

Revisión sistemática sobre la eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y la depresión

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 09/04



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD

Plan de Calidad
del Sistema Nacional
de Salud



Agencia Lain Entralgo
para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios
Comunidad de Madrid

Revisión sistemática sobre la eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y la depresión

Revisión sistemática sobre la eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y la depresión = A systematic review on efficacy and economic impact of genetic tests in breast cancer and depression treatments. Sofía Escalona López, Daniel Callejo Velasco y Juan Antonio Blasco Amaro. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSPSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2010

174 p. : 24 cm + 1 CD. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. UETS 09/04)

NIPO: 477-11-051-7; 860-11-159-4

ISBN: 978-84-451-3396-5

Tecnología sanitaria

Test genéticos

Microchips DNA

Farmacogenómica

Cáncer mama

Depresión



Autores: Sofía Escalona López, Daniel Callejo Velasco y Juan Antonio Blasco Amaro

Dirección técnica: Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo

Revisor externo: Dra. Laura García Acevedo. Servicio de Ginecología. Hospital de La Cruz Roja. Madrid

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agencia para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios, de la Comunidad de Madrid, Pedro Laín Entralgo.

Edición: Ministerio de Ciencia e Innovación. www.micinn.es

ISBN: 978-84-451-3396-5

NIPO: 477-11-051-7; 860-11-159-4

Depósito Legal: M-30651-2011

Produce: www.cege.es Zurbano 45, planta 1ª. 28010 Madrid

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe: Escalona S., Callejo D., Blasco JA. Revisión sistemática sobre la eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y la depresión. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSPSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 09/04.

Revisión sistemática sobre la eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y la depresión

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

I. Resumen	7
II. Abstract	9
III. Introducción	11
III.1. Test genéticos. Conceptos	14
IV. Objetivos	19
IV.1. Objetivos generales	19
IV.2. Objetivos específicos	19
V. Metodología	21
V.1. Búsqueda bibliográfica	21
V.2. Criterio de selección de artículos	22
V.3. Evaluación de la calidad de la evidencia científica	24
VI. Análisis de la evidencia sobre efectividad y seguridad.	
Resultados de la búsqueda	25
VI.1. Evaluación de los test genéticos sobre la eficacia del tratamiento del cáncer de mama	25
VI.2. Evaluación de los test genéticos sobre la eficacia del tratamiento de la depresión	55
VI.3. Impacto económico	85
VII. Conclusiones	99
VIII. Anexos	105
VIII.1. Anexo 1. Estrategia de búsqueda. Evaluación de los test genéticos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama	105
VIII.2. Anexo 2. Estrategia de búsqueda. Evaluación de los test genéticos en el tratamiento de pacientes con depresión	112
VIII.3. Anexo 3. Niveles de evidencia científica según la clasificación del NHMRC	115
VIII.4. Anexo 4. <i>Checklist</i> para evaluar la calidad metodológica de las pruebas diagnósticas. Cuestionario QUADAS	116
VIII.5. Anexo 5. <i>Checklist</i> para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas	117
VIII.6. Anexo 6. <i>Checklist</i> para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos y estudios observacionales	118

VIII.7. Anexo 7. <i>Checklist</i> QUORUM para metaanálisis	119
VIII.8. Anexo 8. <i>Checklist</i> de calidad basado en el Criterio REMARK	121
VIII.9. Anexo 9. Estudios excluidos por título y resumen, de búsqueda de evaluaciones económicas	123
VIII.10. Anexo 10. Tablas de evidencia	125
IX. Abreviaturas	157
X. Bibliografía	159

Resumen

Título: Revisión sistemática sobre la eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y la depresión.

Autores: Sofía Escalona, Daniel Callejo, Mercedes Guerra

Agencia: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Persona de contacto: Juan Antonio Blasco

Fecha: Abril 2011

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 174

Referencias: 164

Tipo de tecnología: Diagnóstico genético

Palabras clave: test genético, *microarrays*, polimorfismos, farmacogenética, cáncer de mama, depresión, coste-efectividad, revisión sistemática.

Objetivos: Evaluar la eficacia/efectividad e impacto económico de los test genéticos en pacientes en tratamiento por cáncer de mama o depresión.

Metodología: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los estudios científicos que evalúan los test genéticos en ambas patologías. Para ello se llevó a cabo una búsqueda de artículos, revisiones sistemáticas e informes de evaluación en diferentes bases de datos (Cinahl, Embase, Medline, Cochrane Database, HTA Database), en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y en páginas web de ensayos clínicos, FDA, EMA y búsqueda manual a partir de las referencias de los estudios encontrados. Se ha llevado a cabo una lectura crítica de toda la literatura seleccionada y una extracción de los datos más importantes así como una síntesis de la evidencia.

Resultados: Respecto al tratamiento del cáncer de mama, los trabajos encontrados sobre el test AmpliChip CYP450® muestran una correlación entre metabolismo lento del tamoxifeno (metabolizadores tipo PM) con mayor riesgo de recurrencia de enfermedad y supervivencia reducida. En el caso del Oncotype DX® existe asociación entre los valores de escala de recurrencia y riesgo estratificado de enfermedad recurrente en mujeres con estadio temprano de cáncer de mama (entre un 7% y un 9% para mujeres de bajo riesgo a los 10 años). En cuanto al MammaPrint® los valores de supervivencia global a los 10 años obtenidos están en concordancia con los grupos de peor pronóstico (entre 54% y 69%) y mejor pronóstico (entre 85% y 88%) aunque son datos aportados en un único informe. Tanto Oncotype DX® como MammaPrint® proporcionan información adicional a la proporcionada por los criterios clínicos convencionales a la hora de reclasifi-

car a los pacientes. No se ha encontrado evidencia suficiente en relación a la utilidad clínica de estos resultados. En cuanto a la determinación del estatus HER2, se necesitan más estudios para investigar el papel del trastuzumab en mujeres HER2+ o con polisomía en cromosoma 17.

En relación al tratamiento de la depresión la mayoría de los estudios evalúan la asociación entre diferentes polimorfismos del sistema CYP2D6 con la eficacia de los tratamientos con SSRIs o TCAs dividiendo a los pacientes en respondedores/no-respondedores a través de los fenotipos PM, IM, EM y UM. Los estudios retrospectivos muestran que las dosis administradas a pacientes PM son menores que en pacientes EM. Los cambios de medicación son más frecuentes en pacientes PM. También hay estudios que relacionan la respuesta al tratamiento con diversos polimorfismos en el gen transportador de serotonina (5-HTTLPR), aunque no pueden estimarse conclusiones comunes. El impacto económico de la adopción de los test genéticos sobre el presupuesto sanitario del Sistema Nacional de Salud es importante, ya que en la actualidad su coste es elevado.

Conclusiones: El nivel de evidencia encontrado es bajo debido al diseño de los estudios, generalmente retrospectivos y heterogéneos en cuanto a las características basales de los pacientes. Se requieren de más investigaciones para conocer mejor el balance beneficio-riesgo que conlleva el uso de los test genéticos. Habrá que esperar a la obtención de los resultados de los ensayos clínicos TAILORx y MINDACT para obtener la evidencia más directa sobre la respuesta a los tratamientos y la utilidad clínica de Oncotype DX® y MammaPrint®. En cuanto a la depresión, los estudios son muy heterogéneos, analizan diversos polimorfismos y sin criterio uniforme. Se necesitarían estudios que centren la investigación en los polimorfismos más destacados y con más influencia en la respuesta al tratamiento.

Revisión externa: Sí

Abstract

Title: Systematic review of efficacy and economic impact of genetic tests in breast cancer and depression treatment.

Authors: Sofía Escalona, Daniel Callejo, Mercedes Guerra

Agency: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Contact: Juan Antonio Blasco

Date: April 2011

Language: Spanish

Type of publication: Systematic review

Pages: 174

References: 164

Technology type: genetic diagnosis

Keywords: genetic test, microarrays, polymorphism, pharmacogenetic, breast cancer, depression, cost-effectiveness, systematic review.

Objectives: To evaluate the efficacy / effectiveness of genetic tests in patients with breast cancer or depression treatment.

Methodology: A systematic review of the available literature was performed. Comprehensive electronic search strategy was developed to find health technology assessment reports, systematic reviews and primary studies in a range of databases (Cinahl, Embase, Medline, Cochrane Database, HTA Database) and in the web pages of health technology assessment agencies, clinical trials, FDA and EMA. It was also made a manual search from the references of the studies included. It has been carried out a critical appraisal of all selected literature and an extraction of the relevant data as well as a synthesis of the evidence.

Results: In relation with breast cancer, the evidence about AmpliChip CYP450® test shows a correlation between tamoxifen poor metabolizers (PM) with high risk of recurrence of disease and less overall survival. There is an association between recurrence score values and stratified risk of recurrence disease in early stage breast cancer women with Oncotype DX® (among 7% and 9% in low-risk patients at 10 years). In the case of MammaPrint® 10 year overall survival values are in concordance with pronostic groups, high risk group between 54 and 69%, low risk group between 85 and 88%, though there is only a report data. Both Oncotype DX® and MammaPrint® give additional information to provided by the clinical conventional criteria. It has not found enough evidence in relation to the clinical utility of these results. More studies are needed to investigate the paper of trastuzumab in women HER2 + or with polysomy in chromosome 17.

In depression treatment, main studies evaluate the association between different polymorphisms in CYP2D6 system with the efficacy of SSRIs or TCAs treatments. Patients are divided in responders/non-responders according to the phenotypes PM, IM, EM and UM. The retrospective studies show that the doses administered to patients PM are minor that in patients EM. The changes of medication are also more frequent in patients PM. There are also studies that relate treatment response to diverse polymorphisms in serotonin gene transporter (5-HTTLPR), though common conclusions cannot be estimated. The economic impact of adoption of genetic tests on National System Health is important, since at present its cost is high.

Conclusions: The level of evidence found is low due to the studies design, generally retrospective and heterogeneous with basal characteristics patients. There are needed more investigations to know better the balance benefit - risk with the use of genetic tests. It will be necessary to obtain the most direct evidence on clinical utility across the clinical trials TAILORx and MINDACT. In depression patients, studies are very heterogeneous and analyze different polymorphisms without uniform criteria. There would be needed studies that assess the most emphasized polymorphisms and with more influence in treatment response.

Peer review process: Yes

Introducción

La secuenciación completa del genoma humano ha dado lugar a un cambio trascendental en la manera de entender, investigar y abordar el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades.

El desarrollo de la genómica, la proteómica, la bioinformática y las técnicas moleculares han supuesto un impulso tecnológico determinante en la investigación con una importante repercusión clínica.

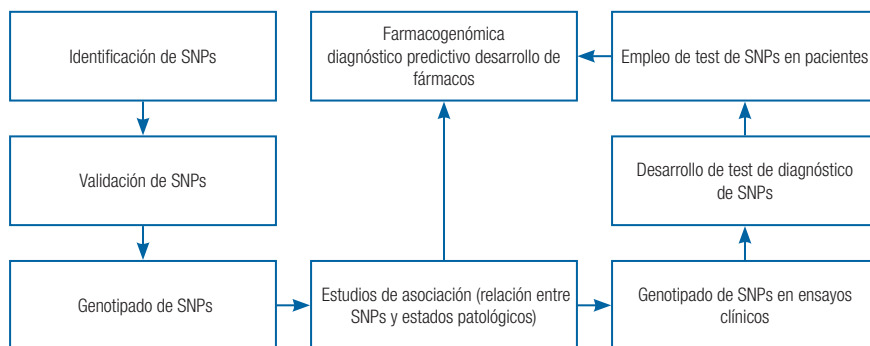
En este contexto tecnológico, los análisis de expresión mediante los denominados *microarrays* (Oncochips), *microchips* o *micromatrices de ADN complementario* (ADNc) o de oligonucleótidos constituyen una herramienta estándar para la identificación de la huella genética de distintas patologías, entre ellas las diversas formas de cáncer, permitiendo un diagnóstico preciso y una estimación del riesgo de fallo o resistencia con las diversas terapias existentes. También permiten identificar dianas terapéuticas potenciales y conducir a estudios experimentales basados en el perfil molecular de los tumores.

Los *microarrays* de ADN son una serie de sondas de ADN unidas a un soporte sólido en una disposición regular y prefijada. El ácido nucleico diana que será detectado puede ser ADN o ARN y previamente a la hibridación debe ser marcado con una sustancia fluorescente o radiactiva. La principal ventaja con respecto a las técnicas de biología molecular como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es que pueden detectarse en un único procesamiento miles de genes¹.

Por otro lado, el ADN humano está sujeto a variaciones o polimorfismos que constituyen la base genética de nuestra individualidad. La forma más común de polimorfismo es la llamada *SNP* (*Single Nucleotide Polimorphism*) o variación de una única base en la secuencia del ADN, cuya frecuencia y distribución en el genoma (1 SNP por cada 1.000 genes) y su fácil manejo los han convertido en potentes herramientas para localizar genes o regiones genómicas supuestamente responsables de algún tipo de enfermedad o de la susceptibilidad de ciertos individuos a padecerla a través de las denominadas técnicas de genotipado de SNPs. Cada una de las formas variantes de un gen o de un marcador particular como pueden ser los SNPs se denominan *alelos*. Diferentes alelos en un gen producen variaciones en las características hereditarias. Los SNPs son diferentes de las mutaciones, que aparecen con menor frecuencia y normalmente se asocian a enfermedades hereditarias.

Las tecnologías de genotipado de SNPs de alto rendimiento dan lugar a tres aplicaciones básicas en la salud humana, la farmacogenómica, el diagnóstico predictivo y el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos².

Figura 1. Secuencias en el proceso de genotipado de SNPs*



* Fuente: Genotipado en la salud humana. Informe de Vigilancia Tecnológica. GENOMA ESPAÑA/Círculo de Innovación en Biotecnología-Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (CIBT-FGUAM). Año 2005.

El conocimiento del historial genético permite orientar el manejo farmacológico del paciente. A pesar de los avances en conseguir nuevos medicamentos más seguros y eficaces, se observa que un mismo tratamiento produce una gran variabilidad de respuesta entre pacientes, ya que no todos responden adecuadamente a la terapia con fármacos, ni todos los pacientes padecen los mismos efectos adversos. En el tratamiento de muchas enfermedades complejas, la eficacia del tratamiento farmacológico se sitúa en torno al 30%-60%; en asma, depresión o diabetes, en un 60%; y en cáncer, en menos del 30%. Esta variabilidad, en ocasiones, puede explicarse por la cantidad del medicamento que llega a la sangre del paciente, de ahí que los servicios de farmacia hospitalaria dispongan del denominado análisis farmacocinético, en el que se mide la concentración de fármaco en sangre. En ocasiones, esta variabilidad no se explica sólo con la farmacocinética, hay algo más que es propio de ese paciente y es su identidad genética. Por lo tanto, tenemos que referirnos a la farmacogenómica y la farmacogenética, conceptos que en la práctica se confunden y se utilizan indistintamente.

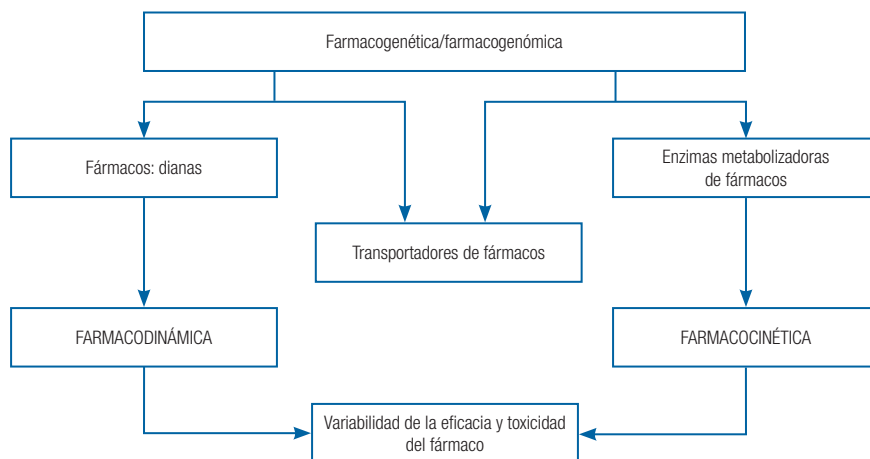
Se define la **farmacogenómica** como el estudio de las variaciones en las características del ADN y del ARN en relación a la respuesta a fármacos. Asimismo se define **farmacogenética** como un apartado de la farmacogenómica que evalúa la influencia de las variaciones en las secuencias del ADN en la respuesta a un fármaco junto con los procesos de farmacocinética y farmacodinamia del mismo, es decir, se encarga del estudio del efecto de

las variaciones interindividuales de secuencias de genes específicos sobre el metabolismo, distribución, respuesta y toxicidad de un medicamento³.

Las áreas que más se están beneficiando de estos avances son el cáncer, las enfermedades metabólicas, neurológicas y las enfermedades cardiovasculares. Posiblemente es en el cáncer con la introducción de estas pruebas o test que predicen qué tratamientos son los más eficaces y para quién, donde este avance ha alcanzado una mayor repercusión desde el punto de vista clínico.

El desarrollo de esta nueva disciplina, la farmacogenética, está haciendo realidad el concepto de medicina individualizada, donde el tratamiento se adapta a la singularidad genética y molecular de cada paciente y de cada enfermedad. La variabilidad de la respuesta a los fármacos puede estar influenciada por una serie de factores como la edad, raza, género, interacciones con otros fármacos, enfermedades concomitantes y funciones renal y hepática. Dentro de una población existe siempre una proporción de pacientes que son genéticamente susceptibles a sufrir reacciones adversas o bien no responden de forma eficaz a un tratamiento. En estos casos, se suele cambiar de tratamiento o se producen discontinuidades o abandono de la medicación. La disponibilidad de test genéticos que permitan la identificación de estos pacientes es la base de la medicina personalizada evitándose la exposición a un fármaco que posiblemente no vaya a ser eficaz. Esta potencialidad de la farmacoterapia está haciendo imparable su implantación y futuro desarrollo, pero es necesario hacerlo con la máxima prudencia y de la mano de la mejor investigación, ya que también abre la puerta a nuevos conflictos éticos y legales. Así, son de especial relevancia la protección de los derechos de los pacientes en el acceso a dichas pruebas, de los datos genéticos obtenidos en el transcurso de su estudio, de la seguridad y calidad en el almacenamiento, manejo y uso que se pueda hacer de las muestras obtenidas, especialmente todos aquellos datos de carácter eminentemente personal y caracterizados como sensibles a los que debemos garantizar una alta protección.

Figura 2. Variabilidad entre pacientes en eficacia de fármacos y riesgo de toxicidad*



* Fuente: Johnson J.A. Pharmacogenetics: potencial for individualized drug therapy through genetics. TRENDS in Genetics 2003; 19(11): 660-6.

Test genéticos. Conceptos

La definición de test genético es muy amplia, sin embargo, la más aceptada actualmente es aquella que trata de “el estudio de ADN, ARN, cromosomas, proteínas y ciertos metabolitos, con el fin de detectar genotipos relacionados a enfermedades, mutaciones, fenotipos o cariotipos con fines clínicos”⁴.

Una de las clasificaciones más utilizadas hace relación al objetivo del test distinguiéndose entre test diagnósticos y test predictivos. Los *test diagnósticos* son los que permiten confirmar una enfermedad genética con sospecha clínica; un ejemplo sería el estudio molecular del gen FMR1 en un individuo de sexo masculino con retraso mental para el diagnóstico de síndrome de X frágil.

Los *test predictivos* se clasifican en dos categorías: los test presintomáticos y los test de predisposición genética. Los presintomáticos son aquellos que se aplican en individuos con riesgo de sufrir una enfermedad de presentación tardía, como por ejemplo la enfermedad de Wilson; en este caso, un individuo con un test positivo indicaría que el paciente desarrollará la enfermedad en un futuro, sin poder precisar en qué momento. Los test genéticos que estudian la predisposición a alguna enfermedad se refieren a test que implican, en el caso de ser positivos, un mayor riesgo de sufrir una enfermedad en particular, pero sin que se pueda asegurar que van a presentar la enfermedad. Uno de los ejemplos más conocidos es el estudio de los genes

BRCA1 y BRCA2 en familias con cáncer de mama-ovario hereditario, en las que la presencia de mutaciones les confiere un riesgo mayor de presentar cáncer que en la población general.

Los test genéticos pueden ser utilizados con otros fines como es el caso de la detección de polimorfismos en genes responsables de la falta de respuesta a un tratamiento farmacológico. En la actualidad, fármacos y test genéticos aparecen en simbiosis para materializar el concepto de medicina personalizada. Medicamentos cada vez más dirigidos serán sintetizados en base a test predictivos de respuesta que seleccionarán qué pacientes van a responder y cuáles no⁵.

Los laboratorios Roche Diagnostic lanzaron en el año 2003 en Estados Unidos la primera micromatriz farmacogenómica mundial para aplicaciones clínicas, un *microchip* de uso en humanos y con fines diagnósticos, el AmpliChip CYP450 y aprobado por la agencia estadounidense FDA. Se basa en la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), posee el marcado CE para su uso en la plataforma *microarray* GeneChip (Affimetrix Inc.). Se trata de una micromatriz de laboratorio que detecta polimorfismos en dos genes del complejo CYP450: el CYP2D6 y el CYP2D19, los cuales desempeñan un papel preponderante en el metabolismo de los medicamentos. Estas variaciones afectan a la tasa de metabolización individual de cada paciente de numerosos medicamentos utilizados para tratar diversas enfermedades, como cardiovasculopatías, depresión o cáncer. El conocimiento de estas variaciones junto con el de otros factores codeterminantes, puede ayudar al clínico a encontrar el mejor medicamento y la dosis adecuada para un paciente determinado y de esta forma evitar los fármacos que puedan causarle reacciones adversas, algunas graves. Este test incorpora un *software* capaz de traducir la información genética en información fenotípica, permitiendo clasificar a los pacientes en metabolizadores ultrarrápidos (UMs) que se caracterizan por tener una amplificación genética que conduce a una sobreexpresión del gen, extensivos (EMs) o capaces de metabolizar los fármacos de forma eficiente, metabolizadores intermedios (IMs) con capacidad de metabolizar fármacos algo más ineficazmente que la media o metabolizadores lentos (PMs) por poseer deficiencias en el metabolismo a consecuencia de una mutación o delección de ambos alelos de un gen. El test cuenta con aplicaciones en los campos de la psiquiatría, cardiología, manejo del dolor. También se utiliza para el manejo de pacientes con leucemia, linfoma y estudio del p53 en cáncer de mama.

Uno de los medicamentos más investigados en cuanto a su farmacogenética es el tamoxifeno. Son conocidas las variaciones genéticas en el gen CYP2D6 que influyen sobre el metabolismo del tamoxifeno para convertirse en su metabolito farmacológicamente activo, endoxifeno. En octubre de 2006 la FDA consideró el gen CYP2D6 como predictor de la eficacia del tamoxifeno a través de un panel de expertos, con la advertencia de que

aquellos pacientes considerados PM del CYP2D6 poseen un elevado riesgo de recurrencia del cáncer si son tratadas con el medicamento.

Existen otros test genéticos que ayudan a la toma de decisiones para instaurar el tratamiento específico como el Oncotype DX® comercializado por Genomic Health y que predice la posibilidad de recurrencia del cáncer de mama infiltrante en pacientes en estadios tempranos (I y II) con receptor de estrógeno positivo y ganglios linfáticos axilares negativos. La prueba se realiza sobre tejido tumoral biopsiado que se conserva en bloque de parafina y en mujeres con cáncer de mama en etapas I o II. En el tejido tumoral se realiza un estudio genético y se examina un panel de 21 genes en las células tumorales, 16 de los cuales están relacionados con el cáncer de mama para determinar qué genes están activos. Según los genes que resulten activos se calcula la probabilidad individual de recaída, clasificando a cada paciente según el riesgo en los siguientes 10 años del diagnóstico inicial. Por lo tanto, se trata de predecir el riesgo de desarrollar recurrencia a los 10 años y evaluar la ventaja de instaurar quimioterapia adyuvante. El riesgo de recurrencia (*recurrence score*) (ER) clasifica a las pacientes en 3 niveles de recaída dándoles una puntuación en cada grupo: nivel bajo con una puntuación de 0 a 17 y con un beneficio de recibir quimioterapia muy bajo, por lo que no compensa el riesgo de los efectos secundarios de la misma; nivel intermedio con una puntuación de 18 a 31, con un riesgo de recaída intermedio; actualmente no está claro si el beneficio de la quimioterapia en este grupo de mujeres supera el riesgo de los efectos colaterales; y nivel alto con una puntuación mayor de 31. Por lo tanto, se trata de predecir el riesgo de desarrollar recurrencia a los 10 años y evaluar la ventaja de instaurar quimioterapia adyuvante.

La FDA ha aprobado otro test genético diseñado para predecir las posibilidades de recaída que tienen las mujeres con cáncer de mama en fases iniciales de nódulo linfático negativo. Después de la cirugía, estas pacientes reciben quimioterapia para reducir las posibilidades de recidiva; los investigadores sospechan que muchas de estas mujeres no necesitan de esta terapia adyuvante debido a su buen pronóstico. Por ello, los investigadores han creado este *microarray* denominado MammaPrint®, fabricado por la empresa holandesa Agendia y capaz de analizar simultáneamente 70 genes. Este análisis genético ayudaría a decidir qué pacientes con un perfil molecular de bajo riesgo pueden prescindir de la quimioterapia y, además, identificar aquellas mujeres con buenos factores clínicos pero portadoras de genes de mal pronóstico. Según los especialistas, el hecho de que la FDA haya aprobado el dispositivo significaría que los datos previos de validación son lo suficientemente sólidos para su comercialización aunque no se disponen de estudios prospectivos que validen su eficacia hasta la fecha. Esta herramienta podrá ahorrar a muchas mujeres verse sometidas innecesariamente a la quimioterapia adyuvante con sus consiguientes efectos secundarios desagradables, además del posible ahorro al sistema sanitario de los costes que supondría el administrar fármacos de elevado coste a mujeres que no los necesitan.

En los últimos años, en las pacientes con cáncer de mama se han agregado nuevos parámetros que ayudan a la estadificación y evaluación pronóstica, entre ellos gran variedad de marcadores pronósticos moleculares. Uno de ellos es el oncogen HER2/neu (c-erbB2) que se encuentra localizado en el cromosoma 17q21.1 y codifica una proteína transmembrana con actividad tirosin kinasa (p185 HER2/neu) y que presenta una gran similitud al receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER1). Una célula normal presenta dos copias del gen HER2 y unas 50.000 copias de la proteína; en una célula tumoral pueden encontrarse más de una copia del gen y más de un millón de copias de la proteína favoreciendo la formación de heterodímeros de HER2. Este oncogen juega un papel importante en la patogénesis de un porcentaje importante de diversos tumores, entre ellos los de mama, estando amplificado en este caso en alrededor del 20%-30% de los cánceres.

Se ha visto que pacientes con cáncer de mama HER2 + tienen una menor supervivencia libre de enfermedad con una respuesta pobre al tratamiento quimioterápico convencional. Por ello, es importante que la detección del estatus HER2 forme parte del diagnóstico rutinario.

El anticuerpo monoclonal trastuzumab es capaz de bloquear la acción del HER2 de forma específica. Existen diferentes técnicas para el análisis del HER2, aunque las técnicas inmunohistoquímicas (IHC) y la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) son las más utilizadas. La IHC mide el nivel de expresión de la proteína HER2 mientras que la FISH mide el grado de amplificación del gen. Normalmente se toma como patrón de referencia la FISH. Se ha identificado un sistema computarizado para la detección y cuantificación del oncogen que describimos en esta revisión.

Objetivos

Objetivos generales

1. Evaluar la eficacia de los test genéticos, en la detección de fallos en la respuesta de los tratamientos farmacológicos instaurados en pacientes con cáncer de mama y pacientes con depresión.
2. Evaluar la eficacia de estos test para direccionar y así mejorar el tratamiento de estas patologías de acuerdo al perfil genético de los pacientes.
3. Evaluar el impacto económico de la utilización de estos test en la decisión del tratamiento en depresión o cáncer de mama y los costes derivados de su utilización.

Objetivos específicos

1. Evaluar la mejor estrategia de utilización de los test en la detección de fallos de respuesta y tratamientos farmacológicos en cáncer de mama. Evaluar la eficacia/efectividad de los principales test genéticos autorizados (Oncotype DX®, MammaPrint®, AmpliChip CYP450®) a la hora de evaluar la eficacia terapéutica de los medicamentos en comparación con otras técnicas.
2. Evaluar la mejor estrategia de utilización de los test en la detección de fallos de respuesta y tratamientos farmacológicos en la depresión.
3. Estimar los costes derivados de la utilización de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y depresión y su impacto económico.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó principalmente en las siguientes fases:

1. Se ha llevado a cabo una búsqueda de estudios primarios en las principales bases de datos bibliográficas: Medline, Embase, Cinahl, Pascal Biomed, Cochrane Plus (base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane, registro de ensayos clínicos Cochrane), base datos del CRD (HTA, DARE, NHS-EED), Web of Knowledge (Social sciences citation index, Science citation index, Current Contents Connect) y Scopus.
2. También se ha realizado una búsqueda de información en las páginas web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias nacionales e internacionales a través de la INAHTA (Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías) para localizar informes de evaluación.
3. También se ha buscado en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov.
4. Se revisaron manualmente las referencias de todos los trabajos recuperados para localizar artículos relevantes que no hubieran aparecido en la búsqueda inicial.
5. Asimismo se ha contactado con expertos en el tema a evaluar.

Estrategia de búsqueda

Las búsquedas se han llevado a cabo en mayo de 2010 limitándose a sujetos humanos e idioma inglés y español. Se ha llevado a cabo una actualización de las búsquedas en septiembre de 2010.

Las estrategias de búsqueda tanto para el caso de pacientes con cáncer de mama como para pacientes con depresión, se especifican en el anexo 1 y anexo 2, respectivamente.

Criterio de selección de artículos

Evaluación de los test genéticos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama

Para la selección de artículos sobre pruebas genéticas relacionadas con el tratamiento del cáncer de mama se han utilizado los siguientes criterios:

a) Criterios de inclusión

Se incluirán aquellos estudios que cumplan los siguientes requisitos:

- Estudios que evalúen la eficacia, efectividad y/o complicaciones de la utilización de test genéticos para la detección de polimorfismos en genes relacionados con la respuesta al tratamiento del cáncer de mama.
 - Estudios con pacientes en los que se estudie la farmacogenética del tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama.
 - Estudios con pacientes en los que se estudie la farmacogenética de los inhibidores de la aromataasa en el tratamiento del cáncer de mama.
 - Estudios en los que se valore a través del análisis con test genéticos, el beneficio de instaurar quimioterapia adyuvante tras resección en mujeres con cáncer de mama.
- Estudios prospectivos en los que se valide la efectividad de los test actualmente autorizados en mujeres con cáncer de mama (Oncotype DX®, MammaPrint®, AmpliChip CYP450®, Hercep Test™).

b) Criterios de exclusión

- Estudios que no estén basados en test genéticos comercializados.
- Estudios que se basen en el análisis de líneas celulares.
- Estudios en los que se examina la respuesta a un tratamiento en base a las diferentes clases moleculares del cáncer de mama.
- Estudios en animales.
- Estudios con un número insuficiente de pacientes, $n < 10$ pacientes.
- Estudios en los que se evalúe la predisposición a cáncer de mama hereditario en mujeres sanas por medio de pruebas genéticas.
- Estudios con pacientes en los que se evalúe el riesgo de recaída sin tener en cuenta el tratamiento.
- Revisiones narrativas, cartas.

Evaluación de los test genéticos en el tratamiento de pacientes con depresión

Para la selección de artículos sobre pruebas genéticas relacionadas con el tratamiento de la depresión se han utilizado los siguientes criterios:

a) Criterios de inclusión

Se incluirán aquellos estudios que cumplan los siguientes requisitos:

- Estudios que evalúen la eficacia, efectividad y/o complicaciones de la utilización de test genéticos para la detección de polimorfismos en genes relacionados con la respuesta al tratamiento de la depresión.
 - Estudios en los que se valore la efectividad de los test genéticos a la hora de detectar polimorfismos genéticos del citocromo P450 que afectan a la respuesta de los tratamientos antidepresivos con inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) o antidepresivos tricíclicos (TCAs).
 - Estudios en los que se valore la efectividad de los test genéticos o pruebas relacionadas a la hora de detectar polimorfismos genéticos en el gen transportador de serotonina, o del receptor de la serotonina que afectan a la respuesta de los SSRIs.
 - Estudios en los que se valore la efectividad de los test genéticos a la hora de detectar otros polimorfismos genéticos que afectan a la respuesta de los tratamientos antidepresivos con SSRIs.
- Estudios prospectivos en los que se valide la efectividad de los test actualmente autorizados en mujeres con depresión (AmpliChip CYP450®).
- Estudios que incluyan pacientes en tratamiento con depresión en los que se evalúe la expresión de biomarcadores moleculares en fase de investigación u otros test de nueva implantación relacionados con la respuesta al tratamiento y los posibles efectos adversos producidos en el tratamiento.

b) Criterios de exclusión

- Estudios que se basen en el análisis de líneas celulares.
- Estudios en animales.
- Estudios en sujetos voluntarios sanos.
- Estudios con un número insuficiente de pacientes, $n < 10$ pacientes.
- Estudios con pacientes en los que se evalúe el riesgo de recaída sin tener en cuenta el tratamiento.
- Revisiones narrativas, cartas.

Evaluación de la calidad de la evidencia científica

Se evalúa la calidad de los estudios incluidos en la revisión así como la de los informes de evaluación y revisiones sistemáticas a través de cuestionarios o *checklists* específicos para diferentes tipos de diseños. A través de estos cuestionarios se revisan características del diseño de los estudios de las que depende su validez tanto externa como interna.

Se han tenido en cuenta, a través de una escala, los niveles de evidencia científica elaborados por el National Health and Medical Research Council (NHMRC)⁶ australiano para cada modalidad de estudio (ver Anexo 3), así como el cuestionario QUADAS⁷ para evaluar la calidad metodológica de estudios sobre técnicas diagnósticas (ver Anexo 4).

Las revisiones sistemáticas serán evaluadas con la escala cualitativa de Oxman para revisiones sistemáticas⁸ (ver Anexo 5).

Mediante el *checklist* de Downs y Black se evaluará la calidad metodológica de los ensayos clínicos y estudios observacionales para estudios randomizados y no randomizados⁹ (ver Anexo 6).

Hemos evaluado la calidad de los metaanálisis a través del cuestionario QUORUM¹⁰ (ver Anexo 7).

Por último, hemos tenido en cuenta el criterio REMARK para evaluar la calidad de los estudios sobre marcadores tumorales. Este cuestionario de 44 preguntas se divide en cuatro ítems principales: introducción, material y métodos, resultados y discusión. Estos ítems evalúan la calidad de los test en cuanto a reproducibilidad, exactitud pronóstica y sus implicaciones en la práctica clínica. El propósito de este cuestionario es proporcionar información relevante sobre el diseño de los estudios, características de los pacientes y de las muestras, métodos de ensayo y métodos de análisis estadísticos. También proporciona sugerencias de cómo presentar los datos y aspectos importantes de la discusión¹¹ (ver Anexo 8).

Análisis de la evidencia sobre efectividad y seguridad.

Resultados de la búsqueda

Evaluación de los test genéticos sobre la eficacia del tratamiento del cáncer de mama

Informes de evaluación, revisiones sistemáticas y metaanálisis

Se han encontrado 6 informes de diversa calidad metodológica que evalúan la evidencia encontrada sobre test genéticos comercializados hasta la fecha, en relación a su capacidad de mejorar la exactitud pronóstica, la opción de tratamiento más beneficiosa y resultados en salud para mujeres diagnosticadas con cáncer de mama.

En el informe de la **AHRQ**¹² publicado en enero del 2008 sobre el *Impacto del uso de los test de expresión genética sobre los resultados en cáncer de mama*, se evalúa la evidencia de los test Oncotype DX®, MammaPrint® y el test BCP o H/I ratio®. El informe hace mención al escaso número de estudios encontrados en relación a la validación analítica de los test Oncotype DX®, MammaPrint®, aunque el número de estudios de reproducibilidad en el mismo laboratorio es mayor. La mayor evidencia disponible se ha encontrado con el Oncotype DX®, en concreto, en un estudio basado en un ensayo de validación randomizado, con población homogénea, denominado NSABP-14¹³. Este estudio muestra que este test añade un significativo valor clínico a los índices pronósticos estándar. Los estudios implicados en la validación del MammaPrint® comprenden grupos de pacientes más heterogéneos mostrando una relevante separación en categorías de riesgo desde el punto de vista clínico. Sin embargo, destacan que no está claro cuántas predicciones deberían tenerse en cuenta a la hora de tomar decisión, y si tomarlas en combinación con los índices convencionales. El test BCP® se analizó en un único estudio, el patrón se analizó en una gran variedad de formulaciones en varios estudios.

En relación al estudio de la utilidad clínica del Oncotype DX®, el informe incluye 5 estudios a texto completo (ver Tabla 1) que proporcionan evidencia a la hora de predecir el beneficio del tratamiento quimioterápico. No se ha encontrado evidencia en cuanto a la utilidad clínica del MammaPrint®

y BCP test[®], por lo que no existe evidencia acerca del beneficio que pueden obtener las pacientes a la hora de instaurar un tratamiento quimioterápico mediante el MammaPrint[®]. El BCP test[®] necesita más estudios de validación.

Para todos los test, se requieren más estudios para relacionar a través de los test el riesgo observado con el valor predictivo en diferentes grupos de mujeres, así como su implementación adecuada.

En relación a la calidad metodológica de este informe, se trata de un informe que aporta información importante, que contiene todos los apartados esenciales de un informe pero mal estructurado. Algunos resultados o conclusiones aparecen repetidos en diferentes partes del trabajo.

Tabla 1. Principales resultados de los estudios incluidos en el informe de la AHRQ

	Oncotype DX [®]	MammaPrint [®]	H/I ratio [®]
Validación analítica	11 estudios (2 estudios relacionados con aspectos técnicos, analíticos y operativos del test, Cronin et al. 2004, Cronin et al. 2007). Proporcionan evidencia sobre la variabilidad y reproducibilidad del test en muestras de un mismo paciente (Paik et al. 2004) y entre diferentes pacientes (Habel et al. 2006). Datos escasos o nulos sobre la reproducibilidad de la ER. Concordancia elevada entre PCR-RT mRNA y niveles de proteína mediante IHC para REs y HER2+. Eficiencia en la amplificación (media) de los 16 genes cancerígenos (entre 75% y 112%). En los 5 genes de referencia entre 75% y 101%.	3 estudios (2 estudios relacionados con aspectos técnicos y operativos del test, Glas et al. 2006, Ach et al. 2007). Proporcionan evidencia sobre la variabilidad y reproducibilidad del test comparando y evaluando aspectos técnicos, reanalizando los datos publicados; c.c. Pearson = 0,92 en un único laboratorio. Factores relacionados con el mRNA que influyen en la variabilidad interlaboratorio obtenida. Se recomienda la centralización del test. No hay comparaciones con IHC.	4 estudios. (Sólo uno describe el procedimiento analítico con información directa del test comercializado, Ma et al. 2006.) Correlación significativa entre niveles de mRNA (PCR-RT) y proteicos (IHC) para REs (k = 0,83; p = 0,0001) y RPs (k = 0,70; p = 0,0001). Buena reproducibilidad en la cuantificación de la expresión de ambos genes HOXB13 y IL7BR entre dos instituciones (c.c. Pearson = 0,99; p < 0,001).

Validación clínica	<p>4 estudios a texto completo, sólo uno publicado en revista revisada a pares (Cobleigh et al. 2005).</p> <p>Paik et al. 2004: ER correlacionada con DFS y OS ($p < 0,001$ para ambos). Habel et al. 2006: ER y tamaño tumoral predictores de riesgo de muerte en mujeres REs+ y tratadas con T (HR = 7,6; $p < 0,001$) y no tratadas con T (HR = 4,1; $p < 0,001$). En algún estudio, valores de resultados no validados: evidencia mínima.</p>	<p>4 estudios.</p> <p>Distinción entre el test comercializado y el perfil genético de 70 genes publicado por van't Veer et al. 2002. Este estudio parte de 78 pacientes nódulos - (34 con recurrencias a los 5 años). 65/78 pacientes bien clasificados según perfil de 70-genes.</p> <p>OR = 28 para desarrollar metástasis en 5 años.</p> <p>Van de Vijver et al. 2002. Este estudio de validación del anterior; 295 pacientes (< 52 años), tumor < 5 cm, nódulos+/- REs+/- trat. con T y/o quimio. Pacientes con buen pronóstico obtuvieron mejor RFS y OS a los 5 años (95% vs. 61%) y a los 10 años (95% vs. 55%) que los de peor pronóstico. 14 FN en grupo de buen pronóstico: el test no debe usarse de forma aislada.</p> <p>Buyse et al. 2006 comparan resultados del MammaPrint® con predictores convencionales. Se compararon valores de S y E para la predicción de metástasis a 5 años y muerte a los 10 años. Los valores de S fueron similares, pero la E del test fue mayor. Importante el uso conjunto de ambos tipos de predicción.</p>	<p>6 estudios.</p> <p>Expresión elevada HOXB13/ IL17BR asociada con incremento de recaída y muerte en pacientes nódulos - , REs+ tratadas con T (4 estudios). Baja expresión del gen IL17BR correlacionada con peor prognosis.</p> <p>En un estudio (Reid et al. 2005) no confirman la asociación entre ratio de ambos genes y respuesta a T.</p> <p>(HOXB13, DFS OR = 1,04; $p = 0,54$; IL17BR OE = 0,69; $p = 0,18$).</p>
Utilidad clínica	<p>5 estudios. Uno de ellos, Paik et al. 2006 toma como muestra pacientes del ensayo NSABP-20.</p> <p>Chang et al. 2007: ER fuertemente correlacionada con la pCR a doxorubicina y paclitaxel.</p> <p>Predicción de la respuesta clínica a docetaxel: pCR más probable en grupo de ER alto ($p = 0,008$). En otro estudio (Mina et al. 2006), no se obtuvo correlación entre pCR a antraciclina y taxanos y RS. Beneficio no evaluable de la quimioterapia en pacientes con RS intermedio.</p>	<p>No hay estudios publicados.</p>	<p>1 estudio (Jerevall et al. 2007).</p> <p>No son resultados concluyentes. El ratio HOXB13/ IL17BR o HOXB13 aislado pueden predecir el beneficio a terapia endocrina con un mayor ratio en pacientes menos respondedoras.</p>
<p>* Cronin M, Pho M, Dutta D et al. Measurement of gene expression in archival paraffin-embedded tissues: development and performance of a 92-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. Am J Pathol 2004;164(1):35-42.</p> <p>Cronin M, Sangli C, Liu ML et al. Analytical Validation of the Oncotype DX Genomic Diagnostic Test for Recurrence Prognosis and Therapeutic Response Prediction in Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive. Breast Cancer. Clin Chem 2007;53(6):1084-91.</p> <p>Cobleigh MA, Tabesh B, Bitterman P et al. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes. Clin Cancer Res 2005;11(24 Pt 1):8623-31.</p> <p>Habel LA, Shak S, Jacobs MK et al. A populationbased study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. Breast Cancer Res 2006;8(3):R25.</p> <p>Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004;351(27):2817-26.</p>			

Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.

Chang JC, Makris A, Gutierrez MC et al. Gene expression patterns in formalin-fixed, paraffin-embedded core biopsies predict docetaxel chemosensitivity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007.

Mina L, Soule SE, Badve S et al. Predicting response to primary chemotherapy: gene expression profiling of paraffin-embedded core biopsy tissue. *Breast Cancer Res Treat* 2006.

Glas AM, Floore A, Delahaye LJ et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics* 2006;7:278.

Ach RA, Floore A, Curry B et al. Robust interlaboratory reproducibility of a gene expression signature measurement consistent with the needs of a new generation of diagnostic tools. *BMC Genomics* 2007;8(1):148.

van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6.

van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009.

Buyse M, Loi S, van't Veer L et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(17): 1183-92.

Ma, X. J., S. G. Hilsenbeck, et al. (2006). "The HOXB13:IL17BR expression index is a prognostic factor in early-stage breast cancer." *J Clin Oncol* 24(28): 4611-9.

Reid JF, Lusa L, De Cecco L et al. Limits of predictive models using microarray data for breast cancer clinical treatment outcome. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(12):927-30.

Jerevall PL, Brommesson S, Strand C et al. Exploring the two-gene ratio in breast cancer-independent roles for HOXB13 and IL17BR in prediction of clinical outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2007.

El National Institute for Health Research (NHS) ha publicado tres informes a través del National Horizon Scanning Centre en los que se evalúa la eficacia y seguridad de los test AmpliChip CYP450®, Oncotype DX® y MammaPrint®. Se incluye una descripción de estas tecnologías así como aspectos relacionados con la innovación y ventajas que suponen su implantación en la práctica clínica.

1. En el informe sobre el *Test predictivo farmacogenético AmpliChip CYP450® para el manejo del cáncer de mama* publicado en el año 2007¹⁴, se incluyen tres grupos de pacientes para ser evaluados por el test:
 - Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y receptor estrógeno positivo (REs+) para cáncer de mama.
 - Pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.
 - Pacientes con cáncer de mama con posibilidad de tratar con tamoxifeno.

Investigaciones recientes muestran una correlación entre metabolismo lento del tamoxifeno (tipo PM) y pobres resultados clínicos en términos de recurrencia de enfermedad y supervivencia. Mujeres PM muestran una más reducida supervivencia libre por enfermedad que las EM. En este informe se incluyen los resultados y conclusiones de un ensayo, el NCCTG 893052¹⁵ subvencionado por el North Central Cancer Treatment Group (NCCTG). Un estudio retrospectivo en base a este ensayo¹⁶ fue subvencionado por varios organismos: MPG, NCCTG, Clínica Mayo, Fundación de investigación del cáncer de mama e Instituto Nacional de ciencias médicas generales. En el ensayo original se comparan dos grupos de pacientes: uno en tratamiento estándar con sólo

tamoxifeno frente a otro con tratamiento de tamoxifeno y un andrógeno (fluoximesterona) durante un año en mujeres postmenopáusicas, intervenidas quirúrgicamente y con REs+. En el estudio retrospectivo se analizaron los datos archivados de un grupo de 256 mujeres del ensayo original en el grupo en tratamiento con sólo tamoxifeno. Se midieron el tiempo de recurrencia (TTBR), la supervivencia libre de recurrencia (RFS), la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia global (OS). Se determinó el genotipo CYP2D6*4 en 190 de las 256 pacientes; el perfil metabolizador se determinó en 171 pacientes. Pacientes con metabolismo CYP2D6 disminuido obtuvieron un TTBR significativamente más corto ($p = 0,015$) así como la RFS ($p = 0,007$) y la DFS ($p = 0,009$), pero sin obtener una peor supervivencia global ($p = 0,0082$) que las pacientes con un metabolismo rápido. A los dos años, los ratios de RFS para los distintos perfiles fueron de: rápido 98%, intermedio 92% y lento 68%.

En el informe los autores incluyen también un resumen de otro ensayo subvencionado por la fundación italiana Ricerca sul Cancro¹⁷. El ensayo incluye una muestra de 5.408 mujeres histerectomizadas sanas que se aleatorizaron en dos grupos: i) pacientes a las que se les suministró tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años, ii) pacientes a las que se les administró placebo durante los 5 años. Los parámetros que se estudiaron fueron: la frecuencia del genotipo CYP2D6*4/*4 en i) mujeres que desarrollaron cáncer durante el estudio ($n = 46$) y ii) en un grupo de comparación libres de cáncer remanente ($n = 136$). La frecuencia del genotipo CYP2D4*4 (ambos genotipos CYP2D6*4 y CYP2D4*4 son variantes alélicas del gen), fue significativamente más alta ($p = 0,0015$) en el grupo de mujeres que desarrollaron cáncer ($n = 4$) comparadas con las que no lo desarrollaron ($n = 1$; 0,7%). Esta diferencia sólo se vio en el grupo tratado con tamoxifeno.

2. En el informe sobre el *Test pronóstico MammaPrint® para el cáncer de mama*, publicado en año 2007¹⁸ se incluyen pacientes con cáncer de mama con estadios I o II REs+ o REs- y nódulos linfáticos axilares negativos.

MammaPrint® es una micromatriz de DNA que mide la actividad de 70 genes proporcionando información acerca de la probabilidad de recurrencia de un tumor a través de un algoritmo por el cual se determina si la paciente tiene un riesgo bajo de entre un 10-15% de desarrollar metástasis en 10 años, o riesgo alto (50%). Cuando el análisis mediante el test se usa de forma complementaria con otra información clínica, evaluación histológica y test de laboratorio tal como el perfil de receptor hormonal, el resultado puede ayudar a la toma de decisiones respecto si una paciente individual debe tomar o no quimioterapia adyuvante.

La exactitud del test depende del grado de aislamiento y análisis del RNA intacto, lo cual requiere muestras tisulares frescas para enviar al laboratorio proveedor (Agendia) y obtener los resultados en una semana.

El test MammaPrint® por el momento sólo está disponible en el Reino Unido y a nivel privado.

El informe incluye 4 estudios para evaluar la eficacia y seguridad del test que aparecen referenciados en otros informes de esta revisión.

Tres de los estudios consisten en un análisis genético retrospectivo de muestras tisulares. El primero de ellos es el trabajo de Buyse et al. 2006 que fue subvencionado por el consorcio TRANSBIG con una muestra de 307 pacientes menores de 61 años. El propósito del estudio es analizar el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta la aparición de las metástasis. En el grupo con patrón genético de alto riesgo, la OS a los 10 años fue del 69%, en el grupo de bajo riesgo del 88%.

El segundo estudio (Van't Veer et al. 2002) trata de identificar los genes más relevantes realizando un análisis retrospectivo de muestras de tejido llevando a cabo un análisis clínico con seguimiento. Se parte de una muestra de 78 pacientes con nódulos linfáticos axilares negativos, 34 de los cuales desarrollaron metástasis a los 5 años, y 44 con enfermedad libre de metástasis. Se compararon los resultados del perfil genético con un criterio estándar (St. Gallen y documentos de consenso del NIH (National Institutes of Health)). Para validar el perfil pronóstico, se seleccionó un grupo independiente de 19 pacientes jóvenes. La clasificación que se obtuvo de porcentaje de pacientes que requieren quimioterapia adyuvante de acuerdo a los criterios St Gallen, NIH y pronóstico genético ($n = 78$) fue de 82%, 92% y 55%, respectivamente. Enfermedad libre de metástasis a los 5 años ($n = 44$) fue de 70%, 91% y 27%, respectivamente. Enfermedad metastásica a a los 5 años ($n = 34$) fue de 97%, 94% y 91%, respectivamente.

En el tercer estudio (Van de Vijver et al. 2002) se parte de una muestra de 295 pacientes con estadio I y II, 151 pacientes con nódulos linfáticos negativos y 144 positivos, menores de 53 años con un seguimiento de 6,5 años, divididas según el patrón genético en pacientes con mal y buen pronóstico. La OS media a los 10 años fue de $54,6 \pm 4,4\%$ en el grupo de peor pronóstico y de $85,2 \pm 4,3\%$ en el grupo con buen pronóstico. La probabilidad de permanecer libre de metástasis a los 10 años fue de $50,6 \pm 4,5\%$ en el grupo de mal pronóstico y de $85,2 \pm 4,3\%$ en el de buen pronóstico. El patrón genético fue un predictor más útil que los sistemas estandarizados.

El único estudio prospectivo incluido en el informe es el MINDACT (NCT004333589)¹⁹ todavía en marcha y programado para finalizar en el año 2026. El estudio incluye una muestra de 6.000 pacientes de entre 18-70 años con nódulos linfáticos negativos. Las pacientes con una clínica de alto riesgo y genómica de alto riesgo reciben quimioterapia. Pacientes con bajo riesgo tanto clínico como genómico, no la reciben. Aquellas pacientes con riesgo dudoso se aleatorizaron en dos grupos: i) tratamiento con antraciclina, ii) tratamiento con docetaxel y capecitabina. Para el tratamiento hormonal se formaron también dos grupos: i) tamoxifeno oral durante 2 años, seguido de letrozol durante 5 años ii) letrozol durante 7 años. El objetivo de este estudio es medir las tasas de OS y DFS a los 5 años.

3. En el informe sobre el *Test pronóstico y predictivo Oncotype para el cáncer de mama temprano*, publicado en año 2008²⁰, al revisar la evidencia de los tres estudios incluidos (NSABP B14¹³, NSABP B2²¹, Kaiser Permanente study²²) se concluye que el test Oncotype DX® mejora la estratificación del riesgo de sufrir recurrencia respecto a los predictores estándar. El riesgo de recurrencia a distancia a los 10 años en pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo fue de 6,8%, 14,3% y 30,5%, respectivamente¹³. El RR fue de 1,31, 0,61 y 0,26, respectivamente²¹. El riesgo absoluto de mortalidad a los 10 años para pacientes REs+ y en tratamiento con T fue de 2,8%, 10,7% y 15,5%, respectivamente. En pacientes REs+ y sin tratamiento con T fue de 6,2%, 17,8% y 19,9%, respectivamente²². La evidencia en la cual se basan las conclusiones es mayor que la obtenida hasta la fecha con los test MammaPrint® y H/I. Se trata del único test de expresión genética que junto a la información proporcionada por el pronóstico del paciente, puede predecir el beneficio clínico de la quimioterapia. El estudio prospectivo TAILORx NCT00310180²³ basado en el Oncotype DX® se encuentra en fase III y se estima finalizará en el año 2016.

Cabe destacar la escasa calidad metodológica de estos informes de evaluación del NHS. No hay una descripción detallada de la metodología utilizada a la hora de seleccionar los estudios incluidos. No evalúan la calidad de los artículos incluidos. Tampoco aparecen unas conclusiones claras en el informe acerca de la efectividad y eficacia de los test genéticos evaluados.

La **BlueCross and BlueShield Association** ha publicado 2 informes uno de ellos relacionado²⁴ con el análisis del perfil de expresión genética adecuado para seleccionar mujeres para quimioterapia adyuvante y el otro con la farmacogenómica de la enzima CYP2D6 en el tratamiento con tamoxifeno²⁵.

El primer informe²⁴ analiza los resultados obtenidos con los test genéticos Oncotype DX®, MammaPrint® y test BCP o H/I ratio® a la hora de

predecir el riesgo de recurrencia en mujeres con cáncer temprano de mama para su selección a un posible tratamiento quimioterápico adyuvante.

1. Test Oncotype DX®. En relación a la validación analítica del test, en un estudio se obtuvo una buena respuesta lineal a través de un amplio rango de concentraciones del test RNA. La precisión a la hora de repetir el test para cada gen dio unos coeficientes de variación entre 3,2% y 5,7% (Cronin et al. 2007). Las principales fuentes de variabilidad residen en las muestras de tejido tumoral más que en aspectos técnicos. Dentro de un mismo paciente, la variabilidad debida a la muestra tisular es aproximadamente de 2 a 3 unidades de ER.

Se ha encontrado evidencia respecto a la asociación entre los resultados de ER y riesgo de enfermedad recurrente distante en mujeres con estadio temprano de cáncer y nódulos negativos. Oncotype DX® proporciona información adicional a la proporcionada por los criterios clínicos tradicionales (guías NCCN, recomendaciones St. Gallen y Adjuvant! Online) a la hora de reclasificar a los pacientes como de bajo o alto riesgo de recurrencia.

El informe recoge datos de dos estudios que parten de mujeres previamente identificadas como de alto riesgo y programadas para recibir quimioterapia mediante método convencional pero de bajo riesgo al reclasificarlas a través del test. En un estudio (Bryant et al. 2005)** se vio que el riesgo de recurrencia distante a los 10 años estaba comprendido entre 7% y 9%. En otro estudio (Paik et al. 2006) se vio que el beneficio de la quimioterapia en pacientes de bajo riesgo no era estadísticamente significativo aunque el intervalo de confianza fue amplio incluyendo la posibilidad de aplicar la quimioterapia con éxito (RR para recurrencia distante a los 10 años = 1,31; 95% IC: 0,46-3,78). En el caso contrario se ha visto que algunas mujeres de bajo riesgo a través del método convencional se reclasificaron de alto riesgo de recurrencia a través del test. En estos casos, un estudio estimó que el riesgo de recurrencia a los 10 años fue de un 30% (95% IC: 24%-37%) (Paik et al. 2004), en otro del 16% (95% IC: 8%-23%) (Habel et al. 2006). Al tratarse de pocas pacientes identificadas, los resultados son dudosos. Paik et al. 2006 estimó que de pacientes de alto riesgo a través del test se deriva un significativo beneficio de la quimioterapia (RR para recurrencia distante a los 10 años = 0,26; 95% IC: 0,13-0,53).

2. Test MammaPrint®. En relación a la validación analítica, la revisión realizada por la FDA dio una exactitud del 97,7% al realizar medidas repetidas con el test. Al revisar estudios clínicos, la FDA concluye que

* Bryant J. (2005). Toward a more rational selection of tailored adjuvant therapy data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel xProject. 2005 St. Gallen Breast Cancer Symposium. [Complete slide presentation via Genomic Health].

el análisis de MammaPrint es preciso, reproducible, sensible, específico, exacto, robusto y válido para el uso previsto. Se ha visto que el test proporciona información adicional a los criterios de clasificación convencionales sobre todo en los primeros 5 años de seguimiento. En un estudio (Van de Vijver et al. 2002), tras la clasificación de riesgo con Adjuvant! Online, los pacientes se reclasificaron a través de MammaPrint. Pacientes de bajo riesgo a través del test en cada grupo de riesgo con Adjuvant! Online obtuvieron una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años de 88-89%.

3. Test BCP o H/I ratio® (expresión de los genes HOXB13 y IL17BR). Existe escasa evidencia acerca de la validación analítica del test. No existen estudios de reclasificación a través del test que comparen los resultados de riesgo de recurrencia con los de los métodos convencionales. En algunos estudios*, partiendo de pacientes con REs positivo y nódulos negativos y test de bajo riesgo, la tasa de recurrencia a los 10 años fue del 25%. Pacientes con alto riesgo se asociaron significativamente con una peor supervivencia libre de enfermedad (HR: 2,0; 95% IC: 1,2-3,6). No existen estudios que evalúen de forma retrospectiva la capacidad de H/I ratio de clasificar a los pacientes de alto riesgo o de bajo riesgo de forma más eficaz que los criterios convencionales ni estudios que evalúen la capacidad del test de predecir el beneficio de la quimioterapia en comparación con los criterios convencionales.

El segundo informe²⁵ lleva a cabo una síntesis de la evidencia de los estudios relacionados con el genotipado del gen CYP2D6 implicado en el metabolismo del tamoxifeno en mujeres con riesgo de cáncer de mama. El informe se divide en tres partes:

1. *Evidencia relacionada con la validación analítica del genotipado del CYP2D6.* El informe hace referencia a la validación del test AmpliChip CYP450 llevada a cabo por la FDA para detectar variantes de los genes CYP2D6 y CYP2C19. Se recogen los resultados de un estudio que compara el método de validación de un laboratorio experimentado con el del AmpliChip, alcanzando un 95,6% de acuerdo. Se vio que en 7 muestras discrepantes se encontraron amplificaciones del gen del CYP2D6 no detectadas por el método del laboratorio.
2. *Evidencia relacionada con la validación clínica del genotipado del CYP2D6.*

– **Asociación del genotipado con la concentración de metabolitos activos del tamoxifeno.** A través de tres estudios prospectivos se vio que en los pacientes PM o IM con las variantes alélicas no funcionales

* Goetz MP, Suman VJ, Ingle JN, Nibbe AM, Visscher DW, Reynolds CA, et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res. 2006; 12 (7 Pt 1).

del CYP2D6 los niveles de endoxifeno son significativamente menores. La coadministración de potentes inhibidores del CYP2D6 en pacientes EM (homozigotos wt) se asocia con niveles de endoxifeno próximos a los obtenidos en pacientes PM.

- **Asociación de los niveles de endoxifeno con resultados clínicos.** Se desconoce el mecanismo por el cual inhibidores del CYP2D6 conducen a peores resultados en pacientes tratadas con tamoxifeno.
- **Asociación del genotipado con resultados clínicos.** Existe evidencia de dos estudios* en los que el tiempo de recurrencia y la supervivencia libre de recurrencia se reducen de forma significativa en pacientes PM y IM en tratamiento concomitante de tamoxifeno e inhibidores de CYP2D6 al compararse con pacientes EM. La evidencia sería mayor si se comparasen directamente pacientes PM con EM, lo cual no es posible por tratarse de un número muy reducido de pacientes PM.

3. Evidencia relacionada con la utilidad clínica del genotipado del CYP2D6.

No se ha encontrado evidencia acerca de la utilidad clínica de los test. No se ha demostrado si la utilización de test para el genotipado del CYP2D6 permite seleccionar el mejor régimen de tratamiento endocrino para mujeres de alto riesgo de cáncer de mama, ni si los niveles de endoxifeno se relacionan con un mejor o peor resultado clínico. Tampoco se ha demostrado si este régimen de tratamiento seleccionado mejoraría los resultados en salud.

En la misma línea que la BlueCross and BlueShield Association el grupo de trabajo **Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)**²⁶ ha elaborado unas recomendaciones en relación al uso de los test Oncotype DX®, MammaPrint® y H/I ratio test®.

- Recomiendan más investigaciones para entender mejor el balance beneficio-riesgo que conlleva el uso de los test.
- No es aconsejable proporcionar a los clínicos una guía de recomendación sobre el uso de Oncotype y MammaPrint hasta que los datos de los ensayos TAILORx y MINDACT sean publicados.
- Se recomienda el uso combinado de los resultados de los test con otros factores de riesgo por parte de los clínicos para seleccionar de forma más eficaz la opción terapéutica.
- La validación clínica de los test debería incluir la evaluación de las características de los test sobre diferentes grupos étnicos. La estimación de riesgos debe calibrarse con los actuales riesgos observados.

* Goetz MP, Knox SK, Suman VJ et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*, 2007; 101(1):113-21.
Schroth W, Antoniadou L, Fritz P et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*, 2007; 25(33):5187-93.

- Se necesita una mejor evaluación de los algoritmos utilizados para la interpretación de los test. Los algoritmos que integran datos clínico-patológicos y otros factores de riesgo deben mejorar el valor predictivo.
- Se necesitan publicaciones de mejor calidad en cuanto a la validación analítica de los test incluyendo datos de la competencia externa.
- Se requieren datos relacionados con la preparación de muestras, transporte y procesamiento que deberían incluirse en la práctica.
- Se necesitan más ensayos en relación a la capacidad predictiva diferencial del MammaPrint basada en su estatus ER.
- Es necesario entender el impacto que la quimioterapia pueda tener sobre las mujeres al ser clasificadas en uno u otro riesgo. Mujeres re-clasificadas como de bajo riesgo puede ser motivo de preocupación ya que deben renunciar al tratamiento quimioterápico previamente considerado.
- Se necesitan investigaciones acerca de cómo las mujeres entienden la información sobre el riesgo asignado.
- Se necesitan estudios adicionales sobre coste-efectividad.
- La proliferación de productos con licencia y sin datos de efectividad comparada puede dar lugar a confusión entre pacientes y clínicos sin conducir a una mejora potencial de los resultados clínicos.

La **American Society of Clinical Oncology (ASCO)**²⁷ ha publicado en el año 2007 una serie de recomendaciones para el uso de marcadores tumorales en el cáncer de mama. Se analizaron 33 categorías de marcadores tumorales de acuerdo a la evidencia disponible. Los marcadores en los que se ha encontrado evidencia acerca de su utilidad clínica y por tanto recomendables para su uso en la práctica son: CA 15-3, CA 2729, antígeno carcinoembrionario, ER, PrR, HER2, urokinasa-activador del plasminógeno, inhibidor-1 del activador del plasminógeno. La evidencia encontrada en relación a los siguientes marcadores es insuficiente, por lo que no se recomiendan utilizar en la práctica clínica: DNA ploidie por citometría de flujo, p53, catepsina D, ciclina E, estudios con proteínas, detección de micrometástasis en médula ósea y de células tumorales circulantes.

La **Agencia Europea del Medicamento (EMA)** ha publicado algunas directrices relacionadas con el buen uso de diferentes métodos farmacogenéticos^{28, 29, 30}. El grupo de trabajo de farmacovigilancia PhVWP²⁸ y en base a la evidencia que tuvieron en cuenta, llegan a las mismas conclusiones de los informes anteriores: mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno y con estatus pobre metabolizador CYP2D6 pueden estar asociadas con una respuesta reducida al tamoxifeno, aunque datos disponibles hasta el momento no muestran una clara utilidad clínica de la realización de un test de genotipado del CYP2D6 para predecir la eficacia del tamoxifeno. La evidencia es insuficiente en la actualidad para

recomendar el genotipado en pacientes antes de comenzar el tratamiento con tamoxifeno. En relación al uso concomitante del tamoxifeno con SSRIs, la evidencia disponible no es concluyente, ya que algunos estudios muestran una eficacia menor del tamoxifeno, y en otros no es evidente esta interacción. Al no poder excluir un efecto reducido por la propia farmacocinética del tamoxifeno, la coadministración con potentes inhibidores CYP2D6 debe evitarse en la medida de lo posible.

También la EMA ha publicado una guía exponiendo en qué situaciones se recomienda el estudio de métodos farmacogenéticos para la evaluación farmacocinética de aquellos fármacos cuya eficacia y perfil de reacciones adversas se ve afectada dependiendo del perfil farmacogenético del paciente de que se trate²⁹.

El comité de productos de uso humano (CHMP) ha publicado un documento³⁰ en el que se recogen una serie de directrices sobre el papel que desempeña la farmacogenómica en el tratamiento oncológico. En el documento se hacen recomendaciones acerca de las características que deben contemplar los test genéticos, incluido su proceso de validación bajo una perspectiva reguladora, acerca del impacto de la inclusión de la información farmacogenómica de un medicamento como un nuevo subapartado en la literatura del producto, así como los aspectos a tener en cuenta para llevar a cabo la autorización de comercialización.

Se han encontrado seis revisiones sistemáticas cuatro de ellas relacionadas con la efectividad de los test genéticos Oncotype DX[®], MammaPrint[®] y H/I ratio[®] y AmpliChip CYP450[®] ^{31, 32, 33, 34}, las dos restantes relacionadas con la detección de la amplificación del oncogen HER2^{35, 36}. Hemos localizado un metaanálisis relacionado con el genotipado del gen CYP2D6³⁷.

En la revisión sistemática de **Marchioni et al.**³¹ se analizan los resultados de la evidencia encontrada en relación a la validación clínica y capacidad de predecir los beneficios de un tratamiento (utilidad clínica) de los tres test pronósticos Oncotype DX[®], MammaPrint y H/I ratio en pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama. Destaca la limitada evidencia acerca de la reproducibilidad de las características técnicas o validación analítica de los test. Ello es debido a que no existen estándares para la medida de la expresión genética, fuera de lo que son los propios test.

La revisión sistemática de **Smartt P.**³² es una síntesis de la evidencia de la revisión de **Marchioni** y a su vez una actualización de la búsqueda de la evidencia que comprende el período 2007-2009. En la actualización se incluyeron 12 estudios primarios a texto completo y una revisión. Además, incluyeron los *abstracts* de 14 estudios adicionales. Se ha encontrado la mayor evidencia en relación al Oncotype DX[®], en 13 de los 26 estudios incluidos. Se trata de estudios mayoritariamente retrospectivos y de calidad metodológica pobre en relación a la capacidad del test de predecir la respuesta a

la quimioterapia o su impacto positivo sobre la toma de decisiones clínicas, que se traduce en una reducción del número de pacientes programadas para quimioterapia.

En relación al test MammaPrint®, la revisión sintetiza los resultados de 9 estudios. Estos estudios no aportan nueva evidencia relacionada con la capacidad del test de predecir los beneficios de la terapia adyuvante quimioterápica. La evidencia encontrada es más escasa que para Oncotype DX. A diferencia de la revisión de Marchioni, se localizaron tres estudios relacionados con la utilidad clínica del test MammaPrint, aunque sólo uno de ellos pudo obtenerse a texto completo. Este estudio* proporciona evidencia importante sobre el potencial impacto del test sobre la toma de decisiones en hospitales daneses y la concordancia entre el perfil genético y los instrumentos convencionales utilizados para la predicción del riesgo.

Respecto al test H/I expression ratio® y en concordancia con los resultados de otros informes, la información aportada por los 4 estudios incluidos en esta revisión es limitada, sólo dos estudios aparecen a texto completo y sólo en relación a la validación clínica del test. En conclusión, se tratan de estudios de baja calidad, principalmente retrospectivos. Los estudios prospectivos incluidos son de un tamaño muestral demasiado pequeño para proporcionar resultados estadísticamente fiables.

En relación a la calidad, se trata de una revisión sistemática metodológicamente aceptable, con una buena síntesis de la evidencia, bien estructurada. En la revisión se hace uso de todos los instrumentos metodológicos necesarios para evaluar la calidad de los estudios incluidos.

* Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 14(10): 2988-93.

Principales resultados de los estudios a texto completo incluidos en el informe de Smartt P. (años 2007-2009)

	Oncotype DX®	MammaPrint®	H/I ratio®
Validación analítica	No hay estudios actualizados	No hay estudios actualizados	No hay estudios actualizados
Validación clínica	<p>2 estudios (1 retrospectivo, 1 prospectivo)</p> <p>-Goldstein et al. 2008. Estudio con 465 pacientes REs + ; tratamiento con hormonoterapia+quimioterapia ER altamente predictiva de la recurrencia global para pacientes LN0 y LN+ (p < 0,001); 3,3% de pacientes LN0-LN1 con baja ER experimentaron recurrencia en los 5 años y 7,9% de los pacientes LN2-3. El área ROC para ER sólo fue baja, de 0,69. Conflicto de interés con Genomic Health o Aventis.</p> <p>-Wolf et al. 2008. Estudio prospectivo de 300 pacientes, REs+, LN0, HER2+, micrometástasis nódulos linfáticos (< 2mm). ER alta asociada con alto grado tumoral, baja expresión RPr, histología ductal infiltrante y sobreexpresión HER2.</p>	<p>2 estudios (Mook et al. 2009, Wittner et al. 2008)</p> <p>Mejor valor predictivo del MammaPrint® que el proporcionado por los criterios convencionales en pacientes con 1-3 nódulos positivos (HR = 7,17 (1,81-28,43; p = 0,005).</p> <p>Utilidad clínica en 72 pacientes con elevado riesgo clínico y con buen pronóstico por perfil genético al obtenerse una mortalidad específica a los 10 años de 94% sin prescripción de quimioterapia.</p> <p>Valor elevado de VPN (entre 88% y 100%) del test. Proporciona información adicional a la del Adjuvant! Online.</p>	<p>1 estudio (Ma et al. 2008)</p> <p>93 pacientes REs+, LN0 tratadas con T.</p> <p>Punto de corte de H/I ratio de 0,06 para estratificar pacientes (alto/bajo riesgo de recurrencia).</p> <p>H/I ratio fuertemente asociado a la DFS (HR = 5,56; 2,05-15,03; p = 0,00028).</p> <p>Sesgo de selección de pacientes. Aplicabilidad de la información poco clara.</p>
<p>* Goldstein, L. J., Gray, R., Badve, S., Childs, B. H., Yoshizawa, C., Rowley, S., et al. (2008). Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. Journal of Clinical Oncology, 26(25), 4063-4071.</p> <p>Wolf, I., Ben Baruch, N., Shapira-Frommer, R., Rizel, S., Goldberg, H., Yaal-Hahoshen, N., et al. (2008). Association between standard clinical and pathologic characteristics and the 21-gene recurrence score in breast cancer patients: A population-based study. Cancer, 112(4), 731-736.</p> <p>Mook, S., Schmidt, M. K., Viale, G., Pruneri, G., Eekhout, I., Floore, A., et al. (2009). The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. Breast Cancer Research and Treatment, 116(2), 295-302.</p> <p>Wittner, B. S., Sgroi, D. C., Ryan, P. D., Bruinsma, T. J., Glas, A. M., Male, A., et al. (2008). Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. Clinical Cancer Research, 14(10), 2988-2993.</p> <p>Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; 14(10): 2988-93.</p> <p>Ma X, Salunga R, Dahiya S, Wang W, Carney E, Durbecq V et al. A five gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. Clin Can Research. 2008; 14(9): 2601-8.</p>			

Utilidad clínica	6 estudios Impacto positivo del test en la toma de decisiones clínicas; en general, reducción del nº de pacientes que deberían someterse a quimioterapia pero limitaciones en metodología de los estudios: baja calidad de la evidencia sobre la utilidad y validación de los resultados.	1 estudio (Bueno-de-Mesquita et al. 2008) Estudio del grado de concordancia entre los criterios convencionales y MammaPrint®. Seguimiento de 14 meses. Perfil del test obtenido en 427 pacientes. Grado de discordancia entre las distintas guías a la hora de valorar el riesgo entre 7%-40%. Tratamiento adyuvante recomendado en el 48% de los pacientes basado en las guías danesas; se incrementó al 62% al tener en cuenta el valor del test. Análisis final: 12% pacientes más recibieron tratamiento endocrino; 13% se les añadió el tratamiento endocrino; en un 1% se rechazó este tratamiento; 4% más recibieron quimioterapia, en 8% se les añadió y en 4% se rechazó la quimioterapia. La adición del test incrementó el nº de pacientes recibiendo terapia sistémica adyuvante. Seguimiento corto para evaluar los beneficios de estos cambios.	Ningún estudio
------------------	--	--	----------------

El propósito de la revisión sistemática de **Fleeman et al.**³³ es determinar si la realización de test de genotipado del gen CYP2D6 en mujeres con cáncer de mama temprano, REs+ y en tratamiento con tamoxifeno conduce a una mejora en los resultados y si es de utilidad para la toma de decisiones en la práctica clínica. Se seleccionaron 26 estudios, algunos de ellos sin acceso al texto completo, para evaluar la eficacia en términos de supervivencia global y recaída y efectos adversos del tamoxifeno teniendo en cuenta los polimorfismos del CYP2D6. Para poder analizar los datos de eficacia, se llevaron a cabo las siguientes comparaciones entre los distintos genotipos: PM vs. EM, IM vs. EM, PM+IM vs. EM, PM vs. EM+IM, pacientes asiáticos genotipados para el alelo *10. Según los autores, la evidencia disponible de que el genotipado CYP2D6 pueda desempeñar un papel en el manejo de mujeres ER+ con cáncer de mama y tratadas con tamoxifeno, no es concluyente. Se desconoce qué alelos deben ser analizados y en consecuencia qué fenotipos (respuesta al tratamiento) tener en cuenta. Se trata de una revisión amplia, bien estructurada en la que destaca la descripción detallada de la calidad de los artículos incluidos. Los autores destacan el alto grado de heterogeneidad encontrado entre los estudios en cuanto a características de los pacientes, alelos analizados y unidad de resultados. La mayoría de los estudios son de carácter retrospectivo. El método de genotipado se describió de forma correcta en 23 de los 26 estudios. Las tablas de evidencia sintetizan de forma eficaz los resultados y características principales de los estudios incluidos.

La validez clínica y analítica del MammaPrint® en el tratamiento del cáncer de mama se estudia en otra revisión sistemática reciente³⁴. Se incluyen 2 trabajos de síntesis de la evidencia científica y 7 artículos originales, de los cuales uno analizó la validez analítica de la prueba y los 6 restantes la validez clínica, en concreto la capacidad de predicción de metástasis. Respecto a los 2 trabajos de síntesis los autores concluyen que el número de estudios es insuficiente para valorar la utilidad clínica del MammaPrint. Según los mismos autores se trata de estudios de alta calidad metodológica. Casi todos eran retrospectivos salvo uno de ellos. En relación a la validez analítica sólo encontraron un estudio. Para determinar la reproducibilidad del test compararon los resultados del MammaPrint con otros dos estudios anteriormente publicados analizando la misma población que la de estos autores. Se obtuvo una excelente correlación al comparar la probabilidad de permanecer libre de metástasis de acuerdo al pronóstico proporcionado por el test con los datos proporcionados por los otros estudios ($r = 0,92$; $p < 0,0001$ y $r = 0,88$; $p < 0,001$).

En cuanto a la validez clínica, en el grupo de buen pronóstico clasificado por MammaPrint, entre un 98% y un 85,2% de los pacientes estuvieron libres de metástasis durante 5,8 y 7,8 años, respectivamente mientras que en el grupo de mal pronóstico entre un 80% y un 50,6% estuvieron libres de metástasis durante 5 y 7,8 años, respectivamente. Los resultados fueron útiles para establecer la validez clínica del test, pero no proporcionan la información necesaria para determinar si el resultado de la prueba afecta en la toma de decisiones para asignar el tratamiento más adecuado a cada paciente. Tampoco pueden establecerse las características de los pacientes que se verían beneficiados con la prueba a raíz de los resultados.

En cuanto a la calidad metodológica del metaanálisis cabe destacar que no hay una descripción de la estrategia de búsqueda utilizada para seleccionar los artículos incluidos en el metaanálisis. No aparece una descripción detallada de las características de los pacientes (edad, estadio tumoral, tratamiento previo) de cada estudio por lo que no se puede saber cuál es el grado de homogeneidad existente entre ellos.

El objetivo de la revisión sistemática de **Cuadros et al.**³⁵ es por un lado, determinar la efectividad de las pruebas diagnósticas que detectan el estado del oncogen HER2 para la correcta selección de pacientes con cáncer de mama candidatas a ser tratadas con trastuzumab, y por otro realizar el análisis coste-efectividad de las diferentes estrategias diagnósticas.

El análisis llevado a cabo en la revisión incluye 12 estudios que evaluaban conjuntamente las técnicas IHC y FISH para el diagnóstico de cáncer de mama HER2+. Los test de diagnóstico IHC más usados en los estudios fueron Hercep Test™ de IHC y PathVysion™ de FISH ambos aprobados por la FDA. No se analizaron los datos de los estudios que utilizan anticuerpos

no aprobados por la FDA o la UE (A0485 CB11, 3B5, 4D5, A04859, CB356, TAB250 y 10H8) sin especificar los controles de calidad y estandarización a los que se han sometido. En los resultados aparecen el número de neoplasias estudiadas, el porcentaje de casos en cada categoría inmunohistoquímica, es decir, IHC0, 1+, 2+ y 3+, y el porcentaje de FISH+ a través del test Path Vysion™, para cada categoría.

El porcentaje de FISH+ para los casos negativos (IHC0 e IHC1+) estuvo comprendido entre 0% y 20% y 3,13% y 50%, respectivamente. Para los casos positivos IHC3+, entre un 50% y un 96,8% y para los dudosos IHC2+ entre un 8,3% y un 92,3%. Se vio que la correlación fue excelente entre los valores IHC0, 1+, 3+ y el estado de amplificación del HER2. Los casos dudosos IHC2+ deben ser estudiados adicionalmente con FISH para valorar el tratamiento con trastuzumab. Al realizar en el mismo laboratorio de referencia las pruebas IHC y FISH se minimizaron las variables que pueden afectar a las técnicas mejorando el grado de concordancia entre las mismas. En relación a la calidad se trata de una revisión bien estructurada, con una metodología apropiada. Cabría destacar la escasez de datos en las tablas de evidencia de los estudios incluidos. Los criterios utilizados para evaluar la calidad de los estudios no aparecen referenciados. En cuanto a los estudios excluidos, no se menciona el motivo por el cual se ha llevado a cabo su exclusión.

La revisión sistemática de **Dendukuri et al.**³⁶ evalúa la concordancia entre las técnicas IHC y FISH para determinar el estatus HER2, analizando la distribución de las escalas de IHC en cada categoría (0, 1+, 2+, 3+) junto con la probabilidad de resultado positivo obtenido con el test FISH para cada categoría. La revisión incluye 17 estudios, 16 de los cuales utilizaron el HercepTest para IHC y el restante el test Ventana Medical Systems Pathway. Todos los estudios se basaron en el *kit* PathVysion para el ensayo de FISH. El 70% de todos los casos de cáncer de mama correspondieron a categorías 0 y 1+ por IHC. El ratio de casos positivos a través de FISH fue muy bajo (mediana < 5%) para las escalas 0 y 1+, obteniéndose el mayor porcentaje para la escala 3+ (entre 62,5% y 100%). El porcentaje de FP obtenido en la categoría 3+ fue de entre 3,8% y 12,9%. Según los autores, y basándose en los estudios revisados, por cada 1.000 mujeres escrutadas, alrededor de 12 mujeres recibirían un resultado FP (resultado negativo con FISH) exponiéndose al riesgo de recibir terapia con trastuzumab sin obtener beneficios con este tratamiento. No hay evidencia acerca de la eficacia del tratamiento con trastuzumab en pacientes con escala 0 o 1+ y nivel de amplificación HER2 con FISH. Los autores aconsejan confirmar todos los casos 2+ y 3+ a través de FISH.

En esta revisión no hay una descripción de las características de los estudios incluidos, tampoco evalúan la calidad de los estudios, únicamente aparece el número de pacientes incluido en cada estudio.

El metaanálisis de **Seruga et al.**³⁷ incluye el resultado de 10 estudios seleccionados para evaluar el efecto del genotipado del gen CYP2D6 sobre la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y supervivencia global (OS) en pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con tamoxifeno. Por otro lado, se analizaron los datos de tres estudios para evaluar el efecto de fármacos inhibidores del CYP2D6 junto con la administración de tamoxifeno.

Se utilizó el modelo de efectos aleatorios por la heterogeneidad de los estudios. Se incluyeron estudios con ambas poblaciones caucásica y asiática. El tiempo de tratamiento con tamoxifeno varía en los estudios desde los 2 a los 5 años.

En relación a la asociación entre el genotipado del CYP2D6 y la DFS, el análisis combinado mostró una tendencia no significativa al incremento de riesgo de recurrencia con un HR de 1,41 (95% IC 0,94-2,10; $p = 0,08$). Se observó una tendencia no significativa en la mejora de la DFS en pacientes con genotipo CYP2D6 normal (al menos un alelo wt) con un HR de 1,41; $p = 0,10$.

En los análisis por subgrupos, según la etnia, el HR fue de 1,22 (95% IC 0,88-1,68; $p = 0,24$) para pacientes caucásicas y de 2,94 (95% IC 0,52-16,55; $p = 0,22$) para pacientes asiáticas. Según la duración del tratamiento con tamoxifeno, para 5 años de tratamiento el HR fue de 1,78 (95% IC 0,57-5,54; $p = 0,32$), para menos de 5 años de 0,87 (95% IC 0,38-1,97; $p = 0,74$).

En la asociación entre el genotipado del CYP2D6 y la OS, el análisis combinado mostró una pequeña y no significativa asociación hacia un incremento de riesgo de muerte con un HR de 1,24 (95% IC 0,93-1,67; $p = 0,14$). Según la duración del tratamiento con tamoxifeno, para 5 años de tratamiento el HR fue de 2,50 (95% IC 0,76-8,20; $p = 0,13$), para menos de 5 años de 1,59 (95% IC 0,93-2,73; $p = 0,09$).

Se vio que la administración concomitante no tiene un efecto significativo sobre la supervivencia libre de enfermedad (HR 2,07, 95% IC 0,96-4,49; $p = 0,06$) aunque la evidencia es limitada por tratarse sólo de dos estudios. En cuanto a la supervivencia global, sólo se analizaron los resultados de un estudio mostrando una asociación significativa entre el efecto de la paroxetina sobre una menor supervivencia global aunque la interpretación debería tomarse con cautela por tratarse de un estudio aislado.

El efecto del genotipado del CYP2D6 en mujeres de bajo riesgo no es clínicamente relevante. Los autores no garantizan el uso de test en todas las mujeres con receptor hormonal positivo. El uso de inhibidores de la aromatasa es una buena alternativa al tamoxifeno en mujeres de alto riesgo postmenopáusicas con independencia del genotipado CYP2D6.

En cuanto a la calidad de metaanálisis ésta es aceptable aunque cabe destacar la ausencia de una descripción de la metodología llevada a cabo para la selección de los artículos incluidos. Aunque en el metaanálisis se incluye una relación de los genotipos comparados en cada uno de los estudios, no hay una descripción del proceso de genotipado ni de las técnicas empleadas en cada estudio. Se desconoce la homogeneidad entre los pacientes seleccionados en los estudios al no haber una descripción de las características de los pacientes.

Estudios científicos

Se identificaron un total de 19 estudios a través de la estrategia de búsqueda especificada. Una vez eliminadas las referencias bibliográficas duplicadas con el programa de gestión Reference Manager se ha procedido a la lectura de los 3.569 *abstracts* iniciales y de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión propuestos, se han excluido 3.449 *abstracts*. Posteriormente se ha procedido a la lectura del texto completo de 120 estudios incluyendo finalmente en la revisión 19 artículos.

Resultados de las estrategias de búsqueda



a) Estudios basados en el test Oncotype DX®

El trabajo de **Albain et al.**³⁸ es un estudio basado en un ensayo clínico en fase 3 (SWOG-8814)³⁹, en el que se analiza si la supervivencia libre de enfermedad obtenida en mujeres postmenopáusicas con REs+ y nódulos axilares + al tratarlas con ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo (CAF) junto con tamoxifeno (T) fue mayor que con T sólo por un lado, y por otro si dicha supervivencia fue mayor con el tratamiento con CAF seguido de T (CAF-T) respecto a ambos tratamientos combinados (CAFT).

En base a este ensayo, se ha llevado a cabo este estudio retrospectivo para evaluar el efecto que pueda tener la escala de recurrencia (ER) sobre la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en ambos

grupos de tratamiento, CAF-T vs. T. Se excluyó el régimen de tratamiento CAF-T por su menor eficacia en el ensayo de partida. Se trata de examinar si una elevada ER está asociada con una supervivencia libre de enfermedad más corta en el grupo de T sólo. Se realizó el ensayo RT-PCR sobre la batería de 21 genes (Oncotype DX®). Dado que el efecto de la ER no es constante a lo largo del tiempo, se estimó la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años, incluyendo el número de nódulos (1-3 vs. ≥ 4) como covariable.

Se realizó el análisis en 367 muestras (148 del grupo con T y 219 del grupo con CAF-T). El HR de DFS para CAF-T vs. T fue de 0,72 (0,51-1,00; $p = 0,048$), y para la OS de 0,77 (0,52-1,14; $p = 0,19$) ajustado por número de nódulos. La ER fue altamente pronóstica para la DFS en el grupo de T sólo, estratificado según el número de nódulos + ($p = 0,017$). La DFS estimada a los 10 años fue del 60%, 49% y 43% para categorías de ER baja, intermedia y alta, respectivamente. La OS estimada a los 10 años fue del 77%, 68% y 51% para categorías baja, intermedia y alta, respectivamente. No se vio un beneficio en cuanto a DFS aparente en pacientes con RS < 18 del tratamiento CAF-T vs. T ($p = 0,97$; HR = 1,02 (0,54-1,93)) o entre 18-30 ($p = 0,48$; HR = 0,72 (0,39-1,31)), pero sí para pacientes con ER ≥ 31 ($p = 0,033$; HR = 0,59 (0,35-1,01)). En cuanto a OS, los valores obtenidos de HR fueron: pacientes con RS < 18 del tratamiento CAF-T vs. T ($p = 0,68$; HR = 1,18 (0,55-2,54)), entre 18-30 ($p = 0,65$; HR = 0,84 (0,40-1,78)) y pacientes con ER ≥ 31 ($p = 0,057$; HR = 0,56 (0,31-1,02)). El efecto de la ER sobre el beneficio del tratamiento fue significativo en los 5 primeros años ($p = 0,029$) sin serlo más allá de los 5 años ($p = 0,58$) pero con un beneficio acumulado hasta los 10 años.

El estudio prospectivo de **Lo et al.**⁴⁰ trata de ver si los resultados obtenidos de ER a través del test Oncotype DX® en una muestra de 89 pacientes RE+ y nódulos axilares – influyen sobre la selección de pacientes para un posible tratamiento adyuvante y el impacto que la ER pueda tener sobre la calidad de vida, ansiedad, y grado de satisfacción de los pacientes con la selección del tratamiento. 17 oncólogos de 4 instituciones completaron un cuestionario que evalúa el tratamiento adyuvante recomendado antes de llevar a cabo el test de ER. Tras obtener los resultados de ER, se informó a los pacientes y en base a los resultados los oncólogos recomendaron un tratamiento rellenando un segundo cuestionario. Se evaluó el impacto que tuvieron estas recomendaciones a los 12 meses de iniciarse el tratamiento. Los pacientes rellenaron a su vez otro cuestionario indicando su decisión sobre el tratamiento adyuvante. Antes de realizar el test, los oncólogos recomendaron quimioterapia con tratamiento hormonal (CHT) a 42 pacientes (47%), terapia hormonal (TH) a 46 pacientes (51,7%) y CHT o TH a 1 paciente (1,1%). Tras obtener los resultados de ER los oncólogos recomendaron CHT a 23 pacientes (25,8%; ER media = 29), TH a 60 pacientes (67,4%;

ER media = 16) y CHT o TH en 6 pacientes (6,7%; ER media = 19). Se vio que las recomendaciones postest ER fueron consistentes con la ER obtenida, ya que la quimioterapia se recomendó a los 9 pacientes (100%) con ER elevada, a 11 (26,2%) con ER intermedia y a 3 pacientes (7,9%) con ER baja. La TH se recomendó a 33 pacientes (87%) con ER baja, a 27 (64,3%) con ER intermedia y a ninguno con ER alta. Se modificó el tratamiento en 28 casos (31,5%) al tener en cuenta los valores de ER. El mayor cambio se produjo desde un tratamiento pretest con CHT a un tratamiento postest con TH en 20 casos, de los cuales 12 tenían una ER baja y 8 pacientes intermedia. Las puntuaciones medias obtenidas con la escala STAI* para medir el grado de ansiedad de las pacientes, antes, inmediatamente después de medir la ER y tras 12 meses de tratamiento disminuyeron significativamente (39,6, 36 y 34, respectivamente; $p = 0,007$). De acuerdo a los resultados, los valores de REs+ se asocian con una menor administración de tratamiento quimioterápico, por lo que la determinación de la ER tiene un impacto significativo a la hora de recomendar uno u otro tratamiento, aunque se desconoce por qué a unas mujeres con ER intermedia se les administra TH y a otras CHT.

En el estudio de **Mamounas et al.**⁴¹ se investiga la asociación entre la ER y el riesgo de recurrencia locorregional (RLR) en pacientes con cáncer de mama REs+ y NL- tratadas con tamoxifeno tomando como muestras pacientes de los estudios NSABP B-14 (pacientes tratadas con tamoxifeno y/o placebo) y NSABP B-20 (pacientes tratadas con quimioterapia y/o T). Se incluyeron 1.023 pacientes del ensayo B-14 divididos en dos grupos: un grupo de 668 pacientes tratadas con T y 355 con placebo y otro de 651 pacientes del ensayo B-20 de las cuales 424 fueron tratadas con quimioterapia+T y 227 con T sólo. Se vio que en los 895 pacientes totales de ambos estudios tratados con T, la ER estuvo significativamente asociada al riesgo de RLR (log-rank test $p < 0,001$). La estimación de pacientes con RLR a los 10 años fue de 4,3% para pacientes con ER baja, 7,2% para ER intermedia y 15,8% para ER alta.

En los 355 pacientes tratadas con placebo, la ER también estuvo significativamente asociada al riesgo de RLR (log-rank test $p = 0,022$). La estimación de pacientes con RLR a los 10 años fue de 10,8% para pacientes con ER baja, 20,0% para ER intermedia y 18,4% para ER alta.

En los 424 pacientes tratadas con quimioterapia+T, la ER estuvo significativamente asociada al riesgo de RLR (log-rank test $p = 0,028$). La estimación de pacientes con RLR a los 10 años fue de 1,6% para pacientes con ER baja, 2,7% para ER intermedia y 7,8% para ER alta. Las variables edad y tipo inicial de tratamiento locorregional (tratamiento 1: lumpectomía+irradiación o tratamiento 2: mastectomía) estuvieron asocia-

* Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushen eRE. Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. Adaptación española de Seisdedos N. 7a. ed. Madrid: TEA Ediciones SA; 2008.

das con el riesgo de RLR ($p < 0,001$ y $p = 0,047$, respectivamente). La proporción estimada de RLR a los 10 años en pacientes tratadas con tratamiento 1 fue para ER baja, media y alta de 6,8%, 10,8% y 14,6%, respectivamente (log-rank test $p = 0,043$). Para pacientes tratadas con tratamiento 2 fue de 2,3%, 4,7% y 16,8%, respectivamente (log-rank test $p < 0,001$). Se vio que en pacientes con tratamiento 1 la proporción de RLS fue mayor en mujeres más jóvenes en comparación con pacientes tratadas con mastectomía.

Dowsett et al.⁴² evaluaron el valor pronóstico del Oncotype® DX en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama N0 y N+ a la hora de detectar recurrencias distantes (DR) a lo largo de 5 años de tratamiento con T o Anastrozol (An) o en combinación. Los resultados se expresaron en forma de intervalo libre de DR (TTDR), intervalo libre de recurrencia (TTR) y OS. De los 1.231 pacientes, 872 fueron N0, 243 con 1 a 3 nódulos +, 63 con ≥ 4 nódulos y 53 con estatus nodal desconocido. Se administró T a 609 pacientes y An a 622. El tiempo de seguimiento fue de 8,5 años. En pacientes con N0, N+ y N desconocido se desarrollaron 72, 74 y 6 DR, respectivamente. En pacientes N0 y N+ la REs estuvo significativamente asociada con TTDR ($p < 0,001$ para N0 y $p < 0,002$ para N+). También se vio asociación con el tamaño tumoral ($p < 0,001$ para N0 y $p = 0,006$ para N+). La proporción de DR a los 9 años de seguimiento en pacientes N0 con ER baja, intermedia y alta fue de 4%, 12% y 25%, respectivamente y de 17%, 28% y 49% en pacientes N+. La OS a los 9 años en pacientes con ER baja, intermedia y alta fue de 88%, 84% y 73%, respectivamente en pacientes N0, y de 74%, 69% y 54% en pacientes N+. El riesgo de DR se incrementó linealmente con el incremento de la ER aunque no aportan datos numéricos; para cualquier valor de ER el riesgo de DR para pacientes con N+ y a su vez, con un mayor número de nódulos implicados fue mayor, aunque no proporcionan datos numéricos. El valor pronóstico de la ER fue similar para ambos tratamientos T o An, con un valor de log HR próximo a 4,3 para cada uno de ellos.

b) Estudios basados en el test MammaPrint®

Se ha encontrado un estudio reciente a partir de la última revisión sistemática actualizada del que únicamente hemos podido acceder al *abstract*.

Se trata del estudio de **Gevenleben et al.**⁴³. Los autores consideran que en la actualidad se producen infratratamientos o sobret ratamientos en base a la evaluación del riesgo de recaída en cáncer de mama. Este estudio fue diseñado para validar los test MammaPrint y otro denominado TargetPrint como predictores de riesgo de metástasis en mujeres con cáncer de mama. Se evaluó el grado de concordancia en los resultados de los test junto con los criterios clinicopatológicos. Las muestras se tomaron de un banco de tumores de mujeres alemanas. El test TargetPrint cuantifica el nivel de expresión

del RNAm de los receptores REs, RPr y HER2. Se parte de una muestra de 140 mujeres con estadios I y II que se clasificaron a través del MammaPrint como de bajo riesgo (62 mujeres) o alto riesgo (78 mujeres) de desarrollar metástasis distantes. Estos resultados se compararon con los obtenidos a través de la clasificación actual de riesgo de recurrencia usando únicamente criterios clinicopatológicos. Los resultados obtenidos a través de las técnicas inmunohistoquímicas (IHC), hibridación fluorescente *in situ* (FISH)/hibridación cromogénica *in situ* (CISH) de REs, RPr y HER2 se compararon con los obtenidos a través del TargertPrint. Se vio que 32% de los pacientes con un patrón de mal pronóstico identificado con MammaPrint, no recibieron ningún tratamiento adyuvante sistémico aparte de la terapia hormonal, por lo que fueron infratratados. Un 42% de pacientes con buena prognosis recibieron quimioterapia y fueron potencialmente sobretratados. Si se hubieran tenido en cuenta los resultados del MammaPrint el tratamiento se habría modificado en el 60% de los pacientes. La concordancia entre TargetPrint y las técnicas de hibridización fue del 97% para REs, 86% para RPr y 94% para HER2.

c) Estudios basados en la determinación de polimorfismos del gen que codifica las enzimas CYP2D6, CYP2C19. Test AmpliChip CYP450®

El propósito del estudio de **Ramón y Cajal et al.**⁴⁴ es evaluar el posible impacto de los polimorfismos del gen CYP2D6 a la hora de predecir la DFS y la toxicidad en 91 pacientes con cáncer de mama tratadas con T. El seguimiento medio fue de 108 meses. Se formaron dos grupos: pacientes tratadas con T y pacientes en tratamiento adyuvante con quimioterapia además de T. La DFS se calculó teniendo en cuenta: el tiempo de recaída, la aparición de un posible cáncer contralateral o fallecimiento. Para evaluar los efectos adversos del T se definieron a su vez tres grupos de pacientes: sin toxicidad, con toxicidad severa (accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, trombosis, carcinoma endometrial) o con otros efectos adversos (pólipos intrauterinos, amenorrea, vaginitis). En 83 pacientes se evaluó la DFS agrupándolos según el estatus metabolizador del gen CYP2D6 obtenido: grupo 1 (PM/PM, PM/IM), grupo 2 (IM/IM, EM/PM, EM/IM), grupo 3 (EM/EM, UM/EM, UM/IM). No se observaron DES entre los tres grupos en cuanto a DFS obtenida ($p = 0,413$). Tampoco se observó una relación significativa entre genotipo y toxicidad ($p = 0,2$), aunque la toxicidad moderada o severa fue más frecuente entre los pacientes PM que IM (18,8 y 43,8% vs. 10,7 y 36%, respectivamente).

El propósito del estudio de **Thomson et al.**⁴⁵ es analizar el papel desempeñado por los diferentes polimorfismos del gen CYP2D6 sobre la adherencia al tratamiento con T así como el efecto que la coadministración de algunos

inhibidores del metabolismo del CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, quinidina o bupropion) puedan tener sobre la recurrencia del cáncer de mama. El estudio parte de dos cohortes de pacientes (cohorte 1: 391 pacientes, cohorte 2: 227 pacientes) en tratamiento con T, con características clínicas similares (tamaño tumoral < 2 cm, estadios I, II o III edad 60,5 vs. 63,1 años), aunque con un mayor porcentaje de pacientes bajo quimioterapia y de mujeres premenopáusicas en la cohorte 1. El seguimiento fue mayor en la cohorte 2 (9,4 vs. 4,9 años). Durante el seguimiento se produjeron 136 episodios de recurrencia (22,2%) entre la muestra total de 618 pacientes. Se llevó a cabo el genotipado de 33 alelos del CYP2D6 mediante el test AmpliChip CYP450 con muestras tisulares tomadas inmediatamente tras la intervención quirúrgica. Cada alelo se asignó a una de las cuatro categorías fenotípicas de acuerdo a su función enzimática: PM, IM, EM y UM. Compararon pacientes homocigotos PM con pacientes con al menos dos alelos funcionales (EM). Extraordinariamente no se observaron recurrencias en el grupo de pacientes PM/PM aunque se trata de un grupo muy pequeño de 27 pacientes. Ello puede ser atribuido según los autores, a la concordancia de características clínicas favorables en los pacientes, como es el tamaño < 2 cm (59% vs. 34%), menor número de nódulos positivos (37% vs. 45%) y menor de mujeres premenopáusicas (15% vs. 21%). Al comparar resultados entre mujeres con actividad CYP2D6 normal (UM/EM y EM/EM) y pacientes con función reducida, se observó una menor RFS en pacientes con al menos un alelo con función reducida o alelos nulos (HR = 1,52; 95% IC: 0,98-2,36; p = 0,06), así como en mujeres postmenopáusicas en tratamiento con T como monoterapia (HR = 1,96; 95% IC: 1,05-3,66; p = 0,04). En cuanto a la adherencia al T, en 37 mujeres de la cohorte 1 la adherencia fue menor del 80%, dos de ellas (EM) desarrollaron recurrencia. En el grupo de 32 pacientes con prescripción de un potente inhibidor (fluoxetina o paroxetina), 14 EM se reclasificaron como metabolizadores lentos en base a esta medicación aunque el ajuste no modificó el valor de HR (dato no disponible en el estudio). Los autores recomiendan el genotipado de los 33 alelos del CYP2D6 e interpretarlo en el contexto de la situación clínica ya que la mayor o menor adherencia al tratamiento con T puede tener una influencia significativa sobre la recurrencia.

No se ha accedido al texto completo de los siguientes artículos: **Serrano et al.**⁴⁶, **Schroth et al.**⁴⁷ y **Kiyotani et al.**⁴⁸.

El resumen de **Serrano et al.** está relacionado con la eficacia del T en una muestra de 182 pacientes italianas según el genotipado del CYP2D6, C19 y SULT1A1 a través del AmpliChip CYP450®. Los resultados también mostraron una menor eficacia del T en pacientes CYP2D6 PM. CYP2C19 y SULT1A1 no mostraron relación con la eficacia al T. En la misma línea, el trabajo de **Kiyotani et al.** también estudia la asociación entre el genotipo CYP2D6 y la respuesta al T en una muestra de 282 pacientes japonesas.

El estudio de **Schroth et al.** está relacionado con la validación de una nueva matriz para la predicción de los fenotipos metabolizadores del T en mujeres con cáncer de mama denominada matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS/Taqman copy number assay (CNA)) y comparando los resultados con el AmpliChip CYP450®.

d) Estudios basados en la detección del oncogen HER2

En el estudio de **Hofmann et al.**⁴⁹ se investiga la correlación entre los resultados de las pruebas IHC y FISH y la respuesta al tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico. Se tomaron muestras de participantes del ensayo WO16229⁵⁰ en tratamiento con trastuzumab. Se determinó el estatus HER2 de 95 pacientes a través de IHC y FISH. La interpretación de los resultados se llevó a cabo de acuerdo a los protocolos de los fabricantes. Se definieron como pacientes respondedores aquéllos con respuesta tanto parcial como completa. La concordancia intralaboratorio entre IHC y FISH fue del 93%, $k = 0,859$ (95% IC 0,856-0,863). Se obtuvo respuesta completa en 2 pacientes (IHC 3+ y FISH+) y respuesta parcial en 17 pacientes, 14 de ellos IHC 3+ y 14 FISH+. La sensibilidad para determinar la respuesta al trastuzumab fue del 100% y 84,2% para IHC y FISH, respectivamente. Se observó polisomía en 26 pacientes (26%), 16 con polisomía baja, 4 intermedia y 6 alta. En 6 de los 26 se obtuvo respuesta al tratamiento, con sobreexpresión HER2 3+ y amplificación genética, dos de ellos fueron FISH- (falsos negativos) (ratio HER2:CEP17 < 2) debido a la polisomía. Hubo 10 casos IHC 2+ y FISH- aunque se desconoce su grado y progresión de la enfermedad (progresiva, estable, respuesta parcial o completa). Según los autores, sería recomendable realizar nuevamente el test IHC en estos casos de polisomía para reconsiderar el tratamiento y también en los casos IHC 2+. La repercusión clínica de esta polisomía es desconocida y requiere más investigaciones.

El objetivo del trabajo de **Dowsett et al.**⁵¹ es evaluar la DFS en pacientes en tratamiento con trastuzumab tras un año de seguimiento respecto a pacientes sin tratamiento, de acuerdo al estatus HER2 2+ o 3+. Se trata del ensayo clínico en fase III HERA que implica a mujeres HER2+, con cáncer de mama invasivo en estadio temprano con tratamiento locorregional completado (cirugía con/sin radioterapia y un mínimo de 4 ciclos de quimioterapia). Tras el tratamiento, los pacientes se aleatorizaron a uno de los tres grupos: pacientes en observación sin trastuzumab, tratamiento con trastuzumab durante un año o tratamiento durante dos años.

Se llevó a cabo una confirmación del estatus HER2+ antes de la aleatorización de los pacientes a través de un laboratorio central (TARGOS)

en todos los casos estudiados, entre ellos los resultados del IHC a través del HercepTest para confirmar el estatus de los tumores como 3+ y resultados positivos del FISH a través del PathVysion. Se realizó un análisis retrospectivo en caso de pacientes en los que no se llevó a cabo el análisis FISH en el laboratorio central. Se obtuvieron resultados de FISH en un subgrupo de 2.071 pacientes de los 3.401 pacientes aleatorizados. El HR para trastuzumab vs. no trastuzumab en el subgrupo fue de 0,60 (95% IC 0,55 a 0,86) vs. 0,64 (95% IC 0,54 a 0,76) en la población total.

No se observaron efectos significativos del ratio HER2 FISH (grado de amplificación), número de copias HER2 o polisomía en cromosoma 17 sobre el pronóstico y beneficio del trastuzumab en mujeres tratadas con quimioterapia. Hay una tendencia hacia una menor efectividad del trastuzumab en pacientes con un ratio FISH mayor, aunque no es significativo ($p = 0,29$, $\text{FISH} \geq 2$), por lo que cualquier grado de amplificación sobre el punto de corte ≥ 2 tiene la misma significación clínica; tampoco es significativa cuando el número de copias HER2 cuantificadas es mayor ($p = 0,38$; n° de copias ≥ 4). (ver porcentajes de supervivencia en tablas de evidencia). Se vio que el ratio FISH estaba inversamente correlacionado con el REs estatus: la proporción de REs+ para las categorías de FISH 2 a 4, $>$ de 4 a 6, $>$ de 6 a 8 y $>$ de 8 fueron respectivamente de 64%, 46%, 46% y 39% ($p < 0,0001$). Aunque no hay acuerdo sobre el punto de corte para definir polisomía, en este estudio consideraron polisomía cuando al menos el 30% del núcleo posee 3 o más copias del centrómero en cromosoma 17 (CEP17). Tampoco se observaron diferencias significativas entre la efectividad del trastuzumab y el número de copias CEP17 (no aportan significación estadística).

Colomer et al.⁵² parten de una muestra de 226 pacientes REs+, – y/o RPr+, – con cáncer metastásico recurrente tras tratamiento con T. Se determinaron los niveles circulantes HER2 (dominio extracelular) en muestras sanguíneas a través del inmunoensayo ELISA. El análisis inmunohistoquímico de HER2 en el tejido tumoral se realizó utilizando el anticuerpo anti-HER2 CB11. Los resultados se testaron a través del *kit* LSAB2. Se consideraron tumores positivos cuando $> 10\%$ de las células tumorales presentaron una tinción intensa (HER2 3+). De la muestra inicial, 42 pacientes (19%) presentaron niveles elevados de HER2 circulante, entre 4 ng/ml y 477 ng/ml. De acuerdo al análisis IHC, 30 muestras tisulares (27%) fueron HER2+. Se vio una asociación significativa entre la expresión HER2 en tejido tumoral y niveles sanguíneos HER2 ($p = 0,001$). Tras la determinación del estatus HER2 circulante se administró a todos los pacientes letrozol 2,5 mg/día hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad grave. El estatus HER2+ se correlacionó con la efectividad del tratamiento a través de la medida de los índices tiempo de progresión, respuesta completa definida como la completa desaparición de la enfermedad a partir de las

4 semanas, respuesta parcial como la reducción de > 50% del volumen tumoral y OS. Se obtuvo una diferencia significativa en los valores (mediana) de tiempo de progresión entre pacientes con niveles elevados de HER2 vs. no elevados (4 meses vs. 12 meses, respectivamente; $p = 0,0004$). La tasa de respuesta (completa y parcial) fue del 14% en pacientes con niveles elevados de HER2 comparando con el 30% de pacientes con niveles normales ($p < 0,036$). La tasa de OS a los 2 años fue del 44% para pacientes con niveles elevados de HER2 comparado con el 75% en pacientes con niveles normales ($p < 0,0005$). Según los autores, concentraciones elevadas de HER2 circulante tienen la capacidad de predecir la débil respuesta de mujeres postmenopáusicas con cáncer metastásico y hormonoreceptor positivo al letrozol. En este estudio, el número de pacientes entre ambos grupos de comparación (niveles elevados/bajos de HER2) difiere significativamente, 42 vs. 184. Estos resultados deberían ser refrendados por otros estudios. Se necesitarían estudios comparativos entre mujeres con el mismo estatus HER2 circulante en tratamiento con letrozol y otro fármaco de las mismas características.

El estudio de **Kelly Marcom et al.**⁵³ tiene por objetivo evaluar la eficacia del letrozol junto con trastuzumab en una muestra pequeña de 31 pacientes REs+ y/o RPr+ y HER2+ con cáncer de mama avanzado metastatizado. La mayoría de los pacientes (82%) recibieron tratamiento previo con T y quimioterapia adyuvante. El tiempo estimado (mediana) de recurrencia desde el diagnóstico inicial fue de 35 meses. En relación a la toxicidad, la combinación de ambos fármacos fue bien tolerada. La mayoría de los efectos adversos fueron de grados 1 y 2 consistentes con los asociados y conocidos con la monoterapia. El estudio evaluó la tasa de respuesta al tratamiento combinado en dos grupos: uno de ellos formado por la muestra total de 31 pacientes, el otro formado por 25 pacientes FISH+ y/o IHC3+. Los 6 pacientes restantes fueron HER2 IHC2+ FISH- y se excluyeron. Teniendo en cuenta los 31 pacientes, la tasa de respuesta fue del 26% (un paciente con respuesta completa y 7 con respuesta parcial). El resultado fue similar para el segundo grupo con una tasa de respuesta del 24% (un paciente con respuesta completa y 5 con respuesta parcial). Para el primer grupo, el tiempo de progresión fue de 5,8 meses con el 44% de los pacientes sin progresión de la enfermedad en un año y para el segundo de 5,6 meses con un 35% de pacientes sin progresión. En cuanto a la duración de la respuesta, ésta fue de al menos 20,6 meses para los 31 pacientes y de al menos 17 meses para el segundo grupo de 25 pacientes. Según los autores, los resultados obtenidos al excluir los 6 pacientes con FISH- no se ven alterados. A raíz de estos resultados (tasa de respuesta del 26%) y tratándose de una muestra muy pequeña de pacientes, los autores no justifican la realización de un estudio randomizado letrozol vs. letrozol+trastuzumab. La monoterapia con trastuzumab da lugar a un tiempo de progresión (mediana) de 3,5 meses (dato no

contrastado). La combinación de letrozol y trastuzumab estaría justificada al obtenerse en este estudio un tiempo de progresión de 5,5-5,8 meses aunque la ausencia de un grupo control con trastuzumab podría justificar este tiempo más elevado por un sesgo en la selección de pacientes con enfermedad menos agresiva. Se requieren estudios que comparen letrozol vs. letrozol +trastuzumab para clarificar estos resultados y estudios con base molecular para analizar los pacientes que no obtienen beneficios con esta estrategia terapéutica.

En el estudio de **Cantaloni et al.**⁵⁴ se analiza la expresión del HER2 a través de un nuevo sistema que utiliza la imagen digital computarizada denominado Scanscope Aperio y que ha recibido la autorización por parte de la FDA para la detección y medida semicuantitativa del oncogen HER2 en cáncer de mama. El objetivo del estudio es comparar los resultados obtenidos en una muestra de 292 pacientes previamente asignados a la escala IHC HER2+ por patólogos experimentados con los analizados con FISH mediante este nuevo sistema Scanscope. El IHC fue llevado a cabo con el *kit* HercepTest; el análisis FISH se realizó con el *kit* HER2 FISH pharmDx y se consideró el patrón de referencia. Se llevó a cabo la selección de las denominadas regiones de interés (ROI) de las muestras escaneadas a través del Scanscope. Se midieron dos valores: el porcentaje de células positivas a través del patólogo (PPV) y el porcentaje de valores computarizados (CPV) y se compararon. EL PPV a su vez se correlacionó con la amplificación llevada a cabo con FISH. La diferencia de PPV en los casos con amplificación/no-amplificación fue estadísticamente significativa (test de Mann-Whitney, $p < 0,001$). Se estudió la relación entre sensibilidad y especificidad a diferentes valores de PPV a través de la curva ROC. Se consideró el PPV como una medida óptima para diferenciar entre casos amplificados/no-amplificados (valor de AUC de 0,788; $p < 0,001$). El mejor punto de corte para diferenciar entre casos amplificados/no-amplificados fue de 35% de células reactivas, con una máxima sensibilidad del 73,3% y especificidad del 75,1%. No se pudo obtener un punto de corte para identificar el 100% de los casos como amplificados o no-amplificados. Se estudió la relación entre sensibilidad y especificidad a diferentes valores de CPV a través de la curva ROC. Se consideró el CPV como una medida óptima para diferenciar casos amplificados/no-amplificados (valor de AUC de 0,807; $p < 0,001$). El mejor punto de corte para diferenciar fue de 18% con una máxima sensibilidad del 73% y especificidad del 72%. Teniendo en cuenta diferentes valores de punto de corte, tomando un valor de 2% se obtiene una sensibilidad del 96%, con un 1% de FN, a costa de obtener una tasa de 18% de FP. Según los autores, esta tasa de FN es la normalmente aceptada, por lo que modificando el punto de corte podría utilizarse esta técnica en el diagnóstico de casos dudosos HER2+, ya

que los valores de CPV y PPV están significativamente correlacionados con un grado moderado de correlación (Pearson 0,752; $p < 0,001$).

El objetivo del estudio de **Vanden Bempt et al.**⁵⁵ es investigar si la polisomía del cromosoma 17 enmascara los resultados de los test para la detección del HER2 conduciendo a resultados equívocos sobre la presencia de HER2+. El estudio parte de una muestra de 171 pacientes y 55 controles con IHC HER2-. El análisis IHC se llevó a cabo utilizando el anticuerpo monoclonal CB11. Los resultados se validaron con el HercepTest en una muestra de 50 pacientes (35 con escala 0/1+, 15 con escala 3+) de acuerdo a las recomendaciones publicadas por la ASCO/CAP⁵⁶ obteniéndose un 98% de concordancia entre ambas técnicas. Los análisis FISH se realizaron con dos kits Oncor INFORM HER-2/neu test y PathVysion test. Previamente se compararon ambos test en una serie de 20 pacientes con cáncer de mama. Se vio que el número de copias del gen HER2 era casi idéntico para ambos kits. Por otro lado, en 157 pacientes se llevó a cabo un análisis de la expresión del ARNm mediante RT-PCR. En relación al número de copias del HER2, un número de copias < 4 o un ratio HER2/Crom17 $< 1,8$ se considera HER2-. Un número de copias de HER2 entre 4 y 8 y un ratio HER2/Crom17 entre 1,8 y 2,2 se considera como expresión HER2 dudosa; número de copias > 6 y ratio HER2/Crom17 $> 2,2$ se considera HER2+. Se define la polisomía 17 como la presencia de una media de copias ≥ 3 del cromosoma. En relación al número de copias del HER2, FISH detectó un estatus HER2 dudoso en 44 pacientes y en 3 pacientes más en relación al ratio HER2/Crom17. Todos los pacientes con estatus dudoso por FISH mostraron polisomía 17. No se ha encontrado ningún tumor con sobreexpresión HER2 IHC 3+ y polisomía 17 en ausencia de amplificación. Los tumores con polisomía 17 mostraron una expresión HER2 ARNm baja, comparable a la encontrada en el grupo HER2-. Los tumores HER2+ mostraron una expresión HER2 ARNm hasta 5 veces más marcada comparando con tejido normal. En los casos HER2+, los niveles de expresión HER2 ARNm fueron significativamente más elevados que en los casos HER2- (media, 7,831 vs. 0,912; $p < 10^{-15}$) y en tumores con polisomía 17 (media, 7,831 vs. 0,9124; $p < 10^{-16}$). En relación a las características clinicopatológicas, tumores amplificados HER2+ mostraron un grado tumoral elevado ($p < 10^{-8}$), un elevado índice pronóstico Nottingham ($p = 0,03$) siendo REs- ($p > 0,001$) y RPr- ($p = 0,062$) en mayor proporción. No se encontraron diferencias entre tumores polisomía 17 y tumores HER2- en cualquiera de los parámetros clinicopatológicos investigados. Las curvas de supervivencia mostraron una DFS más corta en pacientes con tumores HER2+ que en tumores HER2- ($p < 0,001$). La supervivencia para pacientes con tumores polisomía 17 fue intermedia entre pacientes HER2- ($p = 0,056$) y tumores HER2+ ($p = 0,031$). Se necesitarían estudios para dilucidar si los tumores polisomía 17 se beneficiarían de la terapia trastuzumab.

Se necesitarían más estudios para evaluar la cuantificación a través de la PCR como alternativa frente a los test de detección del estatus HER2 en la práctica clínica. Los autores concluyen que la polisomía 17 es la mayor causa de resultados equívocos con FISH.

Hemos encontrado dos estudios relacionados con el estudio del grado de respuesta obtenida en mujeres HER2+ y en tratamiento con trastuzumab y/o inhibidores de la aromatasas, y/o quimioterapia partiendo de un estatus HER2+.

En el estudio de **Andre et al.**⁵⁷ se analiza de forma retrospectiva la posible correlación entre la expresión HER2 y la respuesta patológica completa (pCR) a la quimioterapia compuesta por paclitaxel/doxorubicina, 5-fluorouracilo y ciclofosfamida (CAF) en una muestra de 534 pacientes. De los 534 pacientes, 105 (20%) fueron HER2+. El seguimiento (mediana) fue de 31,2 meses. La pCR fue del 33% y 15% para pacientes HER2+ y HER2-, respectivamente ($p < 0,001$). La tasa de supervivencia global a los 5 años fue de 81% y 90% para pacientes con enfermedad HER2+ y HER2- respectivamente ($p = 0,02$), aunque no hubo DES en la tasa de supervivencia libre de recaída a los 5 años (76% y 81%, respectivamente; $p = 0,13$). En análisis multivariable, la pCR estuvo asociada de forma significativa e independiente a la sobreexpresión del gen (OR 2,4 95% IC 1,3-4,2; $p = 0,003$) al estatus REs- (OR 3,1 95% IC 1,7-5,5; $p < 0,001$), al elevado grado nuclear (OR 6,7 95% IC 3,1-14,2; $p < 0,001$) y a la pauta semanal de paclitaxel frente a cada tres semanas (OR 2,6 95% IC 1,5-4,5; $p < 0,001$). Un mayor tamaño tumoral (OR 0,1 95% IC 0,02-0,4; $p = 0,001$) y mayor edad (OR 0,7 95% IC 0,5-0,9; $p = 0,02$) estuvieron asociados con una menor probabilidad de pCR.

En el estudio de **de Ronde et al.**⁵⁸, también se consideró la pCR para medir la respuesta al tratamiento quimioterápico con trastuzumab en 195 mujeres clasificándolas teniendo en cuenta los subtipos de cáncer de mama según análisis por IHC (tumor luminal (REs+, HER2-), tumor HER2+ (REs+, o REs-) y tumor triple negativo (REs-, RPr- y HER2-) y según la expresión del ARNm (luminal A, luminal B, HER2+, basal y normal). Se obtuvo una elevada concordancia (97%) entre todos los subtipos IHC y moleculares, a excepción del grupo HER2+ IHC con HER2+ ARNm. El 60% de los tumores HER2+ IHC no se clasificaron como HER2+ ARNm, debido a los falsos positivos obtenidos con IHC. El análisis de tasa de respuesta se limitó a los tumores HER2+ IHC tratados con trastuzumab y quimioterapia. Los tumores HER2+ IHC clasificados como luminal A ARNm y luminal B ARNm obtuvieron una tasa de pCR mucho más baja que el grupo no-luminal ($p = 0,009$; OR = 14,7, 95% IC 1,59-135,33). Los grupos HER2+IHC/luminal A ARNm o luminal B ARNm, obtuvieron una baja respuesta (8%) frente al 54% de tasa de respuesta del grupo HER2+ ARNm. Los subtipos moleculares sugieren la existencia de un grupo

HER2+ IHC/luminal ARNm con baja respuesta al tratamiento. Según los autores, puede existir una resistencia intrínseca de los tumores luminal ARNm al tratamiento con trastuzumab+quimioterapia. Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados. En caso de confirmarse, estos hallazgos podrían permitir el uso de un test basado en la expresión de ARNm en biopsias pretratamiento como predictivo de la ausencia de respuesta del tumor al trastuzumab+quimioterapia y optar por otros fármacos con un mecanismo de acción diferente.

No se ha accedido al texto completo del siguiente artículo **Francz et al.**⁵⁹ En el resumen de este trabajo se incluyen resultados de la medida de amplificación de HER2 en una muestra de 122 pacientes comparando los ensayos PathVysion y Poseidon HER2 FISH. El índice Kappa mostró un acuerdo elevado entre ambas pruebas ($k = 0,9441$; $p < 0,0001$).

Evaluación de los test genéticos sobre la eficacia del tratamiento de la depresión

Informes de evaluación, revisiones sistemáticas y metaanálisis

Se han localizado un informe de evaluación, 2 guías de recomendaciones, una revisión sistemática y dos metaanálisis en relación con los aspectos farmacogenéticos del tratamiento de la depresión.

La **Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)** ha publicado un informe en el año 2007⁶⁰ en el que se evalúa si la determinación de polimorfismos en el citocromo P450 (CYP450) en pacientes con depresión no-psicótica y tratados con SSRIs conduce a una mejora en los resultados y si éstos son de utilidad en la toma de decisiones.

La evidencia encontrada indica la existencia de test con una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de los polimorfismos más comunes y conocidos del 2D6, 2C19, 2C8, 2C9 y 1A1. Hay cierta evidencia acerca de la asociación entre genotipos del CYP450 y el metabolismo, eficacia y tolerabilidad de los SSRIs en el tratamiento de la depresión aunque se trata de estudios con escaso número de pacientes.

No existe evidencia en relación a:

- si la evaluación de los polimorfismos del CYP450 en adultos mediante test en el tratamiento con SSRIs conduce a una mejora en los resultados vs. no utilización de test, o

- si la utilización de test conduce a una mejora en la toma de decisiones y manejo de los pacientes en la práctica clínica diaria,
- si se producen daños directos o indirectos asociados con la utilización de los test para detectar polimorfismos del CYP450 o con las subsecuentes opciones de manejo tomadas en cuenta a raíz de su utilización.

En relación a la validación analítica, en el informe se incluyen 9 artículos que comparan métodos clínicos para genotipar el gen CYP2D6 con un patrón de referencia. De los 9 estudios incluidos en esta revisión, 8 son artículos publicados⁶¹⁻⁶⁸ y el restante incluido en la página web de la FDA⁶⁹. Sólo dos estudios proporcionan una comparación con secuenciación de DNA como patrón de referencia^{63,69}.

En todos los estudios, los valores de sensibilidad y especificidad para cada genotipo analizado estuvieron entre 94,12% y 100%. En el caso del estudio de Schaeffeler et al.⁶⁵, se obtuvo una sensibilidad del 91,67% para detectar duplicación/copia simple y una especificidad del 99,79%.

Sólo 26 de los aproximadamente 100 polimorfismos del CYP2D6 conocidos se han evaluado en estos estudios.

Se han incluido en la mayoría de los estudios métodos de control de calidad consistentes en controles positivos y negativos en el proceso de genotipado para asegurar que los resultados aparecen dentro de los límites del ensayo especificados.

Respecto al genotipado del CYP2C19, se incluyen 3 estudios en el informe que comparan métodos clínicos con un patrón de referencia. De éstos, dos estudios fueron publicados^{62,70} y el restante incluido en la página web de la FDA⁷¹. Sólo este último estudio proporciona una comparación con el patrón de referencia, secuenciación de DNA.

Los 3 estudios dan como resultado unas altas sensibilidad y especificidad, entre 96,43% y 100%, aunque cada uno de los estudios sólo se centra en la detección de 2 de los 3 alelos comunes del CYP2C19 (*2, *3 y *4).

En los estudios se utilizaron procedimientos de control de calidad tales como secuencias de polimorfismos en el diseño del ensayo como control interno⁶² y muestras de controles positivos y negativos en el proceso de genotipado⁷⁰.

Se han identificado 2 estudios que comparan métodos clínicos para el genotipado de los polimorfismos del CYP2C8 con patrón de referencia^{72,73}, uno de ellos tomando como patrón la secuenciación del DNA.

Asimismo, se incluye un estudio⁷⁴ relacionado con el genotipado de los polimorfismos del CYP1A1.

Todos los estudios tanto para la detección del CYP2C8 como del CYP1A1 dieron valores de sensibilidad y especificidad del 100%. Se han incluido métodos de control de calidad consistentes en controles positivos y negativos en el proceso de genotipado. Los autores señalan que la validación

analítica para detectar algunos de los genotipos del CYP450 más frecuentemente encontrados en la población caucásica es buena, aunque los datos obtenidos se limitan a un pequeño número de muestras y a un rango limitado de polimorfismos. Las investigaciones deberían incluir más ensayos para la detección de supresiones y duplicaciones.

En relación a la capacidad de los genotipos del CYP450 en predecir el metabolismo de los SSRIs se identificaron 16 estudios, 5 de ellos examinaron el metabolismo de los SSRIs en voluntarios sanos; estos 5 estudios utilizan medidas estandarizadas tales como AUC, semivida (tiempo necesario para eliminar la mitad de la dosis total de fármaco) o aclaramiento. Tres de estos estudios observaron el efecto de los genotipos CYP2C19 y los fenotipos EM vs. PM sobre el metabolismo de la fluoxetina, sertralina y citalopram. Significativamente se vio una mayor AUC, mayor semivida y menor aclaramiento del fármaco en pacientes PM comparando con pacientes EM. Todos los estudios en pacientes sanos mostraron un metabolismo más lento de los SSRIs en pacientes PM, independientemente del fármaco de que se trate. Los 11 estudios restantes se realizaron sobre pacientes y examinaron los efectos de los genotipos de 2D6, 2C19 y 2C9 sobre el perfil farmacocinético de varios SSRIs. Se trata de estudios muy heterogéneos respecto a la población de estudio (pacientes en tratamiento con antipsicóticos, mujeres lactantes) con diferencias en cuanto al criterio aplicado para definir el estado depresivo.

En el informe se incluyen 5 estudios que evaluaron la asociación entre los genotipos del CYP450 y la eficacia de los SSRIs. Basándose en estos estudios, no puede deducirse una asociación definitiva entre CYP450 (2D6, 2C9 y 2C19) y respondedores y no-respondedores a los SSRIs, debido al escaso número de estudios y su escasa calidad metodológica. Ningún estudio es prospectivo, algunos incluyen varios SSRIs u otros antidepresivos sin separar los resultados. Los datos aportados no conducen a ninguna conclusión acerca del impacto de las variables raza, dieta u otra medicación conjunta. No se tienen en cuenta los efectos farmacodinámicos que pueden tener los factores genéticos sobre los transportadores de la serotonina o sus receptores.

Se incluyen 9 estudios en relación a las reacciones adversas dependiendo del perfil fenotípico de los pacientes. En 4 estudios no se encontraron diferencias entre PM y UM en la incidencia de efectos adversos, el resto se trata de artículos muy heterogéneos en cuanto a número de pacientes y diseño.

Destaca la buena estructuración del informe por preguntas o subapartados. Se trata de un informe de buena calidad metodológica.

El principal objetivo del grupo de trabajo **Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)** es elaborar recomendaciones⁷⁵ basadas en la evidencia científica en relación a la correcta utilización de los test genéticos CYP450 en pacientes adultos para instaurar el tratamiento con SSRIs.

El grupo EGAPP no ha encontrado evidencia suficiente para establecer un vínculo de unión entre las pruebas del CYP450 con la práctica clínica en pacientes tratados con SSRIs. Algunos estudios detectaron una asociación entre el genotipo CYP450 metabolizador de fármacos y niveles sanguíneos de SSRIs en pacientes sanos con una única dosis de SSRI. Esta asociación no se contempló en pacientes con tratamiento en curso con SSRIs.

No existe una asociación consistente entre los genotipos del CYP450 con la respuesta clínica al tratamiento con SSRIs o los efectos adversos como resultado del tratamiento. Tampoco han encontrado evidencia disponible en cuanto a la influencia que los resultados de las pruebas con CYP450 puedan tener a la hora de escoger uno u otro fármaco del grupo o la dosis más adecuada, ni en relación a su utilidad en la toma de decisiones a nivel médico, personal o de sanidad pública. Ante la ausencia de evidencia que respalde la utilidad clínica de estas pruebas, se desconoce si el beneficio potencial de las pruebas con CYP450 es mayor que los riesgos potenciales, tales como el incremento de los costes sin impacto en la toma de decisiones clínicas.

Smits et al.⁷⁶ llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura sintetizando la evidencia acerca de la respuesta clínica a los SSRIs en relación a los dos principales polimorfismos genéticos del gen transportador de la serotonina (5-HTTLPR) e intrón 2 del gen transportador (STin2) relacionados con las diferencias interindividuales en la respuesta a los SSRIs. Se incluyeron los estudios que evaluaron pacientes diagnosticados de desorden depresivo mayor según el criterio DSM. La revisión incluye 9 estudios en una búsqueda actualizada en abril del 2003.

Los resultados se obtuvieron al inicio sin tratamiento, a los 4 y a los 6 meses de iniciar el tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina, a diferentes dosis. Las medidas de resultados incluyen el descenso medio en la escala Hamilton (HAM-D)^{a*} o la escala de depresión Montgomery-Asberg (MADRS)^{b**} y el porcentaje de respondedores durante el tratamiento. Se vio que la etnicidad juega un papel importante en los resultados del efecto del tratamiento según los genotipos considerados.

Las frecuencias en los pacientes caucásicos de los diferentes genotipos del gen transportador de la serotonina SERTPR son diferentes a la de los pacientes asiáticos. Así, las frecuencias para el genotipo s/s (expresión del transportador de serotonina 5-HTT baja) varían entre 21,6% a 28,3% en pacientes caucásicos y de 55,6% a 60,0% en pacientes asiáticos; para el fenotipo s/l (expresión del 5-HTT intermedia) las frecuencias varían entre 43,4% a 51,0% en pacientes caucásicos y de 30,0% a 39,2% en pacientes asiáticos; para el fenotipo l/l (expresión del 5-HTT normal) las frecuencias varían entre 27,4% a 28,3% y 4,2% a 10,0% , respectivamente (F = 146,48; p = 0,000).

^a Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.

^b Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C. Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. Br J Psychiatry 1986;148:599-601.

Se vio que el descenso medio en las escalas HAM-D y MADRS según genotipo varía considerablemente entre los estudios (descenso medio en la escala HAM-D a los 4 meses del tratamiento varió entre 9,8% y 70,6% para el genotipo l/l).

El polimorfismo STin2 fue analizado en dos estudios y en población asiática; el número de pacientes con el genotipo 10/10 fue muy bajo en ambos estudios. Pacientes con la variante 10/12 mostraron una respuesta menos favorable al tratamiento con SSRIs que los pacientes con la variante 12/12.

En pacientes caucásicos, la respuesta al tratamiento con SSRIs parece ser menos favorable en pacientes con el genotipo s/s que para aquellos con genotipos s/l o l/l.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de los estudios con respecto a las características de los pacientes, fármacos y dosis administradas, tipo de cegamiento y presencia o no de confundidores, los autores no recomiendan la implantación de test para la detección de estos polimorfismos en los pacientes previo al tratamiento para seleccionar el tipo y dosis de medicación.

Se han publicado unas guías clínicas en relación al uso de los test farmacogenéticos para el genotipado de los genes CYP450 2D6 y CYP450 2C19 (de Leon et al.)⁷⁷. El genotipo CYP2D6 se considera importante en pacientes en tratamiento con TCAs, venlafaxina, antipsicóticos y risperidona. El genotipo CYP2C19 es importante en pacientes en tratamiento con TCAs, citalopram, escitalopram y sertralina. En base a la literatura y a la experiencia clínica de los autores, se han elaborado estas recomendaciones provisionales para identificar y tratar pacientes CYP2D6 PMs, CYP2D6 UMs y CYP2C19 PMs. Los autores toman como referencia el test AmpliChip CYP450.

Las recomendaciones publicadas en este artículo se dividen dependiendo si se trata de la determinación de genes farmacocinéticos (CYP2D6 y CYP2C19) o genes farmacodinámicos (transportador de la 5-HT y receptores). La validación de los genes farmacocinéticos se lleva a cabo a través de métodos de fenotipado y mediante monitorización terapéutica; la de los genes farmacodinámicos a través de los mecanismos de acción. Los autores no referencian ninguna recomendación relacionada con la validación.

La mayoría de los sujetos son *metabolizadores extensivos EM*, es decir, tienen una o dos copias funcionales del gen CYP2D6 con una actividad normal. El término *metabolizadores intermedios IM* se refiere a personas con un alelo no funcional CYP2D6 y un alelo que se expresa como un enzima de baja actividad. El fenotipo más importante es el PM con dos alelos no funcionales CYP2D6. Paroxetina y fluoxetina son potentes inhibidores del CYP2D6 y en pacientes EM pueden dar lugar a que se conviertan en PM. El fenotipo CYP2C19 incluye a algunos PMs y a la gran mayoría de EMs.

En caso de sospecha de un paciente CYP2D6 PM, se tendrá en cuenta la información clínica (tolerancia escasa a los TCAs a dosis normales o

a la venlafaxina, tolerancia normal a antidepresivos no dependientes del CYP2D6), datos de laboratorio (concentración/dosis TCA: 4-6 veces en ausencia de inhibidores CYP). En este caso se recomienda el uso de antidepresivos no dependientes del CYP2D6, tales como bupropion, citalopram, escitalopram, mirtazapina o sertralina. En caso de usar TCAs, usar la mitad de dosis, así como prescribir dosis más bajas con venlafaxina.

Finalmente aportan recomendaciones y una guía informativa para la selección de laboratorios, ya que no está estandarizado el uso de estas pruebas. Dependiendo del laboratorio, técnica, equipo, número de alelos testados y la raza, el riesgo de producirse falsos positivos y negativos varía. Según los autores y con la información disponible en la actualidad parece razonable el uso de test para pacientes con sospecha de ser CYP2D6 PM y CYP2C19 PM, aunque se requiere de más resultados a largo plazo y más experiencia clínica para desarrollar guías apropiadas de laboratorio en relación a la aplicación de test farmacogenéticos. Se trata de unas guías respaldadas por los laboratorios Roche Molecular Systems Inc.

El metaanálisis de **Serretti et al.**⁷⁸ incluye 15 estudios para evaluar la asociación entre los polimorfismos del 5-HTTLPR y la respuesta clínica a los SSRIs en pacientes diagnosticados con depresión mayor o bipolar de acuerdo al criterio DSM. Se analizaron ambas posibilidades, dominante y recesiva: genotipos l/l vs. l/s-s/s y l/l-l/s vs. s/s. Definieron 3 tipos de resultados: tasa de remisión, tasa de respuesta y tasa de respuesta durante las primeras 4 semanas de tratamiento. Los resultados analizados indican una asociación significativa entre 5-HTTLPR y respuesta clínica en tasa de remisión de enfermedad y tasa de respuesta. Los resultados sugieren que el transportador puede ser un indicador o predictor de la respuesta al tratamiento con SSRIs.

Existe una asociación significativa entre la variante alélica l del 5-HTTLPR que conduce a una mejor respuesta a los SSRIs y este efecto parece ser independiente de la diferencia entre etnias (caucásicos, asiáticos). Los sujetos con genotipo s/s tienen más dificultades para alcanzar la remisión en la sintomatología y necesitan más de 4 semanas para responder de forma eficaz, así como los sujetos con un alelo s que necesitan más tiempo para responder al tratamiento. En relación a la tasa de remisión, el efecto es más robusto al comparar los genotipos agrupados l/l y l/s vs. s/s y en cuanto a la tasa de respuesta el efecto es más marcado cuando se comparan los genotipos agrupados l/l vs. l/s y s/s. Se observó heterogeneidad significativa en algunas comparaciones entre los diferentes estudios debido a los diferentes tipos y dosis de SSRIs prescritos, diferente subtipo de enfermedad depresiva, diferente etnia y distinto tiempo de evaluación de respuesta. Se han visto diferencias en las frecuencias de las variantes alélicas entre caucásicos y asiáticos. La variante s se presenta en un 42% de los caucásicos, mientras que en los asiáticos está presente en un 79% de la población, lo cual conlleva a

una importante heterogeneidad de los resultados. En cuanto a la calidad del metaanálisis, no se incluye la estrategia de búsqueda utilizada para la selección de los 15 estudios incluidos. Los criterios de inclusión y exclusión no están detallados. Tampoco aparecen especificados los métodos de genotipado utilizados en cada uno de los estudios. Gran parte de los estudios incluyen varios SSRI y se desconoce si los resultados de tasas de respuesta asociados a las variantes alélicas aparecen por separado para cada antidepresivo.

En el metaanálisis de **Zou et al.**⁷⁹ se incluyen 8 estudios con 1.115 pacientes que evalúan la asociación entre la respuesta al tratamiento antidepresivo y los polimorfismos del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en pacientes diagnosticados de depresión mayor de acuerdo al criterio DSM. En varios estudios se ha sugerido un papel fundamental del BDNF en la mediación de la respuesta al tratamiento antidepresivo. En algunos estudios se ha identificado un SNP en el codón 66 (Val66Met) que causa la sustitución del aminoácido valina por metionina y se ha visto que está asociado con la respuesta al tratamiento. Esta asociación entre polimorfismo y respuesta al tratamiento se ha investigado en varios estudios sin llegar a resultados consistentes. Los resultados de los estudios incluidos en este metaanálisis también se evalúan como tasa de respuesta o de remisión al tratamiento. La respuesta es definida como una disminución de al menos el 50% en las escalas HAM-D o MADRS. La remisión es definida como la obtención de una escala HAM-D final de ≤ 7 . De los 8 estudios, 6 consisten en muestras de pacientes asiáticos, los 2 restantes engloban muestras de pacientes caucásicos. Se analizaron el alelo y la frecuencia del genotipo del polimorfismo BDNF Val66Met en los 8 estudios y se buscó la asociación del polimorfismo con la tasa de respuesta. Sólo en 4 de los 8 estudios pudo analizarse esta asociación en relación a la tasa de remisión. Como síntesis de los resultados del metaanálisis, se detectó una significativa asociación entre el polimorfismo BDNF Val66Met y la tasa respuesta al tratamiento aunque se trata de muy pocos estudios. Los pacientes heterocigotos Val/Met tuvieron una mejor tasa de respuesta en comparación con los pacientes homocigotos Val/Val, especialmente en la población asiática (OR asiática = 1,83 95%IC = 1,03-3,26, $p = 0,04$; OR caucásica = 1,31 95%IC = 0,68-2,51, $p = 0,42$). Sin embargo, no se encontró asociación con la tasa de remisión lo que puede ser debido al escaso número de estudios (OR asiática = 1,02 95%IC = 0,79-1,31, $p = 0,89$; OR caucásica no disponible por tratarse de un sólo estudio).

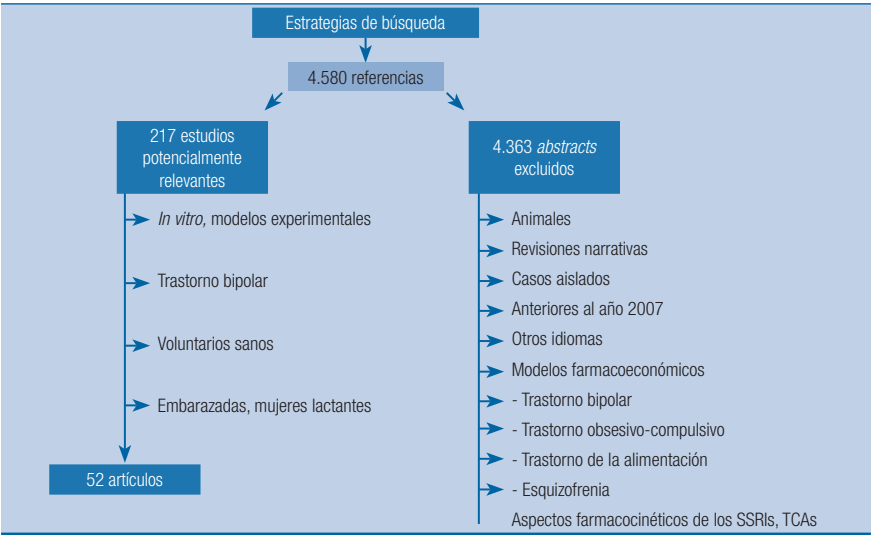
En cuanto a la evaluación de la calidad del metaanálisis, cabe destacar la gran heterogeneidad existente entre los estudios incluidos. Se desconoce la técnica o técnicas de genotipado empleadas a la hora de detectar los polimorfismos en las muestras estudiadas en cada uno de los 8 estudios. Existen diferencias en cuanto a los principios activos estudiados, sin separar los resultados por tipo de principio activo, así como las dosis administradas. Se

desconoce a qué fármaco en concreto corresponde cada fase de respuesta o de remisión. Hay 3 estudios que analizan más de un antidepresivo en el mismo estudio. Los pacientes presentan diferentes subtipos de depresión mayor por lo que en principio no pueden generalizarse los resultados.

Estudios científicos

Se identificaron un total de 52 estudios a través de la estrategia de búsqueda especificada. Una vez eliminadas las referencias bibliográficas duplicadas con el programa de gestión Reference Manager se ha procedido a la lectura de los 4.580 *abstracts* iniciales y de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión propuestos, se han excluido 4.363 *abstracts*. Posteriormente se ha procedido a la lectura del texto completo de 217 estudios incluyendo finalmente en la revisión 52 artículos.

Resultados de las estrategias de búsqueda



Los estudios farmacogenómicos disponibles en la actualidad son bastante recientes. Tal y como veremos a continuación, se han publicado estudios que sugieren que la región promotora del gen que codifica para el transportador de la serotonina está asociado con la respuesta al tratamiento con SSRI. Por otro lado, el elevado polimorfismo genético encontrado en la familia del citocromo P450, principalmente del genotipo CYP2D6 que

participa en el metabolismo de aproximadamente el 25% de los fármacos terapéuticos, también está relacionado con la respuesta (más o menos respondedores) y sobre todo a reacciones adversas encontradas en pacientes en tratamiento con SSRIs o TCAs. Por ello, en nuestra revisión hemos subdividido este apartado en cuatro grupos principales de evidencia encontrada dependiendo de la unidad de análisis: predicción del tipo de respuesta a través de la detección de polimorfismos en el gen CYP450, predicción del tipo de respuesta a través de la detección de polimorfismos en el gen transportador de serotonina (5-HTTLPR), predicción de reacciones adversas a través de la detección de polimorfismos y predicción de la respuesta a través de la detección de otros polimorfismos.

a) Predicción del tipo de respuesta a través de la detección de polimorfismos en el gen CYP450

En este subgrupo hemos seleccionado 5 estudios, 2 de ellos relacionados con la respuesta a la venlafaxina, 1 con escitalopram o nortriptilina, 1 con imipramina y por último un estudio que engloba a varios fármacos antidepresivos de forma global.

En el estudio de **Bijl et al.**⁸⁰ se obtuvieron datos del genotipo CYP2D6 en 1.198 pacientes del estudio Rotterdam⁸¹ en tratamiento con TCAs o SSRIs (ver listado de fármacos en Tabla de evidencia), con el fin de obtener datos relacionados con el cambio de medicación dependiendo del fenotipo del paciente, discontinuidad en el tratamiento o cambio de dosis. Los resultados engloban a todos los antidepresivos sin separarlos por cada fármaco. La amitriptilina fue el TCAs más frecuentemente prescrito (68,3%) así como la paroxetina en el grupo de SSRIs (46,8%). Sujetos con dos alelos inactivos *4 homocigotos se clasificaron como PM, con uno o dos alelos funcionales (*1, *2) y ausencia de *4 como EM, sujetos con un alelo funcional y otro inactivo, heterocigotos y IM. La variante CYP2D6*4 es la más común en la población caucásica (frecuencia del 20%) y es el alelo inactivo más frecuente en el fenotipo PM. Se vio que la probabilidad de cambio de medicación en pacientes PM*4/*4 tomando TCAs era mayor que en EM *1/*1, OR = 5,77 (95% IC 1,59, 21,03; p = 0,01). No hubo DES en los pacientes que tomaron SSRIs, OR = 0,91 (95% IC 0,20, 4,15; p = 0,90). La dosis media de TCAs fue significativamente menor en PMs que en EMs en las prescripciones 3ª y 4ª (diferencia en la dosis diaria definida de 0,11; p = 0,03). En pacientes tomando SSRIs la diferencia en la dosis media entre PMs y EMs fue significativa en la 3ª prescripción (diferencia en la dosis diaria definida de 0,17; p = 0,02). Se vio un incremento en cuanto a terapia discontinua en los pacientes PM respecto a los EM, aunque no hubo DES, OR = 1,45 (95% IC 0,91, 2,32; p = 0,12). El genotipo CYP2D6 PM está asociado con un mayor riesgo de cambio de te-

rapia entre los pacientes que tomaron TCAs dentro de los primeros 45 días de tratamiento respecto a los pacientes EM; además los pacientes PM requirieron una menor dosis mantenida que los pacientes EM. Los autores son escépticos en cuanto si el genotipado previo al tratamiento antidepresivo contribuye sustancialmente a la optimización de la farmacoterapia.

En el trabajo retrospectivo de **Keers et al.**⁸² se parte de una muestra de 790 pacientes del ensayo multicéntrico GENDEP⁸³ en el que se prescribieron dosis flexibles de escitalopram o nortriptilina a pacientes con depresión mayor durante 12 semanas. El propósito de este estudio es investigar los efectos de las enzimas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C19 sobre las dosis administradas. Todos los pacientes fueron genotipados para 33 alelos CYP2D6 y 2 alelos CYP3C19 a través del test Amplychip CYP450®. Se vio que el genotipo CYP2D6 UM estuvo asociado con una dosis significativamente menor de ambos antidepresivos ($\beta = -0,56$, 95% CI $-0,88$ a $-0,25$; $p < 0,001$). El genotipo CYP2C19 no estuvo asociado con la dosis en la muestra total ni en el análisis por paciente ($p > 0,1$) aunque se predijo la dosis de escitalopram a raíz de una interacción significativa entre los genotipos CYP2C19 y CYP2D6 ($\beta = -0,15$, 95% CI $-0,29$ a $-0,10$; $p = 0,047$). Se vio que en el ensayo GENDEP se administró dosis más bajas a pacientes UM para ambas enzimas. Los autores creen que pudo deberse a que, aunque los metabolitos de ambos fármacos tengan menor eficacia también contribuyan a un mayor perfil de reacciones adversas, por lo que es posible que estos pacientes no respondan de forma eficaz por tratarse de dosis más bajas pero también se muestren intolerantes a dosis más elevadas, hipótesis que los autores consideran que hay que seguir investigando.

En el estudio de **Schenk et al.**⁸⁴ se evaluaron las principales variantes alélicas del CYP2C19 y CYP2D6 en un grupo de 181 pacientes con depresión mayor para calcular la dosis correspondiente del TCA imipramina (I) en función del perfil genético obtenido y compararlas con los niveles plasmáticos obtenidos del principio activo y su metabolito principal desipramina (DESI). Se evaluaron la principal variante alélica *2 del CYP2C19 (presente en el 70% de caucásicos PM), los alelos nulos CYP2D6 *3, *4, *5 y *6, los alelos con actividad disminuida CYP2D6 *9, *10 y *41 y la duplicación del gen CYP2D6. Basándose en el genotipado resultante, se calcularon las correspondientes “dosis semicuantitativas funcionales genéticas” (SGDs) y se compararon con los niveles plasmáticos de I y DESI y con la dosis de I en equilibrio. Las concentraciones plasmáticas de DESI e I+ DESI por unidad de dosis, I en estado de equilibrio y dosis de I necesaria, dependieron significativamente del genotipo CYP2D6 ($p < 0,0001$). Los autores sugieren la implantación de este protocolo, en el que el genotipado del CYP2D6 para *3, *4, *5, *6, *9, *10 y *41 y la duplicación del gen a través de test permite el ajuste de dosis y poder predefinir los niveles plasmáticos de I+ DESI. Esto

puede reducir el número de reacciones adversas, favorecer la recuperación más rápidamente y acortar el tiempo en su caso de hospitalización.

En el trabajo de **Shams et al.**,⁸⁵ se genotiparon 25 pacientes de un grupo previo de 100 en tratamiento con venlafaxina cuyos ratios de concentraciones séricas (actividad metabólica) de O-desmetilvenlafaxina/venlafaxina (ODV/V) dieron valores fuera de la normalidad. El propósito del estudio es evaluar si la O-desmetilación de la V es catalizada por el genotipo CYP2D6. Se estudió la relación entre los resultados terapéuticos y la incidencia de efectos adversos con los diferentes polimorfismos. En un principio se observó un amplio rango en los ratios ODV/V en los 100 pacientes con una mediana de 1,8 lo cual confirmaría la variabilidad genotípica. En los 25 pacientes seleccionados, pacientes con ratios por debajo de 0,3 se identificaron como PM con los genotipos $*6/*4$ ($n = 1$), $*5/*4$ ($n = 2$) o $*6/*6$ ($n = 1$) con dos alelos inactivos, éste último homocigoto con la menor actividad metabólica (ratio de 0,2). Individuos con ratio por encima de 5,2 (10,3) se consideraron como UM ($n = 6$) con duplicación genética ($2x*1/*1$). Se vio que 5 pacientes con actividad metabólica intermedia (IM) (ODV/V, $1,1 \pm 0,8$) eran heterocigotos para el genotipo CYP2D6 $*4$ y 1 paciente con un ratio de 4,8 presentaba duplicación $2x*1/*4$. El resto de pacientes ($n = 9$) presentaron genotipo $*1/*1$ (EM, ratio de 3,30). No se detectaron en estos pacientes alelos CYP2D6 $*3$ y $*9$. Pacientes PM con ratios por debajo de 0,3 manifestaron más efectos adversos (náuseas, vómitos y diarrea) ($p < 0,005$) y menores concentraciones de sodio ($p < 0,05$) que EMs y UMs, aunque no se observaron DES en cuanto a la eficacia terapéutica entre los diferentes genotipos. Los resultados de este estudio muestran una dosis dependiente del fármaco venlafaxina respecto a la actividad enzimática del CYP2D6. Sería recomendable el ajuste de dosis de V en PM o la prescripción de un antidepresivo alternativo. Se desconoce cuál es el criterio a seguir para establecer los tres puntos de corte de los ratios ODV/V de $< 0,3$, $1,1$ y $> 5,2$.

En la misma línea **Whyte et al.**⁸⁶ investigaron la relación existente entre los polimorfismos de la CYP2D6 y las concentraciones de V y ODV en 56 pacientes de edad avanzada con depresión. El 65% de los pacientes fueron homocigotos del alelo salvaje WT (WT/WT), el 35% restante eran portadores de una o dos variantes alélicas asociadas con metabolización lenta o intermedia (WT/ $*4$, $*4/*4$); sólo se detectó la variante alélica CYP2D6 $*4$; en este grupo la concentración de V por unidad de dosis fue significativamente mayor ($t = 3,26$, $df = 44$, $p = 0,02$), al igual que la de su metabolito fue significativamente menor ($t = -2,35$, $df = 44$, $p = 0,02$) comparado con los pacientes homocigotos WT/WT. Los efectos adversos se evaluaron a través de la escala UKU (Udvalg für Kliniske Undersogelser)^{a*}. No se asoció el

^a Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatr Scand Suppl.1987; 334:1-100.

genotipo CYP2D6 con la carga de efectos adversos a las 4 semanas al medir las 4 subescalas que integran la escala UKU ($p = 0,59$), aunque se detectó mayor tendencia a efectos adversos tipo rash, prurito, disfunción sexual o ginecomastia en los pacientes con genotipos WT/*4 o *4/*4 comparados con el genotipo WT/WT.

b) Predicción del tipo de respuesta a través de la detección de polimorfismos en el gen transportador de serotonina (5-HTTLPR)

En este subgrupo, hemos encontrado 7 estudios, 3 de ellos relacionados con citalopram, 1 con fluvoxamina, 2 sobre paroxetina y 2 estudios en relación a fármacos antidepressivos considerados de forma global.

La no adherencia al tratamiento antidepressivo se produce con bastante frecuencia en pacientes tratados con paroxetina en comparación con otros SSRI^{87,88}. En el trabajo de **Murata et al.**⁸⁹ se investigan los efectos de los polimorfismos genéticos en los receptores (5-HT1A, 2A, 2C, 3A y 3B), el transportador de la serotonina (5-HTT) y en el gen del CYP2D6 en una muestra de 56 pacientes japoneses en tratamiento con paroxetina. La no adherencia en el tratamiento se dio en el 35,7% de estos pacientes. Pacientes con presencia del alelo -1019C (polimorfismo C (-1019)G) en el gen del receptor 5-HT1A experimentaron no adherencia con más frecuencia que los pacientes con -1019C homocigotos ($p = 0,0423$), que a su vez se presenta de forma más intensa en pacientes que interrumpen la medicación de forma brusca que en pacientes que disminuyen la dosis paulatinamente.

Otros trabajos parten de pacientes geriátricos como el de **Murphy et al.**⁹⁰ en el que analizaron si el polimorfismo en 5-HTTLPR predice la respuesta al tratamiento con paroxetina o mirtazapina administrados de forma aleatoria en una muestra de 255 pacientes mayores de 65 años. Los pacientes se seleccionaron de acuerdo a un valor en la escala HDRS-17 ≥ 18 . Para los pacientes tratados con paroxetina, los portadores del alelo S mostraron significativamente valores más elevados en la escala de depresión geriátrica (GDS) a los días 7 ($p = 0,02$; $F_{1,210} = 5,28$) y 28 ($p = 0,04$; $F_{1,175} = 4,11$). Las suspensiones del tratamiento por efectos adversos son más frecuentes entre los pacientes tratados con paroxetina que con mirtazapina. Pacientes con genotipo s/l mostraron mayor riesgo de suspensión por reacciones adversas a la paroxetina que aquellos con genotipo l/l ($F_{1,201} = 5,52$; $p = 0,02$), incluyendo molestias gastrointestinales, fatiga, agitación, sudoraciones y vértigo. Por el contrario, la presencia del alelo l estuvo fuertemente asociada con la suspensión al tratamiento con mirtazapina. El genotipo l/l estuvo asociado con una mayor severidad de efectos adversos (l/l vs. s/s $F_{1,201} = 5,18$; $p = 0,02$).

En el estudio de **Capozzo et al.**⁹¹ se analizaron los efectos del citalopram a las 2 semanas del tratamiento en un grupo de 21 pacientes con diferentes

tipos de cáncer terminal, en relación al polimorfismo del gen transportador de la serotonina 5-HTTLPR. El tratamiento redujo significativamente el valor de la puntuación de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS)* a las 2 semanas en pacientes portadores de la variante genotípica l/l ($p = 0,030$), con un incremento en la puntuación de la escala Mini-MAC, subescala desánimo** en pacientes portadores de las variantes menos funcionales s/s o s/l ($p = 0,020$).

Kraft et al.⁹² estudiaron la posible asociación entre polimorfismos del gen SLC6A4 que codifica el transporte de la serotonina con la respuesta a citalopram. Se obtuvo el DNA de una muestra de 1.914 participantes del ensayo STARD*D⁹³. En el estudio se analizaron un total de 11 polimorfismos. Definieron como pacientes respondedores pacientes con al menos 42 días de tratamiento y con una reducción $\geq 50\%$ en la escala QIDS-SR*** (Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report), no-respondedores el resto de pacientes y pacientes con remisión aquéllos con un valor en la escala ≤ 5 . Los análisis se estratificaron según etnia de los pacientes. En la raza blanca, la frecuencia de los alelos entre los no-respondedores se situó entre un 5% (rs2020933) a un 46% (rs2020934). No se encontró asociación con la respuesta al tratamiento en ninguna de las variantes al nivel de significación de 0,01. El test global de asociación al comparar respondedores vs. no-respondedores no fue significativo ($p = 0,55$) en población de raza blanca, tampoco en población de raza negra ($p = 0,28$). Se encontraron asociaciones similares, no significativas con el resto de polimorfismos, aunque no aportan datos en el estudio. Los autores concluyen que la respuesta antidepresiva al citalopram no está determinada por la variación del DNA a nivel del transportador de la serotonina.

Hu et al.⁹⁴ investigaron la hipótesis de la posible asociación entre polimorfismos del HTTLPR y la respuesta al tratamiento con citalopram. Se llevó a cabo el genotipado del locus 5-HTTLPR trialélico para diferenciar alelos cortos y largos en 1.775 pacientes tomados del estudio STAR*D y en 751 controles. A efectos de los análisis, se agruparon los alelos de baja expresión S y L_G y se compararon con la expresión elevada del alelo L_A. Se llevó a cabo el estudio en pacientes de raza blanca (78%) y se excluyeron los de raza negra (16%). Se encontró una asociación entre la expresión del alelo L_A con la proporción de efectos adversos ($p = 0,04$). Se asoció la menor carga de efectos adversos con la frecuencia del genotipo L_A L_A ($p = 0,03$). En análisis multivariable, los factores que incrementan el riesgo de efectos adversos al

* Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67: 361-70.

** Watson M, Law M, dos Santos M, Greer S, Baruch J, Bliss J. The Mini-Mac: further development of the Mental Adjustment to Cancer scale. *J Psychosoc Oncol.* 1994; 12: 33-46.

*** Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry.* 2003;54(5):573-83. Erratum in: *Biol Psychiatry.* 2003 ;54 (5):585.

citalopram son: presencia de diarrea tras el final del tratamiento ($p = 0,001$), presencia de alelos SL_G ($p = 0,002$) y dosis de citalopram ($p = 0,004$).

El propósito del estudio de **Sato et al.**⁹⁵ es investigar si el polimorfismo -1438G/A del gen del receptor 5-HT_{2A} está asociado con la respuesta terapéutica a la fluvoxamina partiendo de una muestra de 54 pacientes japoneses. No se observaron DES en la medida de síntomas depresivos a través de la escala MADRS entre los distintos genotipos (-1438G/G, -1438G/A y -1438A/A; $F = 0,15$; $p = 0,99$).

En el trabajo de **Min et al.**⁹⁶ se parte de una muestra de 567 pacientes diagnosticados con depresión. Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con SSRIs o SNRIs (362 y 205, respectivamente) durante 6 semanas junto con un grupo control de 473 sujetos. Todos los participantes del estudio se genotiparon para la determinación y cuantificación de cuatro polimorfismos a través de técnicas de PCR: 5-HTTLPR, STin2, NET-T182C y NET-G1287A. Se encontró una asociación significativa entre susceptibilidad a cuadro depresivo y el polimorfismo NET-T182C en la distribución genotípica ($p = 0,033$) así como la interacción entre los polimorfismos 5-HTTLPR y NET-T182C en pacientes depresivos ($p = 0,006$). En el grupo control, la frecuencia del genotipo C/C fue significativamente mayor que en el grupo de pacientes ($p = 0,036$). Aquellos pacientes con el genotipo 5-HTTLPR L/L o STin2 12/12 experimentaron una mejor respuesta al tratamiento SSRI. No se observó correlación entre NET-T182C /G1287A y el grado de respuesta antidepressiva. La tasa de respuesta en pacientes con SSRI fue de 84,4% para genotipo L/L, 60,6% para L/S y 68,5% para S/S del 5-HTTLPR ($p = 0,032$). La tasa de remisión fue de 59,4%, 33,1% y 46,8%, respectivamente ($p = 0,007$), aunque la diferencia en la escala HAMD resultante tras el tratamiento entre los tres genotipos no fue significativa ($p = 0,057$), siendo el genotipo L/L el que obtuvo el valor de escala más bajo. La interacción entre ambos polimorfismos 5-HTTLPR y STin2 según los autores puede servir en el futuro para optimizar las estrategias del tratamiento basadas en la farmacogenética.

En el estudio de **Kato et al.**⁹⁷, se estudia la asociación entre el polimorfismo T102C del gen del receptor 5-HT_{2A} y la eficacia de la respuesta a los SSRIs en dos poblaciones de pacientes italianos y japoneses. El análisis mostró ambos resultados opuestos pero no significativos en cuanto al cambio resultante en la escala HAM-D a las 6 semanas del tratamiento entre los genotipos del receptor 5HT_{2A}. En la muestra japonesa, los pacientes portadores del alelo T mostraron una menor reducción que los portadores del alelo C en los ítems relacionados con desilusión y actividad ($p = 0,012$ y $p = 0,021$, respectivamente). En la muestra italiana, los portadores del alelo C mostraron una menor reducción en la escala comparado con el alelo T en el grupo de ansiedad somática ($p = 0,029$). Al incluir como covariables el sexo

y la administración de otros fármacos, no se apreciaron diferencias significativas, aunque no aportan los resultados.

c) Predicción de reacciones adversas a través de la detección de diversos polimorfismos

La mayoría de los estudios incluidos en este subgrupo con un total de 13, tratan sobre las reacciones adversas en tratamiento con citalopram (5 estudios), 4 estudios se centran en paroxetina, 1 en amitriptilina, 1 en sertralina, 1 en milnacipram y 1 relacionado con el análisis de SSRIs y TCAs de forma global.

En el estudio de **Perlis et al.**⁹⁸ se estudia la influencia de polimorfismos en el gen CREB1 asociados con ideas suicidas en pacientes hombres con depresión mayor y en tratamiento con citalopram. Los pacientes se agruparon de acuerdo a los resultados obtenidos en la escala^{*,**} QIDS-C₁₆, ítem 12. De los 1.447 participantes de este estudio, el 8,6% informó de ideas suicidas en al menos una visita. El perfil genético de estos pacientes se comparó con el del resto a través de técnicas de genotipado. Los haplotipos se analizaron a través de la tecnología WHAP^{***} así como para llevar a cabo el análisis de los SNPs. Entre los 539 hombres presentes en el estudio sin ideación suicida en la visita previa al tratamiento, 54 (10%) desarrollaron una nueva ideación suicida en algún momento durante el tratamiento de 12 semanas. De estos 54 pacientes, 51 puntuaron con 2 en el ítem 12 de la escala QIDS-C₁₆, 2 pacientes puntuaron con 3 (ideación activa) y 1 paciente tuvo un intento de suicidio. Los SNPs rs7569963 y rs4675690 estuvieron significativamente asociados con una nueva ideación de suicidio ($p = 0,005$). Los resultados fueron similares al realizar el análisis en los 426 participantes de raza blanca (rs7569963; $p = 0,004$ y rs4675690; $p = 0,005$). También analizaron el papel confundidor de los ansiolíticos/hipnóticos durante el tratamiento con citalopram. Se vio que en 111 (21%) de los 539 pacientes con tratamiento sedativo, 92 no presentaron ideas suicidas frente a 19 que sí las presentaron ($\chi^2 = 7$; $p = 0,008$). Los pacientes con tratamiento sedante era más probable que mostraran ideas suicidas ($p = 0,02$; OR = 2,3; 95% IC, 1,2-4,5). El polimorfismo rs4675690 estuvo significativamente asociado con las ideaciones suicidas independientemente de la presencia de tratamiento sedativo adicional (OR = 1,91; 95% IC, 1,3-2,9).

* Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN et al. The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C) and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 573-83.

** Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH, Carmody TJ, Wisniewski S, Mundt JC et al. An evaluation of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology and the Hamilton Rating Scale for Depression: a sequenced treatments alternatives to relieve depression trial report. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 493-501.

*** Purcell S, Daly MJ & Sham PC. WHAP: haplotype-based association analysis. *Bioinformatics*. 2007; 23(2):255-56.

Otro estudio del mismo autor⁹⁹ examina los polimorfismos de los sistemas de la serotonina y glutamato posiblemente asociados a disfunción eréctil, anorgasmia y disminución de la libido en pacientes en tratamiento con citalopram durante 14 semanas. Se diseñó un estudio caso-control derivado del estudio prospectivo STAR*D. Se vio una asociación entre SNPs de genes glutaminérgicos con la disminución de libido (GRIA3; GRIK2), en 54% de los pacientes, dificultad para el orgasmo (GRIA1) en 36% y disfunción eréctil (gen glutaminérgico GRIN3A y serotoninérgico HTR2A) en 37% de los pacientes ($p < 0,05$).

Sin embargo, en el estudio de **Peters et al.**¹⁰⁰ que estudió la posible asociación entre polimorfismos genéticos y la respuesta clínica y/o tolerancia al citalopram, no se observó ninguna asociación significativa entre los 15 polimorfismos de los 5 genes CYP2D6, ABCB1, CYP2C19, CYP3A4 y CYP3A5 y la respuesta/tolerancia al citalopram en una muestra de 1.953 pacientes tomados del estudio STAR*D. La muestra se subdividió a su vez en dos muestras, sirviendo una de ellas de validación de los resultados ($n = 1046$) y la otra como muestra de estudio ($n = 831$). Los resultados de validación muestran que no hubo asociación entre el *status* metabolizador CYP2D6 y CYP2C19 sobre la dosis final de citalopram (CYP2C19 PM vs. EM; $p = 0,13$; CYP2D6 PM vs. EM; $p = 0,25$). Los autores consideran de escasa utilidad clínica el *screening* rutinario de las variantes genéticas.

En el estudio de **Laje et al.**¹⁰¹ se parte de una muestra representativa de 120 casos del estudio STAR*D tratada con citalopram durante 14 días. El DNA fue genotipado para 768 SNPs en 68 genes candidatos. Se compararon las frecuencias genotípicas entre los 120 participantes que desarrollaron el llamado tratamiento emergente por ideación suicida (TESI) con 1.742 pacientes que no lo desarrollaron (controles). Se vio que dos marcadores (rs4825476, $p = 0,000784$, OR = 1,94; permutación $p = 0,01$; rs2518224, $p = 0,0000243$, OR = 8,23; permutación $p = 0,003$) presentes en los genes GRIA3 y GRIK2, respectivamente y codificantes de receptores de glutamato, estuvieron asociados con el TESI durante el tratamiento con citalopram.

Otro estudio más reciente del mismo autor **Laje et al.**¹⁰² posiblemente duplicado, también parte del ensayo STAR*D tomando una muestra de 90 pacientes bajo tratamiento con citalopram para estudiar la asociación entre el tratamiento emergente por ideación suicida (TESI) y marcadores genéticos asociados. El DNA de 90 pacientes y de 90 controles fue genotipado con más de 100.000 SNPs. Se encontró que el genotipo rs11628713 perteneciente al gen PAPLIN y el genotipo rs10903034 perteneciente al gen IL28RA estaban asociados con TESI. El gen PAPLIN codifica la papilina, un proteoglicano similar a una glicoproteína sulfatada, y el gen IL28RA codifica un receptor de interleukina. Los autores consideran que estos hallazgos pueden ayudar a la identificación de pacientes con un riesgo elevado de ideaciones

suicidas si se sometiesen a tratamiento con citalopram aunque se necesitan de más estudios para reproducir de nuevo estos resultados de asociación.

La náusea es uno de los principales efectos adversos gastrointestinales que se presenta en el tratamiento con SSRIs. En el estudio de **Tanaka et al.**¹⁰³ se trata de predecir la probabilidad de ocurrencia de náusea antes de iniciar el tratamiento con paroxetina en una muestra de 72 pacientes japoneses con depresión y/o ansiedad en relación a los polimorfismos genéticos presentes en los genes de los receptores serotoninérgicos 2A, 3A y 3B, del transportador de la serotonina 5-HTT y del CYP2D6. Se detectaron 11 polimorfismos a través del análisis mediante PCR-SSCP en el gen del receptor 5-HT₃B. Este efecto adverso se observó en el 29,2% de los pacientes con una asociación significativa entre los polimorfismos de delección en la posición-100_-102AAG del gen del receptor 5-HT₃B ($p = 0,00286$). Pacientes homocigotos para la inserción-100_-102AAG tienen menor riesgo de manifestar náuseas por paroxetina que otros pacientes. A través de la determinación de los niveles plasmáticos de paroxetina, se vio que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles plasmáticos de los pacientes con y sin náuseas ($76,3 \pm 77,2$ y $60,0 \pm 48,9$ ng/ml, respectivamente; $p = 0,4009$).

Sugai et al.¹⁰⁴, investigaron el efecto de los polimorfismos de los genes del receptor de serotonina HTR3A y 3B sobre la náusea inducida por la paroxetina en un grupo de 78 pacientes japoneses. Las muestras de sangre se tomaron después de dos semanas de tratamiento con una misma dosis diaria de paroxetina. Se vio que el polimorfismo Tyr129Ser del gen HTR3B tenía un efecto significativo en la incidencia de náusea ($\chi^2 = 6,547$, $df = 2$, $p = 0,038$). La proporción de portadores del alelo serina (Ser) (por ejemplo, pacientes con Tyr/Ser o Ser/Ser) fue significativamente mayor en el grupo sin náusea ($\chi^2 = 6,082$, $df = 1$, $p = 0,014$). Hubo diferencias significativas en la severidad de la escala de náusea entre los tres genotipos (Tyr/Tyr, Tyr/Ser, Ser/Ser, escala: $0,54 \pm 0,91$, $0,14 \pm 0,49$, 0 ± 0 , $df = 2$, $p = 0,03$). La frecuencia de los genotipos HTR3A Pro16Ser y HTR3A C195T no se diferenciaron significativamente entre sujetos con y sin náusea (genotipo Pro16Ser: $\chi^2 = 0,912$, $df = 2$, $p = 0,634$; genotipo C195T: $\chi^2 = 2,128$ $df = 2$, $p = 0,546$). Tampoco hubo diferencias entre los tres genotipos CYP2D6 (*1/*1, (*1/*5, *1/*10), (*5/*10, *10/*10), $\chi^2 = 1,029$, $df = 2$, $p = 0,716$) sobre la incidencia de náusea.

El propósito del estudio de **Hougardy et al.**¹⁰⁵ es investigar si los polimorfismos del gen HTTLPR pueden influir sobre el riesgo de episodios de sangrado en el tratamiento con paroxetina. La inhibición de la recaptación de la serotonina a nivel plaquetar influye sobre el funcionamiento de la homeostasis. Se parte de una muestra de 43 pacientes con más de 4 semanas de tratamiento con paroxetina. Se llevó a cabo un genotipificación del gen, una medida del tiempo de oclusión a través del análisis de la función plaquetar (PFA-100®) y una analítica sanguínea en cada paciente. Las siguientes

covariables se tuvieron en cuenta como posibles confundidoras: consumo de alcohol, consumo de tabaco, episodios espontáneos de sangrado, dosis, duración e indicación del tratamiento con paroxetina. El análisis por PCR resultó en 419 y 375 pares de bases para los alelos l y s, respectivamente, siendo el alelo s el que tiene menor actividad transcripcional. Se vio que no hubo diferencias en los tiempos de oclusión PFA entre los genotipos examinados, aunque no aportan significación estadística. Ninguna de las covariables influyeron significativamente sobre los genotipos del transportador de serotonina y el tiempo de oclusión.

En el estudio de **Steimer et al.**¹⁰⁶, la realización de test farmacogenéticos para el genotipado de CYP2D6 y CYP2C19 identifica pacientes en tratamiento con amitriptilina (AT) y alto riesgo de efectos adversos, lo que conduciría a regímenes antidepressivos individualizados y costes de tratamiento más reducidos. El estudio parte de 50 pacientes caucásicos y en tratamiento con dosis de 75 mg de AT dos veces al día. Se tomaron muestras sanguíneas semanales para la monitorización de las concentraciones de A y su principal metabolito nortriptilina (NT) y se midió el grado de depresión a lo largo del tratamiento a través de las escalas HAMD y Clinical Global Impresión Scale (CGI)* y los efectos adversos con la escala DOTES (Dosage Record and Treatment Emergent Symptoms Scale)** con 30 ítems a valorar de acuerdo a tres niveles: bajo (valor de la escala de 1), moderado (valor de 2) o fuerte (valor de 3). Las concentraciones de NT se correlacionaron con los efectos adversos, pero no la concentración de AT (suma de escala DOTES ≥ 5 ; $AUC_{NT} = 0,733$ [CI], 0577-0,888; $p = 0,008$; $AUC_{AT} = 0,547$ [CI], 0384-0,711; $p = 0,587$). Los portadores de un alelo no funcional (2D6*1) tuvieron el mayor riesgo de efectos adversos (no aportan significación estadística). Los portadores de dos alelos funcionales CYP2D6 tuvieron menor riesgo de efectos adversos que los portadores de un solo alelo (12,1% vs. 76,5%; $p = 0,00001$). El menor riesgo fue observado para portadores de dos alelos funcionales CYP2D6 combinado con un alelo funcional CYP2C19 para el grupo de alto riesgo; ($p = 0,00004$). Según este estudio, la función normal del genotipo CYP2C19 junto con la función disminuida del CYP2C6 conduce a concentraciones elevadas del metabolito NT y un elevado riesgo de efectos adversos.

En el trabajo de **Reimherr et al.**¹⁰⁷, se analizan los genotipos del gen del 5-HTTLPR relacionados con la respuesta y resistencia a la sertralina.

* Guy W. Clinical Global Impression (CGI). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD. U.S. Department of Health, Education, and Welfare.

** Guy W. Dosage Record and Treatment Emergent Symptoms scale (DOTES) ECDEU assessment manual for psychopharmacology— revised. DHEW Publication No. ADM 76-338 1976: 223-244 US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs Rockville, MD. 1976.

Se incluyeron 261 pacientes (172 mujeres, 89 hombres), la mayoría de raza caucásica. El estudio consta de dos partes:

- 1) Se trata de ver qué diferencias se produjeron entre los 3 genotipos S/S, S/L y L/L en los pacientes que respondieron al tratamiento monoterápico con sertralina durante 8 semanas. Los resultados mostraron que 64 pacientes respondieron al tratamiento, 59 pacientes (22,6%) siguieron el tratamiento con no adherencia, 23 (8,8%) con efectos adversos, sin DES entre los 3 genotipos. No hubo DES en la reducción en las escalas MDS y HAMD desde estado basal hasta el final del tratamiento entre los 3 genotipos. Entre los efectos adversos, hubo DES entre los genotipos ante la incidencia de diarrea (S/S en 19,6% de los pacientes; S/L en 18,8%; L/L en 7,3%; $p = 0,043$); así como un significativo descenso del peso corporal en grupo S/S (cambio medio S/S: -1,9 kg; S/L: -0,7 kg; L/L: -1,1 kg; $p = 0,047$).
- 2) Se estableció un tratamiento randomizado con terapia combinada de sertralina más atomoxetina (T1) en los pacientes que no respondieron a sertralina al finalizar las 8 semanas de tratamiento. El tratamiento de sertralina más placebo (T2) fue el grupo control. En T1, no hubo DES entre las dosis medias finales de sertralina, pero sí en las dosis de atomoxetina entre los 3 genotipos; S/S: 53,3 mg/d, S/L: 61,3 mg/d, L/L: 78,3 mg/d; $F(2,64) = 3,81$, $p = 0,027$. En T2, tampoco hubo DES entre las dosis medias finales de sertralina entre los genotipos.

Se apreció una mayor respuesta al tratamiento combinado en el genotipo S/S (ver tabla de evidencia). No se vio cambio de respuesta entre los genotipos en el grupo T2. En cuanto a los efectos adversos, se vio hiperhidrosis en el grupo T1 con diferencias entre los genotipos (S/S: 3 de 12; no S/S 2 de 56; $p = 0,035$). No hubo DES basadas en el genotipo en el grupo T2.

En el estudio de **Higuchi et al.**¹⁰⁸, se investigó si determinados polimorfismos genéticos afectan a la presencia de reacciones adversas, principalmente náuseas y exceso de transpiración, en el tratamiento de pacientes con milnacipran, un inhibidor mixto de serotonina y norepinefrina. En concreto, se analizaron siete polimorfismos: 1) la región 5-HTLPR polimórfica del gen HTTLPR, 2) número variable de series repetidas en el segundo intron del gen (5-HTTVNTR), 3) el gen del receptor 5-HT2A (5-HT2A G-1438A), 4) el polimorfismo del gen de la triptófano hidroxilasa (TPH) en el intron 7 (TPH A218C), 5) el polimorfismo del gen transportador de la norepinefrina en la región promotora (NET T-182C), 6) en el exon 9 (NET G-1287A) y 7) número variable de series repetidas en la región promotora de la monoamino oxidasa A (MAOA-VNTR). Los efectos adversos se evaluaron a través de la escala UKU (Udvalg für Linske Undersogelser). La severidad de los síntomas depresivos se evaluó mediante la escala MADRS. De los 80 pacientes japoneses analizados, 30 (37,5%) desarrollaron reacciones adver-

sas, siendo las náuseas y el exceso de sudoración los efectos más frecuentes presentándose en más del 10% de los pacientes. Las concentraciones plasmáticas en pacientes con o sin náuseas fueron similares ($90,7 \pm 39,2$ ng/ml y $91,8$ ng/ml, respectivamente), así como con o sin sudoración ($89,4 \pm 40,3$ ng/ml y $93,1 \pm 37,3$ ng/ml, respectivamente). No hubo DES en la distribución de los genotipos para cualquiera de los siete polimorfismos entre pacientes con o sin náuseas y entre pacientes con o sin sudoración (ver tabla de evidencia). Los resultados de este estudio se consideran preliminares por tratarse de una muestra pequeña de pacientes.

En el trabajo de **K-de Gijzel et al.**¹⁰⁹, se parte de una muestra de 76 pacientes del estudio Rotterdam para estudiar el efecto de los polimorfismos del CYP2D6 y la concentración sérica de sodio sobre la efectividad de los antidepresivos (SSRIs y TCAs). Se vio que los pacientes PM podían experimentar un incremento en el riesgo de desarrollar hiponatremia. En los PM (*4/*4), la concentración sérica de sodio fue significativamente menor que en los CYP2D6 EM (*1/*1) (diferencia de $-3,9$ mmol; CI: $-0,86, -7,03$; $p = 0,013$). En pacientes heterocigotos CYP2D6*4 (*1/*4) la concentración sérica de sodio fue menor comparada con la de EMs, sin ser una DES ($1,7$ mmol; CI: $-3,48, 0,18$; $p = 0,077$). El metabolismo de los TCAs es más dependiente de la actividad del CYP2D6 que de los SSRIs aunque es un estudio muy genérico, no se analizan fármacos de cada grupo por separado.

Sin embargo, en el estudio de **Abdelmalik et al.**¹¹⁰ sí que consideraron que los efectos de la la paroxetina estaban mediados por el polimorfismo 5-HTTLPR/rs25531 con los efectos más pronunciados sobre la función plaquetar en pacientes sin alelos L_A . Se evaluaron parámetros relacionados con dicha función en una muestra pequeña de 19 pacientes, tales como el tiempo de sangrado, función plaquetar, serotonina y factor 4 plaquetares, β -tromboglobulina (β -TG) y test de agregación en una muestra de 19 pacientes con un tratamiento inicial de 20 mg/día/6 semanas. A dosis de 20 mg/día la paroxetina incrementa el tiempo de sangrado medio, reduce el nivel de serotonina plaquetar y la β -TG. En 11 pacientes sin respuesta suficiente se incrementó la dosis a 40 o 50 mg/día 6 semanas más. El incremento de dosis a los 6 meses en pacientes no-respondedores no influyó sobre la función plaquetar ($p = 0,083$). Sin embargo, se vio que los polimorfismos en el gen HTTLPR, modifican estos efectos. Al desconocer cuál es el alelo dominante, agruparon los alelos S/S y S/ L_A como alelos $< 2L_A$ vs. $2L_A$ o contrastando los alelos $\geq 1 L_A$ vs. no- L_A . Se vio un incremento de los tiempos de sangrado en portadores de alelos $< 2L_A$ (S/S y S/ L_A) ($2,3$ min; CI 95% $0,5$ a $4,07$; $p = 0,032$). En pacientes con genotipo $2L_A$ ($2L_A/2L_A$), la paroxetina no incrementó el tiempo de sangrado. La serotonina plaquetar disminuyó en mayor proporción en pacientes sin alelos L_A que en pacientes con alelos $\geq 1 L_A$ ($p = 0,035$). Se desconoce cuáles pueden ser las implicaciones clínicas de estos resultados.

d) Predicción del tipo de respuesta a través de la detección de otros polimorfismos

Existen numerosos polimorfismos en los genes codificantes de proteínas transportadoras, enzimas, factores neurotróficos, interleukinas, factores de crecimiento endotelial, fosfodiesterasas, etc. relacionados con la mayor o menor respuesta a los antidepresivos, principalmente a los SSRI en pacientes diagnosticados con depresión.

Dado el gran número de artículos encontrados y la gran variedad de polimorfismos involucrados en la respuesta a un tratamiento, hemos realizado a modo de tabla (Tabla 2) un pequeño resumen de cada uno de ellos constituyendo este apartado por sí sólo motivo de una revisión aparte.

Tabla 2. Principales características de los estudios revisados

Autor	Kishi, 2010¹¹⁸
Diseño del estudio	Método de genotipado: Taqman assays Gen/genotipo: SIGMAR1/rs1800866 Objetivo: estudiar la asociación entre genotipo rs1800866 y respuesta a SSRI. Fármacos: fluvoxamina, sertralina, paroxetina Nº pacientes: 32 Raza/etnia: japoneses
Resultados	La remisión de la sintomatología con SSRI no estuvo asociada con el genotipo rs1800866.
Comentarios	

Autor	Kato, 2007¹¹⁹
Diseño del estudio	Método de genotipado: hacen referencia a otro estudio Gen/genotipo: TPH1/ TPH1 218A/C Objetivo: estudiar la asociación entre polimorfismo TPH1 218A/C y respuesta a SSRI a través de la escala HAM-D. Fármacos: paroxetina, fluvoxamina Nº pacientes: 100 Raza/etnia: japoneses
Resultados	No se vio una asociación significativa entre el polimorfismo TPH1 218A/C con la respuesta al tratamiento con paroxetina y fluvoxamina, ni con efectos adversos gastrointestinales que son los más frecuentes en tratamiento con SSRI, al medir la variación de respuesta obtenida a través de la escala HAM-D a las 2, 4 y 6 semanas de tratamiento.
Comentarios	

Autor	Lee, 2010¹²⁰
Diseño del estudio	Método de genotipado: PCR Gen/genotipo: MRP1/c.4002G>A Objetivo: identificar la asociación entre variaciones genéticas del gen MRP1 y la respuesta a citalopram. Fármacos: citalopram Nº pacientes: 64 Raza/etnia: coreanos
Resultados	c.4002G>A mostró una fuerte asociación con la remisión de síntomas a las 8 semanas ($p = 0,005$, OR = 4,7 (1,5-14,7).
Comentarios	

Autor	Peles, 2008¹²¹
Diseño del estudio	Método de genotipado: hacen referencia a otro estudio Gen/genotipo: MDR1/exones 26 C3435T, 21 G2677T/A Objetivo: estudiar la influencia de los polimorfismos del MDR1 sobre la respuesta a paroxetina. Fármacos: paroxetina Nº pacientes: 126 Raza/etnia: no especificada
Resultados	Las variantes C3435T y G2677T no están asociadas a la respuesta terapéutica a la paroxetina ($p = 0,384$) después de 6 semanas de tratamiento.
Comentarios	

Autor	Sarginson, 2010¹²²
Diseño del estudio	Método de genotipado: Taqman assay Gen/genotipo: FKBP5/rs1360780, rs3800373 Objetivo: evaluar la relación entre polimorfismos del gen FKBP5 y respuesta al tratamiento de 8 semanas en un ensayo doble ciego de paroxetina y mirtazapina en pacientes geriátricos. Fármacos: paroxetina, mirtazapina Nº pacientes: 246 Raza/etnia: asiáticos, afroamericanos, otras minorías y caucásicos
Resultados	No existe asociación significativa entre las variantes genéticas del FKBP5 y la respuesta terapéutica obtenida.
Comentarios	

Autor	Brent, 2010¹²³
Diseño del estudio	Método de genotipado: PCR, polarización fluorescente Gen/genotipo: FKBP5/ rs1360780, rs3800373 Objetivo: evaluar la relación entre polimorfismos del gen FKBP5 y la ocurrencia de suicidio en pacientes adolescentes resistentes al tratamiento. Fármacos: floxetina, paroxetina, citalopram o venlafaxina Nº pacientes: 155 Raza/etnia: caucásicos
Resultados	No se observó relación entre cualquier polimorfismo y respuesta al tratamiento. Los genotipos rs1360780TT y rs3800373GG se asociaron con eventos suicidas (n = 18). Ambos SNPs se encontraron en significativo desequilibrio (r = 0,91).
Comentarios	

Autor	Lekman, 2008¹²⁴
Diseño del estudio	Método de genotipado: Illumina, TaqMan assay Gen/genotipo: FKBP5/rs1360780, rs4713916 Objetivo: evaluar la relación entre polimorfismos del gen FKBP5 y la respuesta al tratamiento. Los marcadores rs1360780 y rs4713916 en fuerte LD en la población no hispana pero no en la negra. Fármacos: citalopram Nº pacientes: 1.523 casos, 739 controles Raza/etnia: blancos (hispanos, no hispanos), negros, otros (no especifican nº)
Resultados	Asociación significativa del rs4713916 con remisión cuando se analizan todas las razas conjuntamente (p = 0,002708). Sólo en el subgrupo de no hispanos la asociación fue significativa (p = 0,01).
Comentarios	

Autor	Viikki, 2010¹²⁵
Diseño del estudio	Método de genotipado: Taqman assays, ABI Prism 7900HT Gen/genotipo: gen factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)/VEGF 2578 C/A Objetivo: estudiar la asociación entre el polimorfismo VEGF 2578 C/A y la respuesta al tratamiento con SSRIs. Fármacos: citalopram, fluoxetina o paroxetina Nº pacientes: 85 casos, 391 controles Raza/etnia: no especificado
Resultados	VEGF 2578 C/A asociado a resistencia al tratamiento en depresión mayor. No aportan datos numéricos claros.
Comentarios	Estudio de baja calidad.

Autor	Tsunoka, 2009¹²⁶
Diseño del estudio	Método de genotipado: TaqMan assays Gen/genotipo: GRM2 y GRM3/ rs6465084 Objetivo: estudiar la asociación entre los genes GRM2 y GRM3 del grupo II y la eficacia de la fluvoxamina en pacientes con depresión mayor y bipolar. Fármacos: fluvoxamina Nº pacientes: 325 casos depresión mayor, 155 depresión bipolar, 802 controles Raza/etnia: japoneses
Resultados	Resultados separados según desorden. Asociación entre rs6465084 in GRM3 en pacientes con depresión mayor y tratamiento con fluvoxamina en el análisis alelo-wise ($p = 0,0371$). No se detectó asociación con el gen GRM2.
Comentarios	

Autor	Luo, 2009¹²⁷
Diseño del estudio	Método de genotipado: Illumina Gen/genotipo: PDE11A y PDE1A que codifican fosfodiesterasas/22 SNPs de la región 2q31-q32 Objetivo: examinar los 22 SNPs de ambos genes en relación al tratamiento con Fármacos: desipramina y fluoxetina Nº pacientes: 278 casos, 321 controles Raza/etnia: mexicanos
Resultados	Tasa de remisión de síntomas del 81% en la combinación rs1880916 (AG/AA) y rs1549870 (GG).
Comentarios	Los resultados no se dan por separado para cada uno de los fármacos.

Autor	Tadic, 2008¹²⁸
Diseño del estudio	Método de genotipado: PCR Gen/genotipo: genes de la interleukina-1 β (IL--1 β) y del receptor antagonista de la IL-1 / IL--1 β C-511T, IL-1Ra (86bp)n Objetivo: Estudiar el posible efecto de los polimorfismos Fármacos: paroxetina, mirtazapina Nº pacientes: 101 para el análisis del IL--1 β C-511T, 94 para el análisis del IL-1Ra (86bp)n Raza/etnia: no especificado
Resultados	La respuesta a la paroxetina a lo largo del tiempo (21 y 28 días) medida a través de la escala HAMD-17 está influenciada por la variante IL--1 β C-511T, pero no a mirtazapina. La variante IL-1Ra (86bp)n no afectó a la respuesta de paroxetina ni mirtazapina.
Comentarios	

Autor	Baune, 2010¹³⁵
Diseño del estudio	Método de genotipado: MassARRAY platform Gen/genotipo: no especificado Objetivo: Evaluar una posible asociación entre las variantes de la IL-18 y la respuesta de la amígdala y la corteza cingulada anterior involucradas en la respuesta al tratamiento antidepresivo. Fármacos: mirtazapina, citalopram/escitalopram, venlafaxina, combinaciones entre ellos, TCAs, IMAO, litio Nº pacientes: 256 Raza/etnia: caucásicos
Resultados	Asociación significativa de los genotipos GG de los SNPs rs16944 (OR = 1,74; CI: 1,2-4,3; p = 0,034) y rs1143643 (OR = 3,1; CI: 1,3-7,8; p = 0,01) en comparación con los genotipos AA con la no remisión de síntomas de spués de 6 semanas. El nº de G-alelos en ambos SNPs estuvo asociado con la baja respuesta de la amígdala y la corteza cingulada anterior.
Comentarios	No separan los resultados según fármaco.

Autor	Illi, 2010¹³⁶
Diseño del estudio	Método de genotipado: Taqman®SNP Genotyping Assay C_25746809_50 and ABI Prism 7900HT Sequence Detection System Gen/genotipo: gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)/COMT val108/158met Objetivo: Evaluar el papel del polimorfismo del COMT en la respuesta al tratamiento con antidepresivos Fármacos: citalopram, fluoxetina o paroxetina Nº pacientes: 86, 395 controles Raza/etnia: No especificado
Resultados	Remisión definida como una escala MADRS ≤ 7. Respuesta definida como una reducción de al menos 50% en MADRS. 30 pacientes alcanzaron la remisión frente a 56 y 51 pacientes respondieron al tratamiento, frente a 30 pacientes. No hubo DES en la distribución de los genotipos de COMT en ambos casos (p = 0,90 en remisión vs. no-remisión y p = 0,30 en respondedores vs. no-respondedores).
Comentarios	No separan los resultados según fármaco.

Autor	Kishi, 2009¹³⁷
Diseño del estudio	Método de genotipado: TaqMan Gen/genotipo: NR1D1/ rs939347, rs2071427, rs3744805 Objetivo: Evaluar el papel de los polimorfismos del gen NR1D1 en la respuesta al tratamiento con fluvoxamina Fármacos: fluvoxamina Nº pacientes: 118 Raza/etnia: japoneses
Resultados	Remisión definida como una escala SIGH-D < 7. Respuesta definida como una reducción de al menos 50% en SIGH-D. No se observó una asociación significativa entre NR1D1 y respuesta a fluvoxamina en ambos grupos de remisión (n = 45) vs. no-remisión (n = 73) ni en el grupo de respondedores (n = 59) vs. no-respondedores (n = 59).

Autor	Licinio, 2010¹³⁸
Diseño del estudio	Método de genotipado: PCR Gen/genotipo: BDNF/rs61888800 Objetivo: Identificar los polimorfismos del gen BDNF y su asociación con la respuesta antidepressiva Fármacos: fluoxetina, desipramina (administración doble-ciego durante 8 semanas) Nº pacientes: 272 pacientes, 264 controles Raza/etnia: No especificado
Resultados	La región 5' no transcrita del SNP rs61888800 estuvo asociada con la respuesta antidepressiva tras ajustar por edad, sexo, medicación y valores basales de la escala Hamilton.
Comentarios	No separan los resultados según fármaco.

Autor	Viikki, 2010¹³⁹
Diseño del estudio	Método de genotipado: Taqman Gen/genotipo: TPH1/TPH1 218A/C, 779A/C Objetivo: estudiar la asociación entre polimorfismos de la triptófano hidroxilasa con la respuesta al tratamiento antidepressivo (electroconvulsivo (ECT) y con SSRIs). Comparar genotipos de pacientes respondedores a SSRIs (MADRS < 8) con los genotipos de no-respondedores a ECT (MADRS > 15). Fármacos: no especificado Nº pacientes: 119 pacientes resistentes a SSRIs y en tratamiento electroconvulsivo, 98 pacientes tratados con SSRIs, 395 controles Raza/etnia: finlandeses
Resultados	Genotipo CC más común en pacientes que en controles (38,2% y 26,8%, respectivamente; $p = 0,008$), asociado con una menor probabilidad de alcanzar la remisión, más frecuente entre pacientes no-respondedores a ECT que entre pacientes remitentes a SSRIs (53,1% y 23,3%; $p = 0,049$).
Comentarios	No se separan resultados según fármaco. Consideran el mismo mecanismo de acción de todos los antidepressivos.

Autor	Ham, 2007¹⁴⁰
Diseño del estudio	Método de genotipado: PCR Gen/genotipo: TPH1/TPH1 A218C Objetivo: Investigar si el polimorfismo TPH1 A218C está asociado a la respuesta a citalopram. Fármacos: citalopram Nº pacientes: 105 Raza/etnia: no especificada
Resultados	La tasa de remisión con tratamiento con citalopram fue menor en pacientes con los genotipos TPH1 A/A y A/C que en pacientes con genotipo C/C. No-remitentes A/A = 23, A/C = 32, C/C = 8. Resultado de la comparación de genotipos entre remitentes ($n = 42$) y no-remitentes ($n = 63$): $\chi^2 = 6,1299$, $df = 2$, $p = 0,0467$. Remitentes: escala HAMD-21 ≤ 7 a las 8 semanas.
Comentarios	

Autor	Nikisch, 2008¹⁴¹
Diseño del estudio	Método de genotipado: PCR Gen/genotipo: ABCB1/ ABCB1C3435T, G2677T Objetivo: Examinar la influencia de los polimorfismos ABCB1C3435T y G2677T sobre las concentraciones de citalopram en plasma y fluido cerebrospinal (CSF). Fármacos: citalopram Nº pacientes: 15 Raza/etnia: no especificado
Resultados	El genotipo 2677 GG/GT se asoció con una mejor respuesta a citalopram ($p = 0,001$) comparado con el genotipo 2677 TT.
Comentarios	Muy pocos pacientes.

Autor	Dong, 2009¹⁴²
Diseño del estudio	Método de genotipado: PCR Gen/genotipo: ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 y NTRK2 Objetivo: Evaluar el papel de varios polimorfismos en 7 genes sobre la respuesta antidepressiva obtenida. Fármacos: desipramina, fluoxetina Nº pacientes: 272 pacientes, 264 controles (estudio); 142 pacientes completaron tratamiento con desipramina ($n = 68$) o fluoxetina ($n = 74$) Raza/etnia: México-americanos
Resultados	Numerosos polimorfismos de los tres genes ABCB1, NTRK2 y SLC6A2 se asociaron con la remisión clínica tras el tratamiento de 8 semanas ($\text{HAM-21} < 8$). Tras ajustar por sexo, edad y valor basal de HAM-21, la reducción relativa en la escala se asoció con 6 SNPs en NTRK2 (rs9969765, rs2289657, rs7038236, rs11140793, rs2289658 y rs56142442) y 1 SNP intrónico en SLC6A3 (rs8179029) en pacientes tratados con desipramina, 2 SNPs en SLC6A2 (NT_0100498.15_9300464, rs4793899) en pacientes tratados con fluoxetina y 1 SNP intrónico en SLC6A3 (rs8179029) en muestra combinada.
Comentarios	

Autor	Lin, 2009¹⁴³
Diseño del estudio	Método de genotipado: AmSure SON detection kit Gen/genotipo: GNB3 rs5443, HTR1A rs6295, HTR2A rs6311 y SLC6A4 rs25533 Objetivo: Investigar si la interacción entre estos genes puede contribuir a una respuesta más rápida antidepressiva. Fármacos: venlafaxina, sertralina, paroxetina y fluoxetina Nº pacientes: 101 pacientes Raza/etnia: taiwaneses
Resultados	Pacientes con un mínimo de 50% de disminución de la escala HAM-D después de 2 semanas se consideraron rápidos respondedores. El polimorfismo GNB3 rs5443 se asoció con una respuesta terapéutica más rápida ($p = 0,029$). Se detectó una interacción significativa entre los genes GNB3 y HTR1A ($p = 0,025$) y un significativo modelo 3-locus ($p = 0,015$) entre GNB3 y HTR2A y SLC6A4.
Comentarios	No se separan resultados según fármaco.

Autor	Wong, 2006¹⁴⁴
Diseño del estudio	Método de genotipado: no especificado Gen/genotipo: genes de la nucleótido cíclico fosfodiesterasa (PDE)/PDE1A, PDE11A Objetivo: Analizar la posible relación entre los SNPs de 21 genes codificantes de la PDE con la respuesta al tratamiento antidepresivo. Fármacos: fluoxetina o desipramina Nº pacientes: 284 pacientes, 331 controles Raza/etnia: México-americanos
Resultados	5 SNPs localizados en 4 genes asociados con la remisión durante el tratamiento con fluoxetina ($p < 0,05$) (PDE1A (rs1549870), PDE6A (rs2544934), PDE8B (rs884162) y PDE11A /rs1880916 y rs3770018) 2 SNPs localizados en un sólo gen PDE1C (rs992185; $p = 0,06$ y rs30585; $p = 0,02$) asociados con la remisión durante el tratamiento con desipramina.
Comentarios	

Autor	Tzang, 2008¹⁴⁵
Diseño del estudio	Método de genotipado: MALDI-TOF espectrometría de masas Gen/genotipo: p11/rs/11204922, rs3791153, rs2338019 Objetivo: Estudiar la asociación entre los polimorfismos del gen p11 con la respuesta antidepresiva obtenida. Fármacos: fluoxetina o citalopram Nº pacientes: 470 pacientes, 447 controles. Raza/etnia: no especificado
Resultados	168 pacientes completaron el tratamiento de 8 semanas. No se observó una asociación significativa entre los 3 SNPs y la respuesta antidepresiva a fluoxetina o citalopram ($p = 0,729$, $0,544$ y $0,783$ para rs/11204922, rs3791153 y rs2338019, respectivamente)
Comentarios	

Autor	Tadic, 2007¹⁴⁶
Diseño del estudio	Método de genotipado: PCR Gen/genotipo: gen de la monoamino oxidasa B (MAOB)/A644G Objetivo: Analizar la posible asociación entre el polimorfismo A644G con el tratamiento antidepresivo. Fármacos: mirtazapina y paroxetina en ensayo clínico doble ciego Nº pacientes: 102 Raza/etnia: no especificado
Resultados	En mujeres, pacientes homocigotas para el alelo A desarrollaron una reducción más pronunciada de la escala HAMD-17 durante el tratamiento que portadoras del AG o GG, alcanzándose una DES en el día 42 ($p = 0,047$) tanto para paroxetina como mirtazapina. En hombres, no se obtuvo una DES entre los grupos A y G (datos no mostrados en el estudio).
Comentarios	

Autor	Paddock, 2007¹⁴⁷
Diseño del estudio	Método de genotipado: Bead-Array platform Gen/genotipo: GRIK4/rs1954787, HTR2A/rs7997012 Objetivo: estudiar la asociación entre variaciones genéticas de los genes HTR2A y GRIK4 y la respuesta a citalopram. Fármacos: citalopram Nº pacientes: 1.816 pacientes del estudio de cohortes STAR*D Raza/etnia: no definida claramente
Resultados	Los autores descubrieron un nuevo marcador del gen GRIK4 (rs1954787). Portadores homocigotos de marcadores de ambos genes eran un 23% menos probable que no experimentaran respuesta al tratamiento respecto a los pacientes sin estos marcadores.
Comentarios	Estudio de baja calidad.

Autor	Abdelmalik, 2008¹⁴⁸
Diseño del estudio	Método de genotipado: Affymetrix Gen/genotipo: varios genes /polimorfismos Objetivo: estudiar la asociación entre variaciones genéticas y la respuesta a citalopram. Fármacos: citalopram Nº pacientes: 1.948 pacientes del estudio de cohortes STAR*D Raza/etnia: varias razas incluidas
Resultados	Destacaron tres SNPs asociados con la respuesta ($p < 0,000001$): gen UBE3C (rs6966038); gen BMP7 (rs6127921); gen RORA (rs809736).
Comentarios	Se desconoce de qué genes se trata, no aparecen descritos en el artículo.

Autor	Pertis, 2010¹⁴⁹
Diseño del estudio	Método de genotipado: Cogenics Gen/genotipo: polimorfismos en fosfodiesterasas (PDE1A, PDE1C, PDE6A, PDE11A), ATPasas subfamilia B (ABCB1), receptor del glutamato ionotrópico kainato 4 (GRIK4), transportador de serotonina (SLC6A4) y receptor opioide mu 1 (OPRM1). Objetivo: estudiar la relación entre varios polimorfismos y la respuesta a la duloxetina. Fármacos: duloxetina Nº pacientes: 250 Raza/etnia: caucásica
Resultados	No hubo asociación estadísticamente significativa entre estos polimorfismos y la respuesta a la duloxetina
Comentarios	

Impacto económico

Metodología

a) Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica adicional para encontrar estudios de evaluación económica completa. Además de los estudios recuperados con la búsqueda de evidencia científica sobre los test farmacogenéticos, se realizó la búsqueda en bases de datos específicas para estudios económicos como Centre for Review and Dissemination (CRD) del Instituto Nacional para la Investigación en Salud (NHS) británico y European Network of Health Economics Evaluation Databases (EURONHEED). La búsqueda se completó con la revisión de las citas bibliográficas incluidas en los estudios seleccionados.

La búsqueda tenía como objetivo encontrar evaluaciones económicas completas de las pruebas genéticas actualmente comercializadas en la planificación del tratamiento de pacientes con cáncer de mama (Oncotype DX®, Mammaprint®, AmpliChip CYP450®) o depresión.

La búsqueda se realizó la última semana de junio de 2010 y fue actualizada durante la última semana de noviembre de 2010.

b) Criterios de selección de los artículos

Se seleccionaron aquellos artículos que se consideraron evaluaciones económicas completas de las pruebas genéticas mencionadas en el apartado anterior. Para ello debían presentar un análisis comparativo tanto de los recursos y costes utilizados, como de los resultados de salud obtenidos, con al menos dos estrategias de tratamiento de cáncer de mama o depresión, de las que al menos una incluya la prueba genética.

Se excluyeron aquellos estudios que sólo incluían los costes de las pruebas o que no realizaran análisis comparativo.

No obstante siempre que se consideraron relevantes, los estudios de costes fueron recuperados y tenidos en cuenta para la discusión.

c) Evaluación de la calidad científica

La calidad de los estudios incluidos se valoró con el uso de un listado de verificación de la calidad de los estudios de evaluación económica, adaptado de Drummond et al.^{137,138}.

Se consideró con atención las fuentes de efectividad utilizadas para realizar la evaluación económica y la posible aplicación en nuestro sistema público de salud.

Resultados

El resultado de la búsqueda en Medline obtiene un total de 25 referencias, en CRD y EURONHEED, no se obtiene ninguna referencia nueva, tan sólo duplicados de las obtenidas en Medline.

De esas 25 publicaciones, 17 fueron excluidas en la lectura del título y resumen, por los motivos que pueden consultarse en el Anexo 9.

La búsqueda manual permitió encontrar tres nuevas referencias, por lo que en total once publicaciones fueron recuperadas para analizar a texto completo. Tras la lectura completa se eliminó un estudio Bacchi et al. 2010, por tratarse de una estimación de costes de dos hipotéticas cohortes de pacientes, pero sin tener en cuenta la efectividad clínica obtenida con cada una de las estrategias evaluadas. Por lo tanto en la presente revisión han sido incluidos un total de diez estudios de evaluación económica completa de test genéticos para el tratamiento de cáncer de mama o depresión. Para el tratamiento del cáncer de mama se han encontrado 16 estudios (7 test de HER2, 6 test de 21 genes y 3 test de 70 genes). Para el tratamiento de la depresión sólo se ha encontrado un estudio de un gen receptor de la serotonina 2A (HTR2A). Las características principales de los estudios incluidos pueden consultarse en la Tabla 3.

Tabla 3. Características estudios evaluación económica incluidos

Estudio	Base	Análisis	País (año precios)	Comparadores	Perspectiva
Cáncer de mama					
Test HER2					
Cuadros 2008	Modelo Markov	Coste-utilidad	España	4 estrategias diagnósticas que incluyen IHC y FISH	Pagador
Lidgren 2008 B	Modelo Markov	Coste-utilidad	Suecia	No test, IHC y/o FISH + trastuzumab en test+	Sociedad
Lidgren 2008 A	Modelo Markov	Coste-utilidad	Suecia	No test, IHC y/o FISH + trastuzumab en test+	Sociedad
Dedukuri 2007	Análisis decisión	Coste-efectividad	Canadá	Estrategias screening HER2+, con combinaciones IHC y FISH	Pagador

Estudio	Base	Análisis	País (año precios)	Comparadores	Perspectiva
Morelle 2006	Árbol de decisión	Coste-efectividad	Francia	Estrategias <i>screening</i> HER2+, con combinaciones IHC y FISH	Pagador
Elkin 2004	Modelo Markov	Coste-utilidad	EE. UU.	No test, IHC y/o FISH + trastuzumab en test+	Sociedad
Dranitsaris 2003		Minimización costes	Canadá	Test HER2 al diagnóstico del cáncer de mama frente al momento de metástasis.	Pagador
Oncotype DX®					
Kondo 2010	Modelo Markov	Coste-utilidad	Japón (n.e.)	Criterio St. Gallen 2009	Proveedor
Klang 2010	Modelo Markov	Coste-utilidad	Israel (n.e.)	No Oncotype	Pagador
Tsoi 2010	Modelo Markov	Coste-utilidad	Canadá (2008)	AO software	Proveedor
Kondo 2008	Modelo Markov	Coste-utilidad	Japón	St Gallen	Sociedad
Lyman 2007	Modelo	Coste-efectividad y coste-utilidad	EE. UU. (n.e)	Tamoxifen y Tamoxifen + quimioterapia	Pagador
Hornberger 2005	Modelo Markov	Coste-utilidad	EE. UU. (n.e)	Guías habituales	Sociedad
MammaPrint®					
Retel 2010	Modelo Markov	Coste-utilidad	Holanda (2005)	St Gallen y y AO software	Pagador
Chen 2010	Modelo Markov	Coste-efectividad y coste-utilidad	EE. UU. (2007)	AO software	Sociedad
Oestreicher 2005	Modelo	Coste-utilidad	EE. UU. (n.e)	Guía práctica clínica NIH	Pagador
Depresión					
Perlis 2009	Modelo y ECA	Coste-utilidad	EE. UU. (2006)	Distintas estrategias tratamiento sin test	Sociedad

A continuación se analizan los diferentes estudios agrupados por patología en primer término y en segundo lugar por test genético.

Estudios relacionados con el cáncer de mama

Test HER2

Existen dos tipos de pruebas para detectar aquellos individuos con el oncogen HER2 amplificado, que supone una mayor agresividad biológica en el cáncer de mama. Se trata de técnicas inmunohistoquímicas (IHC) y técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Aunque todas las evaluaciones económicas que estudien el tratamiento mediante trastuzumab en pacientes HER2+ deberían considerar la estrategia utilizada para detectar esa amplificación en dicho oncogen, no sucede siempre así. Se ha encontrado una revisión sistemática (Ferrusi et al.¹³⁹ de estudios coste-efectividad de trastuzumab y test HER2, que incluía cinco estudios que evaluaban los test. En general la prueba de hibridación se considera el *gold standard* para determinar si los pacientes tienen sobreexpresión o amplificación del gen HER2. La búsqueda de esta revisión fue realizada en octubre de 2008. De forma breve las principales características de estos estudios son:

1. Lidgren et al. 2008¹⁴⁰. El objetivo de este estudio es evaluar el coste-efectividad de las diversas estrategias de cribado para detectar pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y gen HER2 amplificado y un año de tratamiento con trastuzumab. El trabajo realizado desde la perspectiva de la sociedad en Suecia, compara 5 estrategias diagnósticas incluyendo no realizar ningún test y tratar con trastuzumab a todas las mujeres, realizar test inmunohistoquímico y tratar a las mujeres en función de su resultado, o realizar confirmación mediante FISH o directamente cribar mediante FISH. Las estrategias que no resultaron dominadas fueron tratar directamente a todas las mujeres, realizar IHC y confirmar el diagnóstico en IHC2+, IHC3+ mediante FISH y tratar a aquellas que realmente tenían amplificado el oncogen. Las razones coste-efectividad incremental para estas dos últimas fueron de 36.000 € y 42.500 € por año de vida ajustado por calidad respectivamente.
2. Dendukuri et al. 2007¹⁴¹. Trabajo realizado en Canadá que pretende evaluar el coste-efectividad de realizar diagnósticos seguros de 7 diferentes estrategias diagnósticas. Seis de ellas se inician con test IHC y añaden tratamiento o confirmación mediante FISH, en función del resultado de la primera prueba. La séptima sería realizar en el momento inicial el test de hibridación *in situ*. Los resultados fueron que la confirmación mediante FISH, en pacientes IHC 3+, 2+ y 1+ añadía mayor número de diagnósticos correctos, y la estrategia más efectiva resultó realizar FISH de inicio, pero a su vez incrementaban los costes.

Estos resultados son obvios, puesto que sólo evalúan los diagnósticos correctos y consideran el test FISH como *gold standard*.

3. Morelle et al. 2006¹⁴². Estudio realizado en Francia que evaluó cinco estrategias combinando IHC y FISH para indicar el tratamiento con trastuzumab en mujeres con cáncer de mama tanto para el diagnóstico como para cuando aparecen metástasis. Utiliza dos criterios intermedios de tratamiento inadecuado, utilizar trastuzumab en pacientes sin amplificación en el gen HER2 y no utilizarlo en los pacientes con amplificación. La utilización de esos criterios hace que la interpretación de los resultados no sea intuitiva, pero al diagnóstico las estrategias que utilizan IHC son dominadas. Por el contrario la única estrategia eficiente para ambos criterios en la recaída es la utilización aislada de IHC.
4. Elkin et al. 2004¹⁴³. El objetivo de los autores es determinar el coste-efectividad de diferentes estrategias de detección de pacientes con gen HER2 amplificado, para guiar el tratamiento con trastuzumab en metástasis de cáncer de mama. Incluyeron 7 estrategias diferentes, de las que tan sólo no realizar test y dar quimioterapia sin trastuzumab a todas, IHC y confirmación FISH en resultados positivos 2 y 3 en IHC y FISH inicial para indicar el tratamiento con trastuzumab, no resultaron dominadas.
5. Dranitsaris et al. 2003¹⁴⁴. Esta publicación tenía como objetivo evaluar los beneficios económicos de llevar a cabo test para detectar amplificación en el gen HER2 en Canadá, en el momento del diagnóstico o en el momento de la recurrencia. Su resultado fue que realizar el test en el momento del diagnóstico a todas las mujeres estaría asociado a un ahorro de 4.000 \$ por paciente, debido al uso de un tratamiento adyuvante de quimioterapia más adaptado al tipo de tumor.

Como puede observarse, a pesar de que existen cinco estudios que evalúan la eficiencia de los test para detectar la amplificación del oncogen HER2, su planteamiento es completamente diferente, tumores primarios, metástasis, sólo considerando diagnóstico, e incluyendo tratamiento con trastuzumab resulta difícil establecer una conclusión uniforme.

Para actualizar la búsqueda de la revisión comentada, se realizó una búsqueda rápida a través de CRD, que permitió detectar un nuevo estudio.

Se trata de un trabajo¹⁴⁵ del mismo grupo investigador sueco encontrado en la revisión sistemática previa. En este caso se estudia el uso de los test para guiar el tratamiento con trastuzumab para metástasis de tumores de mama y no tumores primarios como en el otro trabajo. También se evalúan cinco estrategias diferentes y al igual que en tumores primarios las alternativas no dominadas son confirmación FISH para IHC 2 y 3 positivos y la utilización como primera prueba FISH para indicar el tratamiento con trastuzumab. La razón coste-efectividad incremental se situaría (1 corona sueca

= 0,11 €) en torno a los 55.000 € y 64.000 € por año de vida ajustado por calidad, respectivamente. En ambos casos la estrategia de realizar los test en metástasis es menos eficiente que en el momento del diagnóstico.

También se ha encontrado un informe de evaluación realizado para el Ministerio de Sanidad y Consumo español, dentro del Plan de Calidad³⁴. Ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). El objetivo de dicho informe fue determinar la efectividad, utilidad clínica y coste de las pruebas diagnósticas de HER2. Para establecer el coste-efectividad los autores elaboraron un modelo de Markov en el que estudiaron cuatro posibles alternativas de diagnóstico, tres se iniciaban con test IHC y la cuarta con FISH. Se trataría de evaluar el test al diagnóstico del cáncer de mama, no en el momento de la recurrencia desde la perspectiva del sistema público de salud. Este estudio, por estar realizado para nuestro entorno sanitario, tiene especial relevancia. Los costes considerados para ambos test fueron de 73,51 € para el test IHC (HercepTestTM) y 190,68 € para el test FISH (PathVysionTM). En ambos casos estos costes incluían el coste de personal necesario para la realización del test. El resultado obtenido es que las dos estrategias no dominadas fueron guiar el tratamiento con el test IHC, sin realizar confirmación en ningún caso y realizar el test FISH como primera prueba. La razón coste-efectividad incremental de la segunda opción sobre la primera fue de 11.641 € por año de vida ajustado por calidad. La conclusión de los autores es que la estrategia de cribado mediante FISH puede ser la más eficiente en función de la prevalencia de la sobreexpresión HER2 en la población española.

Oncotype DX®

Oncotype DX® es una prueba de 21 genes de riesgo de cáncer de mama, sobre la que se han encontrado seis estudios, de los cuales tres pertenecen a un mismo grupo de investigación, dos de ellos tienen los mismos autores y en el tercero coincide uno de los autores. Otros dos también son de otro grupo de trabajo japonés, se trata en realidad del mismo estudio actualizado con los datos de validación clínica del test en Japón. El último estudio, realizado para el sistema de salud de Canadá, es el que obtiene los resultados que difieren más del resto de estudios incluidos.

En todos los estudios el coste de la prueba Oncotype DX® fue de 3.460 \$ o 450.000 yenes, que según el tipo de cambio expresado por los autores se situaría entre 3.500 \$ y 4.000 \$ en cada uno de los estudios. Si consideramos el tipo de cambio de enero de 2011, esto nos daría un precio de la prueba en torno a 2.500 €. Los resultados de los diferentes estudios pueden consultarse en la Tabla 3.

La conclusión de los distintos estudios fue que el test de 21 genes resulta una opción eficiente desde el punto de vista en que haya sido realizada la evaluación. Esto se debe fundamentalmente a la mejora en calidad de vida producida al evitar la quimioterapia y sus efectos secundarios en aquellos pacientes con bajo riesgo de sufrir recurrencia.

De forma resumida las principales características de cada estudio serían las siguientes:

1. Klang et al. 2010¹⁴⁶. El objetivo del estudio, realizado en Israel, es determinar la alteración en la decisión de tratamiento y las implicaciones económicas del uso de Oncotype DX® en mujeres con receptores de estrógenos positivos y nodos linfáticos negativos (REs+ LN-) en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano. Se compararon las decisiones adoptadas en las primeras 368 mujeres sometidas a las pruebas, comparándolas frente a la indicación que realizaron los profesionales antes de conocer el resultado de la prueba. El resultado es que se produjo un cambio en el tratamiento en el 40% de los pacientes. Esto implicó un incremento de 0,17 años de vida ajustados por calidad para los pacientes que utilizaron Oncotype DX®, debido fundamentalmente a la ganancia de utilidad por no haber sido sometidas a quimioterapia. Esto se acompaña de un incremento en costes de 1.800 \$, lo que supone una razón coste-efectividad incremental de 10.770 \$ por AVAC, que los autores concluyen que es aceptable. Los tres parámetros a los que el resultado se muestra más sensible son la reducción relativa del riesgo de recurrencia con quimioterapia, en los pacientes clasificados por el Oncotype DX®, como de bajo y medio riesgo, y el coste de tratamiento de los efectos adversos de la quimioterapia. En cualquier caso ninguna variable de forma individual sitúa la razón coste-efectividad incremental por encima de 20.000 \$ por año de vida ajustado por calidad. En el análisis de sensibilidad probabilístico se confirma ese resultado ya que manifiesta una probabilidad del 90% de que la razón coste-efectividad incremental se sitúe por debajo de 20.000 \$/AVAC.
2. Kondo et al. 2008¹⁴⁷. El objetivo de este estudio, realizado en Japón, es idéntico al anterior, determinar la alteración en la decisión de tratamiento y las implicaciones económicas del uso de Oncotype DX® en mujeres con receptores de estrógenos positivos y nodos linfáticos negativos (REs+ LN-) en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano comparándolo con dos protocolos de actuación (St. Gallen y National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) que según los autores reflejan la práctica habitual en Japón. Los datos de efectividad del test de 21 genes, están obtenidos de uno de los estudios de validación^{148,149}. Aunque indican que el análisis se realiza desde la perspectiva de la sociedad, señalan que las pérdidas de productividad no han sido

consideradas en su evaluación. Mediante un modelo de Markov en el que introducen datos de fuentes diversas, determinan que la razón coste-efectividad incremental es de 30.137 \$ por AVAC frente al protocolo del NCCN y de 10.774 \$ por AVAC si la comparación se realiza con la guía de St. Gallen. Esta diferencia se debe a la menor efectividad alcanzada con este último protocolo de tratamiento. En el análisis de sensibilidad univariante los parámetros que más afectan al resultado son el coste de test de 21 genes y el valor de utilidad sin recurrencia en el análisis frente a NCNN y el uso de quimioterapia adyuvante en el grupo de riesgo medio de St. Gallen y el coste del test en el análisis frente al criterio St. Gallen. Los autores concluyen que el tratamiento es coste-efectivo. El estudio está financiado por el Ministerio de Sanidad de Japón.

3. Kondo et al. 2010¹⁵⁰. Es un estudio de los mismos autores de Kondo 2008, en el que añaden evidencia clínica con población japonesa y extienden el estudio al grupo de pacientes con nodos linfáticos positivos (LN+). Realiza el análisis de dos escenarios, el primero sólo para el grupo de pacientes con nodos linfáticos negativos (LN-), y el segundo para pacientes tanto positivos como negativos en nodos linfáticos. Se compara la inclusión del test para guiar el tratamiento frente a los criterios St. Gallen 2009. Los datos de efectividad del test, han sido obtenidos de un estudio de validación realizado en Japón, que incluye 200 pacientes LN- y un total de 280 incluyendo pacientes con nodos linfáticos negativos y positivos. El resultado del estudio es que el test Oncotype DX®, tiene una razón coste-efectividad incremental para el proveedor de servicios sanitarios en Japón de unos 3.000 € por AVAC, para los pacientes LN- y de 5.000€ por AVAC cuando se consideran pacientes LN+ y LN-. Al ampliar la población objetivo al grupo LN+ aumenta el coste incremental y por el contrario la efectividad incremental se reduce ligeramente. Los dos factores que más influyen sobre el resultado del análisis son la supervivencia libre de enfermedad y el coste de la prueba, que en el peor de los casos situaría la razón coste-efectividad incremental sobre 12.000 €/AVAC.
4. Lyman et al. 2007¹⁵¹. El objetivo del estudio es idéntico al de los estudios anteriores. Se trata del mismo trabajo de Hornberger 2005, actualizado con los datos del estudio¹⁴⁹ de impacto de quimioterapia y tamoxifeno en la supervivencia libre de enfermedad. Para desarrollar el estudio han utilizado los datos de 688 mujeres que tenían la determinación de ARN mediante transcripción inversa de la reacción de la cadena de polimerasa. Comparan tres estrategias de tratamiento adyuvante, la primera sólo con tamoxifeno, la segunda quimioterapia seguida de tamoxifeno y la tercera tratamiento guiado por la puntuación de

riesgo de recurrencia obtenida con el test de 21 genes. Una diferencia importante respecto a otros estudios es que no utilizan ningún criterio alternativo para guiar el tratamiento sin el test, es decir, aplican el mismo tratamiento adyuvante a todos los pacientes con cáncer de mama en estadio temprano. La estrategia de tratamiento basado en el riesgo de recurrencia mejora la efectividad del tratamiento con tamoxifeno en 2,19 años con un coste incremental de 4.272 \$ lo que supone una razón coste-efectividad incremental de 1.944 \$ por año de vida ganado. Si comparamos frente al tratamiento con tamoxifeno+quimioterapia la estrategia basada en el riesgo de recurrencia es dominante, puesto que logra mejor efectividad con un menor coste.

5. Hornberger et al. 2005¹⁵². El objetivo del estudio es comparar la eficiencia de la realización del test 21 genes, como predictor del riesgo de recurrencia frente al criterio de riesgo de National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Los riesgos de recurrencia de la enfermedad y mortalidad están obtenidos de un metaanálisis previamente publicado¹⁵³. Para este grupo de pacientes los resultados obtenidos implican una disminución en los años de vida con la estrategia de clasificación del riesgo de recurrencia, pero acompañada por una mejora en los años de ajustados por calidad, derivada de las mejoras por evitar quimioterapia a un grupo de pacientes. Además se reducirían costes por evitar la quimioterapia adyuvante a esos pacientes, a pesar de tener que hacer el test genético a toda la muestra. En el análisis de sensibilidad la estrategia que incluye el test de 21 genes se muestra dominante en todos los escenarios evaluados, salvo cuando la proporción de pacientes de bajo riesgo según NCCN se sitúa muy por encima del 7,9% estimado para el caso base y la propensión a cambiar el tratamiento en pacientes de alto riesgo, en función del resultado del test.
6. Tsoi et al. 2010¹⁵⁴. Los autores del estudio evalúan desde la perspectiva del sistema público canadiense de salud, la eficiencia de guiar el tratamiento adyuvante del cáncer de mama estadio temprano, con el test de 21 genes frente a Adjuvant! Online software. Utilizan como fuente de datos los estudios previamente publicados y asumen que las pacientes con alto riesgo de recurrencia se someterán a quimioterapia y tamoxifeno, mientras que las de bajo riesgo se tratarán sólo con tamoxifeno. Los resultados para una cohorte de 50 años son una ganancia de 0,065 años de vida ajustados por calidad, con un coste incremental de aproximadamente 4.000 dólares canadienses, lo que hace que la razón coste-efectividad incremental se sitúe por encima de los 45.000 €/AVAC, y que los autores consideran aceptable para el sistema de salud canadiense. Los resultados difieren del resto de trabajos presentados anteriormente, los beneficios obtenidos con Oncotype DX® son menores,

al tiempo que el incremento de costes es superior. Una de las razones podría ser la utilización de una tasa de descuento superior al resto de estudios lo que penalizará por el lado de los costes al test al tener que ser pagado en el momento inicial.

MammaPrint®

Se trata de un test pronóstico de 70 genes usado para guiar las decisiones de tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama y nodos negativos. Se han encontrado tres publicaciones que evalúan el impacto económico que implica la utilización de estos test, dos desde la perspectiva del pagador de EE. UU. y otro desde el sistema de salud holandés.

El coste de la prueba en los dos estudios incluidos fue de 4.200 \$ (3.076€ al tipo de cambio utilizado) y 2.675 €.

La conclusión de dos de los estudios es que la prueba de 70 genes tiene altas probabilidades de ser coste-efectivo en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano. Por el contrario el primer estudio realizado concluye que es necesario refinar el test antes de incluirlo como práctica clínica rutinaria.

A continuación se describen brevemente cada uno de los tres estudios incluidos:

1. Retel et al. 2010¹⁵⁵ evalúan la supervivencia, calidad de vida y las implicaciones económicas, en pacientes con cáncer de mama y nodos linfáticos negativos, comparando tres estrategias: el uso de las guías de St Gallen, el Adjuvant! Online Software y MammaPrint®. Para ello utiliza un modelo de Markov con una cohorte hipotética de 1.000 pacientes con cáncer de mama y receptores de estrógenos positivos de 50 años, realizado desde la perspectiva del sistema de salud holandés. Los datos clínicos han sido obtenidos de una base de datos conjunta conteniendo las tres series de validación retrospectivas del test de 70 genes^{156,157,158}, que en total incluían 305 pacientes con las características señaladas. Utiliza una tasa de descuento distinta para costes, 4% y efectos, 1,5%. En términos de años de vida logrados la estrategia más efectiva es la guía de St. Gallen, seguida del tratamiento guiado por el test diagnóstico de riesgo de recurrencia y por último el tratamiento mediante Adjuvant! Online Software. Sin embargo en años de vida ajustados por calidad el test de 70 genes es la estrategia más efectiva. En cuanto a costes la que implica mayor consumo de recursos es de nuevo la guía St. Gallen, seguida de MammaPrint®. En el análisis de sensibilidad la estrategia del test genético se muestra como la opción con más probabilidad de ser la más efectiva a partir de una disponibilidad a pagar de 4.600 €/AVAC, cuando la disponibilidad a pagar alcanza los 25.000 €/AVAC dicha alternativa tiene un 80% de posibilidades de ser la más efectiva.

2. Chen et al. 2010¹⁵⁹ comparan las estrategias de realizar la prueba de 70 genes para guiar el tratamiento en pacientes menores de 60 años, con tumores de mama T1 o T2, y nodos linfáticos negativos, frente a que el tratamiento de estos pacientes sea guiado mediante el software Adjuvant! Online. El objetivo es determinar los beneficios, costes y coste-efectividad incremental, al tiempo que identificar factores que influyan en la eficiencia y grupos de pacientes en los que sea más adecuado el uso del test de 70 genes. La evaluación, efectuada desde el punto de vista de pagador de servicios sanitarios de EE. UU., la realizan con dos cohortes de pacientes: para el caso base la población del estudio de validación del test de 70 genes y también con una cohorte de pacientes con cáncer de mama de estadio temprano de SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), argumentando que la primera población puede no ser representativa de los EE. UU. Los resultados para la cohorte utilizando los datos de validación del test sitúan la razón coste-efectividad incremental en torno a 9.500 \$ por año de vida ajustado por calidad, con la mención de que para los pacientes con receptores de estrógenos negativos la alternativa de Adjuvant! Online software domina a MammaPrint®. En el análisis con los datos del SEER, la razón coste-efectividad incremental del test genético se sitúa por debajo de 1.000 \$/AVAC. En el análisis de sensibilidad univariante, los resultados se muestran inestables puesto que hay unas cuantas variables, que hacen oscilar al test genético de dominante a dominado.
3. Oestreich et al. 2005¹⁶⁰ realizan la evaluación del test de 70 genes frente a las guías de práctica clínica del Instituto Nacional de Salud (NIH) de EE. UU., en una cohorte hipotética de mujeres premenopáusicas. Sus resultados fueron que el uso del test implica una reducción del 5% de casos de recurrencias evitadas y de 0,21 años de vida ajustados por calidad, unido a la disminución de los costes en 2.882 \$. Estos resultados se mantuvieron robustos en los análisis de sensibilidad realizados, por ello concluyen que es necesario refinar y validar los resultados alcanzados por el test antes de poder ser utilizado en la práctica clínica habitual.

AmpliChip CYP450®

A pesar de tratarse del primer test lanzado al mercado, no se ha encontrado ninguna publicación que evalúe el impacto económico que supondría la utilización de este test.

Estudios relacionados con la depresión

Se ha encontrado una única publicación referida al uso de test genéticos para guiar el tratamiento en pacientes con síndrome de depresión mayor:

1. Perlis et al. 2009¹⁶¹ examinan la introducción de un test genético para determinar el tratamiento farmacológico en pacientes con desorden de depresión mayor. La evaluación se centra en un polimorfismo de un sólo nucleótido en el gen receptor de la serotonina 2A (HTR2A). La justificación, a pesar de que indican que existen dos test comercializados y están en desarrollo otros más, es que este gen está asociado con la respuesta a citalopram en el mayor estudio farmacogenético¹⁶² para depresión. El coste del test reflejado por el estudio es de 500 \$, sensiblemente inferior a los test comercializados para cáncer de mama. Es evaluado antes de comenzar el tratamiento de la depresión y también otra estrategia de realización del test tras el fracaso del tratamiento de primera línea. Para ello elaboran un modelo de decisión en el que comparan estas estrategias frente a otras tres que consisten, la primera en tratamiento de primera línea con citalopram y en los pacientes que no remitan cambiar a sertralina, la segunda en los pacientes que no remiten cambiarían a bupropion, y la tercera en el tratamiento de primera línea sería con bupropion y los que fracasan cambiarían a sertralina. Los datos de efectividad clínica han sido obtenidos del ensayo clínico STAR*D¹⁶³. Su resultado es que las únicas dos estrategias no dominadas son tratamiento con citalopram en primera línea y sertralina en segunda y realizar el test antes del comienzo de tratamiento y que éste se guíe por el resultado del test. La razón coste-efectividad incremental se situó entorno a los 95.000 \$/AVAC, concluyendo los autores que antes de incluir este test en la práctica habitual debería evaluarse cuidadosamente la integración en los algoritmos de diagnóstico.

Tabla 4. Resultados de los estudios de evaluación económica incluidos

Estudio	Horizonte temporal	Beneficios (AVACs)	Costes	ICER	ICER (€)*
Cáncer de mama					
Test HER2					
Cuadros 2008	Toda la vida	FISH sobre IHC 0,07	866 €	11.641 €/AVAC	11.641 €/AVAC
Lidgren 2008 B	Toda la vida	FISH para IHC+ 0,176	85.064 SEK	485.039 SEK/AVAC	55.000 €/AVAC
		FISH 0,022	8.442 SEK	561.207 SEK/AVAC	64.000 €/AVAC
Lidgren 2008 A	Toda la vida	FISH para IHC+ 0,262	9.420 €	36.000 €/AVAC	36.000 €/AVAC
		FISH 0,022 0,015	932 €	41.500 €/AVAC	41.500 €/AVAC
Morelle 2006	20 años			839 \$ por falso negativo evitado	
Elkin 2004	Toda la vida			153.648 \$/Avac FISH tras IHC 2+ y 3+ frente a no realizar test y 178.231\$/Avac FISH frente a no realizar test	
Dranitsaris 2003	5 años		Ahorro de 30.369 \$ - 66.297 \$	Realizar el test HER2 en los tumores de mama recién diagnosticados estadio I-III ahorra recursos	
Oncotype DX®					
Kondo 2010	Resto vida	LN- 0,63	240.683 yenes	384.828 yenes/Avac	3.120 €/AVAC
		LN+ y LN- 0,47	270.035 yenes	568.533 yenes/Avac	5.085 €/AVAC
Klang 2010	n.e.	0,17	1.828 \$	10.770 \$/Avac	7.890 €/AVAC
Tsoi 2010	n.e.	0,065	4.102 \$ Can	63.064 \$Can/Avac	46.032 €/AVAC
Kondo 2008	Resto vida	0,237	293.211 yenes	1.239.055 yenes/Avac	11.082 €/AVAC
Lyman 2007	Resto vida	0,97	4.272 \$	4.432 \$/Avac	3.247 €/AVAC
Hornberger 2005	Resto vida	0,09	-2.028 \$	Dominante	Dominante
MammaPrint®					
Retel 2010	20 años	1,2	-7.430 €	Dominante	Dominante
Chen 2010	Resto vida	0,153	1.440 \$	9.428 \$/Avac	6.097 €/AVAC
Oestreicher 2005	n.e.	-0,21	-2.882 \$	No calculada	No calculada
Depresión					
Perlis 2009	3 años	0,0054	510 \$	93.520 \$/Avac	68.513 €/AVAC
Tipo de cambio: 1€ = 111,8 yenes; 1€ = 1,365\$; 1€ = 8,81SEK					

Conclusiones

La tecnología de los test de perfil genético es una tecnología innovadora. Respecto a la eficacia de los test genéticos aprobados en la actualidad para predecir la respuesta a los tratamientos en **mujeres con cáncer de mama**, la mayor evidencia encontrada está relacionada con el test Oncotype DX® en cuanto a la predicción del posible beneficio de la quimioterapia a instaurar, aunque la calidad de los estudios es limitada. Sólo se ha encontrado evidencia en relación a la validación analítica en el caso del Oncotype DX® con una buena precisión en la reproducibilidad del test. En cuanto a la validación clínica y según los datos aportados por los informes y estudios encontrados, la estimación de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a través de la escala de recurrencia es significativa en los 5 primeros años de tratamiento, pero no más allá de los 5 años. No se han identificado estudios que proporcionen evidencia de buena calidad que demuestren la capacidad predictiva del test en mujeres estratificadas, según escala de recurrencia de acuerdo al Oncotype DX® para valorar la respuesta a la quimioterapia. En relación a la utilidad clínica, es todavía escasa la información encontrada en cuanto al impacto que el test pueda tener en la toma de decisiones. Se trata mayoritariamente de estudios retrospectivos y heterogéneos en cuanto a las características basales de los pacientes. La mayoría de los estudios utilizan muestras de tumor provenientes de bancos de tumores lo cual hace difícil evaluar la calidad y condiciones de los tejidos de las muestras utilizadas.

No hay patrones de referencia con los que comparar los resultados obtenidos a través de los ensayos de perfil genético. No se han encontrado estudios comparativos entre los distintos test. No hay estudios relacionados con implicaciones éticas, legales o sociales por el uso de los test genéticos.

En relación al test MammaPrint®, además de la revisión sistemática más reciente³² se ha localizado un nuevo estudio en los últimos meses. Los estudios sobre la validación analítica o reproducibilidad del test incluidos en la revisión sistemática aportan resultados positivos pero son muy escasos. En cuanto a la validación clínica del test la evidencia disponible no es clara. Los resultados acerca del valor pronóstico del test aportados por los estudios deben validarse en cohortes de pacientes independientes. No existe evidencia clara acerca del beneficio que pueden obtener las pacientes a la hora de instaurar o no un tratamiento quimioterápico adyuvante mediante los resultados del test. Si parece haber un acuerdo en que la información aportada por MammaPrint® debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones como información adicional a la aportada por los métodos convenciona-

les para la predicción del riesgo, según los datos de un estudio llevado a cabo en hospitales daneses¹⁶⁷.

Habrà que esperar a la obtención de los resultados de los dos ensayos clínicos actualmente en marcha TAILORx y MINDACT en los próximos años para obtener la evidencia más directa sobre la mejor respuesta al tratamiento y sobre la utilidad clínica de los test Oncotype DX® y MammaPrint®.

Respecto al test Breast cancer 2-gene H/I ratio® no se ha localizado ningún estudio a partir de la última revisión sistemática publicada³². Los estudios incluidos en esta revisión sobre el test son escasos y de baja calidad, lo que hace necesarias más investigaciones para evaluar la eficacia del test.

En cuanto a la determinación del genotipado del gen CYP2D6 a través del test AmpliChip CYP450®, los datos obtenidos no son concluyentes. En el estudio de Ramón y Cajal et al.⁴⁴ no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres fenotipos PM, IM y EM en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad obtenida en mujeres en tratamiento con tamoxifeno ($p = 0,413$). En el estudio de Thomson et al.⁴⁵ se obtuvieron datos de una mayor o menor tasa de recurrencia en mujeres tratadas con tamoxifeno dependiendo del grado de adherencia al tratamiento, el cual está íntimamente relacionado al fenotipo del que se trate, por lo que en este estudio se recomienda el genotipado del CYP2D6 a través del AmpliChip CYP450® para valorar el posible beneficio del tratamiento con tamoxifeno.

En cuanto a la determinación del estatus HER2 en mujeres con cáncer metastásico, aunque la tendencia es obtener una mayor efectividad del trastuzumab en mujeres con una mayor amplificación a través del FISH, se necesitan más estudios comparativos para investigar el papel del trastuzumab en mujeres con resultados intermedios del test, como estatus dudoso HER 2+ o polisomía en el cromosoma 17. Se desconoce en este caso si hay un beneficio con la terapia con trastuzumab.

En esta revisión no se ha accedido al texto completo de cinco estudios en el momento de finalizar el informe por lo que los resultados y conclusiones no se pueden valorar de forma exhaustiva y se basan en los resúmenes de los mismos con la consecuente pérdida de información y valoración objetiva.

Algún estudio incluido en esta revisión (Albain et al., Thomson et al., Ramón y Cajal, et al.) y la mayoría de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas son estudios subvencionados por las empresas comercializadoras de los test. Sería deseable contar con estudios realizados por laboratorios validados e independientes.

En relación a la eficacia de los test genéticos en el **tratamiento de la depresión**, no hay estudios comparativos publicados al respecto, por lo que no es posible establecer si la detección de polimorfismos genéticos, tanto de los genes que codifican el sistema CYP450 como de los genes del receptor y del transportador de la serotonina, conducen a una mejora en los resultados clínicos en pacientes tratados con SSRIs o TCAs en comparación con la no

realización de test genéticos. En la revisión, no se han encontrado estudios que evalúen la utilidad clínica de los test, que evalúen los beneficios y riesgos asociados con la introducción de los test genéticos en la práctica clínica diaria, ni estudios relacionados con implicaciones éticas, legales y sociales por el uso de los test genéticos.

La mayoría de los estudios encontrados son retrospectivos, tomando como base estudios prospectivos tales como el STAR*D, Rotterdam o GENDEP cuyos resultados ya han sido publicados.

En relación a la validación analítica de los test genéticos, es decir, la capacidad de medir de forma exacta y fiable el o los genotipos de interés teniendo en cuenta la metodología llevada a cabo por los laboratorios, no se ha encontrado ningún estudio que utilice un patrón de referencia para comparar los resultados del método de genotipado utilizado, de hecho las propias pruebas son consideradas como patrón de referencia en los estudios.

No se han encontrado estudios comparativos con otras estrategias o test.

En general, en los estudios no tienen en cuenta el efecto concomitante de otras medicaciones, tales como las benzodiacepinas, hipnóticos o pindolol. Algunos mencionan que no hay variación en la respuesta al tener en cuenta la medicación ansiolítica o hipnótica a través de modelos de regresión pero sin aportar los resultados del modelo. En el metaanálisis de Serretti et al.⁷⁸ se excluyeron los estudios en los que se administraba pindolol debido a su influencia sobre los efectos del gen del transportador de serotonina 5-HTTLPR.

No se han encontrado estudios que evalúen de forma directa la validación clínica de los test que aporten valores de rendimiento diagnóstico, de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos.

La mayoría de los estudios encontrados evalúan la asociación entre los diferentes polimorfismos con la eficacia de los tratamientos antidepresivos, principalmente SSRIs, dividiendo a los pacientes en respondedores o no-respondedores dependiendo de las variables alélicas portadoras y estudios relacionados con el metabolismo principalmente de los SSRIs, a través de los fenotipos PM, IM, EM y UM.

Puede concluirse que en la mayoría de los estudios retrospectivos incluidos, las dosis administradas a pacientes PM son menores que en pacientes EM así como el riesgo de cambio de medicación o terapia discontinua (TCAs) que es mayor en pacientes PM. El riesgo de reacciones adversas es mayor en pacientes PM aunque en general no hay diferencias estadísticamente significativas en la eficacia terapéutica entre los diferentes fenotipos.

En relación a la predicción de reacciones adversas a través de la detección de polimorfismos, se han encontrado 4 publicaciones que estudian la influencia de diversos polimorfismos sobre la ideación suicida en pacientes

tratados con citalopram. Cada uno de los estudios considera polimorfismos en genes distintos, que no coinciden entre los 4 estudios como responsables de la ideación suicida en algunos pacientes, por lo que no se puede llegar a conclusiones comunes.

Uno de los principales efectos adversos encontrados en la literatura es la sensación de náuseas desarrollada con la toma de paroxetina. Los dos artículos encontrados en nuestra revisión^{103,104} coinciden en que el gen responsable de la sensación de náusea es el gen que codifica el receptor HTR3B, aunque los polimorfismos con efecto significativo en la incidencia de náusea varían entre los estudios.

Se recomiendan estudios comparativos que permitan establecer de forma más clara la efectividad y eficiencia de los test genéticos en el tratamiento de la depresión. Se recomienda un seguimiento que permita establecer el beneficio clínico y en salud de los pacientes tras la utilización de estas pruebas. En el caso de los test genéticos de depresión se debe definir un método estandarizado, variable de estudio o concentración plasmática estándar de fármaco que defina de forma común los fenotipos PM, EM o UM.

En relación al análisis coste-efectividad, el impacto económico que la adopción de estos test genéticos tendrá sobre el presupuesto sanitario del Sistema Nacional de Salud es importante, puesto que se trata de un campo en pleno desarrollo y en la actualidad su coste es elevado.

En el caso de los test disponibles para el tratamiento de **cáncer de mama**, patología con alta incidencia en España, aproximadamente 22.000 nuevos casos en mujeres al año (Ferlay et al. Globocan 2008, <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=724>, último acceso 30 junio 2010)¹⁶⁴. Aquellas mujeres tratadas y que no tuvieran invasión de los nodos linfáticos serían susceptibles de guiar su tratamiento de acuerdo al riesgo de recurrencia que determinara el test genético. El coste de estas pruebas es elevado, en torno a los 2.700 € según los estudios publicados, lo que implicaría un incremento del presupuesto sanitario. Por otro lado, adecuando el tratamiento al resultado del test diagnóstico se puede evitar el tratamiento de quimioterapia, con fármacos que tienen un elevado coste, en aquellos pacientes con bajo riesgo de recurrencia. Esto supondría un ahorro en el presupuesto sanitario, que dependerá fundamentalmente de la incidencia de población de bajo riesgo de recurrencia, que es sobretratada en la práctica clínica y de los regímenes quimioterapéuticos y su coste, seguidos en los distintos centros sanitarios.

En general el resultado de las evaluaciones económicas incluidas en el presente informe es poco relevante cuantitativamente en términos de supervivencia. El uso de los test genéticos puede suponer una pequeña disminución en términos de años de vida ganados, debida a que una pequeña proporción de pacientes resulte infratratada. Por el contrario todos los estu-

dios evaluados coinciden en que el uso de los test genéticos proporciona una mejora en la calidad de vida, provocada porque se evita la quimioterapia en un porcentaje importante de pacientes para los que no supone ninguna ventaja, que sin esta tecnología permanecían sobretratados.

Estos resultados son coincidentes para el test de 21 genes y para el test de 70 genes. En todos los estudios, salvo Oestreicher et al. 2005, coinciden en que los test resultan eficientes para su sistema sanitario. La mayoría de los estudios utilizan las mismas pruebas de validación de los test para realizar sus análisis, y habrá que comprobar si los resultados de esos estudios se logran en otros pacientes. También coinciden en que la razón coste-efectividad incremental lograda por el test es mayor cuando se compara frente al software Adjuvant! Online, que cuando el tratamiento es guiado por los criterios de St. Gallen.

No se ha encontrado ningún estudio comparativo entre los test comercializados que evalúe la eficiencia para el tratamiento de cáncer de mama.

Por lo que se refiere al tratamiento de la **depresión** la evidencia encontrada es más limitada, tan sólo se ha encontrado un estudio que analice el coste-efectividad de un test que analiza tan sólo un gen, con un polimorfismo que ha demostrado relación con el tratamiento con citalopram. En ese estudio, a pesar de que el precio del test es sensiblemente inferior a los señalados para los test de cáncer de mama, que ya están comercializados, la mejora en los resultados de salud obtenidos con la estrategia de realizar el test a los pacientes antes de iniciar el tratamiento de primera línea, son tan pequeños, que sitúan la razón coste-efectividad incremental por encima de todos los estudios para cáncer de mama. Habría que comprobar si la posibilidad de realizar pruebas multigenéticas logra mejores resultados de salud que permitan disminuir la razón coste-efectividad a cifras aceptables en nuestro entorno sanitario.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda. Evaluación de los test genéticos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama

Medline

1	Breast Neoplasms/mo, pa, pp, pc, co, di, dt, ec, su, th, ge, cl	133298
2	Genetic Testing/mt	3987
3	Gene Expression/de, ge, re	24744
4	Genetic Predisposition to Disease/	56649
5	Amplichip.mp. [mp = title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]	23
6	gene expression profiling/	47466
7	(gene expression profiling adj3 test*).mp. [mp = title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]	26
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	129923
9	1 and 8	5329
10	Animals/	4555526
11	9 not 10	4957
12	tumor cells, cultured/	148206
13	11 not 12	4626
14	limit 13 to yr = "2008 - 2010"	1444
15	limit 14 to (english or spanish)	1402
16	review/	1521268
17	15 not 16	1241
18	addresses/ or comment/ or interview/ or letter/ or "review"/	2352455
19	17 not 18	1164

1	Pharmacogenetics/	6090
2	Tamoxifen/	13996
3	Drug Therapy/	28902
4	exp Aromatase Inhibitors/	4918
5	2 or 3 or 4	46754
6	1 and 5	319
7	Breast Neoplasms/	175231
8	6 and 7	44

Embase

'breast cancer'/de AND ('genetic screening'/de OR 'gene expression'/de OR 'gene expression profiling'/de AND [2008-2010]/py OR (amplichip AND [2008-2010]/py) OR ('gene expression profiling' AND test AND [2008-2010]/py)) NOT ('animal'/de AND [2008-2010]/py) NOT ('tumor cell culture'/exp AND [2008-2010]/py) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) NOT ([editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim) AND [2008-2010]/py

'pharmacogenetics'/exp AND ('tamoxifen'/exp OR 'drug therapy'/de OR 'aromatase inhibitor'/exp) AND 'breast cancer'/exp AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Cinahl

<div><div>S22 S13 not S17</div><div>Limiters - Fecha en que se publicó desde: 20080101-20101231; Idioma: English, Spanish Search modes - Boolean/Phrase View Results (130) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text</div></div>
<div><div>S21 S13 not S17</div><div>Limiters - Fecha en que se publicó desde: 20080101-20101231; Idioma: English, Spanish Search modes - Boolean/Phrase View Results (130) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text</div></div>
<div><div>S20 S14 not S17</div><div>View Results (9) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text</div></div>

<p>S19 S14 not S17</p> <p>Search modes - Boolean/Phrase</p> <p>View Results (33)</p> <p>Revise Search</p> <p>View Details</p> <p>Interface - EBSCOhost</p> <p>Search Screen - Advanced Search</p> <p>Database - CINAHL with Full Text</p>
<p>S18 S13 not S17</p> <p>Search modes - Boolean/Phrase</p> <p>View Results (618)</p> <p>Revise Search</p> <p>View Details</p> <p>Interface - EBSCOhost</p> <p>Search Screen - Advanced Search</p> <p>Database - CINAHL with Full Text</p>
<p>S17 "tumor cells cultured"</p> <p>Search modes - SmartText Searching</p> <p>View Results (42072)</p> <p>Revise Search</p> <p>View Details</p> <p>Interface - EBSCOhost</p> <p>Search Screen - Advanced Search</p> <p>Database - CINAHL with Full Text</p>
<p>S16 S2 and S12</p> <p>Search modes - Boolean/Phrase</p> <p>View Results (58)</p> <p>Revise Search</p> <p>View Details</p> <p>Interface - EBSCOhost</p> <p>Search Screen - Advanced Search</p> <p>Database - CINAHL with Full Text</p>
<p>S15 S1 and S11</p> <p>Limiters - Fecha en que se publicó desde: 20080101-20101231</p> <p>Search modes - Boolean/Phrase</p> <p>View Results (171)</p> <p>Revise Search</p> <p>View Details</p> <p>Interface - EBSCOhost</p> <p>Search Screen - Advanced Search</p> <p>Database - CINAHL with Full Text</p>
<p>S14 S2 and S12</p> <p>Search modes - Boolean/Phrase</p> <p>View Results (58)</p> <p>Revise Search</p> <p>View Details</p> <p>Interface - EBSCOhost</p> <p>Search Screen - Advanced Search</p> <p>Database - CINAHL with Full Text</p>

S13 S1 and S11 Search modes - Boolean/Phrase View Results (715) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text
S12 S4 or S6 or S7 or S8 or S10 Search modes - Boolean/Phrase View Results (765) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text
S11 S3 or S5 or S7 or S8 or S10 Search modes - Boolean/Phrase View Results (6229) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text
S10 S8 and S9 Search modes - Boolean/Phrase View Results (20) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text
S9"test" Search modes - Boolean/Phrase View Results (192060) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text
S8"gene expression profiling" Search modes - Boolean/Phrase View Results (227) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text

S7 "Amplichip" Search modes - Boolean/Phrase View Results (2) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text
S6 (MH "Gene Expression/DE/RE") Search modes - Boolean/Phrase View Results (249) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text
S5 (MH "Gene Expression") Search modes - Boolean/Phrase View Results (1956) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text
S4 (MH "Genetic Screening/MT") Search modes - Boolean/Phrase View Results (295) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text
S3 (MH "Genetic Screening") Search modes - Boolean/Phrase View Results (4100) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text
S2 (MH "Breast Neoplasms/CL/CO/DH/DI/DT/EC/MO/PC/SU/TH") Search modes - Boolean/Phrase View Results (15679) Revise Search View Details Interface - EBSCOhost Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL with Full Text

S1 (MH "Breast Neoplasms")

Search modes - Boolean/Phrase

View Results (25190)

Revise Search

View Details

Interface - EBSCOhost

Search Screen - Advanced Search

Database - CINAHL with Full Text

Scopus

Your query: ((TITLE-ABS-KEY("gene expression profiling")) or#18 OR (TITLE-ABS-KEY("Amplichip")) OR (TITLE-ABS-KEY("Gene Expression")) OR (TITLE-ABS-KEY("Genetic Testing"))) AND (TITLE-ABS-KEY("breast cancer")) AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English")) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar"))
((KEY(pharmacogenomics)) AND ((KEY(tamoxifen)) OR ((KEY("drug therapy") OR KEY("aromatase inhibitor"))))) AND (KEY("breast cancer"))

CRD

#	1	MeSH Breast Neoplasms	1201
#	2	MeSH Genetic Screening	202
#	3	MeSH Gene Expression	3
#	4	MeSH Gene Expression Profiling	16
#	5	amplichip	4
#	6	'gene AND expression AND profiling' AND test	3
#	7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	225
#	8	#1 AND #7	40
#	9	MeSH Animals EXPLODE 1	40442
#	10	MeSH Tumor Cells, Cultured EXPLODE 1	5
#	11	#9 OR #10	40442
#	12	#8 NOT #11	12

#	1	MeSH Pharmacogenetics	52
#	2	MeSH Tamoxifen EXPLODE 1	106
#	3	MeSH Aromatase Inhibitors EXPLODE 1	57
#	4	MeSH Drug Therapy	285
#	5	#2 OR #3 OR #4	420
#	6	#5 AND #1	6
#	7	MeSH Breast Neoplasms EXPLODE 1 2	1246
#	8	#6 AND #7	1
#	9	Chemotherapy	1710
#	10	#7 AND #9	242
#	11	#5 OR #9	2067
#	12	#11 AND #1	7
#	12	#12 AND #7	1

Anexo 2. Estrategia de búsqueda. Evaluación de los test genéticos en el tratamiento de pacientes con depresión

Medline

1. Depression/ (56234)
 2. Genetic Testing/mt (4053)
 3. Gene Expression/de, ge, re (25031)
 4. enetic Predisposition to Disease/ (58009)
 5. Amplichip.mp. [mp = title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (24)
 6. gene expression profiling/ (49024)
 7. (gene expression profiling adj3 test*).mp. [mp = title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier](26)
 8. 2 or 3 or 5 or 6 or 7 (76821)
 9. 1 and 8 (55)
 10. Animals/ (4586880)
 11. 9 not 10 (20)
 12. tumor cells, cultured/ (148636)
 13. 11 not 12 (20)
 14. limit 13 to yr = "2008 - 2010" (7)
 15. limit 14 to (english or spanish) (7)
 16. review/ (1533699)
 17. 15 not 16 (7)
 18. addresses/ or comment/ or interview/ or letter/ or "review"/ (2371780)
 19. 17 not 18 (7)
 20. [from 19 keep 1-546] (0)
 21. Depression.mp. [mp = title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (209496)
 22. Depression/ (56234)
 23. from 13 keep 1-20 (20)
-
- | | |
|--|-------|
| 1. Pharmacogenetics/ | 6082 |
| 2. Polymorphism, Genetic/ | 81854 |
| 3. "pharmacogenetic testing".mp. [mp = ti, ab, tx, ct, ot, nm, hw, ui, bt] | 216 |
| 4. Cytochrome P-450 Enzyme System/ | 35292 |
| 5. exp Microarray Analysis/ | 51797 |
| 6. cyp450.mp. | 1081 |

7.	cyp 450.mp.	173
8.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	171903
9.	exp Antidepressive Agents/	106824
10.	exp Serotonin Uptake Inhibitors/	26449
11.	9 or 10	112816
12.	8 and 11	1486
13.	Humans/	11417761
14.	12 and 13	1225
15.	Animals/	4649173
16.	antidepressive agents/ or antidepressive agents, tricyclic/	35065
17.	10 or 16	55382
18.	8 and 17	953

Embase

'depression'/exp AND ('genetic screening'/de OR 'gene expression'/de OR 'gene expression profiling'/de AND [2008-2010]/py OR (amplichip AND [2008-2010]/py) OR ('gene expression profiling' AND test AND [2008-2010]/py)) NOT ('animal'/de AND [2008-2010]/py) NOT ('tumor cell culture'/exp AND [2008-2010]/py) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) NOT ([editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim) AND [2008-2010]/py

'pharmacogenomics'/de OR 'genetic polymorphism'/exp OR 'pharmacogenetic testing' OR 'cytochrome p450'/exp OR cyp450 OR 'cyp 450' OR 'microarray analysis'/exp AND ('serotonin uptake inhibitor'/exp OR 'tricyclic antidepressant agent'/exp OR 'antidepressant agent'/exp) AND ('article'/it OR 'review'/it OR 'article in press'/it) AND 'human'/exp AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Scopus

((TITLE-ABS-KEY("gene expression profiling")) or#18 OR (TITLE-ABS-KEY("Amplichip")) OR (TITLE-ABS-KEY("Gene Expression"))) OR (TITLE-ABS-KEY("Genetic Testing")) AND (TITLE-ABS-KEY("depress*")) AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English")) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar")) AND

(LIMIT-TO(LANGUAGE, "English")) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English"))
 (((KEY(pharmacogenomics)) OR (KEY("genetic polymorphism")) OR (KEY("pharmacogenetic testing")) OR (KEY("cytochrome p450")) OR (KEY(cyp450)) OR (KEY("cyp 450")) OR (KEY("microarray analysis")) AND ((KEY("serotonin uptake inhibitor")) OR (KEY("tricyclic antidepressant agent")) OR (KEY("antidepressant agent")))) AND (KEY("HUMAN")) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "re") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English"))

CRD

#	1	MeSH Pharmacogenetics	52
#	2	MeSH Polymorphism, Genetic EXPLODE 1	39
#	3	#1 OR #2	81
#	4	CYP AND 450	0
#	5	CYP-450	0
#	6	CYP450	5
#	7	cytochrome AND P-450	0
#	8	MeSH Serotonin Uptake Inhibitors EXPLODE 1 2 3 4	259
#	9	MeSH Antidepressive Agents, Tricyclic EXPLODE 1	129
#	10	TCAs	83
#	11	SSRIs	176
#	12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	401
#	13	#12 AND #3	2
#	14	microarray	5
#	15	microarrays AND analysis	0
#	16	microarray AND analysis	3
#	17	#6 OR #14	9
#	18	#17 AND #12	1
#	19	#13 OR #18	3
#	20	"CYP 450"	0
#	21	cytochrome	18
#	22	#21 AND #12	1
#	23	#19 OR #22	3

#	1	MeSH Pharmacogenetics	52
#	2	MeSH Polymorphism, Genetic EXPLODE 1	39
#	3	MeSH Cytochrome P-450 Enzyme System	17
#	4	CYP-450	0
#	5	CYP450	5
#	6	MeSH Microarray Analysis	2
#	7	MeSH Serotonin Uptake Inhibitors EXPLODE 1 2 3 4	259
#	8	MeSH Antidepressive Agents, Tricyclic	129
#	9	TCAs OR SSRIs	194
#	10	MeSH Antidepressive Agents	415
#	11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	704
#	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	90
#	13	#11 AND #12	6

Anexo 3. Niveles de evidencia científica según la clasificación del NHMRC⁶

Level	Intervention	Diagnostic accuracy	Prognosis	Aetiology	Screening Intervention
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive persons with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudorandomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive persons with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudorandomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)

Level	Intervention	Diagnostic accuracy	Prognosis	Aetiology	Screening Intervention
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study • Interrupted time series with a control group 	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst persons in a single arm of a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study • Interrupted time series without a parallel control group 	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of persons at different stages of disease	A cross-sectional study or case series	Case series

Anexo 4. *Checklist* para evaluar la calidad metodológica de las pruebas diagnósticas. Cuestionario QUADAS⁷

	Sí	No sé	No
1. Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were selection criteria clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two test?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard of diagnosis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was the reference standard independent of the index test (i.e.the index test did not form part of the reference standard)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Sí	No sé	No
8. Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Were uninterpretable/intermediate test results reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Were withdrawals from the study explained?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 5. *Checklist* para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas⁸

	Sí	No sé	No
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Fueron apropiados los criterios para la inclusión de los artículos a seleccionar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Es reproducible la evaluación realizada para la inclusión y exclusión de estudios en la revisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Existe suficiente homogeneidad entre los estudios como para sintetizarlos en una revisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Cuál es el resultado final de la revisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Cuán precisos son los resultados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Son aplicables los resultados a nuestros pacientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 6. *Checklist* para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos y estudios observacionales⁹

Criterio	Sí	No	Dudoso
1. ¿El ensayo clínico es aleatorio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿El diseño del estudio fue prospectivo en los observacionales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿El período del reclutamiento fue indicado claramente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Eran los participantes una muestra representativa seleccionada de una población relevante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Se describen claramente los criterios de inclusión/exclusión de los pacientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Los participantes se incorporaban al estudio en un punto similar de su progresión de la enfermedad? Homogeneidad en las características iniciales de la población de estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Todos los factores-pronósticos importantes fueron identificados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Los resultados fueron valorados de forma cegada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿El estudio fue emprendido por alguien experimentado en la ejecución del procedimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Las medidas de resultados utilizadas fueron objetivas (válidas y fiables)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ¿Todos los resultados importantes eran considerados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. ¿El seguimiento es adecuado para detectar efectos importantes sobre resultados de interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. ¿La información fue proporcionada en los no-respondedores?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ¿Los resultados principales fueron descritos claramente? (para permitir la reproducción)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 7. Checklist QUORUM para metaanálisis¹⁰

Categoría	Subcategoría	Descripción	¿Reportado? (Sí/No)	Nº de página
Resumen		Usa un formato estructurado ¹		
	Objetivos	Se explicita la pregunta clínica		
	Fuente de datos	Bases de datos y otras fuentes de información		
	Métodos de la Revisión	Los criterios de selección (población, intervención, resultados y diseño), métodos de valoración de la validez, extracción de datos y características de los estudios, y detalles de la síntesis de datos cuantitativos que permitan su reproducción		
	Resultados	Características de los ECCA incluidos y excluidos; hallazgos cualitativos y cuantitativos (estimaciones puntuales IC); y análisis de subgrupos		
	Conclusión	El resultado principal		
Introducción		Se explicita el problema clínico, los fundamentos biológicos de la intervención y los fundamentos de la revisión		
Métodos	Búsqueda	En detalle (bases de datos, registros, archivos personales, información de expertos, agencias, búsqueda manual) y las limitaciones (año, estatus de publicación, idioma de publicación)		
	Selección	Criterios de inclusión y exclusión (definición de población, intervención, resultados principales, y diseño del estudio)		
	Evaluación de la validez	Los criterios y el proceso utilizado (y los hallazgos)		
	Extracción de datos	Descripción del proceso (por ejemplo, completado independientemente, en duplicado)		
	Características de los estudios	Tipo de diseño, características de los pacientes, detalles de la intervención, definición de resultado y cómo se valoró la heterogeneidad		
	Síntesis de datos cuantitativos	Las principales medidas de efecto (RR), método de combinación de resultados, (test estadístico e IC) manejo de los datos faltantes, forma de valoración de la heterogeneidad, racionalidad del análisis de sensibilidad y de subgrupos preespecificados, y valoración del sesgo de publicación		

Categoría	Subcategoría	Descripción	¿Reportado? (Sí/No)	Nº de página
Resultados	Flujo de ECCA	Se provee información del flujo de ECCA (preferentemente diagrama)		
	Características de los estudios	Datos descriptivos de cada ECCA (edad, tamaño de la muestra, intervención, dosis, duración, período de seguimiento)		
	Síntesis de datos cuantitativos	Reporte de acuerdo en la selección y valoración de la validez; presenta un resumen sencillo de los resultados (para cada grupo de tratamiento en cada ECCA, para cada resultado primario), presenta datos como para calcular los tamaños de efecto e IC en el análisis por intención de tratar (por ejemplo, tabla de 2x2, medias y DS, proporciones)		
Discusión		Resume hallazgos claves, discute las inferencias clínicas basadas en la validez interna y externa; interpreta los resultados a la luz de la totalidad de la evidencia disponible, describe potenciales sesgos (por ejemplo, de publicación) en el proceso de revisión; y sugiere investigaciones futuras		

Anexo 8. Checklist de calidad basado en el Criterio REMARK¹¹

Reporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK)

Introduction	State	The marker examined	1
		The study objectives	2
		Any prespecified hypotheses	3
Material and methods	Patients	Describe the characteristics (eg disease stage or comorbidities) of the study patients.	4
		Describe their source	5
		Describe inclusion and exclusion criteria.	6
		Describe the treatments received	7
		Describe how treatments chosen (eg randomized or rule-based)	8
	Specimen characteristics	Describe the type of biological material used (including control samples).	9
		Describe methods of preservation and storage.	10
	Assay methods	Specify the assay method used.	11
		Provide (or reference) a detailed protocol, including specific reagents or kits used, quality control procedures, reproducibility assessments, quantitation methods, and scoring and reporting protocols.	12
		Specify whether and how assays were performed blinded to the study endpoint.	13
	Study design	State the method of case selection, including whether prospective or retrospective and whether stratification or matching (eg by stage of disease or age) was used.	14
		Specify the time period from which cases were taken, the end of the follow-up period.	15
		Specify the median follow-up time	16
		Precisely define all clinical endpoints examined.	17
		List all candidate variables initially examined or considered for inclusion in models.	18
		Give rationale for sample size; if the study was designed to detect a specified effect size, give the target power and effect size	19
		Specify all statistical methods, including details of any variable selection procedures.	20
		Specify other model-building issues, how model assumptions were verified.	21
		Specify how missing data were handled.	22
		Clarify how marker values were handled in the analyses	23
		Describe methods used for cutpoint determination, if relevant.	24

Results	Data	Describe the flow of patients through the study, including the number of patients included in each stage of the analysis (a diagram may be helpful).	25
		Describe reasons for dropout. Specifically, both overall and for each subgroup extensively examined report the numbers of patients and the number of events.	26
		Report distributions of demographic characteristics (at least age and sex).	27
		Report prognostic variables, (standard disease specific).	28
		Report tumour marker, including numbers of missing values	29
	Analysis and presentation	Show the relation of fha marker to standard prognostic variables	30
		Present univariate analyses showing the relation between the marker and outcome.	31
		The analyses should include the estimated effect (eg hazard ratio and survival probability).	32
		Provide similar analyses for all other variables being analysed.	33
		For the effect of a tumour marker on a time-to-event outcome, a Kaplan—Meier plot is recommended.	34
		For key multivariable analyses, report estimated effects (eg hazard ratio) with confidence intervals for the marker and, at least for the final model, all other variables in the model.	35
		Among reported results, provide estimated effects with confidence intervals from an analysis in which fha marker and standard prognostic variables are included, regardless of their statistical significance.	36
		If done, report results of further investigations, such as: checking assumptions	37
		Sensitivity analyses	38
		internal validation	39
	Discussion	Interpret the results in the context of: the pre-specified hypotheses	40
		Other relevant studies	41
		Include a discussion of limitations of the study	42
		Discuss implications for future research	43
		Discuss clinical value	44
Total positive score			

Anexo 9. Estudios excluidos por título y resumen, de búsqueda de evaluaciones económicas

Referencia	Motivo exclusión
Geradts J, Bean SM, Bentley RC, Barry WT. The Oncotype DX recurrence score is correlated with a composite index including routinely reported pathobiologic features. Cancer Invest. 2010 Nov;28(9):969-77.	Estudio clínico sobre Oncotype, sin evaluación económica
Eng-Wong J, Isaacs C. Prediction of benefit from adjuvant treatment in patients with breast cancer. Clin Breast Cancer. 2010;10 Suppl 1:E32-7.	Excluido, artículo de revisión
Kristyanto H, Utomo AR. Pharmacogenetic application in personalized cancer treatment. Acta Med Indones. 2010 Apr;42(2):109-15.	Artículo estado actual de la farmacogenética en el tratamiento personalizado del cáncer
Hornberger J, Lyman GH, Chien R. Economic implications of 21-gene recurrence score assay: US multicenter experience. J Clin Oncol. 2010 Aug 1;28(22)	Replica del autor a un comentario sobre otro artículo
Kelly CM, Warner E, Tsoi DT, Verma S, Pritchard KI. Review of the clinical studies using the 21-gene assay. Oncologist. 2010;15(5):447-56.	Estudio de revisión efectividad 21 gene assay
Pénzváltó Z, Mihály Z, Gyorfíy B. [Gene expression based multigene prognostic and predictive tests in breast cancer]. Magy Onkol. 2009 Dec;53(4):351-9.	Artículo de revisión
Ademuyiwa FO, Thorat MA, Jain RK, Nakshatri H, Badve S. Expression of Forkhead-box protein A1, a marker of luminal A type breast cancer, parallels low Oncotype DX 21-gene recurrence scores. Mod Pathol. 2010 Feb;23(2):270-5.	Estudio clínico de 77 casos, de correlación entre Oncotype y FOXA1 y GATA scores
Dunbar L, Butler R, Wheeler A, Pulford J, Miles W, Sheridan J. Clinician experiences of employing the AmpliChip(R) CYP450 test in routine psychiatric practice. J Psychopharmacol. 2009 Nov 26. [Epub ahead of print]	Estudio cualitativo de la experiencia clínica en el uso de AmpliChip en psiquiatría
Meckley LM, Neumann PJ. Personalized medicine: factors influencing reimbursement. Health Policy. 2010 Feb;94(2):91-100.	Estudio de revisión de la medicina personalizada, con 6 casos. Factores que influyen para que se reembolsen estos servicios
Ross JS. Multigene classifiers, prognostic factors, and predictors of breast cancer clinical outcome. Adv Anat Pathol. 2009 Jul;16(4):204-15.	Estudio de revisión no estudio original evaluación económica
Retèl VP, Bueno-de-Mesquita JM, Hummel MJ, van de Vijver MJ, Douma KF, Karsenberg K, van Dam FS, van Krimpen C, Bellot FE, Roumen RM, Linn SC, van Harten WH. Constructive Technology Assessment (CTA) as a tool in coverage with evidence development: the case of the 70-gene prognosis signature for breast cancer diagnostics. Int J Technol Assess Health Care. 2009 Jan;25(1):73-83.	Estudio para evaluar una herramienta para la introducción de nuevas tecnologías en el sistema sanitario, que utiliza el caso del 70 gene assay
Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? Genet Med. 2009 Jan;11(1):66-73	Recomendaciones EGAPP Group, consideran los estudios económicos revisados, como evidencia no adecuada

Referencia	Motivo exclusión
de Leon J, Arranz MJ, Ruaño G. Pharmacogenetic testing in psychiatry: a review of features and clinical realities. Clin Lab Med. 2008 Dec;28(4):599-617.	Artículo de revisión de estudios clínicos en psiquiatría
Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Hortobágyi GN. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. Oncologist. 2008 May;13(5):477-93. Review. Erratum in: Oncologist. 2008 Aug;13(8).	Artículo de revisión de estudios clínicos de test genéticos, no evaluación económica
Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB, Goodman SN. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007 Dec;(160):1-105.	Artículo de revisión de los estudios clínicos
Dobbe E, Gurney K, Kiekow S, Lafferty JS, Kolesar JM. Gene-expression assays: new tools to individualize treatment of early-stage breast cancer. Am J Health Syst Pharm. 2008 Jan 1;65(1):23-8.	Revisión de los estudios clínicos y económicos publicados
Sun Y, Goodison S, Li J, Liu L, Farmerie W. Improved breast cancer prognosis through the combination of clinical and genetic markers. Bioinformatics. 2007 Jan 1;23(1):30-7.	Estudio clínico

Anexo 10. Tablas de evidencia

Eficacia de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama

a) Estudios basados en el test Oncotype DX®

Estudio	Albain, 2010		
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 367 Principio activo: ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracilo (CAF), Tamoxifeno (T) Método de genotipado: Oncotype DX®		
Objetivo del estudio	Investigar si la ER es un factor pronóstico en mujeres con cáncer de mama y nódulos linfáticos + tratadas con CAF-T vs. T.		
Características de los pacientes	Edad: 60,4 (media) Raza/etnia: 340 blancas, 27 negras Criterios inclusión: mujeres con cáncer de mama (grado tumoral 1, 2 o 3) y presencia de nódulos linfáticos Criterios exclusión: no especificado Nº pacientes: RS bajo < 18: 146, intermedio 18-30: 103, alto ≥ 31: 118		
Resultados	Supervivencia libre de enfermedad (HR) ajustada por nº de nódulos, ER y por tratamiento		
		HR ≤ 5 años	HR ≥ 5 años
	Nódulos ≥ 4	2,49 (1,58-3,92)	2,37 (1,44-3,91)
	Quimioterapia a RS = 0	1,58 (0,66-3,76)	0,78 (0,34-1,83)
	RS/50	5,77 (2,42-13,79)	0,92 (0,30-2,83)
	Quimioterapia RS/50	0,30 (0,10-0,89)	0,66 (0,16-2,82)
	p	0,029	0,58
Calidad del estudio.	No se conoce el proceso llevado a cabo en el genotipado de los pacientes.		
Comentarios			

Estudio	Lo, 2010	
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 89 Principio activo: no especificado Método de genotipado: Oncotype DX®	
Objetivo del estudio	Analizar si los resultados obtenidos de ER a través del test Oncotype DX® influyen sobre la selección de pacientes para un posible tratamiento adyuvante.	
Características de los pacientes	Edad: 55 (media) Raza/etnia: blanca (76), negra (6), asiática (4), otra (2) Criterios inclusión: pacientes HR+ y nódulos axilares— Criterios exclusión: no especificados	

Resultados	Recomendación de tratamiento tras la realización del test:			
	nº pacientes	ER baja	ER intermedia	ER alta
	HT a HT	21	19	0
	HT a CHT	0	0	3
	CHT a HT	12	8	0
	CHT a CHT	3	11	6
	HT a CHT o HT	1	2	0
	CHT a HT o CHT	1	1	0
	HT o CHT a HT o CHT	0	1	0
Cambio en el tratamiento tras el test en 31,5% de los pacientes				
Calidad del estudio.	No hay descripción de proceso de genotipado.			
Comentarios				

Estudio	Mamounas, 2010				
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 1.674 (tomados de los ensayos NSABP B-14 Y B-20) Principio activo: tamoxifeno, quimioterapia Método de genotipado: Oncotype DX®				
Objetivo del estudio	Examinar la relación entre la ER y el riesgo de recurrencia locoregional (RLR) en pacientes tratadas con tamoxifeno , con tamoxifeno+quimioterapia o con placebo.				
Características de los pacientes	Edad: no especificada Raza/etnia: no especificada Criterios inclusión: pacientes con cáncer de mama HR+ y nódulos axilares– en tratamiento con lumpectomía+irradiación o mastectomía Criterios exclusión: cantidad insuficiente de tumor, de RNA o baja señal de RT-PCR				
Resultados	Tratamiento		Estimación K-Meier a los 10 años (%)	IC 95%	Log-rank p
	Placebo	Riesgo bajo	10,8	5,8% a 15,8%	0,022
		Riesgo intermedio	20,0	9,9% a 30,0%	
		Riesgo alto	18,4	9,5% a 27,4%	
	Tamoxifeno	Riesgo bajo	4,3	2,3% a 6,3%	< 0,001
		Riesgo intermedio	7,2	3,4% a 11%	
		Riesgo alto	15,8	10,4% a 21,2%	
	Tx+quimio	Riesgo bajo	1,6	0,0% a 3,5%	0,028
		Riesgo intermedio	2,7	0,0% a 6,4%	
		Riesgo alto	7,8	2,6% a 13,0%	
Calidad del estudio.	No hay descripción de proceso de genotipado.				
Comentarios					

Estudio	Dowsett, 2010
Diseño del estudio	Localización geográfica: Reino Unido Nº pacientes: 1.231 Principio activo: Tamoxifeno, Anastrozol Método de genotipado: Oncotype DX®
Objetivo del estudio	Evaluar el valor pronóstico del Oncotype DX® para detectar recurrencias a distancia en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en tratamiento con T o A.
Características de los pacientes	Edad: 64,3 (media) Raza/etnia: no especificada Criterios inclusión: pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno o anastrozol o ambos durante 5 años Criterios exclusión: no especificados
Resultados	Tamaño tumoral y RS predictivos del TTDR en pacientes N0 ($\Delta\chi^2 = 16,5$; $p < 0,001$ y ($\Delta\chi^2 = 22,7$; $p < 0,001$, respectivamente). RS predictivo del TTDR en pacientes N1 (HR3,47 (95% IC, 1,64 a 7,38; ($\Delta\chi^2 = 9,4$; $p = 0,002$), nº de nódulos ($\Delta\chi^2 = 22,7$; $p < 0,001$) y tamaño tumoral ($\Delta\chi^2 = 7,7$; $p = 0,006$).
Calidad del estudio.	
Comentarios	

b) Estudios basados en el test MammaPrint®

Estudio	Gevenleben, 2010 (sólo abstract)
Diseño del estudio	Localización geográfica: Alemania Nº pacientes: 140 Principio activo: Método de genotipado: MammaPrint
Objetivo del estudio	Validación de los test MammaPrint, TargetPrint
Características de los pacientes	Edad: Raza/etnia: Criterios inclusión: Criterios exclusión:
Resultados	Un 42% de pacientes con buen pronóstico se 'sobrettrataron' con quimioterapia tras la realización del test.
Calidad del estudio.	
Comentarios	

c) Estudios basados en la determinación de polimorfismos del gen que codifica las enzimas CYP2D6, CYP2C19. Test AmpliChip CYP450®

Estudio	Ramón y Cajal, 2010
Diseño del estudio	Localización geográfica: España Nº pacientes: 81 Principio activo: tamoxifeno, tratamiento quimioterápico Método de genotipado: AmpliChip CYP450
Objetivo del estudio	Evaluar el impacto de los polimorfismos del CYP2D6 en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.
Características de los pacientes	Edad: 51 (28-79) Raza/etnia: no especificada Criterios inclusión: pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III Criterios exclusión: no especificados
Resultados	Supervivencia libre de enfermedad: PM: alelos nulos (*3, *4, *5, *6 y 20) IM: alelos no funcionales (*9, *10 y 41) EM: alelos funcionales (*1, *2 y *35) Grupo 1 (8 pacientes) (PM/PM, PM/IM): 98 meses , grupo 2 (52 pacientes) (IM/IM, EM/PM, EM/IM): 114 meses, grupo 3 (31 pacientes) (EM/EM, UM/EM, UM/IM): 118 meses (p = 0,413) Toxicidad: Genotipos *4/*4, *4/*41, *1/*5 y *2/*5 : sin toxicidad: 6 pacientes, toxicidad media: 7 pacientes, toxicidad elevada: 3 pacientes Resto de genotipos: sin toxicidad: 40 pacientes, toxicidad media: 27 pacientes, toxicidad elevada: 8 pacientes
Calidad del estudio. Comentarios	Aunque el proceso de genotipado se realiza con el test AmpliChip, no hay una descripción de éste en el estudio. No se separan resultados entre pacientes en tratamiento con tamoxifeno con los de tratamiento quimioterápico, pudiendo influir sobre la toxicidad. Para evaluar la toxicidad, mezclan dos grupos PM e IM para evaluar los resultados. No especifican cuál es el tratamiento quimioterápico administrado. Se desconoce bajo qué criterio se establecen los tres grupos de pacientes. Estudio de baja calidad.

Estudio	Thomson, 2010
Diseño del estudio	Localización geográfica: Reino Unido Nº pacientes: 618 Principio activo: tamoxifeno Método de genotipado: AmpliChip CYP450
Objetivo del estudio	Estudiar la asociación entre el genotipo CYP2D6 y los resultados obtenidos en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno
Características de los pacientes	Edad: 59,8-64,7 (media) Raza/etnia: caucásicos Criterios inclusión: pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, N(+,-), tumor < 2cm, 2-5cm o > 5cm en tratamiento con tamoxifeno Criterios exclusión: no especificado

Resultados

Análisis multivariable. Estimación de HR (n = 618)

Variable	HR	valor p
genotipado CYP2D6 (33 alelos)	1,52	0,06
genotipado CYP2D8 (alelos *4, *5, *10 y *41)	1,03	0,88
tamaño tumor (≥ 2 cm vs. < 2 cm)	1,36	0,21
nódulos (1-3 vs. 0)	1,61	0,08
nódulos (4+ vs. 0)	4,81	9,06 x10 ⁻¹⁰

Cambio en el tratamiento tras el test en 31,5% de los pacientes

Calidad del estudio

Comentarios

d) Estudios basados en la detección del oncogen HER2

Estudio	Hofmann, 2008																																																																		
Diseño del estudio	Localización geográfica: no especificada Nº pacientes: 95 Principio activo: trastuzumab Método de detección: HercepTest (IHC), PathVysion (FISH)																																																																		
Objetivo del estudio	Estudiar la correlación entre las técnicas IHC y FISH en la determinación del estatus HER2 en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastático.																																																																		
Características de los pacientes	Edad: no especificada Raza/etnia: no especificada Criterios inclusión: no especificados Criterios exclusión: no especificados																																																																		
Resultados	IHC: S = 100%, E = 26,3% FISH: S = 84,2%, E = 23,7% Resultados test según respuesta al tratamiento <table><tr><td></td><td colspan="3">IHC (n = 95)</td><td colspan="2">FISH (n = 95)</td></tr><tr><td></td><td>0, 1+</td><td>2+</td><td>3+</td><td>No amplificados</td><td>Amplificados</td></tr><tr><td>Respuesta tratamiento</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Enfermedad progresiva</td><td>1</td><td>6</td><td>21</td><td>8</td><td>20</td></tr><tr><td>Enfermedad estable</td><td>4</td><td>9</td><td>35</td><td>10</td><td>38</td></tr><tr><td>Respuesta parcial</td><td>0</td><td>0</td><td>17</td><td>3</td><td>14</td></tr><tr><td>Respuesta completa</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>2</td></tr></table> Nivel de polisomía en relación a resultados test y respuesta al tratamiento (respondedores) <table><tr><td>Nivel polisomía</td><td>n</td><td>IHC 3+ FISH+</td><td>IHC 3+ FISH-</td><td>IHC0-2 FISH+</td><td>IHC 0-2 FISH-</td></tr><tr><td>Bajo</td><td>16</td><td>10</td><td>1</td><td>1</td><td>4</td></tr><tr><td>Intermedio</td><td>4</td><td>2</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Alto</td><td>6</td><td>2</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>		IHC (n = 95)			FISH (n = 95)			0, 1+	2+	3+	No amplificados	Amplificados	Respuesta tratamiento						Enfermedad progresiva	1	6	21	8	20	Enfermedad estable	4	9	35	10	38	Respuesta parcial	0	0	17	3	14	Respuesta completa	0	0	2	0	2	Nivel polisomía	n	IHC 3+ FISH+	IHC 3+ FISH-	IHC0-2 FISH+	IHC 0-2 FISH-	Bajo	16	10	1	1	4	Intermedio	4	2	0	1	1	Alto	6	2	4	0	0
	IHC (n = 95)			FISH (n = 95)																																																															
	0, 1+	2+	3+	No amplificados	Amplificados																																																														
Respuesta tratamiento																																																																			
Enfermedad progresiva	1	6	21	8	20																																																														
Enfermedad estable	4	9	35	10	38																																																														
Respuesta parcial	0	0	17	3	14																																																														
Respuesta completa	0	0	2	0	2																																																														
Nivel polisomía	n	IHC 3+ FISH+	IHC 3+ FISH-	IHC0-2 FISH+	IHC 0-2 FISH-																																																														
Bajo	16	10	1	1	4																																																														
Intermedio	4	2	0	1	1																																																														
Alto	6	2	4	0	0																																																														
Calidad del estudio	Se desconoce la edad de los pacientes.																																																																		
Comentarios	No se describen los criterios de inclusión/exclusión.																																																																		

Estudio	Dowsett, 2009			
Diseño del estudio	Localización geográfica: Reino Unido Nº pacientes: 2.071 Principio activo: trastuzumab Método de detección: HercepTest (IHC), PathVysion (FISH)			
Objetivo del estudio	Evaluar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes en tratamiento con trastuzumab tras un año de seguimiento respecto a pacientes sin tratamiento, de acuerdo al estatus HER2.			
Características de los pacientes	Edad: no especificada Raza/etnia: no especificada Criterios inclusión: mujeres HER2+ con cáncer invasivo, nódulos + o – si el tamaño tumoral es > 1 cm. Criterios exclusión: No especificados			
Resultados	DFS por ratio FISH (lab. central)			
	Tratamiento	eventos DFS	3 años de DFS (%)	HR
	2 ≤ ratio FISH ≤ 4			
	Ptes 1 año con Trzmb	22	85	0,56 (0,34 - 0,40)
	Ptes observación	38	72,4	
	4 < ratio FISH ≤ 6			
	Ptes 1 año con Trzmb	35	82,8	0,57 (0,45 - 1,16)
	Ptes observación	53	73,1	
	6 < ratio FISH ≤ 8			
	Ptes 1 año con Trzmb	32	82,8	0,74 (0,32-0,82)
	Ptes observación	41	77,6	
	ratio FISH > 8			
	Ptes 1 año con Trzmb	43	75,1	0,91 (0,60-1,34)
	Ptes observación	48	76,2	
	Desconocido 0 < 2			
	Ptes 1 año con Trzmb	86	79,2	0,59 (0,46-0,79)
	Ptes observación	141	73,7	
Calidad del estudio	No se describen los criterios de exclusión.			
Comentarios				

Estudio	Colomer, 2007												
Diseño del estudio	Localización geográfica: España Nº pacientes: 226 Principio activo: letrozol Método de detección: <i>kit</i> LSAB2												
Objetivo del estudio	Comparar la eficacia del letrozol en mujeres postmenopáusicas con metástasis por cáncer de mama de acuerdo al nivel sérico de HER2.												
Características de los pacientes	Edad: 64 (media) Raza/etnia: no especificada Criterios inclusión: pacientes con cáncer metastático, HR+ trat tratamiento con tamoxifeno. Criterios exclusión: no especificados												
Resultados	Dos grupos de comparación: pacientes con nivel HER2 circulante elevado (n = 42) y pacientes con nivel bajo (n = 184). Tasa de respuesta (HER2 elevado / bajo (n = 226)) <table><tr><td></td><td>HER2 bajo</td><td>HER2 elevado</td><td></td></tr><tr><td>Respondedores (pacial+completa)</td><td>56</td><td>6</td><td>p = 0,036</td></tr><tr><td>No-respondedores</td><td>128</td><td>36</td><td></td></tr></table>		HER2 bajo	HER2 elevado		Respondedores (pacial+completa)	56	6	p = 0,036	No-respondedores	128	36	
	HER2 bajo	HER2 elevado											
Respondedores (pacial+completa)	56	6	p = 0,036										
No-respondedores	128	36											
Calidad del estudio	El número de pacientes entre ambos grupos de comparación (niveles elevados/ bajos de HER2) difiere significativamente, 42 vs. 184.												
Comentarios	No se describen los criterios de inclusión/exclusión. Estudio de baja calidad												

Estudio	Kelly Marcom, 2007
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 31 Principio activo: letrozol+trastuzumab Método de genotipado: no especificado
Objetivo del estudio	Estudiar la respuesta al tratamiento con letrozol+trastuzumab en base al estatus HER2.
Características de los pacientes	Edad: 57 (media) Raza/etnia: no especificada Criterios inclusión: pacientes con cáncer de mama avanzado REs+ y/o RPr+ y HER2+ metastatizado, supervivencia > 6 meses, fracción de eyección cardíaca ≥ 50% Criterios exclusión: tratamiento previo con antraciclina, trastuzumab, metástasis cerebrales

Resultados

Pacientes evaluados cada 12 semanas.

Enf. estable: ausencia de progresión de la enf. en las 24 semanas de examen

Tiempo de progresión: desde inicio del trat. hasta primeros indicios de enfermedad progresiva

Tiempo de trat. terminado: desde inicio del trat. hasta su finalización

Duración de respuesta: desde inicio de trat. hasta el momento que se detecta progreso de la enf. en pacientes con CR o PR.

Respuesta al tratamiento según estatus HER2

	Todos los pacientes (n = 31)	Pacientes HER3+ o FISH+ (n = 25)
Tasa de respuesta total	8 (26%)	6 (24%)
Resp. completa	1	1
Resp. parcial	7	5
Enf. estable	8	5
Tasa de beneficio clínico	16 (52%)	11 (44%)
Tiempo de progresión	5,8 meses	5,5 meses
Tiempo de tratamiento terminado	8,3 meses	5,6 meses
Duración de resp.	20,6 meses	17 meses

Calidad del estudio

Pocos pacientes.

Comentarios

No se especifica la técnica empleada para la detección del estatus HER2 en los pacientes.

Estudio	Cataloni, 2011
Diseño del estudio	<p>Localización geográfica: Italia</p> <p>Nº pacientes: 292</p> <p>Principio activo: no especificado</p> <p>Método de detección: HercepTest, HER2 FISH pharmDx, Scanscope Aperio</p>
Objetivo del estudio	Comparar los resultados obtenidos a través del HercepTest con los analizados con FISH mediante el sistema Scanscope.
Características de los pacientes	<p>Edad: desconocida</p> <p>Raza/etnia: no especificada</p> <p>Criterios inclusión: no especificados</p> <p>Criterios exclusión: no especificados</p>
Resultados	<p>Valor PPV: mejor punto de corte del 35% para diferenciar casos amplificados/no amplificados (S = 73,3%, E = 75,1%).</p> <p>Valor CPV: mejor punto de corte del 18% para diferenciar casos amplificados/no amplificados (S = 73%, E = 72%).</p> <p>Grado de correlación entre PPV y CPV de 0,752; $p < 0,001$.</p>
Calidad del estudio	No hay descripción de la edad de los pacientes ni de los criterios de inclusión, exclusión.
Comentarios	Se desconoce cuál es el fármaco.

Estudio	Bemtp, 2008
Diseño del estudio	Localización geográfica: Bélgica Nº pacientes: 171 casos, 55 controles Principio activo: no especificado Método de detección: IHC: anticuerpo monoclonal CB11, HercepTest, FISH: Oncor INFORM HER-2/neu test y PathVysion test.
Objetivo del estudio	Estudiar la relación entre grado de polisomía en cromosoma 17 y detección del estatus HER2+.
Características de los pacientes	Edad: 75 pacientes ≤ 50 años, 151 pacientes > 50 años Raza/etnia: No especificada Criterios inclusión: no especificados Criterios exclusión: no especificados
Resultados	Todos los pacientes con estatus dudoso por FISH mostraron polisomía 17. Supervivencia libre de enfermedad más corta en pacientes con tumores HER2+ que en tumores HER2- ($p < 0,001$). Supervivencia pacientes con tumores polisomía 17 fue intermedia entre pacientes HER2- ($p = 0,056$) y tumores HER2+ ($p = 0,031$).
Calidad del estudio	Se desconoce cuál es el fármaco
Comentarios	No se describen los criterios de inclusión/exclusión.

Estudio	Andre, 2008																				
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 534 Principio activo: paclitaxel/ doxorubicina, 5-FU, ciclofosfamida (FAC) Método de detección: no especificado																				
Objetivo del estudio	Estudiar la correlación entre pCR y la expresión HER2 con el tratamiento preoperatorio basado en paclitaxel + FAC.																				
Características de los pacientes	Edad: 50 (media) Raza/etnia: no especificada Criterios inclusión: pacientes con cáncer de mama estadio I-III con tratamiento quimioterápico paclitaxel + FAC Criterios exclusión: no especificados																				
Resultados	<p>pCR según estatus ER:</p> <p>50% para pacientes HER2+/REs-, 30% para HER2-/REs+, 19% para HER2+/REs+ y 6% para HER2-/REs+.</p> <p>pCR según estatus HER2 y expresión ER</p> <table><tr><th></th><th>HER2 (n = 534)</th><th>HER2+ (n = 105)</th><th>HER2- (n = 429)</th><th>p</th></tr><tr><td>REs n = 534</td><td>100/534</td><td>35/105</td><td>65/429</td><td>0,001</td></tr><tr><td>REs- (n = 207)</td><td>72/207</td><td>24/48</td><td>48/159</td><td>0,02</td></tr><tr><td>REs+ (n = 327)</td><td>28/327</td><td>11/57</td><td>167/270</td><td>0,003</td></tr></table>		HER2 (n = 534)	HER2+ (n = 105)	HER2- (n = 429)	p	REs n = 534	100/534	35/105	65/429	0,001	REs- (n = 207)	72/207	24/48	48/159	0,02	REs+ (n = 327)	28/327	11/57	167/270	0,003
	HER2 (n = 534)	HER2+ (n = 105)	HER2- (n = 429)	p																	
REs n = 534	100/534	35/105	65/429	0,001																	
REs- (n = 207)	72/207	24/48	48/159	0,02																	
REs+ (n = 327)	28/327	11/57	167/270	0,003																	
Calidad del estudio	No se describen los criterios de exclusión.																				
Comentarios																					

Estudio	de Ronde, 2010																										
Diseño del estudio	Localización geográfica: Holanda Nº pacientes: 195 Principio activo: trastuzumab, quimioterapia Método de detección: IHC																										
Objetivo del estudio	Estudiar la respuesta del tratamiento con trastuzumab + quimioterapia en base a la expresión del ARNm y análisis por IHC.																										
Características de los pacientes	Edad: 46 (media) Raza/etnia: no especificada Criterios inclusión: pacientes con cáncer de mama invasivo con tumor de al menos 3 cm Ø y con/sin implicación de nódulos Criterios exclusión: no especificados																										
Resultados	Respuesta de tumores HER2+IHC al tratamiento por subtipo molecular <table><tr><th></th><th>No pCR</th><th>pCR</th><th>% pCR</th></tr><tr><td>Basal ARNm</td><td>2</td><td>4</td><td>67% (30-90)</td></tr><tr><td>HER2+ARNm</td><td>6</td><td>7</td><td>54% (29-77)</td></tr><tr><td>Normal ARNm</td><td>1</td><td>1</td><td>50% (9-91)</td></tr><tr><td>Luminal A</td><td>8</td><td>1</td><td>11% (2-44)</td></tr><tr><td>Luminal B</td><td>3</td><td>0</td><td>0% (0-56)</td></tr></table>				No pCR	pCR	% pCR	Basal ARNm	2	4	67% (30-90)	HER2+ARNm	6	7	54% (29-77)	Normal ARNm	1	1	50% (9-91)	Luminal A	8	1	11% (2-44)	Luminal B	3	0	0% (0-56)
	No pCR	pCR	% pCR																								
Basal ARNm	2	4	67% (30-90)																								
HER2+ARNm	6	7	54% (29-77)																								
Normal ARNm	1	1	50% (9-91)																								
Luminal A	8	1	11% (2-44)																								
Luminal B	3	0	0% (0-56)																								
Calidad del estudio	No se especifica la técnica empleada para la detección del estatus HER2 en los pacientes.																										
Comentarios	No se describen los criterios de exclusión.																										

Eficacia de las pruebas genéticas en el tratamiento de la depresión

a) Predicción del tipo de respuesta a través de la detección de polimorfismos en el gen CYP450

Estudio	Bijl, 2007																																																																								
Diseño del estudio	Localización geográfica: Holanda Nº pacientes: 1.198 Principio activo: TCAs (amitriptilina, maprotilina, clomipramina, nortriptilina, imipramina, dosulepin, doxepin y opripamol), SSRIs (paroxetina, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina, citalopram y escitalopram), otros (mirtazapina, mianserina, venlafaxina, trazodona, moclobemida y nefazolona) Método de genotipado: PCR																																																																								
Objetivo del estudio	Investigar la influencia de los polimorfismos CYP2D6 sobre la actividad terapéutica de los antidepresivos.																																																																								
Características de los pacientes	Edad: 69,4 (media) Raza/etnia: no especificado Sexo: 378 hombres, 820 mujeres Criterios inclusión: sujetos del estudio Rotterdam con una primera prescripción entre 1991 y 2005 Criterios exclusión: no especificados																																																																								
Resultados	Nº pacientes por genotipo: 777 CYP2D6 *1/*1, 341 CYP2D6 *1/*4 y 80 CYP2D6 *4/*4 Asociación entre genotipos CYP2D6 y cambio de medicación antes de los 45 días <table><tr><th>Genotipo</th><th>Nº de cambios</th><th>OR*(95% IC)</th><th>p</th></tr><tr><td>TCAs</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>*1/*1</td><td>11</td><td>Referencia</td><td>-</td></tr><tr><td>*1/*4</td><td>4</td><td>0,84 (0,26-2,70)</td><td>0,77</td></tr><tr><td>*4/*4</td><td>4</td><td>5,77 (1,59-21,03)</td><td>0,01</td></tr><tr><td>SSRIs</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>*1/*1</td><td>19</td><td>Referencia</td><td>-</td></tr><tr><td>*1/*4</td><td>9</td><td>1,09 (0,48-2,49)</td><td>0,84</td></tr><tr><td>*4/*4</td><td>2</td><td>0,91 (0,20-4,15)</td><td>0,90</td></tr></table> *ajustado por edad y sexo Asociación entre genotipos CYP2D6 y no adherencia antes de los 45 días <table><tr><th>Genotipo</th><th>Nº de discontinuaciones</th><th>OR* (95% IC)</th><th>p</th></tr><tr><td>TCAs</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>*1/*1</td><td>144</td><td>Referencia</td><td>-</td></tr><tr><td>*1/*4</td><td>74</td><td>1,33 (0,92-1,90)</td><td>0,13</td></tr><tr><td>*4/*4</td><td>19</td><td>1,62 (0,84-3,12)</td><td>0,15</td></tr><tr><td>SSRIs</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>*1/*1</td><td>118</td><td>Referencia</td><td>-</td></tr><tr><td>*1/*4</td><td>51</td><td>0,96 (0,63-1,45)</td><td>0,83</td></tr><tr><td>*4/*4</td><td>13</td><td>1,20 (0,56-2,57)</td><td>0,65</td></tr></table> *ajustado por edad y sexo	Genotipo	Nº de cambios	OR*(95% IC)	p	TCAs				*1/*1	11	Referencia	-	*1/*4	4	0,84 (0,26-2,70)	0,77	*4/*4	4	5,77 (1,59-21,03)	0,01	SSRIs				*1/*1	19	Referencia	-	*1/*4	9	1,09 (0,48-2,49)	0,84	*4/*4	2	0,91 (0,20-4,15)	0,90	Genotipo	Nº de discontinuaciones	OR* (95% IC)	p	TCAs				*1/*1	144	Referencia	-	*1/*4	74	1,33 (0,92-1,90)	0,13	*4/*4	19	1,62 (0,84-3,12)	0,15	SSRIs				*1/*1	118	Referencia	-	*1/*4	51	0,96 (0,63-1,45)	0,83	*4/*4	13	1,20 (0,56-2,57)	0,65
Genotipo	Nº de cambios	OR*(95% IC)	p																																																																						
TCAs																																																																									
*1/*1	11	Referencia	-																																																																						
*1/*4	4	0,84 (0,26-2,70)	0,77																																																																						
*4/*4	4	5,77 (1,59-21,03)	0,01																																																																						
SSRIs																																																																									
*1/*1	19	Referencia	-																																																																						
*1/*4	9	1,09 (0,48-2,49)	0,84																																																																						
*4/*4	2	0,91 (0,20-4,15)	0,90																																																																						
Genotipo	Nº de discontinuaciones	OR* (95% IC)	p																																																																						
TCAs																																																																									
*1/*1	144	Referencia	-																																																																						
*1/*4	74	1,33 (0,92-1,90)	0,13																																																																						
*4/*4	19	1,62 (0,84-3,12)	0,15																																																																						
SSRIs																																																																									
*1/*1	118	Referencia	-																																																																						
*1/*4	51	0,96 (0,63-1,45)	0,83																																																																						
*4/*4	13	1,20 (0,56-2,57)	0,65																																																																						
Calidad del estudio	Los resultados engloban a varios antidepresivos a la vez sin separar los resultados.																																																																								
Comentarios	No se describen los criterios de exclusión.																																																																								

Estudio	Keers
Diseño del estudio	Localización geográfica: UK Nº pacientes: 790 Principio activo: escitalopram, nortriptilina Método de genotipado: AmplyChip CYP450®
Objetivo del estudio	Estudiar los efectos de los genotipos CYP2D6 y CYP2C19 sobre el metabolismo (dosis) de escitalopram y nortriptilina.
Características de los pacientes	Edad: no especificado Raza/etnia: no especificado Criterios inclusión: no especificado Criterios exclusión: no especificado
Resultados	genotipo CYP2D6 UM estuvo asociado con una dosis significativamente menor de ambos antidepresivos ($\beta = -0,56$, 95% CI $-0,88$ a $-0,25$; $p < 0,001$). Genotipo CYP2C19 no estuvo asociado con la dosis en la muestra total ni en el análisis por paciente ($p > 0,1$) interacción significativa entre los genotipos CYP2C19 y CYP2D6 ($\beta = -0,15$, 95% CI $-0,29$ a $-0,10$; $p = 0,047$) en el caso del escitalopram.
Calidad del estudio Comentarios	Se trata de un estudio tipo <i>abstract</i> muy resumido. No se detallan las características de los pacientes, ni el proceso de genotipado. No se separan los resultados entre ambos antidepresivos. Se desconoce la fecha de publicación del artículo.

Estudio	Schenk et al., 2008
Diseño del estudio	Localización geográfica: Holanda Nº pacientes: 181 Principio activo: imipramina (I) y metabolito desipramina (DES) Método de genotipado: PCR-RFLP (PCR restriction fragment length polymorphism análisis)
Objetivo del estudio	Evaluar las principales variantes alélicas del CYP2C19 y CYP2D6 en un grupo de 181 pacientes con depresión mayor para calcular la dosis correspondiente del ADT imipramina (I) en función del perfil genético obtenido.
Características de los pacientes	Edad: 18-65 años Raza/etnia: la mayoría caucásicos Sexo: no especificado Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV, HSRD17 > 17 Criterios exclusión: no respuesta o intolerancia al tratamiento, enfermedad bipolar o psicótica, obsesiva-compulsiva, desórdenes alimenticios, mujeres embarazadas, desintoxicación. D inicial de I de 75 mg durante 2 días, seguido de 150 mg durante 5 días, incremento gradual si necesario. D de I se ajustó en base a un nivel plasmático predefinido de I+DES de 200-300 µg/l hasta alcanzar el equilibrio. D en equilibrio: tratamiento con I sin cambio de dosis durante 12 días consecutivos. D de I requerida: dosis de I necesaria para alcanzar la concentración de I+DES de 250µg/l
Resultados	Pacientes con alelos CYP2C19 defectuosos requirieron de mayores D de corrección de concentración plasmática de I que pacientes con dos alelos funcionales ($p = 0,0076$ y $p = 0,022$, respectivamente). En relación a las variantes CYP2D6, se definieron las SGD: SGD = 1 para cada alelo funcional (*1 o *2), SGD = 0 para cada alelo nulo (*3, *4, *5 o *6) SGD = 0,5 para cada alelo con actividad disminuida (*9, *10 y *41). Dosis medias requeridas de I (mg/día \pm ds): 131 (± 109), 155 (± 70), 217 (± 95), 245 (± 125), 326 (± 213) y 509(± 296), en los portadores 0, 0,5, 1, 1,5, 2 y > 2 genes activos CYP2D6, respectivamente.
Calidad del estudio Comentarios	No se definen los valores de SGD 1,5 ,2 y > 2 que aparecen en resultados.

Estudio	Shams, 2006																																																																								
Diseño del estudio	Localización geográfica: Alemania Nº pacientes: 25 Principio activo: venlafaxina (V) Método de genotipado: LightCycler® (RT-PCR) Muestras de sangre en estado estacionario y a los 7 días del tratamiento.																																																																								
Objetivo del estudio	Investigar la posible asociación del metabolito O-desmetilvenlafaxina (ODV) de la venlafaxina (V) con el genotipo CYP2D6.																																																																								
Características de los pacientes	Edad: 49,0 ± 12,7 años Raza/etnia: no especificada Sexo: 14 hombres, 11 mujeres Criterios inclusión: pacientes con depresión sin contraindicaciones a V. Criterios exclusión: intento de suicidio, embarazo, ingreso hospitalario, pérdida de información relevante del paciente. Gran número de fármacos coadministrados con V.																																																																								
Resultados	D media de V ± SD a los 7 días: 215 ± 63 mg/día. D correctora concentración sérica (C/D) de V y ODV entre 0,07-1,91 y 0,07-2,61 ng/ml/mg, respectivamente. Relación entre genotipo CYP2D6 y concentración plasmática de V y ODV (n = 25) <table><tr><th>Genotipo</th><th>*6/*6</th><th>*6/*4</th><th>*5/*4</th><th>Todos PM</th><th>*1/*4</th><th>*1/*1</th><th>(2x*1)/*4</th><th>(2x*1)/*1</th></tr><tr><td>Nº</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td><td>5</td><td>9</td><td>1</td><td>6</td></tr><tr><td>Sexo</td><td>H</td><td>H</td><td>H</td><td>3 H</td><td>2 H</td><td>5 H</td><td>M</td><td>4 H</td></tr><tr><td>Edad</td><td>56</td><td>47</td><td>45,5</td><td>48</td><td>51,2</td><td>52,6</td><td>51</td><td>45,3</td></tr><tr><td>D (mg/día) media</td><td>375</td><td>75</td><td>300 (106)</td><td>262 (143,6)</td><td>255 (85,5)</td><td>200 (64,9)</td><td>450</td><td>212 (30,6)</td></tr><tr><td>V (ng/ml) media</td><td>106</td><td>107</td><td>310,5 (162)</td><td>211 (115,4)</td><td>188,8 (161,7)</td><td>77,8 (70,5)</td><td>52</td><td>19 (5,2)</td></tr><tr><td>ODV(ng/ml) media</td><td>28</td><td>36</td><td>78 (8,4)</td><td>55 (27,2)</td><td>134,2 (41)</td><td>206,6 (156,5)</td><td>252</td><td>194,1 (63,3)</td></tr><tr><td>ODV/V</td><td>0,20</td><td>0,30</td><td>0,25 (0,01)</td><td>0,25 (0,04)^a</td><td>1,16 (0,8)^b</td><td>3,30 (1,90)^{ab}</td><td>4,8</td><td>10,3 (2,7)^a</td></tr></table> <p>3 ratios ODV/V: ≥ 0,3, 1-5,2 y > 5,2 correspondientes a los fenotipos PMs, EMs y UM, respectivamente.</p> <p>^a p < 0,05 en ratios ODV/V entre *1/*4 y *1/*1 ^b p < 0,01 en ratios ODV/V entre (2x*1)/*1 y *1/*1</p>	Genotipo	*6/*6	*6/*4	*5/*4	Todos PM	*1/*4	*1/*1	(2x*1)/*4	(2x*1)/*1	Nº	1	1	2	4	5	9	1	6	Sexo	H	H	H	3 H	2 H	5 H	M	4 H	Edad	56	47	45,5	48	51,2	52,6	51	45,3	D (mg/día) media	375	75	300 (106)	262 (143,6)	255 (85,5)	200 (64,9)	450	212 (30,6)	V (ng/ml) media	106	107	310,5 (162)	211 (115,4)	188,8 (161,7)	77,8 (70,5)	52	19 (5,2)	ODV(ng/ml) media	28	36	78 (8,4)	55 (27,2)	134,2 (41)	206,6 (156,5)	252	194,1 (63,3)	ODV/V	0,20	0,30	0,25 (0,01)	0,25 (0,04) ^a	1,16 (0,8) ^b	3,30 (1,90) ^{ab}	4,8	10,3 (2,7) ^a
Genotipo	*6/*6	*6/*4	*5/*4	Todos PM	*1/*4	*1/*1	(2x*1)/*4	(2x*1)/*1																																																																	
Nº	1	1	2	4	5	9	1	6																																																																	
Sexo	H	H	H	3 H	2 H	5 H	M	4 H																																																																	
Edad	56	47	45,5	48	51,2	52,6	51	45,3																																																																	
D (mg/día) media	375	75	300 (106)	262 (143,6)	255 (85,5)	200 (64,9)	450	212 (30,6)																																																																	
V (ng/ml) media	106	107	310,5 (162)	211 (115,4)	188,8 (161,7)	77,8 (70,5)	52	19 (5,2)																																																																	
ODV(ng/ml) media	28	36	78 (8,4)	55 (27,2)	134,2 (41)	206,6 (156,5)	252	194,1 (63,3)																																																																	
ODV/V	0,20	0,30	0,25 (0,01)	0,25 (0,04) ^a	1,16 (0,8) ^b	3,30 (1,90) ^{ab}	4,8	10,3 (2,7) ^a																																																																	
Calidad del estudio	Se desconoce porqué los autores han utilizado un punto de corte de 0,3 en el ratio metabolito/principio activo y no otro. No se tienen en cuenta los posibles efectos de los fármacos administrados conjuntamente.																																																																								
Comentarios	Muy pocos pacientes.																																																																								

Estudio	Whyte, 2006																																								
Diseño del estudio	Localización geográfica: Canadá Nº pacientes: 46 Principio activo: venlafaxina (V) Método de genotipado: TaqMan, PCR D de inicio de 37,5 mg/día, hasta 150 mg/día a las 2 semanas. Concentración sanguínea de V y ODV a las 4 semanas del tratamiento.																																								
Objetivo del estudio	Investigar la posible relación entre el genotipo CYP2D6 con la concentración plasmática de V y la respuesta al tratamiento.																																								
Características de los pacientes	Edad: 60-87 años Raza/etnia: no especificada Sexo: 67% mujeres Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV, HSRD17 > 17 Criterios exclusión: ausencia de intento de suicidio, sin historial de manía, esquizofrenia, contraindicación al tratamiento con V, hipertensión incontrolada, hiponatremia, infarto miocardio, angina de pecho, palpitaciones.																																								
Resultados	<p>Pacientes en dos grupos: 2D6 homocigotos wild type (WT/WT) y aquellos con 1 o 2 alelos asociados con actividad enzimática disminuida (WT/*4 y *4/*4)</p> <p>Concentración plasmática V/ODV y variables alélicas asociadas</p> <table><tr><th></th><th>WT (n = 30)</th><th>WT/*4 o *4/*4</th><th>T(df)</th><th>p</th></tr><tr><td>Dosis V (SD)</td><td>142,5 (18,2)</td><td>145,3 (12,8)</td><td>0,55 (44)</td><td>0,59</td></tr><tr><td>Conc de V por unidad de dosis (SD)</td><td>0,69 (0,43)</td><td>2,26 (2,80)</td><td>3,26 (44)</td><td>0,002</td></tr><tr><td>Conc de ODV por unidad de dosis (SD)</td><td>2,52 (1,27)</td><td>1,74 (1,19)</td><td>-2,35 (44)</td><td>0,02</td></tr><tr><td>HSRD¹⁷</td><td>10,6 (6,1) (n = 29)</td><td>10,9 (5,0)</td><td>0,20 (43)</td><td>0,84</td></tr><tr><td>Cambio en HSRD¹⁷</td><td>-7,3 (6,5) (n = 29)</td><td>-7,9 (6,5)</td><td>-0,28 (43)</td><td>0,78</td></tr><tr><td>UKU total^a</td><td>9,8 (5,1)</td><td>10,7 (5,4) (n = 15)</td><td>0,51 (43)</td><td>0,61</td></tr><tr><td>Cambio UKU total</td><td>-5,7 (4,9)</td><td>-4,7 (7,0) (n = 15)</td><td>0,54 (43)</td><td>0,59</td></tr></table> <p>^a Escala de efectos adversos Udvalg für Kliniske Undersogelser (UKU)</p> <p>2D6 no estuvo asociado con el cambio producido en la escala UKU a las 4 semanas respecto al estado basal.</p>		WT (n = 30)	WT/*4 o *4/*4	T(df)	p	Dosis V (SD)	142,5 (18,2)	145,3 (12,8)	0,55 (44)	0,59	Conc de V por unidad de dosis (SD)	0,69 (0,43)	2,26 (2,80)	3,26 (44)	0,002	Conc de ODV por unidad de dosis (SD)	2,52 (1,27)	1,74 (1,19)	-2,35 (44)	0,02	HSRD ¹⁷	10,6 (6,1) (n = 29)	10,9 (5,0)	0,20 (43)	0,84	Cambio en HSRD ¹⁷	-7,3 (6,5) (n = 29)	-7,9 (6,5)	-0,28 (43)	0,78	UKU total ^a	9,8 (5,1)	10,7 (5,4) (n = 15)	0,51 (43)	0,61	Cambio UKU total	-5,7 (4,9)	-4,7 (7,0) (n = 15)	0,54 (43)	0,59
	WT (n = 30)	WT/*4 o *4/*4	T(df)	p																																					
Dosis V (SD)	142,5 (18,2)	145,3 (12,8)	0,55 (44)	0,59																																					
Conc de V por unidad de dosis (SD)	0,69 (0,43)	2,26 (2,80)	3,26 (44)	0,002																																					
Conc de ODV por unidad de dosis (SD)	2,52 (1,27)	1,74 (1,19)	-2,35 (44)	0,02																																					
HSRD ¹⁷	10,6 (6,1) (n = 29)	10,9 (5,0)	0,20 (43)	0,84																																					
Cambio en HSRD ¹⁷	-7,3 (6,5) (n = 29)	-7,9 (6,5)	-0,28 (43)	0,78																																					
UKU total ^a	9,8 (5,1)	10,7 (5,4) (n = 15)	0,51 (43)	0,61																																					
Cambio UKU total	-5,7 (4,9)	-4,7 (7,0) (n = 15)	0,54 (43)	0,59																																					
Calidad del estudio	Pocos pacientes.																																								
Comentarios																																									

b) Predicción del tipo de respuesta a través de la detección de polimorfismos en el gen transportador de serotonina (5-HTT)

Estudio	Murata et al., 2010
Diseño del estudio	Localización geográfica: Japón Nº pacientes: 56 Principio activo: paroxetina Método de genotipado: PCR-RFLP Análisis sanguíneos a las 2 semanas para asegurar una concentración plasmática en equilibrio de paroxetina.
Objetivo del estudio	Estudiar los efectos de los polimorfismos del gen HTTLPR en la aparición de no adherencia al tratamiento con paroxetina.
Características de los pacientes	Edad: 18-78 años Raza/etnia: no especificada Sexo: 24 hombres, 32 mujeres Peso medio: 61,1 ± 11,0 kg Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV (37 pacientes) o ansiedad (18 pacientes) trastornos del dolor (1 paciente) en tratamiento con paroxetina durante al menos 8 semanas e interrupción abrupta del tratamiento. Pacientes tomando BZD, tandospirona, zolpidem o zopiclona incluidos. Criterios exclusión: pacientes con varias enfermedades Dosis media de paroxetina: 28,8 ± 11.0 mg/día. Incremento de la dosis de paroxetina desde 10 a 20, 30, 40 0 50 mg/ día según sintomatología.
Resultados	20 pacientes (35,7%) experimentaron no adherencia al tratamiento. Polimorfismos del gen del receptor 5-HT1A: pacientes con alelo -1019C con mayor tendencia que pacientes homocigotos (p = 0,0426) (resultado no significativo con corrección de Bonferroni) Polimorfismos del gen del receptor 5-HT2A, 2C, 3A y 3C y del gen del 5-HTT: No hubo diferencias en las distribuciones de: T102C y His4521yr (5-HT2A); C-759T y G-693C (5-HT2C); C-42T (5-HT3A), -100_-102AAG inserción/delección y Tyr129Ser (5-HT3B); 5-HTTLPR y 5-HTTVNTR (5-HTT). Polimorfismos del gen del CYP2D6: 23 pacientes con 2 alelos funcionales (*1/*1, *1/*2 o *2/*2), 23 pacientes un alelo funcional (*1/*5, *1/*10,*2/*5 o *2/*10), 10 pacientes sin alelos funcionales (*5/*10 o*10/*10). No hubo diferencias entre los dos grupos con y sin adherencia en cuanto a los 3 subgrupos.
Calidad del estudio	Nº de pacientes muy bajo.
Comentarios	No separan resultados según trastorno.

Estudio	Capozzo, 2009
Diseño del estudio	Localización geográfica: Italia Nº pacientes: 21 Principio activo: citalopram Método de genotipado: GC-rich PCR System
Objetivo del estudio	Examinar los efectos del citalopram considerando el polimorfismo 5-HTTLPR en un grupo de pacientes con cáncer terminal y síntomas de depresión y ansiedad.

Características de los pacientes	<p>Edad: 54-95 años</p> <p>Raza/etnia: desconocida</p> <p>Sexo: 10 hombres, 11 mujeres</p> <p>Tumores en colon/recto (4 pacientes), páncreas (3 pacientes), pulmón (2 pacientes), próstata (2 pacientes), mama (2 pacientes), hígado (2 pacientes), esófago (2 pacientes), otros (4 pacientes).</p> <p>Criterios inclusión: en tratamiento con 1 o varios fármacos, analgésicos opioides, no opioides, BZD o antipsicóticos</p> <p>Criterios exclusión: no especificados</p>																																										
Resultados	<p>Evaluación psicológica a través de las escalas HADS para medir el grado de ansiedad y depresión (14 ítems) y Mini-MAC relacionada con el ajuste mental a una escala de cáncer (29 ítems), en el estado basal (T0, día 0) y a las 2 semanas del tratamiento (T1, 14 días).</p> <table> <tr> <th></th><th>Variante alélica</th><th>N</th><th>Tiempo (días)</th><th>Mediana (cuartiles)</th><th>p</th></tr> <tr> <td rowspan="3">HADS depresión</td><td>S/S, S/L</td><td>10</td><td>T0</td><td>6,0 (3,8-9,7)</td><td>0,634</td></tr> <tr> <td>L/L</td><td>11</td><td>T1</td><td>6,0 (4,3-8,3)</td><td></td></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>12,0 (8,0-18,0)</td><td>0,030</td></tr> <tr> <td rowspan="3">Mini-MAC desánimo</td><td>S/S, S/L</td><td>10</td><td>T0</td><td>11,0 (9,8-11,3)</td><td>0,020</td></tr> <tr> <td>L/L</td><td>11</td><td>T1</td><td>12,0 (10,8-13,0)</td><td></td></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>11,0 (11,0-12,0)</td><td>0,121</td></tr> </table>						Variante alélica	N	Tiempo (días)	Mediana (cuartiles)	p	HADS depresión	S/S, S/L	10	T0	6,0 (3,8-9,7)	0,634	L/L	11	T1	6,0 (4,3-8,3)					12,0 (8,0-18,0)	0,030	Mini-MAC desánimo	S/S, S/L	10	T0	11,0 (9,8-11,3)	0,020	L/L	11	T1	12,0 (10,8-13,0)					11,0 (11,0-12,0)	0,121
	Variante alélica	N	Tiempo (días)	Mediana (cuartiles)	p																																						
HADS depresión	S/S, S/L	10	T0	6,0 (3,8-9,7)	0,634																																						
	L/L	11	T1	6,0 (4,3-8,3)																																							
				12,0 (8,0-18,0)	0,030																																						
Mini-MAC desánimo	S/S, S/L	10	T0	11,0 (9,8-11,3)	0,020																																						
	L/L	11	T1	12,0 (10,8-13,0)																																							
				11,0 (11,0-12,0)	0,121																																						
Calidad del estudio	Muy pocos pacientes.																																										
Comentarios																																											

Estudio	Kato, 2009
Diseño del estudio	<p>Localización geográfica: Japón, Italia</p> <p>Nº pacientes: 203</p> <p>Principio activo: paroxetina (n = 57) o fluvoxetina (n = 146)</p> <p>Método de genotipado: PCR</p> <p>Pacientes evaluados en estado basal y dos veces/semana, 6 semanas escala HAM-D (ítems de: corazón, sueño, actividad, ansiedad, ansiedad psíquica, ansiedad somática y desilusión)</p> <p>Japoneses: ensayo abierto con dos grupos paralelos randomizados asignados a paroxetina o fluvoxamina.</p> <p>Italianos: ensayo doble ciego.</p>
Objetivo del estudio	Estudiar la variación alélica en el gen del 5-HT2A entre pacientes italianos y japoneses con depresión.
Características de los pacientes	<p>Edad: variantes T/T 48,1 ± 14,8, T/C 50,0 ± 11,6, C/C 47,6 ± 15,9</p> <p>Raza/etnia: caucásica, japoneses</p> <p>Sexo: % hombres: variantes T/T 56,1%, T/C 35,2%, C/C 56,1%</p> <p>Criterios inclusión: pacientes con depresión mayor; litio (n = 51), pindolol (n = 28), bajas dosis de hipnóticos o BZD.</p> <p>Criterios exclusión: enfermedad inestable, embarazo, abuso de de drogas, terapia electroconvulsiva dentro de los 6 meses previos.</p>

Resultados	Japoneses: 5HT2A T102C variante alélica significativamente asociada con la escala de desilusión (MANCOVA: $F = 3,7$; $df = 3,125$; $p = 0,012$) Italianos: 5HT2A T102C variante alélica significativamente asociada con la escala de ansiedad somática (MANCOVA: $F = 3,0$; $df = 3,236$; $p = 0,012$)
Calidad del estudio.	Estudio con dos antidepresivos distintos sin separar los resultados; posibilidad de sesgo. Sólo se tienen en cuenta algunas subescalas de la escala global HAM-D; posibilidad de falsos positivos. No hay resultados acerca de la no influencia del litio y pindolol sobre los resultados.
Comentarios	

Estudio	Ktaft, 2007																																																															
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 1.914 Principio activo: citalopram Método de genotipado: PCR																																																															
Objetivo del estudio	Estudiar la asociación entre polimorfismos del gen HTTLPR y la respuesta al citalopram.																																																															
Características de los pacientes	Edad: 42,6 (media) Raza/etnia: 78,1% blancos, 16,1% afroamericanos, 3,5% multirracias, 1,1% asiáticos, 1,2% islas del pacífico, y 0,1% inespecífico. Sexo: 61,6% mujeres Criterios inclusión: no especificados Criterios exclusión: no especificados																																																															
Resultados	<p>Asociación entre SLC6A4 y respuesta al citalopram.</p> <p>Test de asociación población de raza blanca respondedores vs. no-respondedores no significativo ($p = 0,55$) población de raza negra ($p = 0,28$).</p> <p>Relación de polimorfismos analizados/alelo menor</p> <table> <tr> <th></th><th colspan="2">Raza blanca (799 resp. vs. 509 no resp.)</th><th colspan="2">Raza negra (130 resp. vs. 121 no resp.)</th></tr> <tr> <td>rs25531/G</td><td>7% vs. 8%</td><td>$p = 0,22$</td><td>25% vs. 27%</td><td>$p = 0,54$</td></tr> <tr> <td>5-HTTLPR/14RPT</td><td>44% vs. 42%</td><td>$p = 0,27$</td><td>20% vs. 22%</td><td>$p = 0,60$</td></tr> <tr> <td>rs25533/G</td><td>6% vs. 6%</td><td>$p = 0,48$</td><td>7% vs. 13%</td><td>$p = 0,05$</td></tr> <tr> <td>rs2020933/A</td><td>5% vs. 5%</td><td>$p = 0,83$</td><td>32% vs. 36%</td><td>$p = 0,38$</td></tr> <tr> <td>rs2020934/C</td><td>46% vs. 49%</td><td>$p = 0,10$</td><td>23% vs. 18%</td><td>$p = 0,28$</td></tr> <tr> <td>rs16965628/C</td><td>6% vs. 7%</td><td>$p = 0,66$</td><td>33% vs. 35%</td><td>$p = 0,63$</td></tr> <tr> <td>rs2066713/T</td><td>38% vs. 42%</td><td>$p = 0,09$</td><td>26% vs. 29%</td><td>$p = 0,42$</td></tr> <tr> <td>rs6354/G</td><td>20% vs. 20%</td><td>$p = 0,93$</td><td>34% vs. 34%</td><td>$p = 0,90$</td></tr> <tr> <td>rs140700/T</td><td>7% vs. 10%</td><td>$p = 0,03$</td><td>4% vs. 9%</td><td>$p = 0,02$</td></tr> <tr> <td>rs140701/T</td><td>44% vs. 42%</td><td>$p = 0,42$</td><td>27% vs. 28%</td><td>$p = 0,95$</td></tr> <tr> <td>rs1042173/C</td><td>45% vs. 43%</td><td>$p = 0,28$</td><td>23% vs. 22%</td><td>$p = 0,82$</td></tr> </table>					Raza blanca (799 resp. vs. 509 no resp.)		Raza negra (130 resp. vs. 121 no resp.)		rs25531/G	7% vs. 8%	$p = 0,22$	25% vs. 27%	$p = 0,54$	5-HTTLPR/14RPT	44% vs. 42%	$p = 0,27$	20% vs. 22%	$p = 0,60$	rs25533/G	6% vs. 6%	$p = 0,48$	7% vs. 13%	$p = 0,05$	rs2020933/A	5% vs. 5%	$p = 0,83$	32% vs. 36%	$p = 0,38$	rs2020934/C	46% vs. 49%	$p = 0,10$	23% vs. 18%	$p = 0,28$	rs16965628/C	6% vs. 7%	$p = 0,66$	33% vs. 35%	$p = 0,63$	rs2066713/T	38% vs. 42%	$p = 0,09$	26% vs. 29%	$p = 0,42$	rs6354/G	20% vs. 20%	$p = 0,93$	34% vs. 34%	$p = 0,90$	rs140700/T	7% vs. 10%	$p = 0,03$	4% vs. 9%	$p = 0,02$	rs140701/T	44% vs. 42%	$p = 0,42$	27% vs. 28%	$p = 0,95$	rs1042173/C	45% vs. 43%	$p = 0,28$	23% vs. 22%	$p = 0,82$
	Raza blanca (799 resp. vs. 509 no resp.)		Raza negra (130 resp. vs. 121 no resp.)																																																													
rs25531/G	7% vs. 8%	$p = 0,22$	25% vs. 27%	$p = 0,54$																																																												
5-HTTLPR/14RPT	44% vs. 42%	$p = 0,27$	20% vs. 22%	$p = 0,60$																																																												
rs25533/G	6% vs. 6%	$p = 0,48$	7% vs. 13%	$p = 0,05$																																																												
rs2020933/A	5% vs. 5%	$p = 0,83$	32% vs. 36%	$p = 0,38$																																																												
rs2020934/C	46% vs. 49%	$p = 0,10$	23% vs. 18%	$p = 0,28$																																																												
rs16965628/C	6% vs. 7%	$p = 0,66$	33% vs. 35%	$p = 0,63$																																																												
rs2066713/T	38% vs. 42%	$p = 0,09$	26% vs. 29%	$p = 0,42$																																																												
rs6354/G	20% vs. 20%	$p = 0,93$	34% vs. 34%	$p = 0,90$																																																												
rs140700/T	7% vs. 10%	$p = 0,03$	4% vs. 9%	$p = 0,02$																																																												
rs140701/T	44% vs. 42%	$p = 0,42$	27% vs. 28%	$p = 0,95$																																																												
rs1042173/C	45% vs. 43%	$p = 0,28$	23% vs. 22%	$p = 0,82$																																																												
Calidad del estudio																																																																
Comentarios																																																																

Estudio	Sato, 2002
Diseño del estudio	Localización geográfica: Japón Nº pacientes: 54 Principio activo: fluvoxamina Método de genotipado: GeneAmp PCR system 2400 Pacientes evaluados en estado basal, a la 1, 2, 4 y 6 semanas a través de la escala MADRS. Respuesta al tratamiento: disminución en la escala a < 50% del estado basal.
Objetivo del estudio	Investigar si el polimorfismo -1438G/A del gen del receptor 5-HT2A está asociado con la respuesta terapéutica a la fluvoxamina.
Características de los pacientes	Edad: $51,2 \pm 13,2$ Raza/etnia: japoneses Sexo: 22 hombres, 32 mujeres Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV, MADRS > 20. Criterios exclusión: D inicial de 50 mg; aumento a 100 mg después 1ª semana, 200 mg después 2ª semana. Botrizolam en pacientes con insomnio.
Resultados	Sin DES en la escala MADRS entre los genotipos -1438G/G, -1438G/A y -1438A/A ($F = 0,15$; $p = 0,99$). Niveles plasmáticos de fluvoxamina en los genotipos -1438G/G, -1438G/A y -1438A/A de $115,6 \pm 101,7$, $171,0 \pm 177,8$ y $156,4 \pm 105,6$ ng/ml, respectivamente ($F = 0,57$; $p = 0,57$).
Calidad del estudio	Pocos pacientes para estimar el verdadero papel del polimorfismo -1438G/A en el efecto de la fluvoxamina.
Comentarios	Pacientes de raza japonesa: posibilidad de obtener un resultado diferente teniendo en cuenta otras etnias de la población a estudio.

Estudio	Min, 2009
Diseño del estudio	Localización geográfica: China Nº pacientes: 579 casos/437 controles Principio activo: SSRIs/SNRIs Método de genotipado: PCR
Objetivo del estudio	Determinar la posible correlación entre los polimorfismos de los genes 5-HTT/NET con la respuesta antidepressiva a inhibidores de la recaptación de serotonina y/o noradrenalina.
Características de los pacientes	Edad: Raza/etnia: china Sexo: Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV, HAMD > 18. Criterios exclusión: esquizofrenia, enfermedad bipolar, demencia, ansiedad generalizada, desorden obsesivo-compulsivo, abuso de drogas, embarazo.
Resultados	Tasa de respuesta para SSRIs y SNRIs fue de 66% y 69,3%, respectivamente ($p = 0,429$). La tasa de remisión de 42,3% y 44,4%, respectivamente ($p = 0,623$). No hubo diferencias en cuanto a sexo o edad entre los pacientes con diferentes genotipos para cada polimorfismo en los grupos tratados con SSRIs o SNRIs.
Calidad del estudio	El estudio se basa en grupos de fármacos. Se desconocen los principios activos administrados a los pacientes.
Comentarios	

Estudio	Hu, 2010
Diseño del estudio	Localización geográfica: no especificada Nº pacientes: 1775 casos/751 controles Principio activo: citalopram Método de genotipado: PCR
Objetivo del estudio	Analizar la posible relación entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la respuesta al citalopram.
Características de los pacientes	Edad: 18-75 Raza/etnia: blanca (78%), negra (16%), otra (6%) Sexo: Mujeres (61,2%), hombres (38,8%) Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV, HAMD > 14. Criterios exclusión: enfermedad bipolar, psicótica, desorden obsesivo-compulsivo, o alimenticio, abuso de drogas, embarazo, lactancia.
Resultados	Resultados expresados como respuesta (respondedores vs. no-respondedores), remisión y tolerancia. Polimorfismo del HTTLPR asociado a los efectos adversos del citalopram. Asociación expresión del alelo LA con proporción de efectos adversos ($p = 0,04$). Asociación menor carga de efectos adversos con la frecuencia del genotipo LA LA ($p = 0,03$).
Calidad del estudio	
Comentarios	

Estudio	Murphy, 2004
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 255 Principio activo: mirtazapina, paroxetina Método de genotipado: PCR, electroforesis
Objetivo del estudio	Analizar la posible relación entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la respuesta a mirtazapina, paroxetina en pacientes geriátricos.
Características de los pacientes	Edad: > 65 años Raza/etnia: Sexo: 119 mujeres, 136 hombres Criterios inclusión: pacientes con depresión y valores HDRS-17 ≥ 18 Criterios exclusión: historia clínica de enfermedad inestable, resistencia al tratamiento, otra medicación.
Resultados	Pacientes tratados con paroxetina: Genotipo s/s toma diaria de menor dosis (s/s vs. l/l $F_{1,221} = 8,63$; $p = 0,04$; s/s vs. s/l $F_{1,221} = 7,09$; $p = 0,08$), menor cumplimiento del tratamiento (s/s vs. l/l $F_{1,221} = 19,12$; $p < 0,001$; s/s vs. s/l $F_{1,221} = 23,06$; $p < 0,001$) y niveles plasmáticos el día 28 más bajos (s/s vs. l/l $F_{1,169} = 4,30$; $p = 0,04$; s/s vs. s/l $F_{1,169} = 7,25$; $p = 0,08$). Pacientes tratados con mirtazapina: no hubo DES en el cumplimiento del tratamiento entre los genotipos ni en los niveles plasmáticos el día 28 (datos no aportados).
Calidad del estudio	Se desconoce cuáles han sido los cálculos y metodología estadística llevada a cabo para obtener los resultados.
Comentarios	

c) Predicción de reacciones adversas a través de la detección de polimorfismos

Estudio	Perlis et al., 2010																																																																																																																																																							
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA La muestra de pacientes parte del estudio multicéntrico STAR*D Nº pacientes: 1447 Principio activo: citalopram Método de genotipado: PCR seguido de reacción homogénea MassEXTEND																																																																																																																																																							
Objetivo del estudio	Examinar los polimorfismos del gen CERB1 con la tendencia al suicidio, gen previamente asociado con la expresión de ira en hombres con depresión mayor.																																																																																																																																																							
Características de los pacientes	Edad: 18-75 años Raza/etnia: 1143 de raza blanca, el resto no se especifica Sexo: hombres Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV de enfermedad depresiva mayor, HRSD17 ≥ 14. Criterios exclusión: no respuesta o intolerancia al tratamiento, enfermedad bipolar o psicótica, obsesiva-compulsiva, desórdenes alimenticios, mujeres embarazadas, desintoxicación. Encuesta telefónica a los pacientes dentro de las 72 horas del estado basal para completar las escalas HSRD17 y IDS-C30. D inicial citalopram (tratamiento de 12 a 14 semanas): 20 mg/día, incremento hasta 40 mg/día en semana 4, y 60mg/día en semana 6. Tratamiento concomitante para insomnio, ansiedad o agitación permitido. Visitas de los pacientes: a las 2, 4, 6, 9 y 12 semanas (opcional si necesaria en semana 14)																																																																																																																																																							
Resultados	Genotipado de los haplotipos y SNPs <table><tr><th></th><th>rs2709376</th><th>rs2253206</th><th>rs7569963</th><th>rs7594560</th><th>rs4675690</th><th>Frec (h SI+)</th><th>Frec (h SI-)</th><th>p</th></tr><tr><td>Hap1</td><td>C</td><td>A</td><td>A</td><td>T</td><td>C</td><td>0,14</td><td>0,26</td><td>0,004</td></tr><tr><td>Hap2</td><td>C</td><td>G</td><td>G</td><td>T</td><td>T</td><td>0,28</td><td>0,22</td><td>0,16</td></tr><tr><td>Hap3</td><td>C</td><td>G</td><td>G</td><td>T</td><td>C</td><td>0,15</td><td>0,19</td><td>0,21</td></tr><tr><td>Hap4</td><td>C</td><td>A</td><td>G</td><td>T</td><td>T</td><td>0,16</td><td>0,08</td><td>0,009</td></tr><tr><td>Hap5</td><td>C</td><td>G</td><td>G</td><td>C</td><td>T</td><td>0,07</td><td>0,08</td><td>0,45</td></tr><tr><td>Hap6</td><td>T</td><td>A</td><td>G</td><td>T</td><td>C</td><td>0,09</td><td>0,07</td><td>0,55</td></tr><tr><td>Hap7</td><td>T</td><td>A</td><td>G</td><td>T</td><td>C</td><td>0,04</td><td>0,03</td><td>0,84</td></tr><tr><td>Hap8</td><td>T</td><td>A</td><td>G</td><td>C</td><td>T</td><td>0,05</td><td>0,03</td><td>0,16</td></tr><tr><td>Hap9</td><td>T</td><td>A</td><td>G</td><td>T</td><td>T</td><td>0,03</td><td>0,01</td><td>0,10</td></tr><tr><td>Hap10</td><td>C</td><td>G</td><td>A</td><td>T</td><td>T</td><td>0,01</td><td>0,01</td><td>0,68</td></tr><tr><td>Alelo memor</td><td>C</td><td>G</td><td>A</td><td>C</td><td>T</td><td>-</td><td>-</td><td>Omnibus 0,04</td></tr><tr><td>SNP (h) p</td><td>0,76</td><td>0,79</td><td>0,02</td><td>0,39</td><td>0,007</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>MAF (h SI+)</td><td>0,11</td><td>0,49</td><td>0,17</td><td>0,09</td><td>0,59</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>MAF (h SI-)</td><td>0,08</td><td>0,5</td><td>0,29</td><td>0,1</td><td>0,44</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>p (h)</td><td>0,36</td><td>0,87</td><td>0,005</td><td>0,70</td><td>0,005</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></table> SNPs rs7569963 y rs4675690 significativamente asociados con una nueva ideación de suicidio (p = 0,005).									rs2709376	rs2253206	rs7569963	rs7594560	rs4675690	Frec (h SI+)	Frec (h SI-)	p	Hap1	C	A	A	T	C	0,14	0,26	0,004	Hap2	C	G	G	T	T	0,28	0,22	0,16	Hap3	C	G	G	T	C	0,15	0,19	0,21	Hap4	C	A	G	T	T	0,16	0,08	0,009	Hap5	C	G	G	C	T	0,07	0,08	0,45	Hap6	T	A	G	T	C	0,09	0,07	0,55	Hap7	T	A	G	T	C	0,04	0,03	0,84	Hap8	T	A	G	C	T	0,05	0,03	0,16	Hap9	T	A	G	T	T	0,03	0,01	0,10	Hap10	C	G	A	T	T	0,01	0,01	0,68	Alelo memor	C	G	A	C	T	-	-	Omnibus 0,04	SNP (h) p	0,76	0,79	0,02	0,39	0,007	-	-	-	MAF (h SI+)	0,11	0,49	0,17	0,09	0,59	-	-	-	MAF (h SI-)	0,08	0,5	0,29	0,1	0,44	-	-	-	p (h)	0,36	0,87	0,005	0,70	0,005	-	-	-
	rs2709376	rs2253206	rs7569963	rs7594560	rs4675690	Frec (h SI+)	Frec (h SI-)	p																																																																																																																																																
Hap1	C	A	A	T	C	0,14	0,26	0,004																																																																																																																																																
Hap2	C	G	G	T	T	0,28	0,22	0,16																																																																																																																																																
Hap3	C	G	G	T	C	0,15	0,19	0,21																																																																																																																																																
Hap4	C	A	G	T	T	0,16	0,08	0,009																																																																																																																																																
Hap5	C	G	G	C	T	0,07	0,08	0,45																																																																																																																																																
Hap6	T	A	G	T	C	0,09	0,07	0,55																																																																																																																																																
Hap7	T	A	G	T	C	0,04	0,03	0,84																																																																																																																																																
Hap8	T	A	G	C	T	0,05	0,03	0,16																																																																																																																																																
Hap9	T	A	G	T	T	0,03	0,01	0,10																																																																																																																																																
Hap10	C	G	A	T	T	0,01	0,01	0,68																																																																																																																																																
Alelo memor	C	G	A	C	T	-	-	Omnibus 0,04																																																																																																																																																
SNP (h) p	0,76	0,79	0,02	0,39	0,007	-	-	-																																																																																																																																																
MAF (h SI+)	0,11	0,49	0,17	0,09	0,59	-	-	-																																																																																																																																																
MAF (h SI-)	0,08	0,5	0,29	0,1	0,44	-	-	-																																																																																																																																																
p (h)	0,36	0,87	0,005	0,70	0,005	-	-	-																																																																																																																																																
Calidad del estudio	Ausencia de grupo placebo: no es posible atribuir la proporción de riesgo de suicidio directamente al tratamiento.																																																																																																																																																							
Comentarios	Se desconoce el posible efecto de los tratamientos ansiolíticos en los resultados.																																																																																																																																																							

Estudio	Peters, 2008																																																				
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 1.953 Principio activo: citalopram Método de genotipado: Taqman, PCR D media citalopram: 45,5 mg/día																																																				
Objetivo del estudio	Evaluar la respuesta al citalopram en base a diferentes polimorfismos de los 5 genes CYP2D6, ABCB1, CYP2C19, CYP3A4 y CYP3A5.																																																				
Características de los pacientes	Edad: desconocida Raza/etnia: caucásicos (1781%), afroamericanos (16,1%), otras (5,8%) Sexo: 61,8% mujeres Criterios inclusión: no especificados Criterios exclusión: no especificados																																																				
Resultados	Se definieron 6 fenotipos para evaluar respuesta y tolerabilidad al citalopram: respuesta, no-respuesta, respuesta específica, remisión, tolerancia, no-tolerancia. Resultados entre polimorfismo y tipo de respuesta según etnia <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupo étnico</th><th>Comparación fenotipos</th><th>gen</th><th>variante</th><th>p grupo estudio/OR</th><th>p grupo validación/OR</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Caucásico</td><td>tolerante vs. intolerante</td><td>CYP2C19</td><td>*2</td><td>0,005/0,44</td><td>0,86/1,00</td></tr> <tr> <td>Afroamericano</td><td>respond vs. no respond</td><td>ABCB1</td><td>C3435T</td><td>0,01/0,36</td><td>0,59/1,51</td></tr> <tr> <td>Afroamericano</td><td>remisión vs. no respond</td><td>ABCB1</td><td>C3435T</td><td>0,02/0,36</td><td>0,85/1,28</td></tr> <tr> <td>Afroamericano</td><td>respond específico vs. no respond</td><td>CYP2D6</td><td>*5</td><td>0,03/4,44</td><td>0,32/0,45</td></tr> <tr> <td>Afroamericano</td><td>respond específico vs. no respond</td><td>CYP2D6</td><td>*4</td><td>0,04/0,32</td><td>0,96/1,24</td></tr> <tr> <td>Afroamericano</td><td>respond específico vs. no respond</td><td>ABCB1</td><td>C3435T</td><td>0,02/0,40</td><td>0,71/1,39</td></tr> <tr> <td>Afroamericano</td><td>tolerante vs. no tolerante</td><td>CYP3A5</td><td>*3</td><td>0,04/0,32</td><td>0,33/1,57</td></tr> </tbody> </table>					Grupo étnico	Comparación fenotipos	gen	variante	p grupo estudio/OR	p grupo validación/OR	Caucásico	tolerante vs. intolerante	CYP2C19	*2	0,005/0,44	0,86/1,00	Afroamericano	respond vs. no respond	ABCB1	C3435T	0,01/0,36	0,59/1,51	Afroamericano	remisión vs. no respond	ABCB1	C3435T	0,02/0,36	0,85/1,28	Afroamericano	respond específico vs. no respond	CYP2D6	*5	0,03/4,44	0,32/0,45	Afroamericano	respond específico vs. no respond	CYP2D6	*4	0,04/0,32	0,96/1,24	Afroamericano	respond específico vs. no respond	ABCB1	C3435T	0,02/0,40	0,71/1,39	Afroamericano	tolerante vs. no tolerante	CYP3A5	*3	0,04/0,32	0,33/1,57
Grupo étnico	Comparación fenotipos	gen	variante	p grupo estudio/OR	p grupo validación/OR																																																
Caucásico	tolerante vs. intolerante	CYP2C19	*2	0,005/0,44	0,86/1,00																																																
Afroamericano	respond vs. no respond	ABCB1	C3435T	0,01/0,36	0,59/1,51																																																
Afroamericano	remisión vs. no respond	ABCB1	C3435T	0,02/0,36	0,85/1,28																																																
Afroamericano	respond específico vs. no respond	CYP2D6	*5	0,03/4,44	0,32/0,45																																																
Afroamericano	respond específico vs. no respond	CYP2D6	*4	0,04/0,32	0,96/1,24																																																
Afroamericano	respond específico vs. no respond	ABCB1	C3435T	0,02/0,40	0,71/1,39																																																
Afroamericano	tolerante vs. no tolerante	CYP3A5	*3	0,04/0,32	0,33/1,57																																																
Calidad del estudio	La muestra de estudio parte de un ensayo ya realizado, las características de partida de los pacientes no están claramente descritas																																																				
Comentarios																																																					

Estudio	Perlis, 2009				
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 1.473 Principio activo: citalopram Método de genotipado: plataforma Illumina's BeadArray Tratamiento: 14 semanas				
Objetivo del estudio	Estudiar la posible relación entre polimorfismos de los sistemas serotonina y glutamato y disfunción sexual en el tratamiento con citalopram.				

Características de los pacientes	<p>Edad: 18-75</p> <p>Raza/etnia: caucásicos</p> <p>Sexo: no especificado</p> <p>Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV de enfermedad depresiva mayor, HRSD17 \geq 14.</p> <p>Criterios exclusión: ausencia de respuesta, intolerancia, varios medicamentos antidepresivos, esquizofrenia, enfermedad bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno alimenticio, embarazo.</p>
Resultados	<p><i>SNPs de genes asociados con disfunción eréctil:</i></p> <p>gen GRIN3A: rs1323427, rs01323423 y rs 2050641; $p < 0,05$; gen HTR2A: rs6314, rs2770296, rs594242; $p < 0,05$</p> <p><i>SNPs de genes glutaminérgicos asociados con disminución de la libido:</i></p> <p>gen GRIK2: rs9404130, rs2528302, rs513216; $p < 0,05$; gen GRIA3: rs2285127, rs2269551, rs550640; $p < 0,05$.</p> <p>No hubo asociación entre genes serotoninérgicos y ausencia de libido</p> <p><i>SNPs de genes glutaminérgicos asociados con dificultad para el orgasmo:</i></p> <p>gen GRIA1: rs1994862, rs10515697, rs1864205; $p < 0,05$</p>
Calidad del estudio	
Comentarios	

Estudio	Laje et al., 2009
Diseño del estudio	<p>Localización geográfica: Texas, USA</p> <p>Nº pacientes: 90, 94 controles (submuestra del estudio STAR*D)</p> <p>Método de genotipado: Taqman assay y Illumina's Human-1 BeadChip</p> <p>Principio activo: citalopram</p>
Objetivo del estudio	Identificar los marcadores genéticos relacionados con el TESI en el tratamiento con citalopram.
Características de los pacientes	<p>Edad: 18-75 años</p> <p>Raza/etnia: caucásica</p> <p>Sexo: desconocido</p> <p>Criterios inclusión: depresión mayor no psicótica, HSRD₁₇ $>$ 14.</p> <p>Criterios exclusión: enfermedad bipolar o psicótica, obsesiva-compulsiva, desórdenes alimenticios, mujeres embarazadas o lactantes, desintoxicación.</p> <p>D inicial de citalopram: 20 mg/día, 14 semanas.</p>
Resultados	<p>Medida del ítem #12 (pensamientos de muerte o suicidio) en la escala QIDS-SR16 al inicio y a las 2, 4, 6, 9 y 12 semanas.</p> <p>Casos TESI: pacientes con valor 0 en el ítem antes del tratamiento y valores 1, 2 o 3 al menos una vez durante el tratamiento.</p> <p>Dos marcadores asociados con TESI en dos genes nuevos: rs11628713 (alélico $p = 6,2 \times 10^{-7}$, OR = 4,9, permutación $p = 0,01$ en gen PAPLN, cromosoma 14q24,2) y rs10903034 (alélico $p = 3,02 \times 10^{-7}$, OR = 2,7, permutación $p = 0,06$) en gen IL28RA, cromosoma 1p36,11).</p>
Calidad del estudio	Definición de TESI en base a un único ítem de la escala. Ausencia de grupo placebo: no es posible determinar qué fracción de TESI se atribuye directamente al tratamiento. Necesarios estudios más largos con placebo.
Comentarios	No hay distinción entre hombres y mujeres.

Estudio	Laje, 2007
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 120, 1742 controles (submuestra del estudio STAR*D) Método de genotipado: Illumina BeadArray platform Principio activo: citalopram
Objetivo del estudio	Identificar los marcadores genéticos relacionados con el TESI en el tratamiento con citalopram.
Características de los pacientes	Edad: 18-75 años Raza/etnia: blancos: 91, negros: 20, otros: 9 Sexo: 71 mujeres, 49 hombres Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV, HSRD ₁₇ ≥ 14. Criterios exclusión: no respuesta o intolerancia al tratamiento, enfermedad bipolar o psicótica, obsesiva-compulsiva, desórdenes alimenticios, mujeres embarazadas, lactantes, desintoxicación. D inicial citalopram (tratamiento 14 semanas): 20 mg/día, incremento hasta 40 mg/día en semana 4, y 60 mg/día en semana 6. Tratamiento concomitante para insomnio, ansiedad o agitación si necesario.
Resultados	Medida del ítem #12 (pensamientos de muerte o suicidio) en la escala QIDS-SR16 al inicio y a las 2, 4, 6, 9 y 12 semanas. Casos TESI: pacientes con valor 0 en el ítem antes del tratamiento y valores 1, 2 o 3 al menos una vez durante el tratamiento. Controles: escala 0 en el ítem 12 durante 12 semanas de tratamiento. Dos marcadores asociados con TESI: rs2518224 y rs4825476 presentes en los genes GRIA3 y GRIK2, respectivamente y codificantes de receptores de glutamato.
Calidad del estudio	Posible artículo duplicado.
Comentarios	No se especifica claramente qué grupos de pacientes son más susceptibles de portar estos dos polimorfismos. Estudio de baja calidad.

Estudio	Tanaka et al., 2008
Diseño del estudio	Localización geográfica: Japón Nº pacientes: 72 Principio activo: paroxetina Método de genotipado: PCR-SSCP
Objetivo del estudio	Investigar el efecto de polimorfismos genéticos de los receptores de 5-HT, transportador de 5-HT y genes CYP2D6 sobre la incidencia de náusea en pacientes en tratamiento con paroxetina.
Características de los pacientes	Edad: 17-78 años Peso corporal (media): 62,2 ± 11,4 kg Raza/etnia: japoneses Sexo: 35 hombres, 37 mujeres Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV de enfermedad depresiva o ansiedad. Pacientes en tratamiento con BZD, zolpidem o tandospirona. Criterios exclusión: Pacientes con varias enfermedades concomitantes. Pacientes con náuseas previas al tratamiento. Visitas de los pacientes al hospital: una vez por semana durante dos primeras semanas, después cada dos semanas. Incremento D paroxetina desde 10 mg/ml a 20, 30 o 40 mg (ml en respuesta a los síntomas).

Resultados	21 (29,2%) experimentaron náuseas en la primera semana, 2 (2,8%) con discontinuidad en el tratamiento.						
Detalles de los 11 polimorfismos detectados en el gen del receptor 5-HT3B							
Posición	Alelo referencia	Variante alélica	Nº rs	Genotipo			Frecuencia Variante alélica
				R/R	R/V	V/V	
-1710	gcaTtgtc	gcaTtgtc	rs10789970	11	39	31	0,623
-833	ggggTgtct	ggggCgtct	-	76	5	0	0,031*
-761	atgcGtatt	atgcAtatt	rs11214763	61	20	0	0,123
-381	agagTactg	agagCactg	rs3758987	41	33	7	0,290
-206	atgaCggca	atgaTggca	-	77	4	0	0,025*
-100_-102	ggagAAGgagg	Ggag--gagg	rs3831455 rs35312182	51	28	2	0,196
26943	gtgtGccag	gtgtAccag	-	78	3	0	0,019*
26946	tgccAgtgt	tgccGgtgt	rs1176746	6	29	46	0,747
27373	agatAccct	agatGccct	rs1176744	44	31	6	0,265
27449	ctgcGtgca	ctgcAtgca	rs2276305	56	25	0	0,154
28232	aggaAtttc	aggaGtttc	rs2276307	44	32	5	0,259
(R: alelo de referencia, V: variante alélica; *variantes nuevas)							
Pacientes con delección del alelo -100_-102AAG presentaron con mayor incidencia de náusea que pacientes homocigotos para el alelo de inserción -100_-102AAG							
Distribución genotípica del polimorfismo -100_-102AAG (n,%):							
	Ins/Ins	Ins/Del	Del/Del	Ins/Del+Del/Del	p		
Nausea (+)	8 (38,1)	12 (57,1)	1 (4,8)	13 (61,9)	0,00286		
Nausea (-)	39 (76,5)	11 /21,6)	1 (2,0)	12 (23,5)			
Calidad del estudio	Muestra pequeña de pacientes.						
Comentarios	Se desconoce el posible efecto de los tratamientos ansiolíticos en los resultados.						

Estudio	Sugai, 2006
Diseño del estudio	Localización geográfica: Japón Nº pacientes: 78 Principio activo: paroxetina Método de genotipado: PCR Incremento de D paroxetina desde 10 o 20 a 30 y 40 mg/día según respuesta. Efectos adversos evaluados a las dos semanas. Escala: 0: no náusea, 1: náuseas moderadas a lo largo de las dos últimas semanas, 2: náuseas moderadas durante más de una semana., 3: náuseas continuas, 4: continuas, severas con vómitos.
Objetivo del estudio	Investigar el efecto de los polimorfismos de los genes HTR3A y 3B y del genotipo CYP2D6 sobre la incidencia de náuseas en el tratamiento con paroxetina
Características de los pacientes	Edad: 18-70 años Raza/etnia: japoneses Sexo: 28 hombres, 50 mujeres Criterios inclusión: 39 pacientes con depresión mayor, 25 con ansiedad, 6 con trastornos de adaptación, el resto con otros trastornos del humor. Criterios exclusión: diagnóstico adicional Axis I y II de DSM-IV-TR.

Resultados

Se comparó el valor medio de la escala de náusea entre cada genotipo.

Distribución genotípica. Polimorfismos HTR3A Pro16Ser y C195T

HTR3A Pro16Ser				HTR3A C196T		
	Pro/Pro	Pro/Ser	Ser/Ser	C/C	C/T	T/T
Náusea (+) (n = 15)	12	3	0	9	5	1
Náusea (-) (n = 63)	45	15	3	28	22	9
p		0,634			0,707	
Escala media severidad náusea	0,21 (0,411)	0,17 (0,383)	0 (0)	0,1 (0,316)	0,19 (0,396)	0,24 (0,435)
p		0,643			0,593	

Distribución genotípica. Polimorfismos HTR3B Tyr129Ser

HTR3A Tyr129Ser				
	Tyr/Tyr	Tyr/Ser	Ser/Ser	Tyr/Ser+Ser/Ser
Náusea (+) (n = 15)	11	4	0	4
Náusea (-) (n = 63)	24	32	7	39
p	0,038		0,014	
Escala media severidad náusea	0,54 (0,919)		0,14 (0,487)	
p	0,030		0,009	

Distribución genotípica. Grupos genotipo CYP2D6

CYP2D6			
	*1/*21	*1/*5, *1/*10	*5/*10, *10/*10
Náusea (+) (n = 15)	9	2	4
Náusea (-) (n = 63)	42	10	11
p	0,716		
Escala media severidad náusea	018 (0,385)	0,17 (0,389)	0,27 (0,458)
p	0,725		

Calidad del estudio

Comentarios

Estudio	Steimer, 2005
Diseño del estudio	Localización geográfica: Alemania Nº pacientes: 49 Principio activo: amitriptilina Método de genotipado: PCR Tratamiento: 150 mg/día las 3 primeras semanas
Objetivo del estudio	Estudiar las posibles correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de amitriptilina (AT), los genotipos CYP2C19 y CYP2D6, sus efectos adversos y la respuesta terapéutica.

Características de los pacientes	Edad: 50,6 (media)					
	Raza/etnia: caucásica					
	Sexo: 44% hombres, 56% mujeres					
	Criterios inclusión: pacientes con al menos grado medio de enfermedad depresiva de acuerdo al criterio ICD y escala HAMD ≥ 16. Pacientes con varios tratamientos.					
Criterios exclusión: abuso de alcohol o drogas, incompatibilidad para la toma de TCAs (epilepsia, glaucoma), demencia o esquizofrenia y embarazo.						
Resultados	Análisis de los alelos más importantes en población caucásica: funcionales *1 y*2, no funcionales (*3-*8), con función reducida (*9, *10 y *41) y alelos duplicados.					
	Genotipos CYP2D6 y CYP2C19 y efectos sobre respuesta clínica, concentraciones séricas AT y NT y reacciones adversas (n = 49)					
		Grupo bajo riesgo	Bajo-medio	Medio-alto	Alto	p
	CYP2D6/CYP2C19	2D6*2/2C19*1	2D6*2/2C19*2	2D6*1/2C19*1	2D6*1/2C19*2	
	Prevalencia (n/%)	13/27	19/39	6/12	11/22	
	Riesgo de efectos adversos (escala DOTES ≥ 5 en día 21) (n/total)	0/13	3/19	4/6	9/11	0,000006
	Suma escala DOTES total en día 21	1,77	2,95	7,83	6,64	0,004
	Respuesta completa (n/total)*	6/13	10/19	3/6	4/11	
	Concentración sérica					
	NT (µg/l)	49,0	65,0	101,2	108,4	0,005
AT(µg/l)	105,8	70,5	100,8	93,5	0,0197	
* valor ≤ 8 y mejora > 30% en escala HAMD en día 21.						
Calidad del estudio	No hay resultados de respuesta y efectos adversos a largo plazo, el estudio se limita a las 3 primeras semanas.					
Comentarios	Se desconoce el efecto de los tratamientos conjuntos sobre la respuesta a la AT.					

Estudio	Reimherr et al., 2010
Diseño del estudio	Localización geográfica: USA Nº pacientes: 261 Principio activo: sertralina, sertralina+atomoxetina en no-respondedores Método de genotipado: PCR Ensayo clínico, doble ciego, randomizado
Objetivo del estudio	Examinar los genotipos del gen del transportador de serotonina (5-HTTLPR) relacionados con la resistencia al tratamiento con sertralina y que están relacionados con la respuesta al tratamiento combinado sertralina+atomoxetina.
Características de los pacientes	Edad (media): 42,6 (L/L), 42,1 (S/L), 42,6 (S/S) Raza/etnia: africanos (n = 28), asiáticos (n = 14), caucásicos (n = 205), hispanicos (n = 11), otros (n = 3) Sexo: 172 mujeres, 89 hombres Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV, HSRD17 ≥ 18 Criterios exclusión: no especificados

Resultados

Distribución genotípica: 31,4% L/L, 49% S/L, 19,5% S/S; equilibrio Hardy-Weinberg

Africanos con mayor % de genotipo L/L y menor S/S respecto a las otras razas (p< 0,001)

Remisión: escala ≤ 4 en subescala de severidad Maier-Philipp (MPS) de la HAMD17

1) Tratamiento monoterápico con sertralina de 8 semanas: Reducción significativa desde estado basal hasta el final del tratamiento para los 3 genotipos, medido con MPS y HAMD17 sin DES entre los 3 genotipos.

2) Tratamiento randomizado con terapia combinada: 138 pacientes; 68 (12 S/S, 32 S/L, 24 L/L) asignados al tratamiento combinado sertralina+atomoxetina (T1), 70 (17 S/S, 37 S/L, 16 L/L) al tratamiento sertralina+placebo (T2). El 80,9% de T1 y 82,9% de T2 completaron el estudio.

Monoterapia con sertralina. Medidas de MPS y HAMD17 (n = 261)

	Genotipo	n	Sertralina basal (media; ds)	Cambio (media; ds)	IC	p (dentro del grupo)	F
MPS	L/L	74	12,1 (2,1)	-6,1 (3,8)	-7,0-5,3	< 0,001	0,93 (2,229)
	S/L	116	12,3 (1,8)	-6,1 (4,1)	-6,8-5,3	< 0,001	
	S/S	47	11,7 (2,1)	-5,0 (4,1)	-6,3-3,8	< 0,001	
HAMD ₁₇	L/L	73	22,6 (3,9)	-10,5 (6,5)	-12,0-8,9	< 0,001	0,60 (2,232)
	S/L	116	23,3 (3,5)	-10,9 (7,0)	-12,2-9,6	< 0,001	
	S/S	47	22,3 (3,7)	-9,3 (7,4)	-11,5-7,1	< 0,001	

Terapia combinada. Medidas de MPS y HAMD17 (n = 138)

	Genotipo	n	Sertralina basal (media; ds)	Cambio (media; ds)	IC	p (dentro del grupo)	Comparación S/S vs. no S/S
Sertr+	L/L	11	7,3 (3,4)	-6,1 (3,8)	-7,0-5,3	< 0,001	0,93 (2,229)
Atomox	S/L	31	12,3 (1,8)	-6,1 (4,1)	-6,8-5,3	< 0,001	
MPS	S/S	24	11,7 (2,1)	-5,0 (4,1)	-6,3-3,8	< 0,001	
HAMD ₁₇	L/L	73	22,6 (3,9)	-10,5 (6,5)	-12,0-8,9	< 0,001	0,60 (2,232)
	S/L	116	23,3 (3,5)	-10,9 (7,0)	-12,2-9,6	< 0,001	
	S/S	47	22,3 (3,7)	-9,3 (7,4)	-11,5-7,1	< 0,001	

	Genotipo	n	Sertralina basal (media; ds)	Cambio (media; ds)	IC	p (dentro del grupo)	Comparación S/S vs. no S/S
Sertr+	L/L	74	12,1 (2,1)	-6,1 (3,8)	-7,0-5,3	< 0,001	0,93 (2,229)
placebo	S/L	116	12,3 (1,8)	-6,1 (4,1)	-6,8-5,3	< 0,001	
MPS	S/S	47	11,7 (2,1)	-5,0 (4,1)	-6,3-3,8	< 0,001	
HAMD ₁₇	L/L	73	22,6 (3,9)	-10,5 (6,5)	-12,0-8,9	< 0,001	0,60 (2,232)
	S/L	116	23,3 (3,5)	-10,9 (7,0)	-12,2-9,6	< 0,001	
	S/S	47	22,3 (3,7)	-9,3 (7,4)	-11,5-7,1	< 0,001	

Calidad del estudio

Comentarios

Estudio	Higuchi, 2009				
Diseño del estudio	Localización geográfica: Japón Nº pacientes: 80 Principio activo: milnacipran Método de genotipado: no especificado Pacientes evaluados en estado basal, 1, 2 , 4 y 6 semanas a través de la escala MADRS. Respuesta al tratamiento: disminución en la escala a < 50% del estado basal.				
Objetivo del estudio	Estudiar la posible relación entre diferentes polimorfismos genéticos y la manifestación de reacciones adversas (náuseas, exceso de sudoración) en pacientes en tratamiento con milnacipran.				
Características de los pacientes	Edad: 25-69 años Raza/etnia: japoneses Sexo: 28 hombres, 52 mujeres Criterios inclusión: pacientes con diagnóstico DSM-IV, MADRS > 20. Prescripción de brotizolam en pacientes con insomnio. Criterios exclusión: no especificados.				
Resultados	Distribución genotípica. Pacientes con/sin náusea (n = 80)				
	Polimorfismo	Distribución			p
	5-HTT	S/S	S/L	L/L	
	Náusea (+)	5	4	0	$\chi^2 = 0,70$
	Náusea (-)	46	23	2	p = 0,70
	5-HTT VNTR	12/12	12/10	10/10	
	Náusea (+)	7	2	0	$\chi^2 = 0,49$
	Náusea (-)	58	11	2	p = 0,78
	5-HT2A G-1438A	A/A	G/A	G/G	
	Náusea (+)	2	5	2	$\chi^2 = 0,48$
	Náusea (-)	22	31	38	p = 0,78
	MAOA VNTR	1/1	1/3	3/3	17 17
	Náusea (+)	7	0	2	
	Náusea (-)		35		
	TPH A218C	A/A	A/C	C/C	
	Náusea (+)	2	6	1	32 20
	Náusea (-)		19		
	NET T-182C				T/T T/C C/C
	Náusea (+)				3 5 1
	Náusea (-)				27 40 4
	$\chi^2 = 1,70$ p = 0,42				
	NET G 1287A	G/G	G/A	A/A	
	Náusea (+)	6	3	0	$\chi^2 = 1,9$
	Náusea (-)	32	32	7	p = 0,38
	$\chi^2 = 0,43$ p = 0,80				

Resultados (cont.)	Distribución genotípica. Pacientes con/sin sudoración excesiva (n = 80)			
	Polimorfismo	Distribución		p
5-HTT	S/S S/L L/L			
Náusea (+)	2 6 1			$\chi^2 = 8,5$
Náusea (-)	48 22 1			p = 0,013
5-HTT VNTR	12/12 12/10 10/10			2
Náusea (+)	6 3 0			
Náusea (-)	59 10			
5-HT2A G-1438A	A/A G/A G/G			$\chi^2 = 2,7$
Náusea (+)	3 2 4			p = 0,25
Náusea (-)	21 34 16			
$\chi^2 = 2,3$ p = 0,31				
MAOA VNTR	áusea (-)			1/1 1/3 3/3
Náusea (+)				5 2 2
				37 15 17
TPH A218C	A/A A/C C/C			
Náusea (+)	2 5 2			$\chi^2 = 0,26$
Náusea (-)	19 32 20			p = 0,87
NET T-182C				T/T T/C C/C
Náusea (+)				1 8 0
Náusea (-)				29 37 5
NET G 1287A	G/G G/A A/A			
Náusea (+)	4 5 0			$\chi^2 = 1,2$
Náusea (-)	34 30 7			p = 0,54
$\chi^2 = 4,4$ p = 0,10				
<p>Más frecuente la sudoración en edad más avanzada: DES (p = 0,03) en la edad media entre los dos grupos con/sin sudoración (59,6 ± 7,9 años vs. 50,3 ± 12,3 años).</p>				
Calidad del estudio.	Pocos pacientes			
Comentarios	No aparece detallado el método de genotipado llevado a cabo para la caracterización de los polimorfismos, sólo aparece referenciado.			

Estudio	K-de Jijssel, 2009
Diseño del estudio	Localización geográfica: Holanda Nº pacientes: 76 Principio activo: 12 pacientes con SSRI, 64 con TCAs Método de genotipado: Taqman
Objetivo del estudio	Estudiar la influencia del genotipo CYP2D6 sobre la concentración sérica de sodio en pacientes en tratamiento con SSRI y TCAs.

Características de los pacientes	Edad: 69, 7 años (media) Raza /etnia: No especificada Sexo: 57 mujeres, 19 hombres Criterios inclusión: No especificados. Coadministración de diuréticos en 14 pacientes Criterios exclusión: No especificados		
Resultados	Genotipo CYP2D6 TCA *1/*1 (EM) *1/*4 (IM) *4/*4 (PM) SSRI *1/*1 (EM) *1/*4 (IM) *4/*4 (PM)	Pacientes (n = 76) 44 16 4 9 2 1	Diferencia [Na+] (media) (95%CI, mmol-1) Grupo de ref (EM) -1,37 (-3,39,-0,64) -4,32 (-7,85,-0,79) Grupo de ref (EM) 5,38 (11,76,-1,00) 1,07 (-9,57 ,7,42)
Calidad del estudio	No hay datos sobre la influencia de las distintas variables, entre ellas la toma conjunta de diuréticos, sobre los resultados.		
Comentarios	Posible sesgo en los resultados por tratarse de dos muestras muy diferentes en cuanto al número de pacientes entre TCA y SSRI. Sólo un paciente PM en el grupo SSRI.		

Estudio	Hougardy, 2007																						
Diseño del estudio	Localización geográfica: Holanda Nº pacientes: 43 Principio activo: paroxetina Método de genotipado: PCR Tratamiento: > 4 semanas																						
Objetivo del estudio	Estudiar la influencia de los polimorfismos del gen transportador de 5-HTT sobre el riesgo de sangrado en tratamiento con paroxetina.																						
Características de los pacientes	Edad: 18-70 años Raza/etnia: no especificado Sexo: 32 mujeres, 11 hombres Criterios inclusión: no especificado Criterios exclusión: trombocitopenia, insuficiencia renal o hepática, intervención quirúrgica reciente, embarazo, lactancia, medicación anticoagulante																						
Resultados	Influencia del genotipo sobre los parámetros hematológicos <table> <tr> <th>Genotipo</th><th>Tiempo oclusión PFA^a (+SD)</th><th>Purpura/epistaxis (%)</th><th>Eventos de sangrado en nariz y ojos (%)</th></tr> <tr> <td>ll (n = 19)</td><td>122,6 (24,1)</td><td>7 (36,8%)</td><td>4 (21,1%)</td></tr> <tr> <td>ss (n = 18)</td><td>122,6 (33,8)</td><td>3 (16,7%)</td><td>3 (16,7%)</td></tr> <tr> <td>ss (n = 6)</td><td>126,3 (38,3)</td><td>2 (33,3%)</td><td>1 (16,7%)</td></tr> <tr> <td>sl+ss (n = 24)</td><td>123,5 (34,1)</td><td>5 (20,8%)</td><td>4 (16,7%)</td></tr> </table> <p>^aTiempo de oclusión plaquetar; valores normales: 82-150 segs: alelo corto, l: alelo largo</p>			Genotipo	Tiempo oclusión PFA ^a (+SD)	Purpura/epistaxis (%)	Eventos de sangrado en nariz y ojos (%)	ll (n = 19)	122,6 (24,1)	7 (36,8%)	4 (21,1%)	ss (n = 18)	122,6 (33,8)	3 (16,7%)	3 (16,7%)	ss (n = 6)	126,3 (38,3)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	sl+ss (n = 24)	123,5 (34,1)	5 (20,8%)	4 (16,7%)
Genotipo	Tiempo oclusión PFA ^a (+SD)	Purpura/epistaxis (%)	Eventos de sangrado en nariz y ojos (%)																				
ll (n = 19)	122,6 (24,1)	7 (36,8%)	4 (21,1%)																				
ss (n = 18)	122,6 (33,8)	3 (16,7%)	3 (16,7%)																				
ss (n = 6)	126,3 (38,3)	2 (33,3%)	1 (16,7%)																				
sl+ss (n = 24)	123,5 (34,1)	5 (20,8%)	4 (16,7%)																				
Calidad del estudio	Pocos pacientes																						
	No aportan datos sobre la no influencia de las covariables.																						
Comentarios	No hay significación estadística de los resultados.																						

Estudio	Abdelmalik, 2008														
Diseño del estudio	Localización geográfica: Holanda Nº pacientes: 19 Principio activo: paroxetina Método de genotipado: PCR Tratamiento: 6 semanas (20 mg/día), máx. 50 mg/día a partir 6ª semana														
Objetivo del estudio	Estudiar si los efectos de la paroxetina sobre la función plaquetar están mediados por algún polimorfismo														
Características de los pacientes	Edad: 44,5 ± 10,8 Raza/etnia: desconocida Sexo: 8 hombres, 11 mujeres Criterios inclusión: depresión unipolar (13), ansiedad +depresión (6) abuso sustancias (4) desorden alimenticio (1) Criterios exclusión: desconocidos														
Resultados	Función plaquetar tras 6 y 12 semanas de tratamiento según genotipo <table> <tr> <th></th><th>No LA/LA</th><th>≥ 1 LA</th><th>p</th></tr> <tr> <td>Serotonina plaquetar (ng/109 plaquetas)</td><td>-868 (-1213-585)</td><td>7 (36,8%)</td><td>4 (21,1%)</td></tr> <tr> <td>Factor 4 plaquetar (IU 10-6 plaquetas)</td><td>3,2 (0,7-4,7)</td><td>-0,4 (-1,5-1,7)</td><td>0,003</td></tr> </table> <p>Valor negativo indica una disminución del valor del parámetro</p>				No LA/LA	≥ 1 LA	p	Serotonina plaquetar (ng/109 plaquetas)	-868 (-1213-585)	7 (36,8%)	4 (21,1%)	Factor 4 plaquetar (IU 10-6 plaquetas)	3,2 (0,7-4,7)	-0,4 (-1,5-1,7)	0,003
	No LA/LA	≥ 1 LA	p												
Serotonina plaquetar (ng/109 plaquetas)	-868 (-1213-585)	7 (36,8%)	4 (21,1%)												
Factor 4 plaquetar (IU 10-6 plaquetas)	3,2 (0,7-4,7)	-0,4 (-1,5-1,7)	0,003												
Calidad del estudio	Muy pocos pacientes.														
Comentarios															

Abreviaturas

A: atomoxetina
An: anastrozol
ARNm: ácido ribonucleico mensajero
ASCO: American Society of Clinical Oncology
AT: amitriptilina
AUC: área bajo la curva
BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro
BZD: benzodiacepinas
CAF: ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo
CISH: hibridación cromogénica *in situ*
CHT: quimioterapia+terapia hormonal
CPV: porcentaje células positivas
D: dosis
DES: diferencia estadísticamente significativa
DESI: desipramina
DFS: supervivencia libre de enfermedad
DR: recurrencias distantes
DS: desviación standard
EMA: Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos
ER: escala de recurrencia
FDA: Food and Drug Administration
FISH: hibridación fluorescente *in situ*
FN: falsos negativos
FP: falso positivo
HER2: oncogen localizado en cromosoma 17
HR: Hazard ratio
5-HT: serotonina
5-HTT: transportador de serotonina
5-HTTLPR: gen transportador de la serotonina
I: imipramina
IC: intervalo de confianza
IHC: inmunohistoquímica
Met: metionina
NL: nódulos linfáticos
NT: nortriptilina
ODV: O-desmetilvenlafaxina
OR: Odds ratio
OS: supervivencia global

P: paroxetina
PCR: reacción en cadena de la polimerasa
pCR: respuesta patológica completa
PPV: células positivas a través del patólogo
ROC: Receiver Operating Characteristic
REs: receptor de estrógenos
RFS: supervivencia libre de recurrencia
RLR: log-rank test
RPr: receptor de progesterona
RR: riesgo relativo
RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa
SGDs: Dosis semicuantitativas funcionales genéticas
SNPs: Single Nucleotide Polimorphisms
SSNIs: inhibidores de la recaptación de noradrenalina
SSRIs: inhibidores de la recaptación de serotonina
T: tamoxifeno
TCAs: antidepresivos tricíclicos
TESI: Tratamiento emergente de ideación suicida
TH: terapia hormonal
TTBR: tiempo de recurrencia
TTDR: intervalo libre de recurrencias distantes
TTR: intervalo libre de recurrencia
V: venlafaxina
Val: valina
WT: Wild Type (homozigoto para alelo salvaje)

Bibliografía

1. CNIO. Investigación de transferencia en cáncer: del laboratorio a la clínica. Año 2006.
2. Genotipado en la salud humana. Informe de Vigilancia Tecnológica. GENOMA ESPAÑA/Círculo de Innovación en Biotecnología-Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (CIBT-FGUAM). Año 2005.
3. Farmacogenómica: Medicina Personalizada y Predictiva. Genoma España/Fundación Observatorio de Prospectiva Tecnológico Industrial (OPTI). Año 2009.
4. Moore C, Khoury M, Bradley L. From genetics to genomics: using gene-based medicine to prevent disease and promote health in children. *Semin Perinatol* 2005; 29: 135-43.
5. Lagos M, Poggi H. Test genéticos: Definición, métodos, validación y utilidad clínica. *Rev Med Chile* 2010; 138: 128-132.
6. NHMRC (2009). NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Stage 2 consultation. Canberra: National Health and Medical Research Council. Available from http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/consult/consultations/add_levels_grades_dev_guidelines2.htm
7. Whiting P, Rutjes A, Reitsma J, Bossuyt P, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003; 3: 25. Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2288-3-25.pdf>
8. Oshman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272(17):1367-71.
9. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality of randomized and non-randomised studies of health care intervention. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1998; 52: 377-84.
10. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. QUORUM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 1999; 354: 1896-1900.
11. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9067-72.

12. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes. Evidence Report/ Technology Assessment 2008; AHRQ Publication no.08-E002.
13. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(27):2817-26.
14. AmpliChip CYP450 pharmacogenetic predictive test for breast cancer management. NHS. National Horizon Scanning Centre 2007.
15. Ingle JN, Suman VJ, Mailliard JA et al. Randomised trial of tamoxifen alone or combined with fluoxymesterone as adjuvant therapy in post-menopausal women with resected estrogen receptor positive breast cancer. North Central Cancer Treatment Group Trial 89-30-52. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98(2): 217-222.
16. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant Tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101(1): 113-121.
17. Bonanni B, Macis D, Maisonnneuve P et al. Polymorphisms in the CYP2D6 tamoxifen metabolising gene influences clinical effect but not hot flashes – data from the Italian tamoxifen trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3708-9.
18. MammaPrint prognostic test for breast cancer. NHS. National Horizon Scanning Centre 2007.
19. Genetic Testing or Clinical Assessment in Determining the Need for Chemotherapy in Women With Breast Cancer That Involves No More Than 3 Lymph Nodes. NCT00433589.
20. Oncotype DX prognostic and predictive test for early breast cancer. NHS. National Horizon Scanning Centre 2008.
21. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(23):3726-34.
22. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Research* 2006;8(3):R25.
23. Hormone Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Women Who Have Undergone Surgery for Node-Negative Breast Cancer (The TAILORx Trial). NCT00310180.
24. Gene expression profiling of breast cancer to select women for adjuvant chemotherapy. BlueCross and BlueShield Association. Assessment Program Volume 22, n° 13 2007.
25. CYP2D6 pharmacogenomics of tamoxifen treatment. BlueCross and BlueShield Association. Assessment Program Volume 25, n° 1 2008.

26. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer?. *Genet Med* 2009; 11 (1): 66-73.
27. Harris L, Fritsche H, R Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (33): 1-25.
28. European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). EMA/CHMP/PhVWP/589053/2010. Disponible en: www.ema.europa.eu.
29. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. EMA/CHMP/37646/2009. Disponible en: www.ema.europa.eu.
30. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on pharmacogenomics in oncology. EMEA/CHMP/PGxWP/128435/2006. Disponible en: www.ema.europa.eu.
31. Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB, et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(5): 358-69.
32. Smartt, P. A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer HSAC Report 2010; 3(16).
33. Fleeman N, Martin Saborido C, Payne K, Boland A, Dickson R, Dundar Y et al. The clinical and cost effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review. Liverpool Reviews and Implementation Group, the University of Liverpool, 2011. In press.
34. Cuadros M, Llanos A. Validez clínica y analítica de MammaPrint en tratamiento del cáncer de mama. doi:10.1016/j.physletb.2003.10.071.
35. Cuadros M, Villegas R. HER2 en la selección de candidatas a tratamiento con trastuzumab. Determinación del estado de HER2 en mujeres con cáncer de mama. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. AETSA 2006/06.
36. Dendukuri N, Khetani K, McIsaac M, Brophy J. Testing for HER2-positive breast cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *CMAJ* 2007; 176 (19): 1429-34.
37. Seruga B, Amir E. Cytochrome P450 2D6 and outcomes of adjuvant tamoxifen therapy: results of a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (3):609-17.

38. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(1): 55-65
39. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. for The Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; Publisher online Dec 10, DOI:10.1016/S0140-6736(09)61523-3.
40. Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10):1671-6.
41. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10):1677-83.
42. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(11):1829-34.
43. Gevensleben H, Göhring UJ, Büttner R, Heukamp LC, Kunz G, Dimpfl T, et al. Comparison of MammaPrint and TargetPrint results with clinical parameters in German patients with early stage breast cancer. *Int J Mol Med.* 2010; 26(6):837-43.
44. Ramón y Cajal T, Altés A, Paré L, del Rio E, Alonso C, Barnadas A, et al. Impact of CYP2D6 polymorphisms in tamoxifen adjuvant breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 119(1):33-8.
45. Thompson AM, Johnson A, Quinlan P, Hillman G, Fontecha M, Bray SE, et al. Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Sep 1. [Epub ahead of print].
46. Serrano D, Lazzeroni M, Zambon CF, Macis D, Maisonneuve P, Johansson H Efficacy of tamoxifen based on cytochrome P450 2D6, CYP2C19 and SULT1A1 genotype in the Italian Tamoxifen Prevention Trial. *Pharmacogenomics J.* 2010.
47. Schroth W, Hamann U, Fasching PA, Dauser S, Winter S, Eichelbaum M, CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer

- patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(17):4468-77.
48. Kiyotani K, Mushiroda T, Hosono N, Tsunoda T, Kubo M, Aki F, et al. Lessons for pharmacogenomics studies: association study between CYP2D6 genotype and tamoxifen response. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20 (9):565-8.
 49. Hofmann M, Stoss O, Gaiser T, Kneitz H, Heinmöller P, Gutjahr T, et al. Central HER2 IHC and FISH analysis in a trastuzumab (Herceptin) phase II monotherapy study: assessment of test sensitivity and impact of chromosome 17 polysomy. *J Clin Pathol*. 2008; 61(1):89-94.
 50. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V, Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10):2162-71.
 51. Dowsett M, Procter M, McCaskill-Stevens W, de Azambuja E, Dafni U et al. Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA Trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(18):2962-9.
 52. Colomer R, Llombart-Cussac A, Lloveras B, Ramos M, Mayordomo JJ, Fernández R et al. High circulating HER2 extracellular domain levels correlate with reduced efficacy of an aromatase inhibitor in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a confirmatory prospective study. *Cancer*. 2007; 110(10):2178-85.
 53. Marcom PK, Isaacs C, Harris L, Wong ZW, Kommarreddy A, Novielli N et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 102(1):43-9.
 54. Cantaloni C, Tonini R E, Eccher C, Morelli L, Leonardi E, Bragantini E, et al. Diagnostic Value of Automated Her2 Evaluation in Breast Cancer: A Study on 272 Equivocal (score 2+) Her2 Immunoreactive Cases Using an FDA Approved System. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011. [Epub ahead of print].
 55. Vanden Bempt I, Van Loo P, Drijkoningen M, Neven P, Smeets A, Christiaens MR, et al. Polysomy 17 in breast cancer: clinicopathologic significance and impact on HER-2 testing. *J Clin Oncol*. 2008; 26(30):4869-74.
 56. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131(1):18-43.

57. Andre F, Mazouni C, Liedtke C, Kau SW, Frye D, Green M et al. HER2 expression and efficacy of preoperative paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 108(2):183-90.
58. de Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Straver ME, Vrancken Peeters MJ et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):119-26.
59. Francz M, Egervari K, Kardos L, Toth J, Nemes Z, Szanto J, et al. Comparison of PathVysion and Poseidon HER2 FISH assays in measuring HER2 amplification in breast cancer: a validation study. *J Clin Pathol.* 2010; 63(4):341-6.
60. Testing for Cytochrome P450 polymorphisms on adults with non-psychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Evidence Report/ Technology Assessment 2007; AHRQ Publication no. 07-E002.
61. Neville M, Selzer R, Aizenstein B, et al. Characterization of cytochrome P450 2D6 alleles using the Invader system. *Biotechniques*2002; Suppl: 34-8, 40-3.
62. Eriksson S, Berg LM, Wadelius M, et al. Cytochrome p450 genotyping by multiplexed real-time DNA sequencing with pyrosequencing technology. *Assay Drug Dev Technol* 2002; 1(1Pt 1):49-59.
63. Hersberger M, Marti-Jaun J, Rentsch K, et al. Rapid detection of the CYP2D6*3, CYP2D6*4, and CYP2D6*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6*5 allele by multiplex long PCR. *Clin Chem* 2000; 46(8 Pt 1):1072-7.
64. Muller B, Zopf K, Bachofer J, et al. Optimized strategy for rapid cytochrome P450 2D6 genotyping by real-time long PCR. *Clin Chem* 2003; 49(10):1624-31.
65. Schaeffeler E, Schwab M, Eichelbaum M, et al. CYP2D6 genotyping strategy based on gene copy number determination by TaqMan real-time PCR. *Hum Mutat* 2003; 22(6):476-85.
66. Soderback E, Zackrisson AL, Lindblom B, et al. Determination of CYP2D6 gene copy number by pyrosequencing. *Clin Chem* 2005; 51(3):522-31.
67. Stamer UM, Bayerer B, Wolf S, et al. Rapid and reliable method for cytochrome P450 2D6 genotyping. *Clin Chem* 2002; 48(9):1412-7.
68. Chou WH, Yan FX, Robbins-Weilert DK, et al. Comparison of two CYP2D6 genotyping methods and assessment of genotype-phenotype relationships. *Clin Chem* 2003; 49(4):542-51.
69. Roche Molecular Systems, Inc. U.S. Food and Drug Administration 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Roche AmpliChip CYP450 microarray for identifying CYP2D6 geno-

- type (510(k) Number k042259). December 2004. Disponible en: www.fda.gov/cdrh/reviews/k042259.
70. Mizugaki M, Hiratsuka M, Agatsuma Y, et al. Rapid detection of CYP2C18 genotypes by realtime fluorescence polymerase chain reaction. *J Pharm Pharmacol* 2000;52(2):199-205.
 71. Roche Molecular Systems, Inc. U.S. Food and Drug Administration 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Roche AmpliChip CYP450 microarray for identifying CYP2C19 genotype (510(k) Number k043576). January 2005. Disponible en: www.fda.gov/cdrh/reviews/k043576.pdf.
 72. Muthiah YD, Lee WL, Teh LK, et al. A simple multiplex PCR method for the concurrent detection of three CYP2C8 variants. *Clin Chim Acta* 2004; 349(1-2):191-8.
 73. Weise A, Grundler S, Zaumsegel D, et al. Development and evaluation of a rapid and reliable method for cytochrome P450 2C8 genotyping. *Clin Lab* 2004; 50(3-4):141-8.
 74. Wu X, Zhou Y, Xu S. Detection of CYP I A1 polymorphisms with a colorimetric method based on mismatch hybridization. *Clin Chim Acta* 2002; 323(1-2):103-9.
 75. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with nonpsychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med* 2007; 9(12): 819-25.
 76. Smits KM, Smits LJ, Schouten JS, Stelma FF, Nelemans P, Prins MH. Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2004; 9(5):433-41.
 77. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 2006; 47(1):75-85.
 78. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007;1 2(3):247-57.
 79. Zou YF, Ye DQ, Feng XL, Su H, Pan FM, Liao FF Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010; 20(8):535-44.
 80. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Stricker BH et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching

- and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65(4):558-64.
81. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 403-22.
 82. Keers R, Uher R, Huezo-Diaz P, Smith R, Jaffee S, Rietschel M et al. Interaction between serotonin transporter gene variants and life events predicts response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J.* 2010 Mar 9. [Epub ahead of print].
 83. GENome-based therapeutic drugs for DEPRESSION. ISRCTN03693000. Disponible en: <http://gendep.iop.kcl.ac.uk>.
 84. Schenk PW, van Fessem MA, Verploegh-Van Rij S, Mathot RA, van Gelder T, Vulto AG, Association of graded allele-specific changes in CYP2D6 function with imipramine dose requirement in a large group of depressed patients. *Mol Psychiatry.* 2008; 13(6):597-605.
 85. Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Müller MJ, Kaiser R et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31(5):493-502.
 86. Whyte EM, Romkes M, Mulsant BH, Kirshne MA, Begley AE, Reynolds CF 3rd et al. CYP2D6 genotype and venlafaxine-XR concentrations in depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006; 21(6):542-9.
 87. Judge R, Parry MG, Quail D, et al. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17:217Y225.
 88. Bogetto F, Bellino S, Revello RB, et al. Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation. *CNS Drugs.* 2002; 16:273Y283.
 89. Murata Y, Kobayashi D, Imuta N, Haraguchi K, Ieiri I, Nishimura R, Koyama S, Mine K. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 2010; 30(1):11-7.
 90. Murphy GM Jr, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61(11):1163-9.
 91. Capozzo MA, Schillani G, Aguglia E, De Vanna M, Grassi L, Conte MA et al. Serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and response to citalopram in terminally ill cancer patients: report of twenty-one cases. *Tumori.* 2009; 95 (4):479-83.
 92. Kraft JB, Peters EJ, Slager SL, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ et al. Analysis of association between the serotonin transporter and an-

- tididepressant response in a large clinical sample. *Biol Psychiatry*. 2007; 61(6):734-42.
93. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D). Disponible en: <http://www.star-d.org>.
 94. Hu XZ, Rush AJ, Charney D, Wilson AF, Sorant AJ, Papanicolaou GJ et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; (7):783-92.
 95. Sato K, Yoshida K, Takahashi H, Ito K, Kamata M, Higuchi H et al. Association between -1438G/A promoter polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 46 (3):136-40.
 96. Min W, Li T, Ma X, Li Z, Yu T, Gao D et al. Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009; 205 (3):409-17.
 97. Kato M, Zanardi R, Rossini D, De Ronchi D, Okugawa G, Kinoshita T et al. 5-HT2A gene variants influence specific and different aspects of antidepressant response in Japanese and Italian mood disorder patients. *Psychiatry Res*. 2009; 167(1-2):97-105.
 98. Perlis RH, Purcell S, Fava M, Fagerness J, Rush AJ, Trivedi MH et al. Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(6):689-97.
 99. Perlis RH, Laje G, Smoller JW, Fava M, Rush AJ, McMahon FJ. Genetic and clinical predictors of sexual dysfunction in citalopram-treated depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(7):1819-28.
 100. Peters EJ, Slager SL, Kraft JB, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ et al. Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample. *PLoS One*. 2008; 3(4):e1872.
 101. Laje G, Paddock S, Manji H, Rush AJ, Wilson AF, Charney D et al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(10):1530-8.
 102. Laje G, Allen AS, Akula N, Manji H, John Rush A, McMahon FJ. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009; 19(9):666-74.
 103. Tanaka M, Kobayashi D, Murakami Y, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N et al. Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11(2):261-7.

104. Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Inoue Y, Someya T. The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine. *Pharmacogenomics J*. 2006; 6(5):351-6.
105. Hougardy DM, Egberts TC, van der Graaf F, Brenninkmeijer VJ, Derijks LJ Serotonin transporter polymorphism and bleeding time during SSRI therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65(5):761-6.
106. Steimer W, Zöpf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J et al. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem*. 2005; 51(2):376-85.
107. Reimherr F, Amsterdam J, Dunner D, Adler L, Zhang S, Williams D, et al. Genetic polymorphisms in the treatment of depression: speculations from an augmentation study using atomoxetine. *Psychiatry Res*. 2010; 175 (1-2):67-73.
108. Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Yoshida K. Influence of serotonergic/noradrenergic gene polymorphisms on nausea and sweating induced by milnacipran in the treatment of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009; 5:393-8.
109. Kwadijk-de Gijzel S, Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Vulto AG, et al. Variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower serum sodium concentration in patients on antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68(2):221-5.
110. Abdelmalik N, Ruhé HG, Barwari K, van den Dool EJ, Meijers JC, Middeldorp S. et al. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine on platelet function is modified by a SLC6A4 serotonin transporter polymorphism. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(12):2168-74.
111. Kishi T, Yoshimura R, Okochi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okumura T et al. Association analysis of SIGMAR1 with major depressive disorder and SSRI response. *Neuropharmacology*. 2010; 58(7):1168-73.
112. Kato M, Wakeno M, Okugawa G, Fukuda T, Azuma J, Kinoshita T et al. No association of TPH1 218A/C polymorphism with treatment response and intolerance to SSRIs in Japanese patients with major depression. *Neuropsychobiology*. 2007; 56 (4):167-71.
113. Lee SH, Lee MS, Lee JH, Kim SW, Kang RH, Choi MJ et al. MRP1 polymorphisms associated with citalopram response in patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(2):116-25.
114. Mihaljevic Peles A, Bozina N, Sagud M, Rojnic Kuzman M, Lovric M. MDR1 gene polymorphism: therapeutic response to paroxetine among patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(6):1439-44.

115. Sarginson JE, Lazzeroni LC, Ryan HS, Schatzberg AF, Murphy GM Jr. FKBP5 polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010; 153B(2):554-60.
116. Brent D, Melhem N, Ferrell R, Emslie G, Wagner KD, Ryan N et al. Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry.* 2010; 167(2):190-7.
117. Lekman M, Laje G, Charney D, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJ et al. The FKBP5-gene in depression and treatment response--an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort. *Biol Psychiatry.* 2008; 63(12):1103-10.
118. Viikki M, Anttila S, Kampman O, Illi A, Huuhka M, Setälä-Soikkeli E et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism is associated with treatment resistant depression. *Neurosci Lett.* 2010; 477(3):105-8.
119. Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y et al. Association analysis of group II metabotropic glutamate receptor genes (GRM2 and GRM3) with mood disorders and fluvoxamine response in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33(5):875-9.
120. Luo HR, Wu GS, Dong C, Arcos-Burgos M, Ribeiro L, Licinio J, et al. Association of PDE11A global haplotype with major depression and antidepressant drug response. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009; 5:163-70.
121. Tadić A, Rujescu D, Müller MJ, Kohnen R, Stassen HH, Szegedi A et al. Association analysis between variants of the interleukin-1beta and the interleukin-1 receptor antagonist gene and antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008.
122. Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Janssen DG, Jordan MA, Ohrmann P, et al. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010 Mar 15; 67(6):543-9.
123. Illi A, Setälä-Soikkeli E, Kampman O, Viikki M, Nuolivirta T, Poutanen O, et al. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype, major depressive disorder and response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2010; 176(1):85-7.
124. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, et al. Orphan nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) and fluvoxamine response in major depressive disorder in the Japanese population. *Neuropsychobiology.* 2009; 59(4):234-8.
125. Licinio J, Dong C, Wong ML. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depres-

- sion and antidepressant treatment response. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66 (5):488-97.
126. Viikki M, Kampman O, Illi A, Setälä-Soikkeli E, Anttila S, Huuhka M, et al. TPH1 218A/C polymorphism is associated with major depressive disorder and its treatment response. *Neurosci Lett*. 2010; 468(1):80-4.
 127. Ham BJ, Lee BC, Paik JW, Kang RH, Choi MJ, Choi IG, et al. Association between the tryptophan hydroxylase-1 gene A218C polymorphism and citalopram antidepressant response in a Korean population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(1):104-7.
 128. Nikisch G, Eap CB, Baumann P. Citalopram enantiomers in plasma and cerebrospinal fluid of ABCB1 genotyped depressive patients and clinical response: a pilot study. *Pharmacol Res*. 2008; 58 (5-6):344-7.
 129. Dong C, Wong ML, Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(12):1105-18.
 130. Lin E, Chen PS, Chang HH, Gean PW, Tsai HC, Yang YK, et al. Interaction of serotonin-related genes affects short-term antidepressant response in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(7):1167-72.
 131. Wong ML, Whelan F, Deloukas P, Whittaker P, Delgado M, Cantor RM, et al. Phosphodiesterase genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant treatment response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(41):15124-9.
 132. Tzang RF, Hong CJ, Liou YJ, Yu YW, Chen TJ, Tsai SJ. Association study of p11 gene with major depressive disorder, suicidal behaviors and treatment response. *Neurosci Lett*. 2008; 447(1):92-5.
 133. Tadić A, Rujescu D, Müller MJ, Kohnen R, Stassen HH, Dahmen N, et al. A monoamine oxidase B gene variant and short-term antidepressant treatment response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(7):1370-7.
 134. Paddock S, Laje G, Charney D, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJ, et al. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR*D cohort. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(8):1181-8.
 135. Garriock HA, Kraft JB, Shyn SI, Peters EJ, Yokoyama JS, Jenkins GD, et al. A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010; 67 (2):133-8.
 136. Perlis RH, Fijal B, Dharia S, Heinloth AN, Houston JP. Failure to replicate genetic associations with antidepressant treatment response in duloxetine-treated patients. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(11):1110-3.
 137. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.

138. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. Users Guides to The Medical Literature. JAMA 1997; 277; 1552-57.
139. Ferrusi IL, Marshall DA, Kulin NA, Leighl NB, Phillips KA. Looking back at 10 years of trastuzumab therapy: what is the role of HER2 testing? A systematic review of health economic analyses. *Per Med.* 2009;6(2):193-215.
140. Lidgren M, Jonsson B, Rehnberg C, Willking N, Bergh J. Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer. *Ann. Oncol* 2008;19:487-495.
141. Dendukuri N, Khetani K, McIsaac M, Brophy J. Testing for HER2-positive breast cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Can. Med. Assoc. J* 2007;176:1429-1434.
142. Morelle M, Haslé E, Treilleux I, Michot JP, Bachelot T. Cost-effectiveness analysis of strategies for HER2 testing of breast cancer patients in France. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2006;22:396-401.
143. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J. Clin. Oncol* 2004;22:854-863.
144. Dranitsaris G, Norris B, Hanna W, O'Malley F, Gelmon K. Identifying the optimal testing of HER2 testing in patients with breast cancer: a Canadian economic evaluation. *Curr. Oncol* 2003;10:36-44.
145. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Cost-effectiveness of HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(6):1018-28.
146. Klang SH, Hammerman A, Liebermann N, Efrat N, Doberne J, Hornberger J. Economic Implications of 21-Gene Breast Cancer Risk Assay from the Perspective of an Israeli-Managed Health-Care Organization. *Value Health.* 2010. [Epub ahead of print.]
147. Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, Yoshibayashi H, Toi M. Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 112 (1):175-87.
148. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004 30; 351(27):2817-26.
149. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 10; 24(23):3726-34.

150. Kondo M, Hoshi SL, Yamanaka T, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX[®]) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print.]
151. Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM, Hornberger J. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer.* 2007; 109(6):1011-8.
152. Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care.* 2005; 11(5):313-24.
153. Cole BF, Gelber RD, Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised clinical trials with qualityadjusted survival analysis. *Lancet.* 2001; 358:277-286.
154. Tsoi DT, Inoue M, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist.* 2010;15(5):457-65.
155. Retèl VP, Joore MA, Knauer M, Linn SC, Hauptmann M, Harten WH. Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St. Gallen guidelines and Adjuvant Online for early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2010; 46(8):1382-91.
156. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1999-2009.
157. Buyse M, Loi S, van't Veer LJ, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1183-92.
158. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 14(10): 2988-93.
159. Chen E, Tong KB, Malin JL. Cost-Effectiveness of 70-Gene Mamma-Print Signature in Node-Negative Breast Cancer. *Am J Manag Care.* 2010;16(12):e333-e342.
160. Oestreich N, Ramsey SD, Linden HM, McCune JS, van't Veer LJ, Burke W, Veenstra DL. Gene expression profiling and breast cancer care: what are the potential benefits and policy implications? *Genet Med.* 2005; 7(6):380-9.
161. Perlis RH, Patrick A, Smoller JW, Wang PS. When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A cost-effec-

- tiveness analysis based on data from the STAR*D study. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(10):2227-36.
162. McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 804-814.
163. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME et al. (2006b). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1231-1242.
164. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr> (último acceso 30 junio 2010).

