

Infecciones parasitarias, revisión del tratamiento y la farmacogenética

Parasitic infections, review of its treatment and pharmacogenetics

Lizette Gil del Valle^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8455-5518>

Sudanny Milagro de los Ríos Torres² <https://orcid.org/0009-0000-9151-6894>

Luis Jerez Puebla¹ <https://orcid.org/0000-0002-5343-0421>

Dora Emma Ginorio Gavito¹ <https://orcid.org/0000-0002-3889-763X>

¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. La Habana, Cuba.

²Policlinico Universitario José Antonio Hechevarría. Cárdenas, Matanzas.

*Autor para la correspondencia: lgil@ipk.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: Reportes previos a nivel nacional e internacional evidencian alta incidencia de eventos adversos, alteraciones en la biodisponibilidad en sangre y bajo control durante el tratamiento antiparasitario de diversas enfermedades.

Objetivo: Describir aspectos generales relacionados con las infecciones parasitarias, su tratamiento e identificar los polimorfismos genéticos que influyen en la variabilidad interindividual de la respuesta a algunos antiparasitarios.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática cualitativa utilizando como criterios de búsqueda: fisiopatología parasitaria, fármacos antiparasitarios,

farmacogenética, farmacogenómica, polimorfismos genéticos, absorción, distribución, metabolismo y excreción y técnicas genéticas, encontrando 1032 bibliografías que fueron filtradas hasta 85 por su utilidad y calidad en los últimos 30 años.

Resultados: Se obtuvo información actualizada acerca de las enfermedades parasitarias, su tratamiento y los conceptos relacionados con las disciplinas de Farmacogenética y Farmacogenómica. Los datos muestran las principales características de los polimorfismos genéticos, y ejemplos de las principales variantes polimórficas relacionadas con el uso de estos medicamentos. Diferencias genéticas en los individuos determinan variaciones en las proteínas involucradas con: el transporte o el metabolismo de 16 fármacos lo cual puede modificar la efectividad, seguridad y respuesta antiparasitaria e inmunológica.

Conclusiones: La farmacogenética es importante ya que detalla las variaciones en cada individuo y puede orientar el diseño de tratamientos específicos, maximizar la efectividad, minimizar y prevenir reacciones adversas al medicamento, las fallas terapéuticas y la resistencia; aspecto a tener en cuenta en la política y estrategia del país.

Palabras clave: polimorfismos genéticos, farmacogenética, antiparasitarios, respuesta terapéutica, variabilidad

ABSTRACT

Introduction: Previous national and international reports show a high incidence of adverse events, alterations in blood bioavailability and low control during antiparasitic treatment of various diseases.

Objective: to describe general aspects related to parasitic infections, their treatment and to identify genetic polymorphisms that influence interindividual variability in the response to some antiparasitic drugs.

Methods: A qualitative systematic review was carried out using as search criteria: parasite physiopathology, antiparasitic drugs, pharmacogenetics, pharmacogenomics, genetic polymorphisms, absorption, distribution, metabolism

and excretion and genetic techniques, finding 1032 references in the last 30 years that were filtered down to 85 for their usefulness and quality.

Results: Acceso information was obtained about parasitic diseases, their treatment and concepts related to the disciplines of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. The data show the main characteristics of genetic polymorphisms, and examples of the main polymorphic variants related to the use of these drugs. Genetic differences in individuals determine variations in proteins involved with: transport or metabolism of 16 drugs which may modify effectiveness, safety and antiparasitic and immunological response.

Conclusions: The pharmacogenetic diagnosis has transcendental importance since detailed knowledge of the variations can guide the design of specific treatments for each subject, maximize effectiveness, minimize and considerably prevent adverse drug reactions, therapeutic failures and resistance, which could be interesting in both country policie and attention strategy.

Keywords: genetic polymorphisms, pharmacogenetics, antiparasitic drugs, therapeutic response, variability.

Recibido: 29/05/2023

Aceptado: 01/09/2023

Introducción

Las infecciones parasitarias provocan enfermedades en países tropicales y subtropicales y también en climas más templados. Presentan una elevada tasa de morbimortalidad en el mundo.⁽¹⁾ Entre estas infecciones se encuentran paludismo, leshmaniosis, criptosporidiosis, tricocefalosis, toxoplasmosis, enfermedad de Chagas, amebiosis aguda, geohelmintiosis entre otras. Son frecuentes en América Central, Sur, África y Asia. Son menos comunes en Australia, Canadá, Europa, Japón, Nueva Zelanda y los Estados Unidos.^(2,3) Esto se atribuye a que las enfermedades parasitarias en su mayoría, están asociadas a determinantes

sociales. El desarrollo y uso de los antiparasitarios pueden ser afectados por la confluencia de enfermedades parasitarias en áreas indigentes del mundo. Esta situación ha conllevado a que se priorice la formulación de fármacos eficaces en una dosis única, fáciles de administrar, seguros como para distribuirlos con supervisión médica limitada, que sean económicos con poco riesgo de provocar resistencia.⁽⁴⁾ El riesgo de resistencia ha sido identificado en los antimicrobianos; muchos antiparasitarios han quedado comprometidos por las mutaciones y selección ante el uso intensivo de los fármacos. Los mecanismos causales se han estudiado para algunos parásitos, y parecen relacionarse con mecanismos de captación reducida o flujo aumentado de salida del fármaco.⁽⁴⁾

En Cuba hasta la fecha, las enfermedades producidas por parásitos están controladas, pero existe un flujo continuo de viajeros desde y hacia otros países y regiones, por lo que es necesario contribuir a la vigilancia de estas entidades y evitar su introducción. Es importante conocer las características que modifican la respuesta farmacológica de los antiparasitarios, ya que influiría también en su control. Entre los factores a considerar se encuentra el factor genético del hospedero. Los avances recientes en el tema de la farmacogenética (FG) y farmacogenómica han permitido identificar algunos determinantes genéticos de las personas que modulan la respuesta y la toxicidad a los fármacos.⁽⁵⁾

Por las razones expuestas se describirán en este trabajo definiciones relacionadas con las infecciones parasitarias y fármacos antiparasitarios para fundamentar como los polimorfismos genéticos influyen en la variabilidad interindividual de la respuesta a esos medicamentos.

Métodos

Para obtener la información actualizada en el tema se utilizaron como criterios de búsqueda las siguientes palabras que fueron utilizadas en diferentes combinaciones: parásitos, terapia/tratamiento antiparasitaria(o), farmacogenética, farmacogenómica, polimorfismos genéticos, absorción-distribución-metabolismo-excreción y técnicas genéticas. Los documentos fueron

filtrados, rechazándose aquellos duplicados, con idiomas que no fueran español o inglés, no ajustados al tema, insuficientes datos de origen, propaganda no científica o de cursos y congresos, presentaciones y comentarios.

Se analizaron tanto fuentes primarias como secundarias, se tuvo en cuenta las bases de datos Medline, PubMed, SciELO, LILIACS, EMBASE e Infomed y los motores Google y Google Scholar donde se colocaron las palabras claves, considerando los artículos originales, tesis, reportes clínicos y otros artículos de revisión bibliográfica, publicados desde 1990 a 2022.

Otros sitios de Internet de importancia para la industria farmacéutica y las ciencias básicas biomédicas fueron también consultados, algunos de los cuales relacionamos a continuación:

<http://snp.cshl.org/>, sitio que concierne al *SNP Consortium*,
<http://www.hapmap.org/cgi-perl/gbrowse/gbrowse>, portal perteneciente al
International HapMap Project,
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/h_sapiens.html/,
<http://www.imm.ki.se/cypalleles>, <http://www.pharmgkb.org> *The
Pharmacogenomics Knowledge Base* fomentan el desarrollo de las pruebas PGx
como el *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* y el *Dutch
Pharmacogenetics Working Group*.

Se tuvieron en cuenta los criterios establecidos en las guías PRISMA. El diagrama de flujo del estudio se muestra en la figura 1.

En todas las referencias se analizaron las definiciones relacionados con las principales características de los polimorfismos genéticos, y ejemplos de las principales variantes polimórficas implicadas en los procesos de administración, distribución, metabolismo y excreción, receptores y otras biomoléculas involucradas con el metabolismo de los antiparasitarios. Los resultados se presentan como compilación de criterios, definiciones y evidencias.

Se elaboró un resumen (tabla 1) con ejemplos de: antiparasitario, gen y proteína implicada, efecto de la asociación y citas bibliográficas que lo mencionan. Se excluyeron los polimorfismos en los que los autores no encontraron ningún efecto significativo.

La valoración de la posible implementación de las pruebas se realizó en la dinámica de seguimiento de los pacientes con tratamiento.

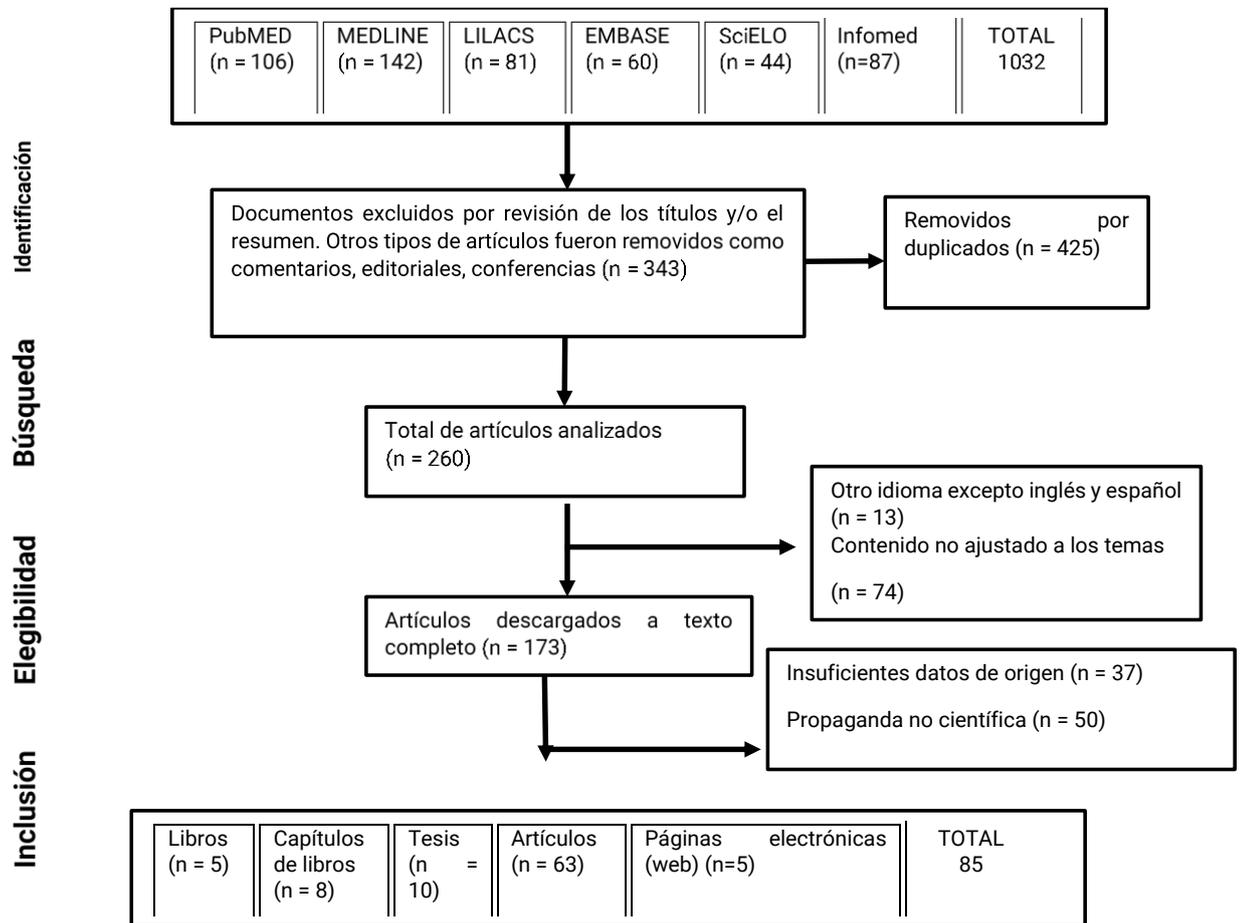


Fig. 1 – Diagrama de flujo de la investigación.

Tabla 1 - Polimorfismos genéticos que influyen en la variabilidad de la respuesta farmacológica en humanos en relación con algunos antiparasitarios y la bibliografía consultada

Antiparasitarios	Gen	Efecto	Referencias bibliográficas
Arteméter	CYP2B6*1	Metabolismo reducido	65
	CYP2B6*6	Aumento del metabolismo	
Artesunato	CYP2C8	Aumento del metabolismo	66

	G6PD	Reducción significativa en la concentración de hemoglobina (anemia)	67
Atovacuona	G6PD	Anemia hemolítica	68
Amodiaquina	CYP2C8*2	Metabolismo defectuoso de amodiaquina	46
	CYP2C8*3	Actividad marcadamente disminuida	
	GP6D	Hemólisis	70
Cloroquina	G6PD	Anemia hemolítica, favismo	70
	SLC02B1	Afectan la tasa de eliminación de gametocitemia y parasitemia	62
Clorproguanil	G6PD	Mayor riesgo de descensos de hemoglobina graves/peligrosos	71
Dapsona	HLA-B*1301	Hipersensibilidad inducida por dapsona y un mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson así como riesgo de reacciones adversas cutáneas graves	72
	G6PD	Hemólisis con dapsona	74
	HLA-DRB1	Asociado con un mayor riesgo de hipersensibilidad al fármaco	75
Doxiciclina	G6PDA-202D_376G	Toxicidad hemolítica en poblaciones con deficiencia de G6PD.	78
Mefloquina	G6PD A-202A_376G	Mayor riesgo de daño pulmonar, hemólisis	75
Metronidazol	CYP2A6*1	Aumento del metabolismo	76
	CYP2A6*2	Metabolismo reducido	
	CYP2A6*9	Metabolismo reducido	
	CYP2A6*17	Metabolismo reducido	
Pamaquina	G6PD	Hemólisis	78
Paramomicina	MTRNR1	Asociado con una disminución de la	79

		actividad de MT-RNR1	
Prazicuantel	CYP2C19	Afecta significativamente la concentración plasmática de PZQ y su índice metabólico	81
Primaquina	G6PD	Anemia hemolítica	54,81
	CYP2D6	Asociados con una menor respuesta a la primaquina	49
	SLC02B1	Asociado con una mayor gravedad de la parasitemia	82
	IKBGK	Mayor riesgo de anemia	84
Proguanil	SLC22A1	Asociado con una menor captación de proguanil	83
	CYP2C19	Se asocia con una disminución del metabolismo del proguanil en niños con paludismo	84
	G6PD	No asociado a anemia hemolítica	82
Quinina	G6PD	Anemia hemolítica	85

Generalidades de los parásitos y su clasificación

Un parásito es un organismo animal o vegetal que vive a expensas de otro de distinta especie, alimentándose de él y debilitándolo, sin destruirlo.⁽⁶⁾ Hay tres clases importantes de parásitos que pueden provocar enfermedades en los seres humanos: microorganismos unicelulares (protozoos), helmintos multicelulares (gusanos) y ectoparásitos (artrópodos).^(1,2)

Los protozoos son capaces de multiplicarse en los seres humanos desarrollando infecciones graves. La transmisión entre los humanos ocurre con frecuencia por la vía fecal-oral. Los que viven en la sangre o tejidos humanos requieren de otros hospederos para desarrollarse y generalmente se transmiten mediante un artrópodo o vector.⁽¹⁾

Los helmintos son organismos grandes multicelulares que se observan a simple vista cuando son adultos. Se dividen en tres grupos importantes: nematodos, cestodos y trematodos.^(1,7)

El término ectoparásitos se refiere a organismos como garrapatas, pulgas, piojos y ácaros, que se adhieren a la piel o escarban en ella y permanecen allí durante períodos relativamente largos (por ejemplo, entre semanas y meses).⁽¹⁾

El proceso infeccioso parasitario son aquellos eventos biológicos que ocurren en el organismo al ser agredido con éxito por el agente patógeno, independiente de que entrañe un proceso patológico o mantenga el estado de portador. Por lo que se considera infección cuando el hospedero tiene parásitos sin que le causen lesión o enfermedad.

La enfermedad ocurre cuando el hospedero sufre alteraciones patológicas y presenta manifestaciones clínicas. Expresión o consecuencia de la interacción entre parásito y hospedero. No se manifiesta con igual intensidad para todos los parásitos, incluso, dentro de una misma especie.^(6,89)

Se define infestación siempre que haya parasitismo externo, presencia de parásitos sobre la tierra o plantas.

Se conoce que existen cepas más virulentas que otras en la gran variedad de especies parasitarias, esto y otros factores condicionan la patogenicidad, entre ellos: dosis infectante, tamaño del parásito, tropismos por parénquimas nobles y capacidad de evasión de la respuesta inmune del hospedero.⁽⁸⁾ Los síntomas más generales asociados a las parasitosis aparecen con frecuencia en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, diarrea grave o crónica, cólicos abdominales, náuseas, prurito anal y otros como fatiga o astenia, pérdida de peso y del apetito, anemia, lesiones urticarianas en piel y aparición de adenopatías son también atribuibles a otras patologías parasitarias. La invasión de los glóbulos rojos como ocurre en paludismo, puede tener consecuencias graves;⁽⁹⁾ en esos casos la sintomatología puede incluir fiebre, escalofríos, sudoración y dolor de cabeza, así como puede producirse ictericia, defectos de la coagulación sanguínea, shock, insuficiencia renal o hepática, trastornos del sistema nervioso central y coma.^(8,10)

Principales mecanismos de acción de los parásitos

Mecánica: Puede ser de tipo obstructivo, ocupación de espacio y compresión de tejidos/órganos y de tipo traumático por erosión de las mucosas.

Bioquímica-tóxica: Producción de sustancias tóxicas o metabólicas que tienen la capacidad de destruir tejidos (*Entamoeba histolytica*). Esta acción tiene doble fin: por una parte obtener compuestos que le son necesarios para su metabolismo y, por otro lado diseminarse hacia la vecindad e incluso alcanzar otros tejidos.^(9,10)

Expoliadora: Se trata de obtener el alimento por parte del parásito, extrayéndolo de los componentes tisulares del hospedero ejemplo *Necator americano*, otros se hallan circulando por el sistema vascular hemolinfático y se alimentan indirectamente.^(6,10)

Inmunoalérgica: Es muy frecuente que la patogenia derivada de un parasitismo se deba en gran parte a las reacciones defensivas propias del hospedero. Por lo general, esto tiene lugar a expensas de mecanismos inmunitarios de hipersensibilidad frente a las sustancias extrañas o antígenos del parásito, tanto de tipo somático como de excreción-secreción, mecanismos de tipo defensivo pero que conllevan a un daño tisular, a veces grave. Se puede manifestar como prurito, urticaria, edema, formación de granulomas parasitarios, etc.^(9,10) Ejemplo, la reacción inflamatoria mediada por células presentes en la esquistosomosis.

Otras consecuencias de base inmune de las parasitosis

Los parásitos pudieran provocar depresión de la funcionalidad de los tejidos que albergan, manifiesta por la incapacidad más o menos acentuada para dar una respuesta inmunitaria efectiva frente a otros agentes infecciosos. Esta inmunodepresión inespecífica parece ser uno de los factores que explican el hecho de que las personas afectadas por infecciones parasitarias durante largos periodos de tiempo sean especialmente susceptibles a infecciones causadas por virus y bacterias.⁽¹⁰⁾

Terapia antiparasitaria

Los fármacos antiparasitarios son metabolizados por el hospedero, en algunos casos para alcanzar la diana en las concentraciones plasmáticas adecuadas y en otras para su eliminación.⁽¹¹⁾

La clasificación de los principales grupos de antiparasitarios según el tipo de patógeno ante el que actúan se presenta en la tabla 2.

Los parásitos con mayor complejidad desde protozoos hasta ectoparásitos poseen en su metabolismo eventos específicos que son útiles como dianas de acción para los antiparasitarios: síntesis de cofactores, síntesis de ácidos nucleicos, síntesis de enzimas no relacionadas con el metabolismo energético, síntesis de membrana, función microtubular, metabolismo energético y función neuromuscular (solo en los helmintos y artrópodos). De forma general, la mayoría de los fármacos antiprotozoarios afectan al metabolismo biosintético, mientras que los antihelmínticos afectan al metabolismo energético o la función neuromuscular.⁽¹²⁾

En relación a como inhiben diversos eventos moleculares independientemente del patógeno que afectan:

- Inhibidores de la síntesis de cofactores: Las sulfonamidas, utilizadas frente a los esporozoos (sulfadiazina, sulfadoxina, etcétera.) y las sulfonas (dapsona) bloquean la biosíntesis del tetrahidrofolato, importante cofactor en muchas reacciones de transferencia de carbono requeridas en la síntesis del ADN.⁽¹³⁾
- Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos: Los fármacos que interfieren con la síntesis de los ácidos nucleicos, lo hacen insertándose en la secuencia de pares de bases (por ejemplo, cloroquina, mefloquina, halofantrina, quinina, fumagilina) lo que puede estar basado en la inhibición de otra enzima como la polimerasa.⁽¹¹⁾
- Inhibidores de enzimas no relacionadas con el metabolismo energético: La cloroquina inhibe la enzima hemopolimerasa, encargada de detoxificar el hematíe del grupo hemo una vez digerido, en concreto, de la ferriprotoporfirina IX presente en la vacuola alimentaria del parásito que es citotóxica. La eflornitina, interfiere en la biosíntesis de las poliaminas pues bloquea irreversiblemente la enzima ornitina descarboxilasa.⁽¹²⁾
- Inhibidores de la síntesis de la membrana: El anfotericin B es un antibiótico macrólido poliénico que fija el ergosterol de la membrana de *Leishmania*, en

la que provoca orificios que permiten el paso de iones (sobre todo potasio) y otras moléculas que llevan a la muerte celular. También hay un proceso oxidativo que contribuye al daño del parásito.⁽¹¹⁾

Tabla 2 - Clasificación de los antiparasitarios por grupos

	Antiprotozoarios	Antihelmínticos	Ectoparasiticidas
Fármacos	Anfotericina	Albendazol	
	Antimoniato de meglumina		
	Artemeter		
	Artesunato	Dietilcarbamazina	
	Amodiaquina		
	Atovacuona-Proguanil		
	Benznidazol	Ivermectina	
	Cloroquina Hidroxicloroquina		
	Clorproguanil		
	Dapsona	Mebendazol	
	Doxiciclina		
	Eflornitina		
	Mefloquina	Niclosamida	
	Melarsoprol		
	Metronidazol		
	Miltefosina	Pamoato de pirantel	
	Nifurtimox		
	Nitazoxanida	Praziquantel	
	Pamaquina		
	Paromomicina		
	Pentamidina	Triclabendazol	
	Pirimetamina-sulfadoxina		
	Primaquina		
	Proguanil		
	Quinacrina / Mepacrina		
	Quinina		
Suramina			

	Tinidazol		
	Yodoquinol (diyodohidroxiquinoleína)		

- Inhibidores de proteínas enzimáticas (microtúbulos): Los carbamatos benzimidazólicos (albendazol, mebendazol y triclabendazol), y sus metabolitos como el albendazol sulfóxido, se fijan a los microtúbulos del parásito, bloquean el ensamblaje de las tubulinas que, una vez polimerizadas, van a formar las proteínas microtubulares de los helmintos, responsables del normal funcionamiento celular.⁽¹⁴⁾
- Inhibidores de enzimas relacionadas con el metabolismo energético: Los arsenicales trivalentes (melarsoprol) y los antimoniales pentavalentes (estibogluconato sódico, antimoniato de meglumina) parecen bloquear las quinasas de la glucólisis, especialmente la piruvatoquinasa del citoplasma. La nitazoxanida actúa inhibiendo enzimas claves en el metabolismo anaerobio como la piruvato-ferredoxinoxidorreductasa ocasionando importantes alteraciones estructurales tanto en la membrana celular como en el citoplasma de diversos protozoos y helmintos. Además, algunos fármacos con actividad frente a los esporozoarios (por ejemplo: primaquina, atovaquona), bloquean el transporte mitocondrial de electrones interfiriendo en la cadena respiratoria.⁽¹⁵⁾
- Alteración del sistema neuromuscular: Es un mecanismo común a varios antihelmínticos de uso habitual. Así, la dietilcarbamacina actúa en la placa motora y paraliza el músculo. Por otro lado, la ivermectina y el praziquantel aumentan la permeabilidad de la membrana creando canales de cloro, aunque la primera parece ser también un agonista del neurotransmisor ácido γ -aminobutírico.⁽¹⁶⁾

Aunque los antiparasitarios actúan sobre estructuras parasitarias similares a las de las células del hospedero, la selectividad de su acción se debe a varios mecanismos: a) Diferente captación o secreción del compuesto entre la célula del hospedero y el parásito, mecanismo que es especialmente habitual en los antimaláricos (cloroquina, halofantrina, mefloquina, quinina); b) activación del

profármaco exclusivamente en las células parasitarias (por ejemplo, benznidazol o nifurtimox); c) presencia de una diana biológica exclusiva en el parásito (por ejemplo, suramina); d) Diferencias en las dianas bioquímicas entre el hospedero y en el parásito (p. ej., albendazol, dietilcarbamacina, eflornitina, mebendazol, primaquina o proguanil) y e) Variable trascendencia en la diana biológica entre el parásito y el hospedero (por ejemplo, arsenicales o antimoniales). No obstante, todos los antiparasitarios poseen toxicidad potencial para el hospedero.^(12,13,15)

Variabilidad de la respuesta a los fármacos con fundamento en la genética del hospedero

Cuando un fármaco se incorpora al organismo, el proceso subsiguiente se puede dividir en dos partes: exposición y respuesta al medicamento. La exposición se refiere a los niveles plasmáticos del fármaco o en general a la farmacocinética (FC), siguiendo las curvas de concentración contra tiempo en relación a la dosis administrada. Por otro lado, la farmacodinamia (FD) se centra en los efectos del fármaco, su impacto en diferentes procesos fisiológicos y patológicos, lo que incluye tanto valorar la eficacia terapéutica, como detectar la reacción adversa al medicamento (RAM).^(17,18) Estos dos aspectos son objeto de investigación de la farmacogenética (FG). Las enzimas metabolizadoras de fármacos y los transportadores influyen frecuentemente en la FC, mientras que las proteínas implicadas en mediar los efectos del fármaco como pueden ser los receptores, los transportadores de neurotransmisores u hormonas, o los canales iónicos de las membranas celulares contribuyen directamente a la eficacia o toxicidad del fármaco (FD).^(18,19)

Según las evidencias recientes, las diferencias genéticas afectan tanto la FC como la FD.⁽²⁰⁾ De esta manera, la determinación de la variación genética temprana en voluntarios o pacientes en tratamientos farmacológicos experimentales (ensayos clínicos), es relevante para poder definir si alguna es clínicamente importante.⁽²¹⁾ Diversos son los factores que tienen influencia en la respuesta terapéutica de los individuos. Los autores los clasifican de diferentes maneras porque no existe un consenso establecido, una de las formas más frecuentes es: factores genéticos y no genéticos. Los factores no genéticos varían a lo largo de la vida de la persona,

a diferencia de los genéticos que suelen permanecer estables. La combinación de unos y otros es la que en definitiva marca la efectividad y la toxicidad de un fármaco en un sujeto determinado.^(17,22)

Los factores no genéticos que condicionan la respuesta terapéutica en los individuos pueden ser clasificados de la siguiente forma:⁽⁵⁾

- Fisiológicos: edad, sexo, color de la piel, peso, grasa corporal, entre otros.
- Fisiopatológicos: función renal, función hepática, función cardiovascular, respiratoria, cardíaca. Trastornos digestivos (mala absorción). Hipoalbuminemia, gestación (cambios en velocidad de distribución y aclaramiento), obesidad (cambios en velocidad de distribución), enfermedades concomitantes, entre otros.
- Medioambientales: tratamientos concomitantes, tabaco, alcohol, nutrición, contaminantes.

La experiencia en la práctica clínica nos revela que la administración de un mismo medicamento a diferentes pacientes de la misma entidad fisiopatológica, a las dosis de prescripción recomendadas, produce respuestas distintas. El conocimiento de que la herencia intervenía en la respuesta a fármacos fue un descubrimiento a través de reacciones farmacológicas inesperadas en individuos y sus familiares; hecho que revelaba la existencia de un patrón hereditario.^(22,23) Se reconoce por diversos autores que la genética interviene en el 20-95 % de la variabilidad en la disponibilidad de un fármaco y sus efectos. La expresión de los genes, más que la propia dotación génica, y los polimorfismos existentes en ellos explica y condiciona las diferencias de los individuos en la respuesta a los tratamientos.⁽²⁴⁾

Durante los últimos años se han producido avances sin precedentes en el conocimiento de los factores genéticos que afectan estos eventos, la determinación de la susceptibilidad personal y el grado de eficacia y tolerancia a los medicamentos, lo que ha permitido el desarrollo de una disciplina en progresión: la farmacogenética.⁽²²⁾

Con los avances en las técnicas de secuenciación, el término FG (estudio de un número limitado de marcadores genéticos) ha ampliado su significado.⁽²⁵⁾ El término «farmacogenética» se refiere al estudio de la variación genética de ciertos genes y a su efecto en la biodisponibilidad y la respuesta farmacológica. Su objetivo es proporcionar las bases para una individualización de la terapia.⁽²⁶⁾ Otro término de este tema «farmacogenómica» es mucho más amplio y se refiere al estudio de todo el espectro de genes farmacológicamente relevantes, sus variaciones genéticas, cómo estas variantes interactúan y cómo afectan a la respuesta farmacológica.^(25,26) La farmacogenómica es bastante más compleja, ya que las bases moleculares y genéticas de las enfermedades humanas son todavía poco conocidas y la mayoría de ellas vienen determinadas por la interacción de más de un gen con diversos factores ambientales.⁽²⁶⁾ Ambos términos y sus áreas de estudio aportan enfoques complementarios del mismo fenómeno: estudian las bases moleculares de la acción farmacológica y pretende optimizar el tratamiento con medicamentos, apoyando el desarrollo de la medicina personalizada.⁽²³⁾

Los polimorfismos genéticos comunes del metabolismo de fármacos clínicamente útiles y que involucran a un número considerable de pacientes, recientemente, han recibido mucha atención. Las bases genéticas moleculares de estos patrones hereditarios se han empezado a dilucidar desde finales de los años 80 con la clonación y caracterización de numerosos genes humanos, incluyendo enzimas metabolizadoras de fármacos, receptores y varios sistemas de transporte⁽²⁷⁾ (se puede encontrar una lista de polimorfismos genéticos clínicamente relevantes, con influencia en el metabolismo de fármacos y sus efectos en el sitio web: www.sciencemag.org/feature/data/1044449.shl).

En la actualidad la FG tiene como objetivo principal «optimizar el tratamiento de las enfermedades a nivel individual», ir hacia una «terapia personalizada más segura y eficiente». Lo anterior puede cambiar la forma de prescribir en la práctica clínica diaria, debido al descubrimiento de que aproximadamente el 0,1% de los genes es polimórfico, llevaría en lugar de seguir el método actual de «ensayo y error» (los pacientes prueban diferentes dosis de un mismo fármaco y/o diferentes opciones terapéuticas) a identificar el polimorfismo e indicar los fármacos según el acervo genético.^(28,29,30)

Variaciones genéticas

Las variaciones en la secuencia nucleotídica del ADN, entre individuos de una misma especie, pueden constituir: mutaciones o polimorfismos. El ADN está expuesto a un sin número de alteraciones que pueden dar como resultado la aparición de enfermedades. Estas alteraciones genéticas pueden ser grandes reorganizaciones cromosómicas, así como duplicaciones o deleciones de fragmentos y hasta de cromosomas enteros.^(31,32,33) Por otra parte, las modificaciones más frecuentes son llevadas a cabo en uno o en pocos nucleótidos. Estos cambios en el ADN son llamados mutaciones, los cuales pueden ser originados por errores en los mecanismos de replicación y reparación del ADN, así como por factores ambientales. Así, las mutaciones pueden tener efectos deletéreos y causar enfermedades.⁽²⁹⁾ Las mutaciones que dan lugar a lo que se conoce como polimorfismos, son la que proveen variación alélica entre individuos y diversidad de la misma especie. Los polimorfismos se distinguen terminológicamente de las mutaciones por su frecuencia. Las diferentes formas de los polimorfismos (llamados "alelos") son más frecuentes que las mutaciones, esto es, en una frecuencia mayor a 1 %. Hay varios tipos de polimorfismos (inserciones, deleciones, cambios en el número de secuencias repetidas), pero los más frecuentes son los polimorfismos de un solo nucleótido (PSN).^(26,28,29)

Las variantes genéticas, reflejadas en el polimorfismo de los genes, pueden determinar las respuestas aumentadas, normales o disminuidas durante la administración de algunos fármacos por lo que tienen implicaciones en el metabolismo de xenobióticos.⁽³⁰⁾ Estas variaciones genéticas pueden ser:

- PSN

La gran mayoría de los PSN tienen dos alelos los cuales están representados por una sustitución de un solo nucleótido por otro (adenina [A], timina [T], citosina [C] o guanina [G]) en la secuencia de ADN entre miembros de una misma especie. En las poblaciones, este tipo de alelos se clasifican en alelo principal o "silvestre" y alelo raro o mutante, clasificación basada en la frecuencia observada en las poblaciones. Debido a que los humanos son diploides, un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, u

homocigoto para el alelo menos frecuente. Actualmente existe una base pública de datos de PSN (bdPSN) en la que se han catalogado más de 9 millones de variantes polimórficas.^(29,30)

Los PSN pueden clasificarse en: no sinónimos, cuando cambia el aminoácido que formará la proteína, y sinónimos, cuando no cambian el aminoácido de una proteína. También pueden clasificarse en funcionales, cuando alteran la expresión del gen o la función de la proteína y no funcionales cuando no tienen efecto. Según su localización en el genoma, los PSN se clasifican en: iPSN, si están localizados en regiones intrónicas; cPSN, en regiones codificantes (exones); rPSN, en regiones reguladoras, y gPSN, localizados en regiones intergenómicas.

Un nivel adicional de variabilidad genética lo constituyen los haplotipos, los cuales están compuestos por un conjunto de PSN a lo largo de un mismo cromosoma que son heredados como una unidad. La diferencia fundamental entre un haplotipo y los SNP individuales, es que los alelos en los haplotipos son asignados a un cromosoma. Prácticamente cada individuo tendrá dos haplotipos para un fragmento del genoma, representados por los cromosomas paterno y materno. Estos haplotipos son de gran utilidad, ya que proporcionan información acerca de la recombinación, la cual es el intercambio físico del ADN durante la meiosis. La información obtenida de este tipo de datos conduce a localizar mutaciones que pueden ser causantes de alguna enfermedad mediante métodos de análisis de ligamiento, además de tener un profundo efecto sobre la extensión de asociaciones estadísticas entre la presencia de dos PSN en el genoma, conocido como desequilibrio de ligamiento (una propiedad de los estudios de asociación entre el genoma humano).^(32,33)

- Inserciones/deleciones (INDEL)

Este tipo de polimorfismo incluye 1-30 pares de bases siendo las más frecuentes las que implican un solo nucleótido.⁽³³⁾ Pueden encontrarse en regiones codificantes causando interrupciones de la secuencia de lectura o en el promotor porque pueden alterar la transcripción del gen.

Entre estos polimorfismos se encuentran las secuencias satélites: los minisatélites o número variable de repeticiones en tándem (NVRT) y los microsátélites o

repeticiones cortas en tándem (RCT). Estos tres componentes del ADN adoptan un patrón de distribución cromosómica diferente: el ADN satélite se sitúa en la región centromérica, el ADN minisatélite en los telómeros o en sus proximidades, y el ADN microsatélite aparece disperso por todo el cromosoma.⁽³⁴⁾

- Variación en número de copias (VNC)

Son numerosas las regiones en el código genético de un individuo con este polimorfismo. Estudios recientes señalan su contribución a la variación genética entre individuos ya que no se limitan a regiones intrónicas o intergénicas, sino que también pueden comprender toda la secuencia de uno o varios genes.⁽³²⁾ Ejemplos de VNC son las duplicaciones/delecciones de los genes que codifican para diferentes miembros del grupo de enzimas citocromo P450 (CYP) como CYP2D6, CYP2A6 y CYP2B6.⁽³⁴⁾

La respuesta a un tratamiento específico o antiparasitario está condicionada por la disponibilidad del fármaco en el sitio diana. Para ello los múltiples procesos en los que mayormente se involucran proteínas, pueden verse afectado si hay polimorfismos genéticos en los individuos, porque puede cambiar el resultado de la acción de estas.^(35,36,37,38,39,40) Por otra parte, la concentración del fármaco debe ser la adecuada para evitar la selección de resistencias. En el caso de la respuesta al tratamiento antiparasitario están implicadas principalmente, enzimas metabolizadoras y transportadores celulares, principales responsables de la concentración óptima del fármaco en el organismo, aunque existen algunas modificaciones reconocidas también en el sistema inmune.⁽³⁹⁾

Importancia de la farmacogenética

El conocimiento de los polimorfismos en genes específicos unido a otros factores del paciente, como la edad y el índice de masa corporal, permiten seleccionar la dosis inicial adecuada, contribuir a una mayor efectividad del medicamento y disminuir el riesgo de efectos adversos.^(26,31)

Tener acceso a los datos genéticos de manera temprana, cuando pueden ser vinculados a los ensayos clínicos en las distintas fases, permite aumentar la

información sobre la seguridad y la eficacia de los productos en investigación. El número creciente de ejemplos de fármacos en los cuales se incluyen etiquetas de uso de pruebas FG para guiar su prescripción, valida la extensión necesaria a la clínica. La *Food and Drug Administration agency* (FDA), agencia reguladora de EE.UU., tiene una lista de fármacos en los cuales se recomienda el uso de pruebas FG antes de su prescripción, siendo el ejemplo más conocido el de la warfarina, medicamento empleado para la prevención y tratamiento de eventos tromboembólicos (genotipificación de interés: alelos de los genes CYP2C19 y VKORC1).⁽²¹⁾

Un ejemplo de fármacos antiparasitarios que se encuentra en esta lista es la cloroquina, en la etiqueta del medicamento aprobado por la FDA establece que la prueba de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) debe realizarse antes de usar el medicamento y que no debe recetarse a pacientes con deficiencia grave de G6PD ya que puede causar hemólisis.^(41,42,43,44,45,46,47,48)

Además de estos ejemplos, existen bases de datos que contienen información sobre las diferentes enzimas responsables del metabolismo de xenobióticos. Por lo tanto, si una persona dispone de su perfil genómico, puede acceder libremente y consultar su genotipo-fenotipo enzimático, cuáles son los medicamentos que le pueden ofrecer una mejor respuesta o identificar a cuáles tiene un riesgo elevado de presentar reacciones adversas, o simplemente poder seleccionar otra alternativa terapéutica.^(42,46,47,48,49,50,51,52,53,54) Estas herramientas pueden resultar también una ayuda invaluable para los médicos, al momento de prescribir un fármaco o la dosis de éste, en ciertas circunstancias, sobre todo en aquellos países con acceso a estas tecnologías.

Farmacogenética de los antiparasitarios

De la búsqueda realizada se identificaron 1032 reportes de los cuales se consideraron útiles después del filtrado 85. Como resultado de la investigación se encontraron 16 fármacos antiparasitarios a los cuales la respuesta terapéutica puede verse modificada por la presencia de polimorfismos en el hospedero (tabla 2).

La búsqueda en las bases de datos referidas y sitios web con este tipo de información fue realizada en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Esta búsqueda se realizó durante varias sesiones de trabajo en varios meses. El acceso a los artículos estuvo influenciado por el lento y limitado acceso a internet, a algunos artículos de importancia relevante no se pudo acceder, debido a que requerían pago por su visualización lo que significa que la totalidad de los reportes empleados en esta revisión son de tipo libre. Suponemos que la información relacionada con esta temática sea mucho más amplia.

Pruebas farmacogenéticas

La investigación FG en el desarrollo de nuevos fármacos, favorece la identificación de las variaciones genómicas interindividuales asociadas a la eficacia y seguridad exhibidas por los fármacos experimentales. En el desarrollo de nuevos fármacos estos datos pueden ser usados para: 1) identificar la base genética de las diferencias FC y FD (variabilidad en la respuesta clínica), 2) priorizar el diseño y empleo de estudios de interacción fármaco-fármaco, 3) diseñar ensayos clínicos que permitan evaluar los efectos en subgrupos identificados (distintos tipos de metabolismo) y 4) revelar las bases moleculares de estas diferencias, así como la ausencia de eficacia o la presencia de RAM.

Estas pruebas farmacogenéticas pueden ser diagnósticas cuando son utilizadas para diferenciar a los individuos: 1) con mayor probabilidad de éxito terapéutico, 2) que son propensos o tienen un riesgo mayor de presentar reacciones adversas provocadas por el medicamento, 3) que no obtienen algún beneficio del tratamiento, y 4) que necesitan de una dosis genotipo específico o de intervalos de medicación.⁽⁴²⁾

Además, el incluir estudios farmacogenómicos en la fase de investigación clínica III permite: 1) Identificar y seleccionar poblaciones que requieren de una dosis mínimas o máximas. 2) Identificar y seleccionar poblaciones que responden a un tratamiento estándar, en función de sus características fenotípicas y genotípicas. 3) Definir un intervalo de dosis para pruebas posteriores. 4) Determinar cuáles son los grupos de alto riesgo, es decir los más propensos a experimentar severas reacciones adversas.⁽⁴⁰⁾

Existen diversos instrumentos tecnológicos y métodos de diagnóstico molecular en el mercado, por lo que se hace difícil determinar cuál es la mejor aproximación técnica respecto al rendimiento analítico de los sistemas de identificación de SNP y otros polimorfismos. Analizar los biomarcadores FG más empleados a nivel hospitalario y en algunos laboratorios especializados, implica estudiar polimorfismos concretos de uno (o unos pocos) genes, algo técnicamente más asequible y que sí puede resolverse con métodos de genotipado más sencillos, como la RCP a tiempo real, que es la técnica más extendida en la actualidad. La instrumentación es muy variada y ofrece diverso rendimiento analítico. Estas técnicas están limitadas para los países en desarrollo por su costo actual por lo que muchos resultados se presentan en investigaciones y no implementadas en la práctica habitual. Otra alternativa que empieza a incorporarse en algunos laboratorios es la hibridación de ácidos nucleicos en soportes sólidos (microarreglos) o en microesferas, dedicadas al análisis de variantes de interés PG que permiten estudiar desde docenas a miles de polimorfismos a la vez, resolviendo el genotipado de centenares de genes en un único experimento.^(23,25)

Existen varias compañías que producen y comercializan pruebas que permiten obtener información sobre el perfil genético de los pacientes por medio de Chips de ADN. La primera prueba de este tipo para uso clínico, fue el “AmpliChip CYP450 test” de Roche, que salió al mercado en los EE.UU., en el 2005, la prueba permite reconocer variaciones genéticas en CYP2D6 y CYP2C19 y con ello se predice si se trata de un paciente metabolizador lento, intermedio, normal, o ultrarrápido de los sustratos para cada una de las enzimas. Otro chip que se encuentra en el mercado es el DMET (*drug metabolism enzymes and transporters* por sus siglas en inglés) de Affymetrix, diseñado para su uso en investigación y que evalúa polimorfismos en CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, 5, 7 y algunos transportadores.⁽⁴³⁾

Por otra parte, un ADN chip versátil diseñado tanto para diagnóstico como para investigación es el PHARMACHip de la empresa española ProgenikaBiopharma S.A., el cual permite la identificación de 85 polimorfismos con una sensibilidad y especificidad superiores al 99.9%. El PHARMACHip procesa decenas de genes de los Citocromos CYP450 y otros 25 genes implicados en la metabolización y

transporte de fármacos.⁽⁴³⁾ En la actualidad, solo se ha incorporado en las guías internacionales y locales de terapia antiparasitaria una prueba farmacogenética, la que identifica la deficiencia de G6PD, para evitar la administración de varios fármacos como primaquina, cloroquina, hidroxicloroquina.⁽⁵³⁾

Existen otras firmas comerciales productoras de estuches diagnósticos como: *Agena Bioscience, LifeTech, GenMark Diagnostics, Luminex Molecular Diagnostics, Illumina y Autogenomics*. Los resultados de estas secuencias utilizando un *software* informático y la genómica comparativa permiten dilucidar si en los genes en estudio existen modificaciones que resultan en mutaciones o polimorfismos. Luego se realizan estudios estadísticos que permiten establecer si existe relación con las manifestaciones estudiadas y también permiten hacer las adecuaciones de dosis.

Aplicaciones de la farmacogenética en estudios con antiparasitarios

Los conocimientos generados en los estudios FG son de importancia en la práctica clínica y el uso racional de los medicamentos, aunque su aplicación a la terapia antiparasitaria es todavía muy limitada.

Un ejemplo de la utilidad que tiene actualmente la aplicación de estas pruebas, es el estudio realizado por Bennett y colaboradores en 2013 donde se determinaron los fenotipos de CYP2D6 en 25 participantes disponibles, 21 participantes tenían un fenotipo de metabolizador rápido (al menos un alelo que codifica una enzima con actividad normal) (84 %), 3 participantes tenían un fenotipo de metabolizador intermedio (heterocigoto para un alelo de función nula y uno de función reducida) (12 %) y 1 participante tenía un fenotipo de metabolizador lento (dos alelos no funcionales) (4%). No hubo recaídas en el grupo de metabolizadores rápidos, dos recaídas en un participante del grupo de metabolizadores intermedios y tres recaídas en un participante del grupo de metabolizadores lentos.⁽⁴⁶⁾ Aunque el tamaño de la muestra fue pequeño, hubo asociaciones significativas entre los fenotipos de CYP2D6 de baja actividad y la recaída inicial y el número de recaídas hasta 20 meses después del desafío. Estos datos respaldan la hipótesis de que un metabolito de primaquina responsable de la eliminación de hipnozoítos es generado por una vía dependiente de CYP2D6. En este sentido las personas que

tienen polimorfismos en CYP2D6 dan como resultado un metabolismo disminuido de la primaquina por lo que no alcanzaran niveles suficientes del metabolito activo. Estos datos sugieren que la genética del hospedero puede contribuir al fallo farmacológico de la primaquina con persistencia de paludismo por *P. vivax*.

Otro ejemplo es el estudio realizado por Jiang y otros en 2022 en relación al genotipo HLA-B*1301 y el síndrome de hipersensibilidad inducido por dapsona y así como la ocurrencia de reacciones cutáneas adversas graves. Por ello se hace necesario la detección de HLA-B*1301 antes del inicio de la terapia con dapsona.⁽⁴¹⁾ Para identificar cualquier asociación entre HLA-B*1301 y reacciones adversas inducidas por dapsona en otras poblaciones de otras áreas geográficas, se requieren de estudios futuros.

La compilación presentada en la tabla 1 muestra otros estudios con coincidencias y contradicciones que pueden estar dada por la influencia étnica de los polimorfismos y también la influencia epigenética de costumbres nutricionales y exposiciones ambientales a diferentes productos pero en general pueden ser de utilidad como un documento de consulta para médicos, especialistas, investigadores, pacientes y otros profesionales que tengan algún interés en la temática.^(54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85)

La mayoría de los estudios FG realizados se han centrado en el efecto de polimorfismos de un solo gen, sin embargo, la respuesta farmacológica es mucho más compleja, con la participación de múltiples genes relacionados en la acción metabólica y la interacción entre ellos y con factores no genéticos.

Cada vez hay más estudios que confirman las implicaciones significativas o asociaciones de los polimorfismos genéticos con la FC y los posibles eventos adversos.

Es necesario considerar que el implementar la FG en la práctica clínica requiere ciertas consideraciones:

- Adaptar estructuras
- Formación y educación teórica y práctica de profesionales

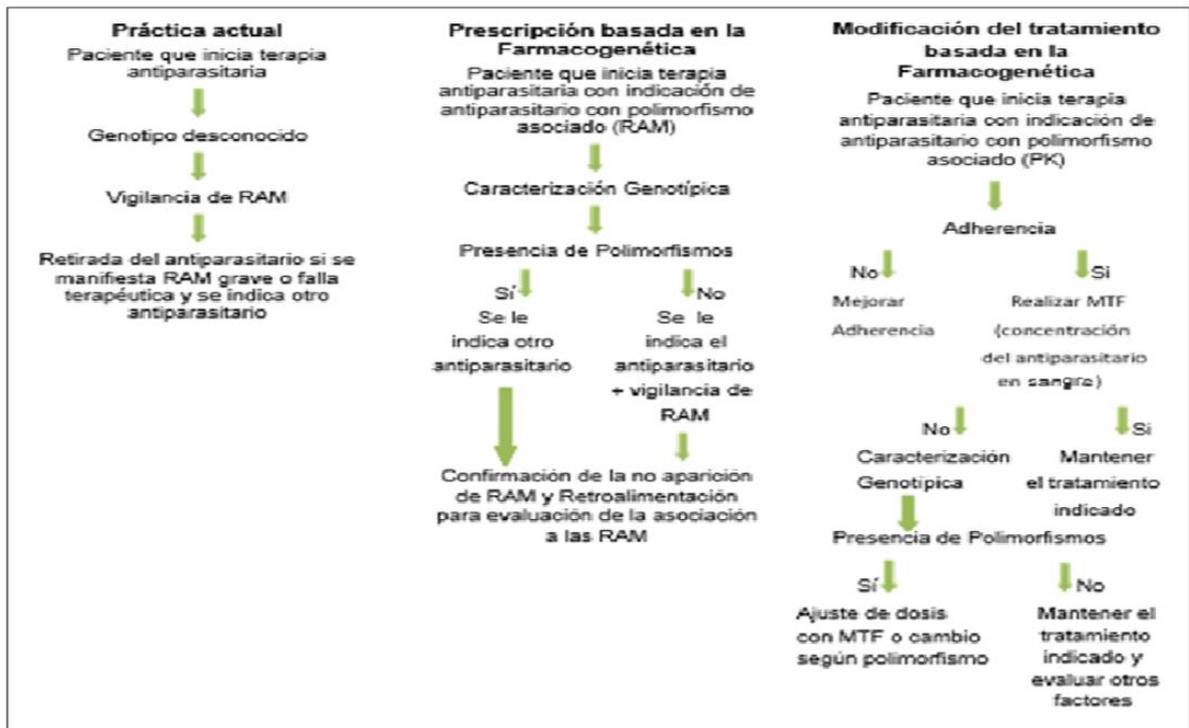
- Toma de decisiones respecto a los fármacos candidatos a análisis FC: estudios de coste-eficacia
- Modificación de modos de actuación médica en la prescripción y seguimiento según medicamentos y enfermedades en relación con los hallazgos.
- Recomendación de determinación de polimorfismos en prospectos
- Preparación de Laboratorios y especialistas en gestión y control de calidad
- Regularización y normalización de aspectos éticos, legales y regulatorios

Todo lo cual permitirá que la FG en un futuro próximo pueda ser utilizada para:⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁵⁾

- Correlacionar el genotipo con el fenotipo clínico (confirmatorio)
- Identificar los pacientes con mayor riesgo de sufrir determinados efectos adversos o tener diferente respuesta al tratamiento (predictivo)
- Mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos (optimización)
- Individualizar el tratamiento (racionalización)

Actualmente, es una generalidad en la medicina moderna el uso de los fármacos con la estrategia de «ensayo y error», como es el caso de Cuba, lo que puede entrañar riesgos de exposición y un ajuste empírico de las dosis puede resultar peligroso e impreciso (fig. 2). En las circunstancias actuales con las evidencias de compromiso genético en relación a la respuesta farmacológica se recomienda incorporar en el acto médico nuevas variables que aumenten el valor predictivo efectivo del medicamento y nos acerquen más a la identificación anticipada de las personas que se beneficiarán o no de un tratamiento. En el contexto clínico esta estrategia brinda la máxima probabilidad de beneficio con la mínima probabilidad de daño en cada caso particular. Por último, en la medida que aparecen los efectos del fármaco, se van haciendo ajustes que mejoren su relación riesgo/beneficio,

hasta alcanzar la llamada «dosis efectiva individual». La mayoría de los fármacos sometidos a ajustes de dosis a priori, de acuerdo con las características del paciente, y ajustes a posteriori, con base en la respuesta del paciente, exhiben un inaceptable margen de seguridad. En el caso particular de la terapia antiparasitaria y considerando los aspectos anteriores, según sea el caso de las variantes identificadas o a considerar, se recomiendan dos propuestas de actuación (fig. 2).



Leyenda: RAM: Reacciones adversas a medicamentos; FC: Farmacocinética; MTF. Monitoreo terapéutico de fármacos.

Fig. 2 – Modos de acción en la práctica clínica actual (estrategia de «ensayo y error») y propuestas de aplicación de la farmacogenética

Considerando las limitaciones financieras de nuestro país, se recomienda valorar la incidencia de eventos adversos y fallas terapéuticas relacionadas con los antiparasitarios, así como realizar estudios de monitoreo según concentraciones de antiparasitarios en sangre que visualicen la magnitud de la influencia de los polimorfismos involucrados y realizar estudios operacionales y de costo-efectividad para evaluar el impacto y la factibilidad de realizar este diagnóstico.

Conclusiones

Se reportan variantes polimórficas de genes relacionados con los procesos endógenos de los fármacos que influyen en la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de la terapia antiparasitaria. Se identificaron 16 fármacos que pueden presentar variabilidad en la respuesta terapéutica del hospedero por estas variaciones genéticas polimórficas. Para llevar a cabo el diagnóstico farmacogenético se identificaron varias firmas productoras de marcadores comerciales con diferente sustento tecnológico. La aplicación de estas pruebas pudiera contribuir a prevenir en el hospedero tanto las reacciones adversas como el abandono de la terapia, además sería posible optimizar los esquemas de tratamiento de forma tal que aumente el tiempo de utilidad farmacológica de estos productos para una respuesta sostenida que contribuya al control del patógeno y el bienestar del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Prevention CfDca. About Parasites 2022 [acceso 27/07/2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/about.html>.
2. Marie C, Petri W. Abordaje de las infecciones parasitarias: Manual MSD; 2022 [acceso 27/07/2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/abordaje-de-las-infecciones-parasitarias/abordaje-de-las-infecciones-parasitarias>.
3. Vasquez LCO. Parasitosis y antiparasitarios. Medicina UPB. 2019;38(1):46-56. DOI: <https://doi.org/10.18566/medupb.v38n1.a06>
4. Ryan KJ. Antiparasitarios y resistencia a los mismos. En: Sherris Microbiología Médica, 7e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [acceso 27/07/2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=3057>
5. García-Blanco D, Gravier-Hernández R, Rabeiro-Martínez CL, Gil-del-Valle L, Pérez-Ávila J. Pharmacogenetic Markers: A Path toward Individualized HIV Therapy. MEDICC Review 2019 [acceso 27/07/2022];21(2-3):59-68. <https://www.scielosp.org/article/medicc/2019.v21n2-3/59-68/>

6. Hawley DM, Ezenwa VO. Parasites, host behavior, and their feedbacks. *Animal Behavior and Parasitism*. 2022;15. DOI: <https://doi.org/10.1093/oso/9780192895561.003.0002>
7. Ryan KJ. Patogenia y diagnóstico de la infección parasitaria. En Sherris *Microbiología médica*, 7e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=3057>
8. Kozubsky LE, Costas ME. *Parasitología humana para bioquímicos*. Libros de Cátedra. Editorial de la Universidad de La Plata. 2023. DOI: <https://doi.org/10.35537/10915/154562>
9. Padilla-Ramos R, Salas-Muñoz S, Velásquez R, Reveles-Torres LR. Un nuevo enfoque molecular en el estudio de la interacción parásito-hospedero. *Revista mexicana de fitopatología*. 2019;37(1):95-114. DOI: <https://doi.org/10.18781/r.mex.fit.1808-6>
10. Berenguer JG. *Manual de Parasitología. Morfología y biología de los parásitos de interés sanitario: Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona*; 2007 [acceso 27/07/2022]. ISBN 84-475-3141-4. Disponible en: <https://www.publicacion.ub.es>
11. Liempi D, Zulantay I, Apt W, Canals M, Fredes F. Diagnóstico serológico y molecular aplicado a las parasitosis prevalentes y emergentes en Chile: Puesta al día. *Parasitología Latinoamericana*. 2020 [acceso 27/07/2022],69(2):13-42. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Fernando-Fredes/publication/355478956_Serological_and_molecular_diagnosis_applied_to_the_prevalents_and_emerging_parasitosis_in_Chile_Update/links/6172f7740be8ec17a9113188
12. Muy Pérez A, De Lamo González E, García López-Hortelano M. Antiparasitarios en Pediatría. *Guía-ABE*. 2022 [acceso 27/07/2022]. Disponible en: <http://www.agapap.org/druagapap/content/antiparasitarios-pediatr%C3%ADa-actualizaci%C3%B3n-la-gu%C3%ADa-abe>
13. Nepali K, Lee HY, Liou JP. Nitro-Group-Containing Drugs. *Journal of medicinal chemistry*. 2019;62(6):2851-93. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00147>

14. Camarero Alonso MI. Fármacos que contienen el grupo nitro: antiparasitarios [Tesis Licenciatura]. España: Facultad de Farmacia. Universidad Complutense; 2020. DOI: <https://doi.org/147.96.70.122/TFG>
15. Patterson S, Wyllie S. Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects. *Trends in parasitology*. 2014;30(6):289-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.04.003>
16. Rodríguez Duque R, Miguel Soca, PE. Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2020;19(6):e3128. DOI: <https://doi.org/0000-0003-3660-954X>
17. Siddiqui MK, Luzum J, Coenen M, Mahmoudpour SH. Pharmacogenomics of Adverse Drug Reactions. *Frontiers in Genetics*. 2022;13:859909. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.859909>
18. Chaisson MJ, Sanders AD, Zhao X, Malhotra A, Porubsky D, Rausch T, *et al*. Multi-platform discovery of haplotype-resolved structural variation in human genomes. *Nature communications*. 2019;10(1):1784. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08148-z>
19. Hartley G. El código del genoma humano está completo: World Economic Forum; 2022 [acceso 27/07/2022]. Disponible en: <https://es.weforum.org/agenda/2022/04/el-codigo-del-genoma-humano-por-fin-esta-completo>.
20. Rubinstein WS, Pacanowski M. Pharmacogenetic Gene-Drug Associations: FDA Perspective on What Physicians Need to Know. *American family physician*. 2021;104(1):16-9. DOI: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0700/p16.html>
21. Daudén E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. Madrid. España: Servicio de Dermatología. Hospital Universitario la Princesa; 2016 [acceso 27/07/2022]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/ibc-049269>
22. Chang W C, Tanoshima R, Ross CJ, Carleton BC. Challenges and opportunities in implementing pharmacogenetic testing in clinical settings. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2021;61:65-84. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030920-025745>

23. Velozo CDA, Lamarão FRM, Alvarado-Arnez LE, Cardoso CC Pharmacogenetics of HIV therapy: State of the art in Latin American countries. *Genetics and Molecular Biology*. 2022, 45. DOI: <http://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2022-0120>
24. Dapía García I. La farmacogenética como herramienta de la medicina personalizada: desarrollo de estrategias para su implementación en la práctica clínica e identificación de nuevas asociaciones (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Madrid; 2019. Disponible em: <https://hdl.handle.net/10486/687419>
25. Díaz JDD. Desde la Genética Médica hacia la Medicina Genómica. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS)*. 2019 [acceso 27/07/2022];4(1):20-34. Disponible en: https://ebuah.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/37885/desde_garcia_RIECS%202019%2c%20v.%204%2c%20n.%201.pdf?sequence=1&isAllowed=y
26. Hahn W, Counter C, Lundberg A, Beijersbergen R, Brooks M, Weinberg R. Creation of human tumor cells with defined genetic elements. *Nature*. 1999;400:464-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/22780>
27. Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE. Pharmacogenomics: Driving personalized medicine. *Pharmacological Reviews*. 2023;75(4):789-814. DOI: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000810>
28. NCBI N. Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). National Library of Medicine. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.352>
29. Chaisson MJ, Sanders AD, Zhao X, Malhotra A, Porubsky D, Rausch T, Lee C. Multi-platform discovery of haplotype-resolved structural variation in human genomes. *Nature communications* 2019;10(1):1784. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08148-z>
30. Bhangale T, Rieder M, Livingston R, Nickerson D. Comprehensive identification and characterization of diallelic insertion-deletion polymorphisms in 330 human candidate genes. *Hum Mol Genet*. 2005;14:59-69. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi006>
31. Jakubosky D, D'Antonio M, Bonder MJ, Smail C, Donovan MK, Young WW, Frazer KA. Properties of structural variants and short tandem repeats associated with gene expression and complex traits. *Nature communications*. 2020,11(1):2927. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16482-4>

32. Saitou M, Gokcumen O. An evolutionary perspective on the impact of genomic copy number variation on human health. *Journal of molecular evolution*. 2020;88(1):104-19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09911-6>
33. Kassogue Y, Diakite B, Maiga M, Kassogue O, Konate I, Tamboura K, *et al*. Influence of CYP2B6 and CYP3A4 polymorphisms on the virologic and immunological responses of patients treated with efavirenz containing regimen. *Pharmacogenetics and genomics*. 2022;32(6):219. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000477>
34. Li Y, Deshpande P, Hertzman RJ, Palubinsky AM, Gibson A, Phillips EJ. Genomic risk factors driving immune-mediated delayed drug hypersensitivity reactions. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:641905. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.641905>
35. Moyer AM, Reid JM. Drug metabolism, transport, and pharmacogenomics. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 2022:522-39. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119600206.ch28>
36. Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J, Scumaci D, Giuzio F, Saturnino C, *et al*. Multidrug resistance (MDR): A widespread phenomenon in pharmacological therapies. *Molecules*. 2022;27(3):616.
37. Daali Y, Rostami-Hodjegan A, Samer CF. Precision Medicine: Impact of Cytochromes P450 and Transporters Genetic Polymorphisms, Drug-Drug Interactions, Disease on Safety and Efficacy of Drugs. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:4062. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27030616>
38. Moyer AM, Gandhi MJ. Human leukocyte antigen (HLA) testing in pharmacogenomics. En: *Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development*. New York, NY: Springer US;2022. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2573-6_2
39. Amur S. Integration and use of biomarkers in drug development, regulation and clinical practice: a US regulatory perspective. *Biomark Med*. 2008;2(3):305-11 <https://doi.org/10.2217/17520363.2.3.305>
40. Jiang H, Wang CW, Wang Z, Dai Y, Zhu Y, Lee YS, *et al*. Functional and structural characteristics of HLA-B* 13: 01-mediated specific T cells reaction in dapsone-

induced drug hypersensitivity. *Journal of Biomedical Science*. 2022,29(1):1-21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00845-8>

41. Zhou Y, Koutsilieris S, Eliasson E, Lauschke VM. A paradigm shift in pharmacogenomics: From candidate polymorphisms to comprehensive sequencing. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2022,131(6):452-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13779>

42. Dumond J, Vourvahis M, Rezk N. A phenotype-genotype approach to predicting CYP450 and P-glycoprotein drug interactions with the mixed inhibitor/inducer tipranavir/ritonavir. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(6):735-42. DOI: <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.253>

43. PharmGKB. Antiparasitic Products, Insecticides and Repellents. 2022 [acceso 27/07/2022]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA164712479/labelAnnotation>.

44. Ryan K, Tekwani BL. Current investigations on clinical pharmacology and therapeutics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pharmacology & therapeutics*. 2021;222:107788. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107788>

45. Bennett JW, Pybus BS, Yadava A, Tosh D, Sousa JC, McCarthy WF, *et al*. Primaquine failure and cytochrome P-450 2D6 in *Plasmodium vivax* malaria. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1381-2. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1301936>

46. Marwa KJ, Kapesa A, Kamugisha E, Swedberg G. The Influence of Cytochrome P450 Polymorphisms on Pharmacokinetic Profiles and Treatment Outcomes Among Malaria Patients in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2023:449-61. DOI: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S379945>

47. Popovici J, Tebben K, Witkowski B, Serre D. Primaquine for *Plasmodium vivax* radical cure: What we do not know and why it matters. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 2021;15:36-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2020.12.004>

48. Park YA, Park KH, Yoon HY, Yee J, Gwak HS. Effects of CYP2D6 genotypes on *Plasmodium vivax* recurrence after primaquine treatment: A meta-analysis. *Travel*

Medicine and Infectious Diseases. 2022;48:102333. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102333>

49. Mwaiswelo RO, Ngasala B, Msolo D, Kweka E, Mmbando BP, Mårtensson A. A single low dose of primaquine is safe and sufficient to reduce transmission of *Plasmodium falciparum* gametocytes regardless of cytochrome P450 2D6 enzyme activity in Bagamoyo district, Tanzania. *Malaria journal*. 2022;21(1):84. DOI:
<https://doi.org/10.1186/s12936-022-04100-1>

50. Milligan R, Daher A, Villanueva G, Bergman H, Graves PM. Primaquine alternative dosing schedules for preventing malaria relapse in people with *Plasmodium vivax*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;(8):CD012656. DOI:
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012656.pub3>

51. Ravikumar N, Greenfield G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a review. *International Journal of Medical Students*. 2020;8(3):281-7. DOI:
<https://doi.org/10.5195/ijms.2020.637>

52. Rocca M, Temiz Y, Salva ML, Castonguay S, Gervais T, Niemeyer CM, *et al*. Rapid quantitative assays for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and hemoglobin combined on a capillary-driven microfluidic chip. *Lab on a Chip*. 2021;21(18):3573-82. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1lc00354b>

53. Dunyo S, Sirugo G, Sesay S, Bisseye C, Njie F, Adiamoh M, *et al*. Randomized trial of safety and effectiveness of chlorproguanil-dapsone and lumefantrine-artemether for uncomplicated malaria in children in the Gambia. *PloS one*. 2011;6(6):e17371. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017371>

54. Sulistyaningrum N, Arlinda D, Hutagalung J, Sunarno S, Oktoberia IS, Handayani S, *et al*. Prevalence of glucose 6-phosphate dehydrogenase variants in malaria-endemic areas of south central timor, eastern Indonesia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;103(2):760. DOI:
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0780>

55. Koromina M, Pandi MT, van der Spek PJ, Patrinos GP, Lauschke VM. The ethnogeographic variability of genetic factors underlying G6PD deficiency. *Pharmacological Research*. 2021;173:105904. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105904>

56. Nascimento JR, Brito-Sousa JD, Almeida ACG, Melo MM, Costa MRF, Barbosa LRA, *et al.* Prevalence of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in highly malaria-endemic municipalities in the Brazilian Amazon: A region-wide screening study. *The Lancet Regional Health–Americas*. 2022;12:100273. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100273>
57. Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Brockmöller J, Masimirembwa C, Stingl JC. CYP2B6 functional variability in drug metabolism and exposure across populations—implication for drug safety, dosing, and individualized therapy. *Frontiers in genetics*. 2021;12:692234. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.692234>
58. Devine A, Howes RE, Price DJ, Moore KA, Ley B, Simpson JA, Price RN. Cost-effectiveness analysis of sex-stratified plasmodium vivax treatment strategies using available G6PD diagnostics to accelerate access to radical cure. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2020;103(1):394. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0943>
59. Vantaux A, Kim S, Piv E, Chy S, Berne L, Khim N, *et al.* Significant efficacy of a single low dose of primaquine compared to stand-alone artemisinin combination therapy in reducing gametocyte carriage in Cambodian patients with uncomplicated multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;64(6):e02108-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02108-19>
60. Abdullahi ST, Soyinka JO, Olagunju A, Bolarinwa RA, Olarewaju OJ, Bakare-Odunola MT, *et al.* CYP2B6*6 Genotype Specific Differences in Artemether-Lumefantrine Disposition in Healthy Volunteers. *Journal of clinical pharmacology*. 2020;60(3):351-60. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.1527>
61. Mutagonda RF, Kamuhabwa AAR, Minzi OMS, Massawe SN, Asghar M, Homann MV, *et al.* Effect of pharmacogenetics on plasma lumefantrine pharmacokinetics and malaria treatment outcome in pregnant women. *Malaria Journal*. 2017;16(1):267. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1914-9>
62. Sortica VA, Lindenau JD-R, Cunha MG, O Ohnishi MD, R Ventura AM, Ribeiro-Dos-Santos Â, *et al.* SLC01A2, SLC01B1 and SLC02B1 polymorphisms influences

chloroquine and primaquine treatment in Plasmodium vivax malaria. 2017;18:1393-400. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0077>

63. Kos BM, Queiroz GL, Branco ACD Benefícios da farmacogenética para o direcionamento correto do tratamento farmacológico ao paciente: revisão integrativa: Benefits of pharmacogenetics for the correct orientation of the patient's pharmacological treatment: an integrative review. Journal Archives of Health. 2022;3(2):498-504. DOI: <https://doi.org/10.46919/archv3n2espec-006>

64. Yu ZJ, Mosher EP, Bumpus NN. Pharmacogenomics of antiretroviral drug metabolism and transport. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2021;61:565-85. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-021320-111248>

65. Chamboko CR, Veldman W, Tata RB, Schoeberl B, Tastan Bishop Ö. Human cytochrome P450 1, 2, 3 families as pharmacogenes with emphases on their antimalarial and antituberculosis drugs and prevalent African alleles. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(4):3383. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24043383>

66. Pernaute-Lau L, Morris U, Msellem M, Mårtensson A, Björkman A, Gil JP. Influence of cytochrome P450 (CYP) 2C8 polymorphisms on the efficacy and tolerability of artesunate-amodiaquine treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Zanzibar. Malaria Journal. 2021; 20:1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03620-6>

67. Premji Z, Umeh RE, Owusu-Agyei S, Esamai F, Ezedinachi EU, Oguiche S, *et al.* Chlorproguanil-dapsone-artesunate versus artemether-lumefantrine: a randomized, double-blind phase III trial in African children and adolescents with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. PloS one. 2009;4(8):e6682. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006682>

68. Douzinas EE, Flevari K, Andrianakis I, Betrosian AP. Oral atovaquone for the treatment of severe Pneumocystis jirovecii pneumonia in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Scandinavian journal of infectious diseases. 2010;42(1):76-8. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365540903321606>

69. Nelwan EJ, Shakinah S, Pasaribu A. Association of G6PD status and haemolytic anaemia in patients receiving anti-malarial agents: a systematic review and meta-

analysis. *Malaria Journal*. 2023;22(1):77. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04493-7>

70. Gendrot M, Delandre O, Robert MG, Foguim FT, Benoit N, Amalvict R. French National Reference Centre for Imported Malaria Study Group. Absence of association between methylene blue reduced susceptibility and polymorphisms in 12 genes involved in antimalarial drug resistance in African *Plasmodium falciparum*. *Pharmaceuticals*. 2021;14(4):351. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14040351>

71. Allouche A, Bailey W, Barton S, Bwika J, Chimpeni P, Falade CO, *et al*. Comparison of chlorproguanil-dapsone with sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in young African children: double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9424):1843-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16350-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16350-2)

72. Tempark T, Satapornpong P, Rerknimitr P, Nakkam N, Saksit N, Wattanakrai P, *et al*. Dapsone-induced severe cutaneous adverse drug reactions are strongly linked with HLA-B*13:01 allele in the Thai population. *Pharmacogenetics and genomics*. 2017;27(12):429-37. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000306>

73. Tungsiripat M, Drechsler H, Sarlone C, Amyot K, Laffey E, Aberg J. Prevalence and significance of G6PD deficiency in patients of an urban HIV clinic. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago, Ill)*. 2002. 2008;7(2):88-90. DOI: <https://doi.org/10.1177/1545109708315324>

74. Yue Z, Sun Y, Wang C, Yu W, Cao J, Bao F, *et al*. Amino Acid Variants of HLA-DRB1 Confer Susceptibility to Dapsone Hypersensitivity Syndrome in Addition to HLA-B*13:01. *The Journal of investigative dermatology*. 2018;138(5):1101-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.11.027>

75. Harinasuta T, Bunnag D, Lasserre R, Leimer R, Vinijanont S. Trials of mefloquine in vivax and of mefloquine plus 'fansidar' in *falciparum* malaria. *Lancet (London, England)*. 1985, 20;1(8434):885-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)91670-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)91670-8)

76. Stancil SL, Pearce RE, Tyndale RF, Kearns GL, Vyhlidal CA, Leeder JS, *et al*. Evaluating metronidazole as a novel, safe CYP2A6 phenotyping probe in healthy

- adults. British journal of clinical pharmacology. 2019 May;85(5):960-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13884>
77. Zhang P, Gao X, Ishida H, Amnuaysirikul J, Weina PJ, Grogl M, *et al.* An in vivo drug screening model using glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient mice to predict the hemolytic toxicity of 8-aminoquinolines. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2013;88(6):1138-45. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0682>
78. Flaherty S, Strauch P, Maktabi M, Pybus BS, Reichard G, Walker LA, Rochford R. Mechanisms of 8-aminoquinoline induced haemolytic toxicity in a G6PDd humanized mouse model. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2022;26(13):3675-86. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.17362>
79. Giordano C, Pallotti F, Walker WF, Checcarelli N, Musumeci O, Santorelli F, *et al.* Pathogenesis of the deafness-associated A1555G mitochondrial DNA mutation. Biochemical and biophysical research communications. 2002 Apr 26;293(1):521-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00256-5](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00256-5)
80. Mnkugwe RH, Minzi O, Kinung'hi S, Kamuhabwa A, Aklillu E. Effect of Pharmacogenetics Variations on Praziquantel Plasma Concentrations and Schistosomiasis Treatment Outcomes Among Infected School-Aged Children in Tanzania. Frontiers in pharmacology. 2021;12:712084. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.712084>
81. Domingo GJ, Advani N, Satyagraha AW, Sibley CH, Rowley E, Kalnoky M, Kelley M. Addressing the gender-knowledge gap in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: challenges and opportunities. International health. 2019;11(1):7-14. DOI: <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihy060>
82. Sortica VA, Lindenau JD, Cunha MG, MD OO, AM RV, Ribeiro-Dos-Santos ÂK, *et al.* SLC01A2, SLC01B1 and SLC02B1 polymorphisms influences chloroquine and primaquine treatment in Plasmodium vivax malaria. Pharmacogenomics. 2017;18(15):1393-400. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0077>
83. Shekalaghe SA, ter Braak R, Daou M, Kavishe R, van den Bijllaardt W, van den Bosch S, *et al.* In Tanzania, hemolysis after a single dose of primaquine coadministered with an artemisinin is not restricted to glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient (G6PD A-) individuals. Antimicrobial agents and

chemotherapy. 2010 May;54(5):1762-8. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01135-09>

84. Matthaei J, Seitz T, Jensen O, Tann A, Prukop T, Tadjerpišeh S, *et al.* OCT1 Deficiency Affects Hepatocellular Concentrations and Pharmacokinetics of Cycloguanil, the Active Metabolite of the Antimalarial Drug Proguanil. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2019;105(1):190-200. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1128>

85. Koromina M, Pandi MT, van der Spek PJ, Patrinos GP, Lauschke VM. The ethnogeographic variability of genetic factors underlying G6PD deficiency. *Pharmacological Research.* 2021;173:105904. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105904>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.