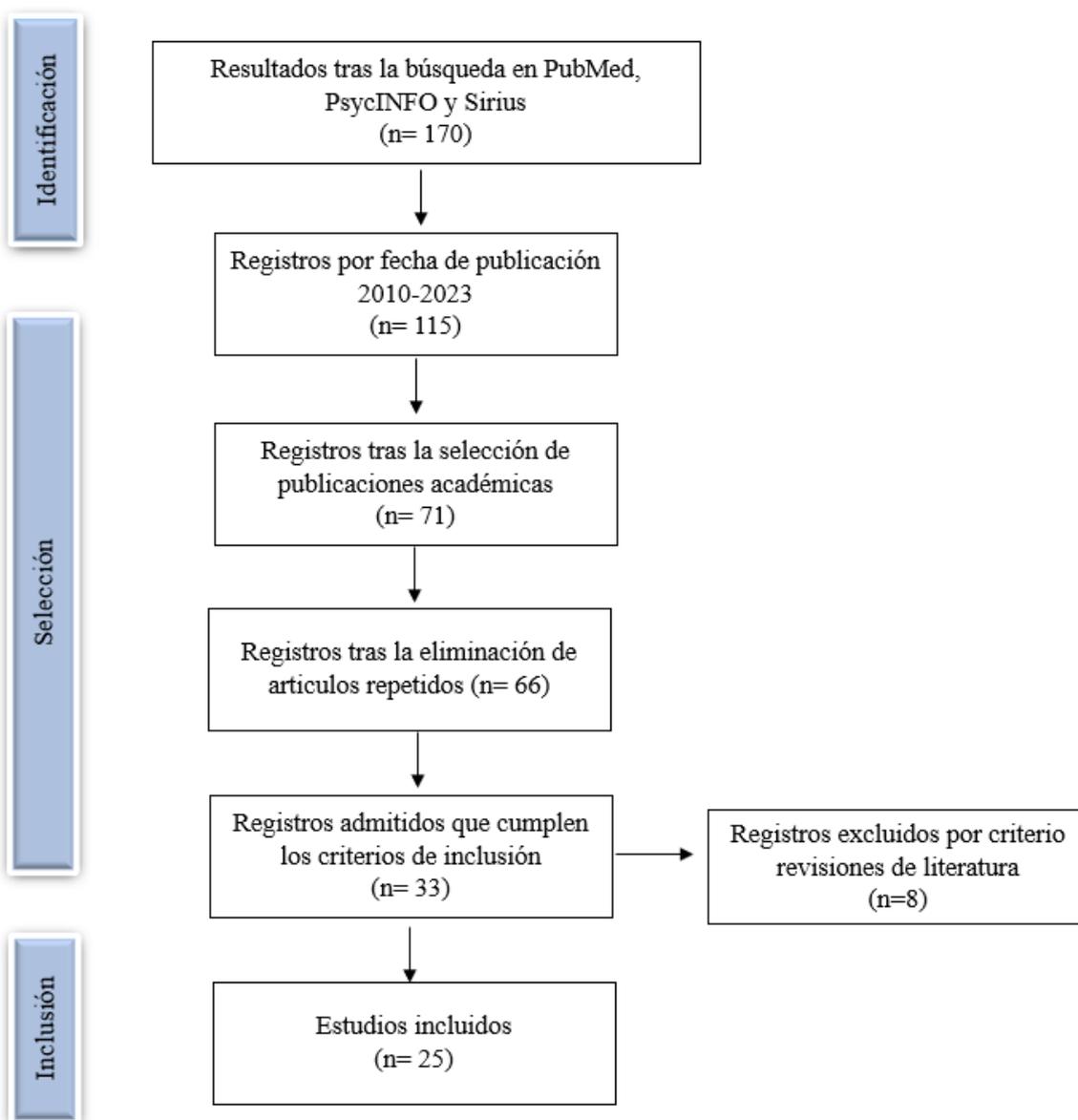
## **Métodos**

Se realiza una revisión bibliográfica con el propósito de recoger información sobre la personalización del tratamiento pediátrico con psicofármacos.

La búsqueda se realizó de forma independiente en tres bases de datos: PubMed, PsycINFO y Sirius. La búsqueda en todas las bases de datos se limitó a artículos publicados entre 2010 y el 11 de abril de 2023. La estrategia de búsqueda incluyó la siguiente combinación de palabras clave: “Pharmacogenetics AND pediatrics AND children AND adolescent AND clinical AND psychiatrics”. Se escogieron los artículos académicos, se evaluaron los títulos y los resúmenes de todos los artículos identificados y se eliminaron aquellos que estaban repetidos en las distintas bases de datos y los artículos de revisión. Por último, se incluyeron artículos que seguían los siguientes criterios de inclusión: (i) trataban de farmacogenética, (ii) incluían a pacientes pediátricos y (iii) estudiaban la respuesta a psicofármacos (Figura 2).

## Figura 2

*Diagrama de Flujo del proceso de selección de artículos*



## Resultados

### Ventajas de la Personalización del Tratamiento con Psicofármacos en Niños y Adolescentes

Los trastornos de salud mental son un grave problema en la población pediátrica, que incluye niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. Entre los trastornos más frecuentes en este tipo de población se encuentran el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, TDAH (9,4%), los trastornos de ansiedad (7,1%) y los trastornos depresivos (3,2%), y, en menor medida, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), esquizofrenia o trastorno bipolar (Ariefdjohan et al., 2021).

Una proporción significativa de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes se trata con antidepresivos, especialmente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Ariefdjohan et al., 2021). Los antipsicóticos de segunda generación (o antipsicóticos atípicos) se utilizan para tratar síntomas psicóticos y comportamientos perturbadores en población pediátrica (Vanwong et al., 2020). Los estimulantes del Sistema Nervioso Central y potenciadores cognitivos son los fármacos más eficaces para mejorar los síntomas del TDAH. Entre ellos, uno de los más utilizados es el metilfenidato, debido a su eficacia y seguridad (Gomez-Sanchez et al., 2017).

En base a la alta toxicidad y a la baja eficiencia de los tratamientos en un número significativo de pacientes pediátricos, se ha evaluado la importancia de ofrecer un tratamiento personalizado en estos pacientes. A estos efectos, en la Tabla 1 se muestran los estudios más actualizados en los que el conocimiento del perfil farmacogenético individual explica una parte significativa de los efectos secundarios e ineffectividad de muchos tratamientos con psicofármacos en pacientes pediátricos. Un estudio en más de 450 niños entre 7 y 11 años de edad indica que la respuesta a múltiples psicofármacos, en especial los antidepresivos,

hubiera mejorado significativamente en un 15% de estos pacientes si se hubiese evaluado su perfil farmacogenético (Roberts et al., 2021).

Las variantes genéticas que afectan a la función de las enzimas de la familia del citocromo P450 (en especial, *CYP2D6* y *CYP2C19*) son las más involucradas en el tratamiento con psicofármacos (David et al., 2021). En especial, muchos antipsicóticos y antidepresivos, se metabolizan por el gen *CYP2D6* y variantes genéticas en este gen dan lugar a la resistencia clínica y/o eventos adversos en más de la mitad de la muestra de los pacientes pediátricos (Thümmeler, 2018). Además, se ha observado que variantes genéticas en el gen *ABCB1* se asocian a una susceptibilidad a efectos adversos debidos al tratamiento con antidepresivos y antipsicóticos (Kalla et al., 2023).

En cuanto al grupo de los antidepresivos, la fluoxetina es un ISRS que comúnmente se prescribe para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM), aunque también puede utilizarse para el trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de ansiedad generalizada. A pesar de que es un psicofármaco que ha demostrado eficacia y seguridad en la población pediátrica, una alta proporción de pacientes presentan reacciones adversas o no responden al tratamiento con fluoxetina. Algunos estudios resaltan que, en ocasiones, esto podría ser atribuido a las variantes individuales en genes implicados en la síntesis de serotonina (Gassó et al., 2017; Mas et al., 2016). Así pues, Gassó et al. (2017), identificaron que ciertas variantes en el gen del triptófano oxidasa (*TPH2*) se asociaban con una reducción de los síntomas depresivos en pacientes pediátricos tratados con fluoxetina. La asociación más significativa se encontró para una variante genética concreta (rs34517220) que la definieron como la más importante relacionada con la respuesta al psicofármaco. Esta información respaldaba la explicada por otro estudio que indicaba que ciertos polimorfismos del gen *TPH2* y en el que codifica para el receptor de serotonina, *HTR1B*, se relacionaban con una mejoría clínica en pacientes pediátricos tras el tratamiento con fluoxetina (Mas et al., 2016).

Otro ISRS que se prescribe con frecuencia en pacientes pediátricos es el escitalopram. Este psicofármaco se metaboliza por la vía *CYP2C19*, con lo que variantes en este gen influyen en el perfil metabolizador del escitalopram, y, por tanto, en la respuesta a este fármaco (Aldrich et al., 2019; Strawn et al., 2020; Strawn et al., 2021). Un estudio efectuado en 263 pacientes menores de 19 años, muestra que los metabolizadores más lentos para *CYP2C19* presentaban una tolerancia menor y un número mayor de efectos secundarios al escitalopram en comparación con metabolizadores normales o intermedios. Además, los autores observaron que, al ajustar la dosis de escitalopram en función del estado del metabolizador *CYP2C19*, se reducían los efectos secundarios (Aldrich et al., 2019). Este estudio se ve soportado por otros autores, que en poblaciones de 30 y 132 pacientes de edades entre los 12 y los 17 años indican que las variables farmacogenéticas influyen en la trayectoria del escitalopram (Strawn et al., 2020; Strawn et al., 2021). Estos estudios muestran que el ajuste de dosis no sólo mejoraba significativamente la respuesta al fármaco en los metabolizadores lentos para *CYP2C19*, sino que también lo hacía en los metabolizadores intermedios (Strawn et al., 2020; Strawn et al., 2021).

El citalopram y la sertralina, al igual, son dos ISRS comúnmente recetados para el tratamiento de los trastornos depresivos y de ansiedad en población pediátrica. Las variantes genéticas individuales según la población, año y lugar de estudio, pueden intervenir en la respuesta de los psicofármacos (Tabla 1). En el tratamiento con sertralina, como ocurría en los estudios con el escitalopram, el gen *CYP2C19* afecta a la respuesta al ajustar la dosis en pacientes con un metabolismo lento en una población de más de 350 pacientes, la mayoría de ellos adolescentes. Además, variantes genéticas en el receptor de serotonina *HTR2A* y en el transportador *SLC6A4*, parecían afectar a la tolerabilidad y a la rapidez de la respuesta a la sertralina (Poweleit., 2019). Por otro lado, una alteración en el gen del receptor de serotonina

*5-HTR1D $\beta$*  puede tener un papel significativo en la susceptibilidad a experimentar agitación como efecto secundario del citalopram (Amitai et al., 2016).

Variantes farmacogenéticas individuales también afectan a la respuesta de pacientes pediátricos a los antipsicóticos (Tabla 1). Muchos fármacos de este grupo se metabolizan por la vía de la enzima codificada por el gen *CYP2D6*, con lo que variantes en este gen, que afectan a la actividad de esta enzima, se asocian con una mayor propensión a reacciones adversas a estos medicamentos (Hongkaew et al., 2021; Jallaq et al., 2021; Dos Santos-Júnior et al., 2016; Rossow et al., 2021). La risperidona es un antipsicótico ampliamente conocido y recetado, tanto en población pediátrica como en ancianos. En especial, se observa que los niños con un metabolismo más lento de *CYP2D6* muestran concentraciones plasmáticas más altas del psicofármaco en comparación con niños con un metabolismo normal cuando son tratados con dosis estándar del fármaco. Esto hace que el fármaco sin metabolizar se acumule durante un largo tiempo en el organismo, de modo que resulte ineficiente, además de aumentar el riesgo de sufrir reacciones adversas por toxicidad (Hongkaew et al., 2021). Otros autores confirman que los niños y adolescentes que son metabolizadores intermedios o lentos para *CYP2D6* presentan mayor riesgo de eventos adversos al tratamiento con risperidona, en comparación con los metabolizadores rápidos o ultrarrápidos (Rossow et al., 2021).

Las alteraciones metabólicas y la obesidad son efectos adversos al tratamiento con risperidona. A este respecto, algunos autores han observado que ciertas variantes de *CYP2D6*, y de otros genes relacionados con la regulación del apetito, como el gen que codifica para la leptina (*LEP*) y el receptor de serotonina (*HTR2C*), se asocian a las alteraciones metabólicas provocadas por el tratamiento con este psicofármaco (Dos Santos-Júnior et al., 2016). Otros autores no están de acuerdo en la relación del gen *HTR2C* con la obesidad mediada por risperidona (Vanwong et al., 2020). Sin embargo, sí existen estudios que confirman que las mismas variantes en el gen de la leptina (*LEP*) contribuyen a los efectos de aumento de peso

por el tratamiento con risperidona (Nurmi et al., 2013). Otros autores, aunque no asocian el aumento de peso al gen *LEP*, pero sí lo hacen a ciertas variantes en un gen que codifica para un receptor de leptina, el *LEPR* (Almandil et al., 2018).

Por otro lado, se ha visto también que variantes genéticas individuales en el gen *DRD2* aumentan la incidencia de hiperprolactinemia (altos niveles sanguíneos de prolactina) en pacientes tratados con risperidona (Hongkaew et al., 2021; Sukasem et al., 2016). Los altos niveles de prolactina, hormona que participa en la producción de hormonas como el estrógeno y la testosterona, provocan efectos secundarios como galactorrea, amenorrea y disfunción sexual, entre otros. Como la risperidona se metaboliza por *CYP2D6* y los metabolizadores lentos e intermedios para esta vía muestran una respuesta tóxica al fármaco (Hongkaew et al., 2021; Rossow et al., 2021), se ha investigado si la hiperprolactinemia pudiera también ser efecto de una deficiencia en la enzima *CYP2D6*. Dos estudios realizados en pacientes pediátricos con rangos de edad amplios, entre 3 y 19 años (Sukasem et al., 2016) y entre 10 y 20 años (Roke et al., 2013), muestran que los distintos perfiles de metabolización de *CYP2D6* no influyen en la susceptibilidad a la hiperprolactinemia (Roke et al., 2013; Sukasem et al., 2016).

La clozapina es otro antipsicótico de segunda generación que se utiliza eventualmente para el tratamiento en niños y adolescentes. Varias enzimas de la familia del citocromo P450 participan en la metabolización de este antipsicótico, de modo que variantes en estos genes afectan a la respuesta a la clozapina (Berel et al., 2021). En particular, se ha observado que variantes en *CYP1A2* generaban un metabolismo ultrarrápido para la clozapina, mientras que una variante de la isoforma *CYP2C19* reducía su actividad metabólica, y esto afectaba a la respuesta al fármaco en una población de 9 a 14 años de edad. Además, se ha identificado una variabilidad étnica en la frecuencia de las distintas variantes genéticas en *CYP3A4*, *CYP2D6* y *CYP2C9*, de manera que, en distintos países existen perfiles diferentes de

respuesta a estos fármacos (Berel et al., 2021). Además, la interacción de otros fármacos que interaccionan con las vías de metabolización de la clozapina también explicaba la respuesta adversa al fármaco (Berel et al., 2021).

El aripiprazol, es uno de los pocos antipsicóticos aprobados para niños y adolescentes, y también se metaboliza por la vía de enzima CYP2D6. Un estudio con 277 pacientes menores de 18 años indicaba que los distintos perfiles farmacogenéticos de *CYP2D6* presentaban diferentes respuestas al fármaco (Jallaq et al., 2021). En el estudio se observó que el 57 % de los pacientes eran metabolizadores normales, el 37 % intermedios, el 5 % eran metabolizadores lentos y el 1,4 % ultrarrápidos. Los metabolizadores lentos abandonaron el tratamiento porque no podían tolerar los efectos adversos al fármaco. Por otro lado, los metabolizadores normales e intermedios también sufrieron efectos secundarios, pero con menor intensidad. Este es otro caso en el que el conocimiento del perfil farmacogenético de los pacientes hubiera cambiado la estrategia de tratamiento (Jallaq et al., 2021).

El metilfenidato es un potenciador cognitivo que se prescribe, entre otros motivos, para el tratamiento del TDAH en la población pediátrica. La respuesta a este fármaco depende de la influencia de varios genes. Algunos autores observaron que el estado de metilación del gen *COMT* influye en la respuesta al metilfenidato (Fageera et al., 2021). Este gen está involucrado en la degradación de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina). La actividad de estas catecolaminas está relacionada con el aumento de la concentración y el aprendizaje. En este estudio se ha visto que la disminución de la metilación de este gen, que aumentaría la tasa de degradación de catecolaminas, mejora la respuesta al metilfenidato (Fageera et al., 2021). Otros autores han visto que variantes en genes relacionados con la actividad sináptica y receptores dopaminérgicos influyen sobre la respuesta al metilfenidato en más de 200 pacientes entre 6 y 18 años (Gomez-Sanchez et al., 2017).

## **Adaptación de las Guías de Implementación de la Farmacogenética en la Clínica para la Personalización de Pacientes Pediátricos**

Existe ya un número considerable de estudios a nivel clínico que evidencian que la toma de decisiones para el tratamiento personalizado con psicofármacos en pacientes pediátricos, usando la farmacogenética, parece mejorar significativamente la respuesta a estos fármacos. El aumento de estos estudios genera un nivel de evidencia clínica suficientemente alto como para que las guías de implementación de la farmacogenética, que hasta hace poco tiempo se limitaban a establecer recomendaciones de tratamiento personalizado para adultos, empiecen a incorporar recomendaciones dirigidas específicamente a pacientes pediátricos (Ariefdjohan. et al, 2021).

Así pues, PharmGKB ha implementado una nueva sección para guiar la selección personalizada de psicofármacos en la población pediátrica. Se han publicado pautas farmacogenéticas con una evidencia clínica para antidepresivos y antipsicóticos basadas especialmente en los genes *CYP2D6* y *CYP2C19*. El gen *CYP2C19* se encuentra en un nivel muy alto para el tratamiento con escitalopram. Sin embargo, los genes estudiados para fluoxetina, citalopram y sertralina aún se encuentran en niveles más bajos. Para los antipsicóticos atípicos, el gen *CYP2D6* está en un nivel muy alto de evidencia para el tratamiento con risperidona. Para la clozapina y aripiprazol, los genes estudiados están en niveles de evidencia clínica muy bajos (Ariefdjohan. et al, 2021).

**Tabla 1***Estudios sobre la personalización del tratamiento con psicofármacos en Población**Pediátrica*

Referencia	Población de estudio	Participantes	Psicofármaco	Tipo de trastorno	Conclusiones del estudio
Roberts et al., 2021	EEUU	452 pacientes (7 a 11 años)	Antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos para el TDAH.	Trastornos depresivos, TDAH, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo y TEA	El 15% de los pacientes mejoraría si se tendría en cuenta la farmacogenética.
David et al., 2021	Francia	22 pacientes (<18 años)	Antipsicóticos y antidepresivos.	-	Variantes genéticas de la familia del citocromo P450 intervienen en el tratamiento con psicofármacos.
Thümmler et al., 2018	Francia	9 pacientes (11 a 16 años)	Tratamientos psicofármacos (Antipsicóticos y antidepresivos).	Esquizofrenia, trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual con comportamiento desafiante, trastorno de oposición desafiante, estrés postraumático y trastornos límite de la personalidad.	Los psicofármacos son metabolizadores por <i>CYP2D6</i> .
Kalla et al., 2023	USA	2 pacientes (9 y 11 años)	Antipsicóticos y antidepresivos.	-	El gen <i>ABCB1</i> interviene en la respuesta a psicofármacos.
Gasso et al., 2017	España	83 pacientes (14 años de edad media)	Fluoxetina	Trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de ansiedad generalizada.	Reducción de los síntomas depresivos asociado a variantes genéticas del gen <i>TPH2</i> .
Mas et al., 2016	España	83 pacientes (14 años de edad media)	Fluoxetina	Trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de ansiedad generalizada.	Mejora de los síntomas depresivos al tratamiento con fluoxetina debido a variantes en el gen <i>TPH2</i> y receptor <i>HTR1B</i> .
Aldrich et al., 2019	USA	263 pacientes (<19 años)	Escitalopram	Trastornos de ansiedad y depresión.	Metabolizadores lentos para <i>CYP2C19</i> involucrados en la respuesta al escitalopram.
Strawn et al., 2021	USA	132 pacientes (12 a 17 años)	Escitalopram	Trastornos de ansiedad generalizado, de separación y/o social.	Metabolizadores lentos y intermedios para <i>CYP2C19</i> involucrados en la respuesta al escitalopram.

*Nota.* Esta tabla muestra los estudios más recientes en los que se han considerado las variantes genéticas individuales que afectan a la respuesta a psicofármacos en niños y adolescentes. *TDAH: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad; TEA: Trastorno del espectro autista.*

**Tabla 1** (continuación)*Estudios sobre la personalización del tratamiento con psicofármacos en Población**Pediátrica*

Referencia	Población de estudio	Participantes	Psicofármaco	Tipo de trastorno	Conclusiones del estudio
Strawn et al., 2020	USA	30 pacientes (12 a 17 años)	Escitalopram	Trastorno de ansiedad generalizada.	Metabolizadores lentos y intermedios para <i>CYP2C19</i> involucrados en la respuesta al escitalopram.
Poweleit et al., 2019	USA	352 pacientes (<19 años)	Sertralina	Trastornos de ansiedad y/o depresión	Metabolizadores lentos para <i>CYP2C19</i> y variantes genéticas en <i>HTR2A</i> y <i>SLC6A4</i> involucrados en la respuesta al psicofármaco.
Amatai et al., 2016	Israel	87 pacientes (7 a 18 años)	Citalopram	Depresión y/o trastornos de ansiedad	El gen <i>5-HTR1Dβ</i> se involucra en la respuesta al citalopram.
Hongkaew et al., 2021	Tailandia	199 pacientes (3 a 18 años)	Risperidona	Trastorno del espectro autista.	Metabolizadores lentos de <i>CYP2D6</i> involucrados en el tratamiento con risperidona.
Rossov et al., 2021	-	257 pacientes (<18 años)	Risperidona	-	Metabolizadores lentos o intermedios de <i>CYP2D6</i> involucrados en el tratamiento con risperidona.
Dos Santos-Júnior et al., 2016	Brasil	120 pacientes (8 a 20 años)	Risperidona	Trastornos mentales y del comportamiento.	Variantes genéticas en <i>CYP2D6</i> , <i>LEP</i> y <i>HTR2C</i> involucradas alteraciones metabólicas mediada por risperidona.
Vanwong et al., 2020	USA	134 pacientes (8 a 12 años)	Risperidona	Trastorno del espectro autista.	Variantes en el gen <i>HTR2C</i> asociado a la obesidad medida por risperidona.
Nurmi et al., 2013	USA	225 pacientes (4 a 17 años)	Risperidona	Trastorno del espectro autista.	Variantes en <i>LEP</i> asociadas al aumento de peso por risperidona.
Almandil et al., 2018	Arabia saudí	181 pacientes (<18 años)	Risperidona	Trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno psicótico, trastornos conductuales disruptivos o agresión y trastornos del desarrollo.	El receptor <i>LEPR</i> asociado a un aumento de peso mediada por risperidona.

*Nota.* Esta tabla muestra los estudios más recientes en los que se han considerado las variantes genéticas individuales que afectan a la respuesta a psicofármacos en niños y adolescentes. *TDAH: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad; TEA: Trastorno del espectro autista.*

**Tabla 1** (continuación)*Estudios sobre la personalización del tratamiento con psicofármacos en Población**Pediátrica*

Referencia	Población de estudio	Participantes	Psicofármaco	Tipo de trastorno	Conclusiones del estudio
Sukasem et al., 2016	Tailandia	147 pacientes (3 a 19 años)	Risperidona	Trastorno del espectro autista.	Variantes en <i>DRD2</i> están involucradas en la hiperprolactinemia mediada por risperidona.
Hongkaew et al., 2021	Tailandia	124 pacientes (3 a 18 años)	Risperidona	Trastorno del espectro autista.	Variantes en <i>DRD2</i> involucradas en la hiperprolactinemia mediada por risperidona.
Roke et al., 2013	Países bajos	47 pacientes (10 a 20 años)	Risperidona	Trastorno del espectro autista y trastornos del comportamiento disruptivo.	Los distintos perfiles de metabolización de <i>CYP2D6</i> no se involucran en la hiperprolactinemia.
Berel et al., 2021	USA	4 pacientes (9 a 14 años)	Clozapina	Esquizofrenia, TEA y trastorno generalizado del desarrollo	Variantes en <i>CYP1A2</i> y <i>CYP2C19</i> involucradas en la respuesta de clozapina.
Jallaq et al., 2021	USA	277 pacientes (<18 años)	Aripiprazol	Trastornos del estado de ánimo (Trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor o desregulación disruptiva del estado de ánimo)	Metabolizadores lentos, normales e intermedios de <i>CYP2D6</i> involucrados en la respuesta al aripiprazol.
Fageera et al., 2021	Canadá	230 pacientes (6 a 12 años)	Metilfenidato	TDAH	El nivel de metilación del gen <i>COMT</i> involucrado en la respuesta al metilfenidato.
Gomez-Sanchez et al., 2017	España	208 pacientes (6 a 18 años)	Metilfenidato	TDAH	Variantes genéticas en <i>COMT</i> involucradas en la respuesta al metilfenidato.
Ariefdjohan et al., 2021	EEUU	450 pacientes (1 a 22 años)	Antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos para el TDAH y estabilizadores del estado de ánimo	Trastorno de ansiedad, trastornos depresivos, TDAH y TEA	Los genes <i>CYP2D6</i> y <i>CYP2C19</i> tienen mayor nivel de evidencia clínica.

*Nota.* Esta tabla muestra los estudios más recientes en los que se han considerado las variantes genéticas individuales que afectan a la respuesta a psicofármacos en niños y adolescentes. *TDAH: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad; TEA: Trastorno del espectro autista.*

## Discusión

Existe una proporción alarmantemente alta de ingresos hospitalarios de población infantojuvenil por una respuesta adversa a fármacos (Garrido-Corro et al., 2021; Zed et al., 2015). El uso de medicamentos *off-label*, especialmente para psicofármacos (Ansermot et al., 2018), y la falta de consideración de interacciones farmacológicas (Garrido-Corro et al., 2021; Poweleit et al., 2019), pueden explicar una buena parte de estos ingresos. Sin embargo, en los últimos años, se ha visto la necesidad de personalizar los tratamientos, y, a este respecto, varios estudios están demostrando que la respuesta a fármacos depende del perfil genético individual (Aldrich et al., 2019; Strawn et al., 2020; Wehry et al. 2018). En este trabajo se han evaluado los estudios más recientes que indican que el tratamiento personalizado, teniendo en cuenta el perfil genético individual (farmacogenética), podría resolver una alta proporción de respuestas adversas a psicofármacos en población infantojuvenil. De acuerdo a estos estudios, el conocimiento del perfil farmacogenético individual ayuda a los prescriptores a predecir la respuesta de un paciente a un determinado tratamiento según su perfil genético, lo que le permite seleccionar el fármaco más adecuado y ajustar una dosis adecuada que maximice la eficiencia y minimicen los efectos adversos para un paciente concreto (Wehry et al. 2018). Los estudios de respuesta individualizada se han efectuado especialmente en respuesta a los psicofármacos más utilizados en la población pediátrica, que incluyen antidepresivos, antipsicóticos y estimulantes del Sistema Nervioso Central.

Los antidepresivos, en especial los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), han sido el foco principal de estudio en la población pediátrica debido a que son los psicofármacos mejor tolerados por su alta efectividad y toxicidad moderada. Existen variantes genéticas que influyen significativamente en la respuesta al tratamiento con fluoxetina (Gassó et al., 2017; Mas et al., 2016), escitalopram (Aldrich et al., 2019; Strawn

et al. 2021), citalopram (Amitai et al., 2016), y sertralina (Poweleit., 2019), aumentando así la susceptibilidad a efectos adversos a estos tratamientos. La fluoxetina se elige como primera opción para tratar trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y otros trastornos de ansiedad crónica en niños y adolescentes debido a su alta eficacia y seguridad (Gassó et al., 2017). El escitalopram ha sido ampliamente estudiado y es de uso común ya que, además de su alta potencia, muestra mejoría en estados de ansiedad y depresión en niños y ancianos. Además, es uno de los antidepresivos mejor tolerados debido a su baja interacción con vías de metabolización con otros fármacos. Este antidepresivo se prescribe especialmente para tratar trastornos de ansiedad (Strawn et al. 2021). En menor medida, el citalopram y la sertralina se han estudiado para tratar la depresión y trastornos de ansiedad crónica. Por otro lado, en cuanto al grupo de los antipsicóticos, los de mayor prescripción en la población pediátrica son los de *segunda generación*, o también denominados *atípicos* (Maruf et al. 2021). La mayoría de estudios farmacogenéticos en población infantojuvenil se han realizado en respuesta a la risperidona (Tabla 1), debido a que es uno de los pocos antipsicóticos para el que se pueden aplicar recomendaciones de tratamiento personalizado con un alto nivel de relevancia clínica, según las guías de implementación de la farmacogenética (Relling & Klein, 2011; Whirl-Carrillo et al., 2012). La FDA ha aprobado su uso para múltiples trastornos, como: el trastorno del espectro autista, el estado maníaco o mixto en el trastorno bipolar y la esquizofrenia (Dos Santos-Júnior et al., 2016). El tratamiento personalizado con clozapina y aripiprazol está menos estudiado en la población pediátrica y se prescriben para tratar la esquizofrenia, trastornos del espectro autista, trastorno generalizado del desarrollo y trastornos del ánimo.

La mayoría de los antidepresivos estudiados, excepto la fluoxetina, se metabolizan por la vía de la enzima CYP2C19, codificada por el gen que recibe el mismo nombre (Whirl-Carrillo et al., 2012). Existen varias evidencias de que las variaciones en la secuencia del gen

*CYP2C19* que afectan a la actividad de la enzima, modifican el perfil de tolerancia a fármacos como el citalopram, escitalopram y sertralina (Aldrich et al., 2019; Poweleit et al., 2019; Strawn et al., 2020; Strawn et al., 2021). Los metabolizadores lentos para *CYP2C19* mostraban altas concentraciones del fármaco sin transformar en su principio activo, lo que lo hacía más difícil de eliminar, aumentando así la respuesta adversa al mismo. Los metabolizadores rápidos, por otro lado, eliminaban el fármaco antes de que su principio activo ejecutase su función terapéutica, con lo que resultaban ineficientes a dosis estándar. Perfiles similares se han observado en la respuesta a antipsicóticos, como la risperidona y el aripiprazol, que se metabolizan ambos por la vía de la enzima *CYP2D6* (Hongkaew et al., 2021; Jallaq et al., 2021; Rossow et al., 2021). Otros, como la clozapina, tienen perfiles de respuesta más complejos, ya que se metabolizan por más de una vía enzimática (Berel et al., 2021). Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios y otros autores que confirman estos datos, se puede argumentar que, evaluando el perfil farmacogenético de respuesta a psicofármacos en pacientes pediátricos, podrían ajustarse las dosis y la selección de fármacos a nivel personalizado. En consecuencia, se prevé que hubiera mejorado significativamente la respuesta a estos fármacos (en cuanto a maximización de eficiencia y, sobre todo, reducción de toxicidad) en, al menos, un 15% de los pacientes (Roberts et al., 2021).

Además de las variaciones en la secuencia de genes que afectan al metabolismo de los fármacos, es decir, a su farmacocinética, también se han observado variaciones en otros genes, asociados con la patología, pero que sí afectaban también a la respuesta a los fármacos a un nivel más farmacodinámico. A este respecto, para el caso del antidepresivo fluoxetina, las guías de implementación de la farmacogenética no ofrecen suficiente soporte para poder establecer ajustes de dosis según el perfil genético individual (Whirl-Carrillo et al., 2012). Sin embargo, algunos autores han observado que, en pacientes con depresión que presentaban ciertas variantes genéticas en precursores de serotonina o en receptores de este

neurotransmisor, presentaban una mejor respuesta a la fluoxetina (Gassó et al., 2017; Mas et al., 2016). Otras variantes en receptores de serotonina, por el contrario, pueden asociarse con una respuesta adversa al escitalopram (Amitai et al., 2016).

En el caso de los antipsicóticos, variantes en el gen *DRD2*, que codifica para el receptor D2 dopaminérgico, parece aumentar el riesgo de hiperprolactinemia bajo el tratamiento con risperidona (Hongkaew et al., 2021; Sukasem et al., 2016). La hiperprolactinemia es un efecto secundario común provocado por el tratamiento con antipsicóticos de primera generación, como la clorpromacina o el haloperidol, que son antagonistas del receptor dopaminérgico D2, codificado por el gen *DRD2*. Los antipsicóticos atípicos, o también llamados de segunda generación, son antagonistas del receptor D2 dopaminérgico y también del HT2A serotoninérgico, lo que reduce significativamente el riesgo de hiperprolactinemia. Sin embargo, la risperidona, a pesar de ser un antipsicótico atípico, en muchas ocasiones contribuye al riesgo de este efecto secundario, debido a variantes genéticas individuales en el gen *DRD2*, que afectan a la unión del antipsicótico al receptor D2 dopaminérgico (Hongkaew et al., 2021; Sukasem et al., 2016).

Entre los estimulantes del Sistema Nervioso Central, el metilfenidato es el psicofármaco que más se receta para el TDAH en la población pediátrica. El TDAH es un trastorno muy diagnosticado en la población infantil, alrededor del 9,4% de los niños tienen TDAH (Ariefdjohan et al., 2021). Se ha observado que variantes genéticas individuales influyen en la respuesta del metilfenidato (Fageera et al., 2021; Gomez-Sanchez et al., 2017) y, en ese caso, aumentan el grado de mejoría de los síntomas del trastorno.

Estos estudios de variantes en genes que no influyen directamente sobre el metabolismo de los fármacos (Roke et al., 2013; Sukasem et al., 2016), pero sí sobre su interacción con su diana terapéutica (Amitai et al., 2016; Gassó et al., 2017; Hongkaew et al.,

2021; Mas et al., 2016; Sukasem et al., 2016), pueden contribuir aportando información adicional a la evaluación del perfil farmacogenético individual. De hecho, las primeras investigaciones se han enfocado principalmente en estudiar la implicación de genes de manera independiente y aislada. Sin embargo, un enfoque combinado que tenga en cuenta el efecto de las variaciones en genes implicados en los procesos de farmacocinética y farmacodinámica sería más adecuado y aportaría una explicación más precisa de los efectos del fármaco en cada individuo (Maruf et al., 2019).

A pesar de las grandes aportaciones que ofrecen estos estudios en el campo de la medicina personalizada en pacientes pediátricos, todavía existen algunos cabos sueltos que se deben tener en cuenta:

En primer lugar, la mayoría de estudios realizados con psicofármacos se limitan a tamaños muestrales relativamente pequeños (Tabla 1). El pequeño tamaño de muestra podría limitar la asociación de variantes genéticas involucradas en la respuesta clínica del psicofármaco, lo que significa que se podría pasar por alto la detección de ciertas variantes que podrían influir en la respuesta del paciente al tratamiento. Asimismo, un tamaño de muestra pequeño también puede aumentar la variabilidad en los resultados y disminuir su robustez (Gasso et al., 2017; Thümmler., 2018). Así pues, existen discrepancias como, por ejemplo, si las mismas variantes en el gen *LEP*, que codifica para la leptina, se asocia o no a un aumento de peso bajo el tratamiento con risperidona (Almandil et al., 2018; Dos Santos-Júnior et al, 2016; Nurmi et al., 2013).

En segundo lugar, la mayoría de los estudios revisados incluyeron pacientes pediátricos tratados con fármacos en monoterapia (Tabla 1). Sin embargo, es importante tener en cuenta que, en la práctica clínica real, es muy común utilizar la politerapia para tratar diversas enfermedades psiquiátricas. En politerapia, aumenta el riesgo de que unos fármacos

puedan interactuar con las vías de metabolización de otros (por ejemplo, CYP2C19) modificando su perfil de metabolización. Por lo tanto, para interpretar correctamente los resultados obtenidos en estos estudios, se debe tener en cuenta esta discrepancia entre lo que se realiza en la práctica real y lo que se ha estudiado (David et al., 2021).

Por último, los estudios tienen un rango de edad limitado ya que la mayoría de los estudios se realizan con adolescentes (Tabla 1). Será fundamental tener esto en cuenta a la hora de interpretar los resultados, puesto que la ontogenia juega un papel fundamental y agrega otro nivel de complejidad en el tratamiento con psicofármacos (Ariefdjohan., 2021). Los niveles de expresión de ciertos genes pueden ser diferentes entre niños y adolescentes, lo que puede afectar la forma en que un psicofármaco afecta al organismo en diferentes etapas del desarrollo. Si un gen involucrado en el metabolismo de un fármaco se expresa en niveles más altos en la infancia que en la adolescencia, la misma dosis del fármaco puede ser más tóxica para el niño que para el adulto joven. Por ejemplo, a los cinco años (Figura 1), los farmacogenes asociados con el metabolismo de los antidepresivos (ejemplo: *CYP2D6* o *CYP2C19*) se encuentran en niveles más altos de expresión, en comparación a los adolescentes (Maruf, 2019). Será pues fundamental tener esta diferencia en cuenta ya que, en ciertas etapas de la niñez, cuando la expresión de los genes es mayor que en adolescentes (como en el caso de *CYP2C9*, *CYP2C19*), los efectos adversos provocados por las variantes de pérdida de función se manifiestan con mayor intensidad. Por el contrario, si la variante solo muestra una pequeña disminución de función, los efectos no serían observables en los niños y si se observaría en los adolescentes. Por ello, será fundamental realizar estudios que tengan en cuenta la expresión de los genes sobre todo en pacientes que no han alcanzado la pre-adolescencia. Sin embargo, estudiar los efectos funcionales de las variantes, la expresión de genes y las concentraciones de psicofármacos a diferentes edades requiere una inversión económica adicional (Hoshitsuki et al., 2021).

Hasta hace poco tiempo, las guías de implementación de la farmacogenética en la clínica proporcionaban recomendaciones de tratamiento únicamente para población adulta, debido a que existen numerosas investigaciones que han aportado un mayor nivel de relevancia clínica en este grupo de edad (Roberts et al., 2021). Sin embargo, el número de estudios en población infantil es muy inferior al de adultos, por lo que estas guías, aunque ya empiezan a incluir recomendaciones de tratamiento para pacientes pediátricos, en un número de genes y fármacos asociados validados por CPIC, que tengan una relevancia clínica alta para esta población, es escaso (Ariefdjohan et al., 2021). Los genes que tienen mayor relevancia clínica en la población pediátrica son *CYP2D6* y *CYP2C19*, asociados al tratamiento de únicamente dos psicofármacos (risperidona y escitalopram, respectivamente). Sin embargo, para el resto de variantes en otros asociados a otros psicofármacos, los niveles de evidencia están por debajo del nivel 1, con lo que no son aconsejables para el uso en la rutina clínica. Estos resultados hacen evidente la importancia de realizar más estudios en población pediátrica, como los que hemos analizado en este trabajo.

Las limitaciones de este tipo de investigación en población pediátrica se deben a la complejidad que representa la realización de ensayos clínicos en esta población (Maruf et al., 2019). Por un lado, los niños están en constante crecimiento y desarrollo, lo que dificulta la interpretación de los resultados clínicos. Por otro lado, los niños son una población muy protegida, por lo que los ensayos clínicos deben cumplir con requisitos éticos estrictos y contar con el consentimiento de los padres o tutores legales para su participación, lo que a menudo no se concede (Piñeiro Pérez et al., 2021). Los requisitos éticos que se deben cumplir son los siguientes (Chiaruttini et al., 2018):

- El consentimiento informado debe darse antes de que los pacientes participen en un ensayo y después de recibir información adecuada sobre el propósito del estudio, los riesgos potenciales y los beneficios de la participación.
- Protección de datos y seguro con la finalidad de proteger a los participantes.
- La seguridad del ensayo debe evaluarse continuamente, y los efectos adversos que pueden ocurrir deben informarse. Los pacientes pediátricos presentan una gran vulnerabilidad, y por ello, es muy importante incidir en la seguridad de los ensayos.

Por otro lado, el factor económico en la investigación pediátrica representa una gran barrera y la disponibilidad de equipos de investigación formados y bien reconocidos sigue siendo insuficiente. La población infantojuvenil representa un tamaño de mercado limitado, lo que significa que la demanda de productos y servicios específicos relacionados con la farmacología pediátrica es relativamente baja en comparación con la de adultos. Los niños tienen un mayor riesgo que los adultos de experimentar reacciones adversas graves a ciertos tratamientos y, además, los efectos a largo plazo de los tratamientos pediátricos pueden ser significativos. La gestión de estos riesgos es una tarea que recae, en gran medida, en las agencias reguladoras y en las organizaciones que desarrollan y comercializan los fármacos. El problema es que los requerimientos regulatorios para la aprobación de fármacos destinados a niños son más rigurosos y específicos, y las consecuencias legales y reputacionales de un error o incidente en este segmento pueden ser muy graves. Debido a la complejidad y el nivel de responsabilidad que conlleva, muchas organizaciones no quieren involucrarse y prefieren enfocarse en adultos (Chiaruttini et al., 2018).

El aumento y mejora en el diseño de estudios que consideren el análisis de variantes farmacogenéticas para la personalización de los tratamientos en pediatría podría disminuir los

riesgos de efectos adversos que dificultan la elaboración de ensayos clínicos. Esto requeriría una inversión económica para analizar las variantes farmacogenéticas y los estudios de expresión génica anteriormente mencionados (Dos Santos-Júnior et al., 2016). Sin embargo, estos costes económicos pueden ser ampliamente amortizados por el beneficio potencial que supone esta inversión. Al identificar el perfil genético individual de paciente pediátrico, teniendo en cuenta la edad, el estado de maduración de los órganos y los niveles de expresión génica, los pediatras pueden personalizar el tratamiento con psicofármacos aumentando las posibilidades de éxito y disminuyendo el riesgo de efectos adversos al tratamiento. Esto, a su vez, puede reducir los costes de atención médica al disminuir la cantidad de reacciones adversas a medicamentos, la posibilidad de sufrir grandes riesgos a largo plazo, las visitas de emergencia, la necesidad de hospitalizaciones. En general, a medida que aumentase la eficacia del tratamiento y disminuyesen los efectos adversos a los psicofármacos, los beneficios a largo plazo para el paciente, el prescriptor y el sistema de salud amortizarían la inversión económica (Wehry et al., 2018).

Los continuos avances en el campo de la farmacogenética y de las guías de implementación de esta en la clínica hace evidente la necesidad de ofrecer educación a los prescriptores (Rahawi et al., 2020). Actualmente, sólo un 10% de los neuropediatras y psiquiatras infantiles están familiarizados con el uso de la farmacogenética y sensibilizados con ella (Liko et al., 2021). Por el contrario, la mayoría de los prescriptores no aplican la farmacogenética en la práctica clínica, en gran medida, debido a la falta de conocimiento y educación sobre el tema, la falta de actualización sobre los avances en este campo y los esfuerzos previos que requieren la aplicación rutinaria de pruebas farmacogenéticas en el entorno clínico (Liko et al., 2021). Afortunadamente, en los planes nuevos de las universidades se está sensibilizando a los futuros profesionales de la salud a la incorporación del uso personalizado de los tratamientos en sus rutinas clínicas.

Es necesario crear conciencia a los profesionales de la salud sobre la importancia de la individualización del tratamiento con psicofármacos y los beneficios que implica para los pacientes. Por otro lado, también es muy importante que, tanto prescriptores como psicólogos, estén informados en estos procedimientos para educar a los padres del menor afectado de las ventajas que supone la personalización del tratamiento en sus hijos (Haga et al., 2012). Esto puede ayudar a concienciar a los padres de los infantes afectados por trastornos psiquiátricos para que colaboren, con sus consentimientos, en la elaboración de estudios que aumenten los niveles de evidencia clínica de las recomendaciones de las guías farmacogenéticas en pacientes pediátricos.

### **Conclusiones**

Los resultados del presente estudio arrojan las siguientes conclusiones:

Los ingresos en urgencias pediátricas debido a reacciones adversas a psicofármacos son un gran problema a nivel mundial. Varios estudios demuestran que la personalización del tratamiento con psicofármacos usando la farmacogenética está dando buenos resultados. En base a estos estudios, algunos autores sugieren que el 15% de los pacientes pediátricos hubiese mejorado significativamente su respuesta a psicofármacos si se hubiese considerado su perfil farmacogenético individual.

Los consorcios de implementación de la farmacogenética están empezando a incluir recomendaciones para el tratamiento personalizado con psicofármacos en niños y adolescentes. Sin embargo, el nivel de evidencia clínica de las recomendaciones de tratamiento de estas guías sigue siendo significativamente inferior en la población pediátrica en comparación con la de adultos. Por tanto, es importante potenciar y fomentar el número de estudios con pacientes pediátricos para aumentar los niveles de evidencia clínica en estas poblaciones.

El bajo nivel de evidencia clínica se debe a múltiples limitaciones que presentan las pruebas farmacogenéticas en la población pediátrica, estas son: (i) bajo tamaño de muestra, (ii) no tienen en cuenta la politerapia y (iii) un rango de edad limitado sin tener en cuenta la ontogenia. Es fundamental considerar la ontogenia, pues los niveles de expresión de ciertos genes pueden ser diferentes en niños y adolescentes y la misma dosis de psicofármaco puede afectar de distinta forma en el organismo.

Resultaría muy beneficioso educar a los profesionales de la salud (prescriptores, psicólogos, neuropediatras, etc.) sobre la importancia de la farmacogenética. De esta manera, los pacientes podrían beneficiarse de las mejoras que acarrearía la individualización de su tratamiento, y, al mismo tiempo, serían capaces de concienciar y educar a los padres sobre la importancia de la personalización del tratamiento.

### Referencias bibliográficas

- Adam de Beaumais, T., & Jacqz-Aigrain, E. (2018). Pharmacogenetics: Applications to Pediatric Patients. *Advances in pharmacology*, 83, 191-215.  
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.006>
- Aldrich, S. L., Poweleit, E. A., Prows, C. A., Martin, L. J., Strawn, J. R., & Ramsey, L. S. (2019). Influence of CYP2C19 Metabolizer Status on Escitalopram/Citalopram Tolerability and Response in Youth With Anxiety and Depressive Disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 99. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00099>
- Almandil, N. B., Lodhi, R. J., Ren, H., Besag, F. M., Rossolatos, D., Ohlsen, R., Slomp, C., Lapetina, D. L., Plazzotta, G., Murray, M. L., Al-Sulaiman, A. A., Gringras, P., Wong, I. C. K., & Aitchison, K. J. (2018). Associations between the LEP -2548G/A Promoter and Baseline Weight and between LEPR Gln223Arg and Lys656Asn Variants and Change in BMI z Scores in Arab Children and Adolescents Treated with Risperidone. *Molecular Neuropsychiatry*, 4(2), 111-117.  
<https://doi.org/10.1159/000490463>
- Amitai, M., Kronenberg, S., Carmel, M., Michaelovsky, E., Frisch, A., Brent, D. A., Apter, A., Chen, A., Weizman, A., & Fennig, S. (2016). Pharmacogenetics of citalopram-related side effects in children with depression and/or anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*, 123(11), 1347-1354. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1585-7>
- Ansermot, N., Jordanov, V., Smogur, M., Holzer, L., & Eap, C. B. (2018). Psychotropic Drug Prescription in Adolescents: A Retrospective Study in a Swiss Psychiatric University Hospital. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 28(3), 192-204. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0054>

- Ariefdjohan, M., Lee, Y. H., Stutzman, D., LeNoue, S. R., & Wamboldt, M. Z. (2021). The Utility of Pharmacogenetic-Guided Psychotropic Medication Selection for Pediatric Patients: A Retrospective Study. *Pediatric Reports*, *13*(3), 421-433. <https://doi.org/10.3390/pediatric13030049>
- Berel, C., Mosse, U. R., Wils, J., Cousin, L., Imbert, L., Gerardin, P., Chaumette, B., Lamoureux, F., & Ferrafiat, V. (2021). Interest of Fluvoxamine as an Add-On to Clozapine in Children With Severe Psychiatric Disorder According to CYP Polymorphisms: Experience From a Case Series. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 669446. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.669446>
- Campion, D. P., & Dowell, F. J. (2019). Translating Pharmacogenetics and Pharmacogenomics to the Clinic: Progress in Human and Veterinary Medicine. *Frontiers in Veterinary Science*, *6*, 22. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00022>
- Chiaruttini, G., Felisi, M., & Bonifazi, D. (2018). Challenges in Paediatric Clinical Trials: How to Make It Feasible. *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72950>
- Choonara, I., & Conroy, S. (2002). Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children. *Drug Safety*, *25*(1), 1-5. <https://doi.org/10.2165/00002018-200225010-00001>
- Crettol, S., Petrovic, N., & Murray, M. (2010). Pharmacogenetics of Phase I and Phase II Drug Metabolism. *Current Pharmaceutical Design*, *16*(2), 204-219. <https://doi.org/10.2174/138161210790112674>
- David, A., Fernández, A. Á., Menard, M., Dor, E., Leali, G., Maria, F., Cruzel, C., Askenazy, F., Verstuyft, C., & Thümmel, S. (2021d). La pharmacorésistance aux psychotropes chez l'enfant et l'adolescent: recherche d'anomalies pharmacogénétiques du

cytochrome P450 2D6. *L'Encéphale*, 47(3), 227-234.

<https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.09.010>

- Davis, A. J., Darden, P. M., Snowden, J., Simon, A. R., McCulloh, R. J., Bimali, M., & Lee, J. Y. (2021). Rationale and protocol for a cluster randomized, cross-over trial of recruitment methods of rural children in primary care clinics: A feasibility study of a pediatric weight control trial in the IDeA States Pediatric Clinical Trials Network. *Contemporary Clinical Trials*, 107, 106476. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106476>
- Dos Santos-Júnior, A., Henriques, T. B., de Mello, M. P., Della Torre, O. H., Paes, L. A., Ferreira-Neto, A. P., Sewaybricker, L. E., Fontana, T. S., Celeri, E. H., Guerra-Júnior, G., & Dalgalarrodo, P. (2016). Pharmacogenetics of Risperidone and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *International journal of endocrinology*, 2016, 5872423. <https://doi.org/10.1155/2016/5872423>
- Fageera, W., Chaumette, B., Fortier, M., Grizenko, N., Labbe, A., Sengupta, S. M., & Joobar, R. (2021). Association between COMT methylation and response to treatment in children with ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, 135, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.008>
- Garrido-Corro, B., Fernández-Llamazares, C. M., Rodríguez-Marrodán, B., Pozas, M., Solano-Navarro, C., & Otero, M. J. (2021). Estudio multicéntrico de la incidencia y evitabilidad de los incidentes por medicamentos en pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas. Estudio multicéntrico de la incidencia y evitabilidad de los incidentes por medicamentos en pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas. *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 45(3), 115–120. <https://doi.org/10.7399/fh.11583>

- Gassó, P., Rodríguez, N. M., Boloc, D., Blázquez, A., Torres, T., Gortat, A., Plana, M., Lafuente, A., Mas, S., Arnaiz, J. A., & Lázaro, L. (2017). Association of regulatory TPH2 polymorphisms with higher reduction in depressive symptoms in children and adolescents treated with fluoxetine. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 77, 236-240. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.031>
- Gomez-Sanchez, C. I., Carballo, J. J., Riveiro-Alvarez, R., Soto-Insuga, V., Rodrigo, M. E., Mahillo-Fernández, I., Abad-Santos, F., Dal-Ré, R., & Ayuso, C. (2017). Pharmacogenetics of methylphenidate in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: long-term effects. *Scientific Reports*, 7(1), 10391. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10912-y>
- González-Lamuño Rubiera, A. (2019). *Las agencias europea y española del medicamento: naturaleza y funciones: especial referencia a la función de suministro y al desabastecimiento de medicamento*. UCREA Repositorio abierto de la Universidad de Cantabria.
- González, Q. C. (2016). FARMACOLOGÍA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27 (5) 652-659. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.010>
- Haga, S. B., Burke, W., Ginsburg, G. S., Mills, R. A., & Agans, R. P. (2012). Primary care physicians' knowledge of and experience with pharmacogenetic testing. *Clinical Genetics*, 82(4), 388-394. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01908.x>
- Hongkaew, Y., Gaedigk, A., Wilffert, B., Gaedigk, R., Kittitharaphan, W., Ngamsamut, N., Limsila, P., Puangpetch, A., Sukprasong, R., & Sukasem, C. (2021). Pharmacogenomics Factors Influencing the Effect of Risperidone on Prolactin Levels

- in Thai Pediatric Patients With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 743494. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.743494>
- Hongkaew, Y., Gaedigk, A., Wilffert, B., Ngamsamut, N., Kittitharaphan, W., Limsila, P., & Sukasem, C. (2021). Relationship between CYP2D6 genotype, activity score and phenotype in a pediatric Thai population treated with risperidone. *Scientific Reports*, 11(1), 4158. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83570-w>
- Hoshitsuki, K., Fernandez, C., & Yang, J. (2021d). Pharmacogenomics for Drug Dosing in Children: Current Use, Knowledge, and Gaps. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61(S1), S188-S192. <https://doi.org/10.1002/jcph.1891>
- Jallaq, S. A., Verba, M., Strawn, J. R., Martin, L. J., DelBello, M. P., & Ramsey, L. S. (2021). CYP2D6 Phenotype Influences Aripiprazole Tolerability in Pediatric Patients with Mood Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 31(1), 56-62. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0058>
- Joseph, P. D., Craig, J. C., & Caldwell, P. H. (2015). Clinical trials in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 357-369. <https://doi.org/10.1111/bcp.12305>
- Juárez-Hernández, J. E., & Carleton, B. (2022). Paediatric oral formulations: ¿Why don't our kids have the medicines they need? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(10), 4337-4348. <https://doi.org/10.1111/bcp.15456>
- Kalla, P., Namerow, L. B., Walker, S. A., Ruaño, G., & Malik, S. (2023). Contrasting ABCBI pharmacogenetics and psychotropic responses in child and adolescent psychiatry: a case comparison. *Pharmacogenomics*, 24(3), 131–139. <https://doi.org/10.2217/pgs-2022-0120>

- Liko, I., Lee, Y. H., Stutzman, D., Blackmer, A. B., Deininger, K. M., Reynolds, A., & Aquilante, C. L. (2021). Providers' perspectives on the clinical utility of pharmacogenomic testing in pediatric patients. *Pharmacogenomics*, 22(5), 263-274. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0112>
- Maruf, A. A., Greenslade, A., Arnold, P. M., & Bousman, C. A. (2019). Antidepressant pharmacogenetics in children and young adults: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 254, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.025>
- Maruf, A. A., Stein, K., Arnold, P. M., Aitchison, K. J., Müller, D. J., & Bousman, C. A. (2021). CYP2D6 and Antipsychotic Treatment Outcomes in Children and Youth: A Systematic Review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 31(1), 33-45. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0093>
- Mas, S., Blázquez, A., Rodríguez, N. M., Boloc, D., Lafuente, A., Arnaiz, J. A., Lázaro, L., & Gassó, P. (2016). Pharmacogenetic study focused on fluoxetine pharmacodynamics in children and adolescent patients. *Pharmacogenetics and Genomics*, 26(11), 487-496. <https://doi.org/10.1097/fpc.0000000000000240>
- Nurmi, E. L., Spilman, S. L., Whelan, F., Scahill, L., Aman, M. G., McDougle, C. J., Arnold, L. E., Handen, B., Johnson, C. L., Sukhodolsky, D. G., Posey, D. J., Lecavalier, L., Stigler, K. A., Ritz, L., Tierney, E., Vitiello, B., & McCracken, J. T. (2013). Moderation of antipsychotic-induced weight gain by energy balance gene variants in the RUPP autism network risperidone studies. *Translational Psychiatry*, 3(6), e274. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.26>
- Office of the Commissioner. (2022). *Pediatrics*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/pediatrics>

Piñeiro Pérez, R., Cuadros, E. N., Marrodán, B. R., Fernandez, R., Lemus, M. A. B., Blanco, S. Z., & Calvo, C. (2021). Medicamentos fuera de ficha técnica en Pediatría. *Anales De Pediatría*, 94(3), 188.e1-188.e9. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.008>

Piñeiro Pérez, R., Ruiz Antorán, M., Avendaño Solá, C., Román Riechmann, E., Cabrera García, L., Cilleruelo Ortega, M., & Mellado Peña, M. (2014). Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *Anales de Pediatría*, 81(1), 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.10.004>

Poweleit, E. A., Aldrich, S. L., Martin, L. J., Hahn, D. W., Strawn, J. R., & Ramsey, L. S. (2019). Pharmacogenetics of Sertraline Tolerability and Response in Pediatric Anxiety and Depressive Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 29(5), 348-361. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0017>

Qato, D. M., Alexander, G., Guadamuz, J. S., & Lindau, S. T. (2018). Prescription Medication Use Among Children and Adolescents in the United States. *Pediatrics*, 142(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1042>

Rahawi, S., Naik, H., Blake, K. V., Obeng, A. O., Wasserman, R. M., Seki, Y., Funanage, V. L., Oishi, K., & Scott, S. A. (2020). Knowledge and attitudes on pharmacogenetics among pediatricians. *Journal of Human Genetics*, 65(5), 437-444. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-0723-0>

Relling, M. V., & Klein, T. E. (2011). CPIC: Clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 89(3), 464–467. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.279>

- Roberts, T. P., Wagner, J. K., Sandritter, T., Black, B. A., Gaedigk, A., & Stancil, S. L. (2021). Retrospective Review of Pharmacogenetic Testing at an Academic Children's Hospital. *Clinical and Translational Science*, *14*(1), 412-421. <https://doi.org/10.1111/cts.12895>
- Roden, D. M., McLeod, H. L., Relling, M. V., Williams, M. S., Mensah, G. A., Peterson, J. F., & Van Driest, S. L. (2019). Pharmacogenomics. *Lancet (London, England)*, *394*(10197), 521–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31276-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31276-0)
- Roke, Y., Van Harten, P. N., Franke, B., Galesloot, T. E., Boot, A. M., & Buitelaar, J. K. (2013). The effect of the Taq1A variant in the dopamine D2 receptor gene and common CYP2D6 alleles on prolactin levels in risperidone-treated boys. *Pharmacogenetics and Genomics*, *23*(9), 487-493. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e3283647c33>
- Roses, A. D. (2001). Pharmacogenetics. *Human Molecular Genetics*, *10*(20), 2261-2267. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.20.2261>
- Rossow, K. M., Oshikoya, K. A., Aka, I., Maxwell-Horn, A. C., Roden, D. M., & Van Driest, S. L. (2021). Evidence for Pharmacogenomic Effects on Risperidone Outcomes in Pediatrics. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *42*(3), 205-212. <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000000883>
- Silva, H. (2017). PSICOFARMACOLOGÍA Y PATOLOGÍA MÉDICA. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *28*(6), 830-834. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.09.002>
- Spadoni, C. (2019). Pediatric Drug Development: Challenges and Opportunities. *Current Therapeutic Research*, *90*, 119-122. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2018.12.001>

- Strawn, J. R., Mills, J., Schroeder, H. K., Mossman, S. A., Varney, S. T., Ramsey, L. S., Poweleit, E. A., Desta, Z., Cecil, K. M., & DelBello, M. P. (2020). Escitalopram in Adolescents With Generalized Anxiety Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *81*(5). <https://doi.org/10.1111/cts.12895>
- Strawn, J. R., Poweleit, E. A., Mills, J., Schroeder, H. K., Neptune, Z. A., Specht, A. M., Farrow, J. E., Zhang, X., Martin, L. J., & Ramsey, L. S. (2021). Pharmacogenetically Guided Escitalopram Treatment for Pediatric Anxiety Disorders: Protocol for a Double-Blind Randomized Trial. *Journal of Personalized Medicine*, *11*(11), 1188. <https://doi.org/10.3390/jpm11111188>
- Sukasem, C., Hongkaew, Y., Ngamsamut, N., Puangpetch, A., Vanwong, N., Chamnanphon, M., Chamkrachchangpada, B., Sinrachatanant, A., & Limsila, P. (2016). Impact of Pharmacogenetic Markers of CYP2D6 and DRD2 on Prolactin Response in Risperidone-Treated Thai Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *36*(2), 141-146. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000474>
- Thümmeler, S., Dor, E., David, R., Leali, G., Battista, M., David, A., Askenazy, F., & Verstuyft, C. (2018). Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00002>
- Van Den Anker, J. N. (2010). Developmental pharmacology. *Developmental Disabilities Research Reviews*, *16*(3), 233-238. <https://doi.org/10.1002/ddrr.122>
- Vanwong, N., Ngamsamut, N., Nuntamool, N., Hongkaew, Y., Sukprasong, R., Puangpetch, A., Limsila, P., & Sukasem, C. (2020). Risperidone-Induced Obesity in Children and

Adolescents With Autism Spectrum Disorder: Genetic and Clinical Risk

Factors. *Frontiers in Pharmacology*, 11,

565074. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.565074>

Wehry, A. M., Ramsey, L. S., Dulemba, S., Mossman, S. A., & Strawn, J. R. (2018).

Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based

Review. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 48(2), 40-49.

<https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.12.003>

Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F.,

Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(4), 414–417.

<https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>

Zappas, M., & Foreman, R. M. (2021). Pharmacogenetics in Practice: Drug Management

Amidst Rare Genomic Testing. *The Journal for Nurse Practitioners*, 17(9), 1071-

1074. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2021.07.001>

Zed, P. J., Black, K. J. L., Fitzpatrick, E. A., Ackroyd-Stolarz, S., Murphy, N. G., Curran, J.

A., MacKinnon, N. J., & Sinclair, D. (2015). Medication-Related Emergency

Department Visits in Pediatrics: a Prospective Observational

Study. *Pediatrics*, 135(3), 435-443. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1827>

Zhong, Y., Zhang, X., Zhou, L., Li, L., & Zhang, T. (2021). Updated analysis of pediatric

clinical studies registered in ClinicalTrials.gov, 2008–2019. *BMC Pediatrics*, 21(1),

212. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02658-4>