

Farmacogenómica de los AINEs

Personalizar el Tratamiento

LA FARMACOGENÓMICA se encuentra en pleno desarrollo. Pero 20 años de investigación han sido suficientes para demostrar que los métodos basados en la farmacogenómica permiten detectar factores hereditarios que causan alteraciones en el metabolismo de fármacos y en la predisposición a padecer reacciones adversas. Y estos factores hereditarios pueden ser detectados con sencillos análisis genéticos. El resultado se conoce en horas. Uno de los objetivos de la farmacogenómica es ajustar la dosis del fármaco a la capacidad metabólica del paciente.

Los métodos basados en la **farmacogenómica** muestran su mayor utilidad con fármacos cuyo

metabolismo predominante es llevado a cabo por una **enzima polimórfica**, cuando las mutaciones que se analizan son frecuentes en la población de estudio y tienen un claro efecto sobre los parámetros farmacocinéticos y/o la respuesta clínica a ese fármaco.

Con la mayor parte de los **antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**, se dan las tres situaciones anteriores, y, por este motivo, estos fármacos constituyen un excelente ejemplo de cómo la determinación de mutaciones en determinados genes puede ser de utilidad en la aplicación personalizada de los tratamientos más adecuados y seguros para cada paciente según su ge-



Prof. Dr. J.A. García-Agúndez
Departamento de Farmacología y Psiquiatría, Facultad de Medicina
Universidad de Extremadura, Badajoz, España

notipo. Con la mayor parte de **AINEs**, los genes más relevantes son los que codifican las enzimas **citocromos P450 CYP2C8 y CYP2C9**. En estos genes existen determinadas mutaciones y, lo que es más importante aún, determinadas combinaciones de ellas (**haplotipos**) que se asocian a la aparición de reacciones adversas severas. Actualmente, disponemos de **test genéticos** fundamentales en la detección de pacientes con alto riesgo de desarrollar reacciones adversas con estos medicamentos y con cuyo uso se pueden seleccionar, para cada paciente, los **AINEs** que comporten un menor riesgo de provocar reacciones adversas.

La variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos es una importante causa de efectos adversos. En muchos casos, esta variabilidad está ligada al **polimorfismo de genes** que codifican las enzimas responsables del metabolismo de dichos fármacos. La mayoría de enzimas que metabolizan fármacos es polimórfica, debido a la presencia de mutaciones en los genes que las codifican. Estas mutaciones, que consisten en la ausencia completa del gen, polimorfismos de un solo nucleótido, aislados o combinados, y duplicaciones génicas, causan ausencia, reducción, alteración o incremento de la actividad enzimática ^{1,2}. >>

Los portadores de mutaciones en genes codificadores de enzimas metabolizadoras de fármacos, cuando son tratados con dosis estándar de un fármaco que sea sustrato de la enzima afectada, suelen presentar niveles plasmáticos más elevados, cifras de aclaramiento más bajas ^{3,4}, y un incremento en la frecuencia y severidad de reacciones adversas secundarias al uso de dicho fármaco ^{5,6}.



La utilidad clínica de la farmacogenética es ya un hecho en el metabolismo de los fármacos

La **farmacogenómica** es un área de la farmacología que se encuentra en pleno desarrollo y que estudia la contribución de factores genéticos a las diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos. Aunque el ámbito de estudio de la farmacogenómica implica también la variabilidad farmacodinámica - por ejemplo, a través del estudio de polimorfismos en genes que codifican receptores -, es en el ámbito de la **farmacocinética**, y, en particular, en el metabolismo de fármacos donde la farmacogenómica ha adquirido un desarrollo pleno y donde se están obteniendo los primeros resultados de utilidad clínica.

Las enzimas citocromo **P450 2C8 (CYP2C8)** y **2C9 (CYP2C9)** pertenecen a una de las principales familias de enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos. Los genes que codifican estas dos enzimas, junto a los que codifican los otros componentes de **CYP2C** (denominados **CYP2C18** y **CYP2C19**) se agrupan en dos clusters consecutivos en el **cromosoma 10** y muestran un alto grado de asociación, de modo que la presencia de mutaciones en uno de los genes suele coincidir con mutaciones en otros genes del cluster ⁷.

La importancia clínica de los polimorfismos de CYP2C8 y CYP2C9 radica en la concurrencia de dos factores: ambas enzimas están implicadas en el metabolismo de numerosos fármacos de uso clínico, algunos de los cuales tienen un margen terapéutico muy estrecho, y, además, un porcentaje elevado de la población española es portadora de mutaciones en los genes que codifican estas enzimas.

Más de 30 millones de personas son tratadas diariamente con **antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)** y cerca del 25% de la población ha experimentado alguna vez en su vida reacciones adversas causadas por AINEs que han requerido tratamiento médico ^{8,9}. Entre estas reacciones adversas, las que tienen una mayor relevancia clínica, por su severidad y frecuencia, son las relacionadas con las **hemorragias digestivas altas (HDA)** que, solamente en los estados Unidos causan más de 30.000 hospitalizaciones anuales¹⁰. Se define como hemorragia digestiva



alta (HDA) la que se origina en una lesión situada por encima del **ángulo de Treitz**. Es una causa frecuente de consulta en servicios de urgencias y de ingreso hospitalario. En **España**, presenta una incidencia de entre 85 y 106 casos por 100.000 habitantes/año ¹¹. La mortalidad asociada a la HDA ha permanecido invariable en las últimas décadas ¹², debido, fundamentalmente, al incremento de la edad de los pacientes con HDA y a la coexistencia de enfermedades asociadas ¹³.

La tasa de mortalidad por HDA secundaria a AINEs en España es de más del 5% ¹¹. En estudios realizados en otros países, se ha estimado que uno de cada 1.200 pacientes tratado con **AINEs por vía oral** durante al menos **2 meses** morirá, debido a complicaciones gastroduodenales directamente relacionadas con el uso de AINEs ¹⁴.

Además del peligro que pueden suponer las reacciones adversas a AINEs, las implicaciones económicas para el sistema sanitario son también muy relevantes. El coste de los efectos adversos gastrointestinales a veces supera el propio coste de los **AINEs** ^{15, 16}. No sorprende, por lo tanto, el creciente interés de las autoridades sanitarias en la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar hemorragias digestivas con el uso de AINEs.

En los últimos años se han realizado considerables avances en el conocimiento de las enzimas implicadas en el metabolismo de los AINEs y en la identificación de metabolitos de estos fármacos. Adicionalmente, se han desarrollado procedimientos para identificar pacientes con una alteración en el metabolismo de estos fármacos determinada genéticamente. Aunque los AINEs constituyen un grupo de fármacos químicamente heterogéneo, la mayor parte de ellos comparte las principales **enzimas** implicadas en su metabolismo, que son **CYP2C8** y **CYP2C9**.

Sin embargo, el papel relativo de estas enzimas difiere entre diferentes **AINEs**. La **Tabla 1** resume las principales enzimas implicadas en el metabolismo de AINEs. Los polimorfismos en los genes que codifican estas enzimas causan importantes cambios en la farmacocinética de algunos de estos AINEs, de los cuales los más importantes son aquellos cuyo metabolismo predominante es a través de estas enzimas: **celecoxib**, **ibuprofeno**, **lornoxicam** y **piroxicam** son metabolizados en más de un 90% por estas enzimas, mientras que **aceclofenaco**, **diclofenaco**, **flurbiprofeno**, **indometacina**, **meloxicam** y **tenoxicam** son metabolizados en más de un 50% por **CYP2C8** y/o **CYP2C9**.

Dado que existen numerosas mutaciones en los genes que codifican estas enzimas que pue- ➤

Tabla 1: Principales enzimas implicadas en el metabolismo de AINEs

Fármaco	Relevancia de CYP2C	Enzima principal	Enzima secundaria
Aceclofenaco	parcial	CYP2C9	Esterasas plasmáticas
Aspirina	secundario	UGT1A6	CYP2C9
Celecoxib	predominante	CYP2C9	
Diclofenaco	parcial	CYP2C9	UGT2B7, y diversos CYPs
Dipirona	secundario	CYP2C19, CYP2C8	CYPs
Etoricoxib	secundario	CYP3A4	
Flurbiprofeno	parcial	CYP2C9	
Ibuprofeno	predominante	CYP2C8, CYP2C9	
Indometacina	parcial	CYP2C9	Carboxil esterases
Ketoprofeno	secundario	UGTs	CYP
Lornoxicam	predominante	CYP2C9	
Meloxicam	parcial	CYP2C9	CYP3A4
Naproxeno	secundario	UGT2B7	CYP2C9, CYP1A2
Parecoxib	secundario	Hidrolisis a valdecoxib	CYP3A4, CYP2C9
Piroxicam	predominante	CYP2C9	
Rofecoxib	secundario	UGT2B7, UGT2B15	CYP2C9, CYP3A4
Sulindac	secundario	UGTs	CYP2C9
Tenoxicam	parcial	CYP2C9	
Valdecoxib	secundario	CYP3A4	CYP2C9

Relevancia de las enzimas CYP2C en el metabolismo primario de AINEs. Predominante: más del 90% del fármaco es metabolizado por CYP2C8 o CYP2C9. Parcial: del 50% al 90% del fármaco es metabolizado por CYP2C8 o CYP2C9. Secundario: Menos del 50% del fármaco es metabolizado por CYP2C8 o CYP2C9.



30 millones de personas son tratadas diariamente con AINEs

den modificar la actividad metabólica, y, por ende, la **farmacocinética** de estos AINEs, los portadores de estas mutaciones pueden tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas cuando sean tratados con estos fármacos.

La **Tabla 2** resume las principales mutaciones en el **gen CYP2C8**, y la **Tabla 3** resume las principales mutaciones en el **gen CYP2C9**. Por razones de espacio, solamente se han incluido aquellas en las que la variante causa una sustitución de aminoácido. Las variantes **CYP2C8*2**, ***3**, ***5**, ***7** y ***8** conducen a una alteración de la actividad enzimática. Las más frecuentes son **CYP2C8*2** en individuos de origen africano, **CYP2C8*3** y **CYP2C8*4** en individuos de origen caucásico (europeo) y **CYP2C8*5** en individuos de origen oriental. El resto aparece con frecuencias muy bajas.



Ajustar la dosis a la capacidad metabólica del paciente es uno de los objetivos de la Farmacogenética

Tabla 2: Variantes del gen **CYP2C8** que causan sustituciones de aminoácidos.

Nombre del alelo	Cambio de aminoácido	Efecto en la actividad	Identificación del SNP.
CYP2C8*2	I269F	Aumento en la Km	rs11572103
CYP2C8*3	R139K; K399R	Disminución	rs11572080; rs10509681
CYP2C8*4	I264M	No concluyente	rs1058930
CYP2C8*5	159 Frame shift	Ausente	Sin designación
CYP2C8*7	R186X	Ausente	Sin designación
CYP2C8*8	R186G	Desconocido	Sin designación
CYP2C8*9	K247R	Desconocido	Sin designación
CYP2C8*10	K383N	Desconocido	Sin designación
CYP2C8*12	V461deletion	Desconocido	Sin designación
CYP2C8*13	I223M	Desconocido	Sin designación
CYP2C8*14	A238P	Desconocido	Sin designación
Sin designación	A82S	Desconocido	rs17851796
Sin designación	I244V	Desconocido	rs11572102
Sin designación	L361F	Desconocido	rs45438799

En cuanto a **CYP2C9**, existen numerosas variantes que conducen a una baja actividad enzimática, pero la mayor parte de ellas son muy infrecuentes. Entre las más frecuentes, se encuentran, para individuos de origen caucásico, **CYP2C9*2** y **CYP2C9*3**. En individuos orientales, son muy infrecuentes y se limitan a **CYP2C9*3** y en individuos de origen africano aparecen diversas variantes con frecuencias entre el 1% y el 3% que incluyen **CYP2C9*2**, ***3**, ***5**, ***6** y ***11**. Además se han demostrado variaciones en las frecuencias entre distintas poblaciones del mismo origen étnico. Por ejemplo, la variante **CYP2C9*3** aparece con una frecuencia del 11% en Españoles y menos de la mitad de esta frecuencia en Suecos^{7,17}.

Se ha descrito una clara asociación entre la presencia de variantes de **CYP2C8** y/o de **CYP2C9** y la capacidad de metabolizar diversos AINEs.

La farmacocinética de **celecoxib**, **diclofenaco**, **flurbiprofeno**, **ibuprofeno**, **lornoxícam**, **píroxícam** y **tenoxicam** se ve alterada en portadores de estas variantes alélicas que, comparados con los no portadores, presentan una farmacocinética más lenta y, por lo tanto, pueden presentar efectos adversos con más facilidad que los no portadores.

Recientes estudios llevados a cabo por nuestro grupo – y, posteriormente, confirmados por varios grupos independientes¹⁸⁻²³ – indican de forma inequívoca que los portadores de variantes de **CYP2C8** y/o **CYP2C9** presentan un mayor riesgo de desarrollar hemorragias digestivas altas (**HDA**) asociadas al tratamiento con AINEs. En nuestra población, la frecuencia de portadores de al menos una de estas mutaciones es de más del 40%^{3,4}. Estas personas tienen un mayor riesgo de presentar HDA cuando son tratados con AINEs que son sustratos de **CYP2C8** y **CYP2C9**.

Sin embargo, el grupo más llamativo es el de portadores de varias de estas mutaciones simultáneamente, especialmente si son homocigotos²⁰⁻²³. Cerca del 10% de la población española pertenece a este grupo que tiene un riesgo global de desarrollar hemorragias digestivas cuando son tratados con AINEs que puede ser 4 veces superior al de la población general, especialmente cuando concurren variantes de **CYP2C8** y **CYP2C9** en el mismo paciente.

Por otra parte, el incremento del riesgo en este grupo de portadores de variantes genéticas varía para cada fármaco. Así, fármacos considerados seguros para la mayor parte de la población, como el **ibuprofeno**, pueden convertirse en fármacos inseguros para este 10% de personas que son portadores homocigotos. En estos pacientes, es más seguro el uso de **aspirina** o **diclofenaco**, que son AINEs teóricamente menos seguros

Tabla 3: Variantes del gen *CYP2C9* que causan sustituciones de aminoácidos.

Nombre del alelo	Cambio de aminoácido	Efecto en la actividad	Identificación del SNP.
<i>CYP2C9*2</i>	R144C	Disminución	rs1799853
<i>CYP2C9*3</i>	I359L	Disminución	rs1057910
<i>CYP2C9*4</i>	I359T	Desconocido	rs56165452
<i>CYP2C9*5</i>	D360E	Disminución	rs28371686
<i>CYP2C9*6</i>	273 Frame shift	Ausente	rs9332131
<i>CYP2C9*7</i>	L19I	Desconocido	Sin designación
<i>CYP2C9*8</i>	R150H	No concluyente	rs7900194
<i>CYP2C9*9</i>	H251R	Desconocido	rs2256871
<i>CYP2C9*10</i>	E272G	Desconocido	rs9332130
<i>CYP2C9*11</i>	R335W	Disminución	rs28371685
<i>CYP2C9*12</i>	P489S	Disminución	rs9332239
<i>CYP2C9*13</i>	L90P	Disminución	Sin designación
<i>CYP2C9*14</i>	R125H	Disminución	Sin designación
<i>CYP2C9*15</i>	S162X	Ausente	Sin designación
<i>CYP2C9*16</i>	T299A	Disminución	Sin designación
<i>CYP2C9*17</i>	P382S	Desconocido	Sin designación
<i>CYP2C9*18</i>	I359L; D397A	Disminución	rs1057910; sin designación
<i>CYP2C9*19</i>	Q454H	Desconocido	Sin designación
<i>CYP2C9*20</i>	G70R	Desconocido	Sin designación
<i>CYP2C9*21</i>	P30L	Desconocido	Sin designación

Nombre del alelo	Cambio de aminoácido	Efecto en la actividad	Identificación del SNP.
<i>CYP2C9*22</i>	N41D	Desconocido	Sin designación
<i>CYP2C9*23</i>	V76M	Desconocido	Sin designación
<i>CYP2C9*24</i>	E354K	Desconocido	Sin designación
<i>CYP2C9*25</i>	118 Frame shift	Ausente	Sin designación
<i>CYP2C9*26</i>	T130R	Disminución	Sin designación
<i>CYP2C9*27</i>	R150L	Desconocido	Sin designación
<i>CYP2C9*28</i>	Q214L	Disminución	Sin designación
<i>CYP2C9*29</i>	P279T	Desconocido	Sin designación
<i>CYP2C9*30</i>	A477T	Disminución	Sin designación
<i>CYP2C9*31</i>	I327T	Desconocido	rs57505750
<i>CYP2C9*32</i>	V490F	Desconocido	Sin designación
<i>CYP2C9*33</i>	R132Q	Disminución	Sin designación
<i>CYP2C9*34</i>	R335Q	Desconocido	Sin designación
Sin designación	I112L	Desconocido	rs5030781
Sin designación	R124Q	Desconocido	rs12414460
Sin designación	R150C	Desconocido	rs17847037
Sin designación	P337L	Desconocido	rs58368927
Sin designación	Y358C	Desconocido	rs1057909
Sin designación	L413P	Desconocido	rs28371687
Sin designación	L447F	Desconocido	rs59485260

para la población general que el **ibuprofeno**. Con el caso del **naproxeno**, el efecto es aún más llamativo. El naproxeno está considerado como un AINE de riesgo intermedio para el desarrollo de HDA; sin embargo, en este 10% de personas que son portadoras de variantes de **CYP2C8** y/o **CYP2C9** en homocigosidad, el riesgo de presentar HDA con naproxeno se multiplica en un factor de casi 5, lo que convierte a este fármaco en uno de los AINEs con mayor riesgo ²⁰⁻²³.

Por los motivos expuestos, resulta de extraordinario interés saber si un paciente pertenece a ese 40% de portadores de mutaciones, y especialmente si pertenece a ese 10% de portadores homocigotos, antes de iniciar un tratamiento con AINEs. Existen varios AINEs alternativos en los que las variantes de *CYP2C8* y *CYP2C9* tienen una escasa relevancia, como la **aspirina**, el **paracetamol**, los **coxibs etoricoxib**, **rofecoxib** o **parecoxib**, el **ketoprofeno** o la **dipirona** (metamizol). En los pacientes con alteraciones en los genes *CYP2C8* y/o *CYP2C9*, deberían utilizarse estos AINEs en lugar de aquellos cuya farmacocinética o sus efectos adversos se asocian a las variaciones genéticas de *CYP2C8* y *CYP2C9*.

Una buena predicción del riesgo genético puede incrementar la calidad de vida y la seguridad de estos pacientes. Uno de los primeros objetivos de la **farmacogenómica** es el ajuste de la dosis de acuerdo a la capacidad metabólica del paciente. Este objetivo es especialmente relevante cuando hay pocos tratamientos alternativos, por ejemplo, con determinados **antineoplásicos**. Pero, afortunadamente, la farmacología actual dispone de un amplio rango de AINEs que nos permite simplemente seleccionar otros tratamientos más seguros para los pacientes con un factor genético de riesgo.

Es previsible, y deseable, que en breve, antes de iniciar un tratamiento con AINEs, los médicos sepamos a qué tipo genético de paciente estamos tratando para seleccionar no sólo la dosis más adecuada, sino también el fármaco más seguro para este paciente en concreto. De este modo, la **farmacogenómica**, con el concurso de otras disciplinas que ahora están en sus inicios, como la **toxicogenómica** y la **metabolómica**, nos ayudará a llegar al objetivo de una medicina lo más personalizada, segura y eficaz posible. ■



Prof. Dr. J.A. García-Agúndez
jagundez@unex.es

Referencias Bibliográficas

1. Meyer UA. Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet* 2004;5(9):669-76.
2. Ingelman-Sundberg M. **Pharmacogenetics of cytochrome P450** and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(4):193-200.
3. Martínez C, García-Martin E, Blanco G, Gamito FJ, Ladero JM, Agundez JA. **The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of (R)-ibuprofen enantiomer in healthy subjects.** *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(1):62-9.
4. García-Martin E, Martínez C, Tabares B, Frias J, Agundez JA. **Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms.** *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(2):119-27.
5. Martínez C, Blanco G, Ladero JM, et al. **Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use.** *Br J Pharmacol* 2004;141(2):205-8.
6. Sanderson S, Emery J, Higgins J. **CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and meta-analysis.** *Genet Med* 2005;7(2):97-104.
7. García-Martin E, Martínez C, Ladero JM, Agundez JA. **Interethnic and intraethnic variability of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in healthy individuals.** *Mol Diagn Ther* 2006;10(1):29-40.
8. Singh G, Triadafilopoulos G. **Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications.** *J Rheumatol Suppl* 1999;56:18-24.
9. Bloom BS. **Direct medical costs of disease and gastrointestinal side effects during treatment for arthritis.** *Am J Med* 1988;84(2A):20-4.
10. Tarone RE, Blot WJ, McLaughlin JK. **Nonselective nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding: relative and absolute risk estimates from recent epidemiologic studies.** *Am J Ther* 2004;11(1):17-25.
11. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, et al. **A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use.** *Am J Gastroenterol* 2005;100(8):1685-93.
12. Olsen KM. **Use of acid-suppression therapy for treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding.** *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(10 Suppl 2):S18-23.
13. Allan R, Dykes P. **A study of the factors influencing mortality rates from gastrointestinal haemorrhage.** *Q J Med* 1976;45(180):533-50.
14. Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. **Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use.** *Pain* 2000;85(1-2):169-82.
15. Walan A, Wahlgqvist P. **Pharmacoeconomic aspects of non-steroidal anti-inflammatory drug gastro-pathy.** *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31 Suppl 1:S79-88.
16. Rahme E, Joseph L, Kong SX, Watson DJ, LeLorier J. **Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in elderly patients.** *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(2):185-92.
17. García-Martin E, Martínez C, Ladero JM, Gamito FJ, Agundez JA. **High frequency of mutations related to impaired CYP2C9 metabolism in a Caucasian population.** *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(1):47-9.
18. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. **Genetic susceptibility to NSAID-related gastroduodenal bleeding: Role of cytochrome P450 (CYP) 2C9 polymorphisms.** *Gastroenterology* 2007;doi:10.1053/j.gastro.2007.05.025.
19. Vonkeman HE, van de Laar MA, van der Palen J, Brouwers JR, Vermes I. **Allele variants of the cytochrome P450 2C9 genotype in white subjects from The Netherlands with serious gastroduodenal ulcers attributable to the use of NSAIDs.** *Clin Ther* 2006;28(10):1670-6.
20. Blanco G, Martínez C, Ladero JM, et al. **Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding.** *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(1):37-43.
21. Agundez JA, García-Martin E, Martínez C. **Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine?** *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5(6):607-20.
22. Agundez JA, Martínez C, García-Martin E, Ladero JM. **Cytochrome P450 CYP2C9 polymorphism and NSAID-related acute gastrointestinal bleeding.** *Gastroenterology* 2007;133(6):2071-2.
23. Martínez C, Blanco G, Ladero JM, et al. **Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use.** *Br J Pharmacol* 2004.