



ARTÍCULO ORIGINAL

# Farmacogenética en psiquiatría: estudio de variantes alélicas del CYP450 en pacientes chilenos con patología psiquiátrica

*Pharmacogenetics in psychiatry: study of allelic variants of CYP450 in Chilean patients with psychiatric disease*

Mauricio Moreno<sup>a</sup>, Ana María Wielandt<sup>a</sup>, Gonzalo Encina<sup>a</sup>, Lina Ortiz<sup>b✉</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Oncología y Genética Molecular, Core de Investigación, Dirección Académica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

<sup>b</sup> Departamento Psiquiatría, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del Artículo:

Recibido: 26 10 2021.

Aceptado: 22 12 2021.

### Palabras clave:

Farmacogenética;  
Variantes  
Farmacogenómicas;  
Medicina Personalizada;  
Medicina Predictiva;  
Desórdenes Mentales;  
Polimorfismos  
Genéticos.

### Key words:

Pharmacogenetics;  
Pharmacogenomic  
Variants; Personalized  
Medicine; Predictive  
Medicine; Mental  
Disorders; Genetics  
Polymorphisms.

## RESUMEN

*Antecedentes: Los trastornos psiquiátricos forman parte de las enfermedades más frecuentes en la población chilena y, a pesar de que la mayoría de estos cuadros son tratables farmacológicamente de manera eficaz, hay un porcentaje de pacientes que no responden adecuadamente, o presentan severos efectos adversos que obligan a la discontinuidad de su tratamiento. En la actualidad, no existe ningún método fiable para predecir qué tratamiento farmacológico será el mejor para un determinado paciente.*

*El metabolismo de los psicofármacos está mediado, principalmente, por el complejo enzimático Citocromo P450 (CYP450), que incluye las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 y 3A5. Los genes que codifican para estas enzimas, presentan variantes polimórficas que influyen en la actividad enzimática. La identificación de estos polimorfismos del CYP450, nos permite clasificar a los pacientes como metabolizadores lentos, intermedios, normales o ultrarrápidos, facilitando el diseño de una estrategia farmacológica personalizada predeciblemente eficaz para el paciente.*

*Objetivo: Genotipificar las variantes alélicas más relevantes del CYP450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 y 3A5 en pacientes chilenos que consultan por trastornos psiquiátricos.*

*Resultados: En este estudio observacional, descriptivo y exploratorio se evaluaron las variantes genéticas de 6 enzimas del CYP450 mediante RFLP y secuenciación en 158 pacientes chilenos, consultantes por trastornos psiquiátricos, cuyo rango etario es de 6-74 años (mediana de 35 años), siendo 66 hombres y 92 mujeres. Las frecuencias alélicas obtenidas mostradas como alelo silvestre/alelo polimórfico fueron las siguientes: 1A2 (1A/1F 0,290/0,710); 2C9 (1A/2A 0,880/0,120); 2C19 (1A/2A 0,885/0,115); 2D6\*2 (1/2 0,590/0,410); 2D6\*3 (1/3 0,985/0,015); 2D6\*4 (1/4 0,910/0,090); 3A4 (1A/1B 0,935/0,065); y 3A5 (1A/3A 0,115/0,885). En nuestro estudio, las frecuencias genotípicas para todos los polimorfismos estudiados en la población estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg.*

*Conclusiones: Las frecuencias alélicas obtenidas para el grupo de estudio son similares a las descritas por otros autores tanto para población chilena como de otros países del mundo y por tanto permite ajustar las dosis de los medicamentos de acuerdo a las pautas internacionales en concordancia con el uso de una medicina*

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: [lortiz@clinicalascondes.cl](mailto:lortiz@clinicalascondes.cl)

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2021.12.004>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



personalizada. En psiquiatría, contar con un examen que nos permita implementar, desde el comienzo, una terapia predeciblemente eficaz para el paciente, puede hacer una gran diferencia en la práctica clínica.

### SUMMARY

*Introduction: Psychiatric disorders are one of the most frequent illnesses in the Chilean population and, even though most of these conditions are effectively pharmacologically treatable, there is a percentage of patients who do not respond adequately or have severe adverse effects that require patients to discontinue their treatment. At present, there is no reliable method to predict which drug treatment will be the best for a given patient.*

*The metabolism of psychotropic drugs is mainly mediated by the enzyme complex Cytochrome P450 (CYP450), which includes the isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, and 3A5. The genes that code for these enzymes have polymorphic variants that influence enzyme activity. Identification of these CYP450 polymorphisms allows us to classify patients as poor, intermediate, normal, or ultra-rapid metabolizers, facilitating the design of a personalized drug strategy that is predictably effective for the patient.*

*Objective: Genotyping the most relevant allelic variants of CYP450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, and 3A5 in Chilean patients consulting for psychiatric disorders.*

*Results: In this observational, descriptive and exploratory study, the genetic variants of 6 CYP450 enzymes were evaluated by RFLP and sequencing in 158 Chilean patients, consulting for psychiatric disorders whose age range was 6-74 years (median of 35 years), being 66 men and 92 women. The allele frequencies obtained shown as wild allele / polymorphic allele were the following: 1A2 (1A / 1F 0.290 / 0.710); 2C9 (1A / 2A 0.880 / 0.120); 2C19 (1A / 2A 0.885 / 0.115); 2D6 \* 2 (1/2 0.590 / 0.410); 2D6 \* 3 (1/3 0.985 / 0.015); 2D6 \* 4 (1/4 0.910 / 0.090); 3A4 (1A / 1B 0.935 / 0.065); and 3A5 (1A / 3A 0.115 / 0.885). In our study, the genotype frequencies for all the polymorphisms studied in the population were in Hardy-Weinberg equilibrium.*

*Conclusions: The allelic frequencies obtained for the study group are similar to those described by other authors for both the Chilean population and those of other countries in the world and therefore allow adjusting the drugs doses according to international guidelines on personalized medicine. In psychiatry, having a test that allows us to implement a predictably effective therapy for the patient right from the start can make a big difference in clinical practice.*

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos psiquiátricos ocupan el tercer lugar entre las patologías más prevalentes en la población chilena, de acuerdo con los datos publicados en 2016 por Vicente et al. presentando una frecuencia de alrededor del 17%<sup>1</sup>. A nivel mundial, los trastornos mentales también tienen una alta prevalencia, y se pueden medir en lo que se denomina la carga de enfermedad mediante dos indicadores básicos, los años perdidos por discapacidad (APD) y los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), siendo APD un 32% y AVAD un 13%<sup>2</sup>. La enfermedad mental en Chile es frecuente y causa mucha discapacidad considerando la enfermedad misma, los efectos a nivel educacional (escolar y universitario), laboral y familiar, pero además hay que considerar la muerte prematura asociada a la enfermedad, no solo por suicidio, sino que también por complicaciones asociadas al uso de medicamentos, terapias crónicas extensas y también por un menor acceso a la atención de salud. Chile, dentro de la región de las Américas, ocupa el segundo lugar con un 36% de APD y el tercer lugar con un 21% de AVAD<sup>3</sup>. Dentro de los trastornos mentales, la depresión ocupa el primer lugar y es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres. A nivel regional, es la primera causa de discapacidad y en Chile la depresión representa un 8,1% de la discapacidad total medida en APD y afecta a pobla-

ción principalmente joven de 15 a 50 años, siendo la enfermedad que presenta el primer lugar con el mayor porcentaje de AVAD del país<sup>3-5</sup>.

Muchos de los cuadros de la enfermedad mental son tratables farmacológicamente y tienen una expectativa de recuperación *ad integrum*. Sin embargo, causan un importante deterioro en la calidad de vida de quienes los padecen, cuando el paciente posterga la búsqueda de ayuda, muchas veces por temor a los efectos adversos de los psicofármacos o porque el tratamiento apropiado tarda en ser implementado, ya que no se obtienen los resultados esperados, obligando al psiquiatra a intentar diversos esquemas terapéuticos<sup>6</sup>.

Hoy en día los fármacos para el tratamiento de la enfermedad mental se prescriben sobre la base de las características del cuadro clínico y la probabilidad de obtener resultados que puedan ser clínicamente reproducibles. Pese a su probada eficacia, una proporción importante de pacientes no responde adecuadamente o presenta severos efectos adversos, que obligan a su discontinuidad. De este modo, la respuesta diferencial al tratamiento farmacológico constituye una fuente principal de morbilidad y mortalidad de los pacientes. De hecho, más de dos

millones de casos de reacciones adversas ocurren anualmente en Estados Unidos, incluyendo 100.000 muertes<sup>7</sup>. Cerca del 5 al 13% de los pacientes hospitalizados o ambulatorios presentan efectos adversos a la droga y efectos subterapéuticos de la terapia con fármacos<sup>8,9</sup>. Además, los efectos secundarios a los medicamentos determinan cerca de un 7% de hospitalizaciones<sup>10</sup> y un 20% de todas las readmisiones hospitalarias<sup>11</sup>.

Los pacientes responden a los medicamentos de manera variable e impredecible. Esta respuesta variable se debe, entre otros, a factores genéticos y epigenéticos, que incluyen la edad, la polimedición, enfermedades concomitantes, y la dieta del paciente que afectan a las enzimas que metabolizan la droga, a los receptores o a ambos. Cerca del 20 al 30% de la variabilidad interindividual de la respuesta a la droga se puede explicar en base a los polimorfismos genéticos<sup>12,13</sup>. La diferencia en el metabolismo de las drogas, inter e intraindividual, contribuye a la variabilidad en la respuesta a los tratamientos, ya que finalmente éste es el determinante principal de la concentración plasmática<sup>14</sup>. En suma, actualmente no existe un método fiable, para predecir cuál tratamiento farmacológico será el mejor para un determinado paciente, y esta situación se ve agravada, además, por la latencia en la aparición de respuesta, que en la mayoría de los casos es de 2 a 3 semanas.

La medicina personalizada, esto es, la adaptación de las terapias basada en el perfil genético y molecular del paciente, es uno de los aspectos más promisorios de la medicina moderna y ha sido una de las primeras aplicaciones de la farmacogenómica<sup>15,16</sup>. La identificación de la relación entre genotipo y respuesta a drogas, incluyendo tanto el efecto terapéutico como el perfil de efectos adversos, afectará profundamente la práctica médica porque se mejora la respuesta del paciente por disminución de efectos adversos y la eficacia de la medicación<sup>17</sup>. Así, la farmacogenética se establece cada día más como una disciplina relevante para la elección del tratamiento farmacológico porque se personaliza la medicina usando las características genéticas del paciente, las cuales predecirán la respuesta a la droga, guiando al médico en la selección del fármaco y en el cálculo de dosis óptimas<sup>18,19</sup>. Esto elimina la prescripción basada en la prueba y error, permitiendo un tratamiento más efectivo, seguro, y costo-efectivo<sup>17,20</sup>. Las variaciones genéticas particulares del paciente pueden expresarse a distintos niveles, ya sea a nivel farmacocinético (absorción, distribución, metabolismo, eliminación) como farmacodinámico (modificación del blanco de la droga o la vía biológica que altere la sensibilidad del efecto farmacológico), lo que finalmente deriva en una respuesta distinta y particular a un tratamiento específico. En la actualidad, existen fármacos concretos en cuya ficha técnica la FDA recomienda realizar una monitorización farmacogenética para mejorar su prescripción y/o dosificación. En algunos casos, esta información se ha incorporado a la ficha técnica mucho tiempo después de la autorización del fármaco por las agencias reguladoras<sup>21,22</sup>. Así la información farmacogenética está conte-

nida en la etiqueta de cerca de un 10% de fármacos aprobados por la FDA, la mayoría de los cuales se refiere a los genes *CYP2C9*, *CYP2C19* y *CYP2D6*<sup>23</sup>. Los centros médicos más importantes del mundo, como el Instituto Pasteur, el Hospital Clínico de Londres y la Clínica Mayo, están incluyendo la caracterización farmacogenética de sus pacientes en todas las especialidades. Por ejemplo, la Clínica Mayo el año 2011 genotipificó al 35% de todos los pacientes que ingresaban para recibir tratamiento farmacológico. Todos los datos de genotipo están incorporados en la ficha electrónica del paciente, por lo que cuando un clínico prescribe una droga, si hay alguna que no sea compatible aparece una alerta. Las decisiones clínicas se toman en base a datos farmacogenéticos y farmacocinéticos de acuerdo a las propias guías que han desarrollado<sup>24</sup>.

El metabolismo o biotransformación de alrededor del 80% de los psicofármacos, está mediado, principalmente, por el complejo enzimático Citocromo P450 (CYP450), que corresponde a una superfamilia de monooxigenasas, responsables del metabolismo oxidativo de un gran número de compuestos endógenos y xenobióticos y constituye, por lo tanto, uno de los principales moduladores del metabolismo de las drogas<sup>25,26</sup>. Los genes *CYP450* son altamente polimórficos, es decir, presentan una gran variabilidad entre distintos individuos y a través de las poblaciones en el mundo, lo que determina importantes implicancias en la bioactivación o desintoxicación de los fármacos<sup>27</sup>. El complejo CYP450 incluye las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 y 3A5, entre otras. Polimorfismos genéticos de estas enzimas del CYP, pueden producir cambios profundos en la actividad enzimática, determinando así la respuesta individual a un fármaco en particular, lo que permite clasificar fenotípicamente a los pacientes como metabolizadores pobres, intermedios, extensos o ultrarrápidos<sup>28,30</sup>.

El objetivo principal de este estudio fue determinar las frecuencias alélicas de diversas isoformas del CYP450 en un grupo de la población de Chile, consultante por cuadros ansiosos y/o depresivos, con el fin de describir los polimorfismos genéticos más frecuentes. Esto puede ser útil para el diseño de una estrategia terapéutica personalizada, que redunde en una mejor respuesta a la farmacoterapia. En el ámbito de la psiquiatría, donde los psicofármacos tienen una efectividad promedio de alrededor del 60%, contar con un examen que permita implementar una terapia predeciblemente eficaz para el paciente, puede hacer una gran diferencia en la práctica clínica<sup>6,31</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODO

### Tipo de estudio, población y muestras

El presente estudio es un estudio observacional, descriptivo y transversal realizado en Clínica Las Condes de Santiago, Chile. Los pacientes institucionales y provenientes de consultas privadas,



fismos para cada isoforma de *CYP450* estudiada, se resumieron en frecuencias y porcentajes. El equilibrio de Hardy-Weinberg para cada alelo estudiado fue calculado usando el método de Weir<sup>39</sup>.

**RESULTADOS**

Para el caso de la isoforma *CYP1A2* se obtuvo que el 9% (14/158) de los pacientes estudiados presentó la forma tipo silvestre (wt, *wild type*) \*1A/\*1A, mientras que el 40% (63/158) el genotipo heterocigoto (het) \*1A/\*1F y el 51% (81/158) de nuestra población el genotipo homocigoto (mut) \*1F/\*1F cuya actividad enzimática es inducible por varios factores (tabaco, insulina, modafinilo, nafcilina [análogo de la penicilina], omeprazol, vegetales crucíferas [brócoli, repollo, repollos de Bruselas, berros], café y carnes grilladas) (ver Figura 2, Tablas 1 y 2). Para diferenciar el genotipo homocigoto silvestre del que presenta el

polimorfismo, utilizaremos en este trabajo la abreviatura mut (mutado) aun cuando este término se utiliza para cambios que se encuentran en menos del 1% de la población y no representa una mutación propiamente tal<sup>40</sup>. Cuando analizamos la isoforma *CYP2C9*, el 76% (120/158) de los pacientes presentó el genotipo silvestre (wt) \*1A/\*1A y el 24% restante (38/158) el genotipo heterocigoto (het) \*1A/\*2A. Ningún paciente presentó el genotipo homocigoto (mut) \*2A/\*2A (ver Figura 2, Tablas 1 y 2). *CYP2C19* presentó una frecuencia del 80% (127/158) para el tipo silvestre \*1A/\*1A, 17% (27/158) para el genotipo heterocigoto \*1A/\*2A, y 3% (4/158) para el genotipo homocigoto \*2A/\*2A que determina la ausencia completa de actividad enzimática (ver Figura 2, Tablas 1 y 2). Para *CYP2D6*, el 82% de los pacientes (129/158) presentan la forma silvestre \*1/\*1, 3% (4/158) el genotipo heterocigoto \*1/\*3, 12% (19/158) el genotipo heterocigoto \*1/\*4, 3% (5/158) el genotipo homocigoto \*4/\*4, que

**Figura 2. Distribución de las variantes genotípicas para CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 y 3A5**

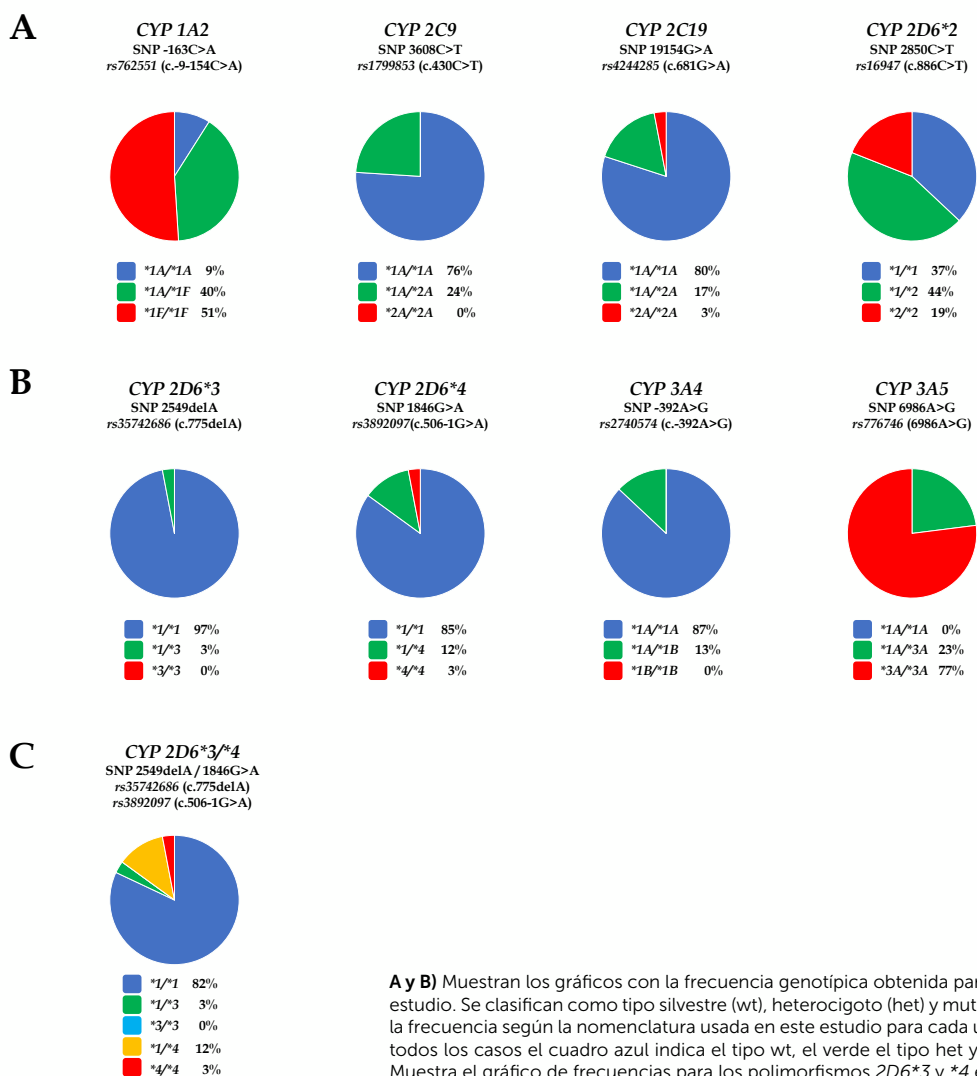


Tabla 1. Variantes de CYP450 analizadas

Polimorfismo estudiado	rs	Genotipo Silvestre	Genotipo Heterocigoto	Genotipo Homocigoto	Actividad enzimática	Referencias
<i>CYP1A2</i> *1F c.-163C>A	762551	*1A/*1A C/C	*1A/*1F C/A	*1F/*1F A/A	Inducible	38,45,46,47
<i>CYP2C9</i> *2A c.3608C>T	1799853	*1A/*1A C/C	*1A/*2A C/T	*2A/*2A T/T	Disminuida	66,67
<i>CYP2C19</i> *2A c.19154G>A	4244285	*1A/*1A G/G	*1A/*2A G/A	*2A/*2A A/A	Ausencia	55
<i>CYP2D6</i> *2 c.2850C>T	16947	*1/*1 C/C	*1/*2 C/T	*2/*2 T/T	Aumentada o Normal	42,49,56-59
<i>CYP2D6</i> *3 c.2549delA	35742686	*1/*1	*1/*3	*3/*3 delección	Ausencia	50-52
<i>CYP2D6</i> *4 c.1846G>A	3892097	*1/*1 G/G	*1/*4 G/A	*4/*4 A/A	Ausencia	50-53
<i>CYP3A4</i> *1B c.-392A>G	2740574	*1A/*1A A/A	*1A/*1B A/G	*1B/*1B G/G	Disminuida	65
<i>CYP3A5</i> *3A c.6986A>G	776746	*1A/*1A A/A	*1A/*3A A/G	*3A/*3A G/G	Severamente disminuida	34,55

rs: reference Single Nucleotide Polymorphism (SNP) number.

Tabla 2. Porcentaje de frecuencias genotípicas observadas y equilibrio Hardy-Weinberg

n=158	1A2	2C9	2C19	2D6*2	2D6*3	2D6*4	3A4	3A5
wt (%)	9	76	80	37	97	85	87	0
het (%)	40	24	17	44	3	12	13	23
mut (%)	51	0	3	19	0	3	0	77
H-W	1,07	1,06	0,98	1,07	0,99	0,96	1,01	1,01

wt: genotipo silvestre; het: genotipo heterocigoto; mut: genotipo homocigoto mutado; H-W: equilibrio Hardy Weinberg.

tiene total ausencia de actividad enzimática, y 0% (0/158) el genotipo homocigoto \*3/\*3 (ver Figura 2c). Para el *CYP2D6*\*2 observamos un 37% (58/158) de pacientes que presentan la forma silvestre \*1/\*1, mientras que un 44% (70/158) el genotipo heterocigoto \*1/\*2 y un 19% (30/158) el genotipo homocigoto \*2/\*2. Ninguno de los 59 pacientes analizados en nuestra población mostró la duplicación génica para la variante *CYP2D6*\*2, cuya presencia indica un paciente metabolizador ultrarrápido.

Para la isoforma *CYP3A4* el 87% (137/158) presentó el tipo silvestre \*1A/\*1A, un 13% (20/158) el genotipo heterocigoto \*1A/\*1B, y ningún paciente el genotipo homocigoto \*1B/\*1B, la presencia de la variante alélica \*1B, le confiere una actividad reducida a esta enzima (ver Figura 2 y Tablas 1 y 2). Por último, en el caso de *CYP3A5*, sorpresivamente, ningún paciente mostró la versión silvestre \*1A/\*1A descrita ampliamente en la literatura (0/158), mientras que un 22 % (35/158) de los pacientes presentó el genotipo heterocigoto \*1A/\*3A y un 78% (122/158)

presentó el genotipo homocigoto \*3A/\*3A, cuya actividad enzimática está severamente disminuida (ver Figura 2, Tablas 1 y 2). En nuestro estudio, las frecuencias genotípicas para todos los polimorfismos estudiados en la población estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

Existen pocos trabajos en población chilena en donde se estudia la distribución de las distintas variantes polimórficas de los distintos genes de la familia del *CYP450*. Un artículo publicado por Roco et al. en el año 2012 analiza algunas de las variantes alélicas estudiadas en nuestro trabajo, entre otras 23 en el contexto de respuesta a terapia oncológica en una población de 253 sujetos<sup>41</sup> y un segundo, que analiza la presencia de polimorfismos en *CYP2D6* en 321 individuos de población general<sup>42</sup>. Al comparar los resultados, podemos observar que las frecuencias alélicas para *CYP1A2* \*1F, *CYP2C19* \*2A, *CYP2D6* \*2/\*3 y *CYP3A4* \*1B (ver Tabla 3)

son iguales a las descritas por Roco y Varela<sup>341,42</sup>, mientras que para las variantes *CYP2C9\*2A* encontramos una frecuencia alélica mayor siendo 0,12 versus 0,06, y para *CYP3A5\*3A* también es mayor y corresponde a 0,88 versus 0,76<sup>41</sup>. A pesar del tamaño de muestra de nuestro estudio, es posible hacer un análisis de los resultados e inferir interesantes conclusiones respecto de la presencia de polimorfismos en pacientes chilenos que consultan por trastornos ansiosos y depresivos. Por ejemplo, al analizar la distribución del polimorfismo *\*1F* que se observa para la isoforma *CYP450 1A2*, vemos que un 51% de nuestros pacientes presenta el genotipo *\*1F/\*1F*. Se ha descrito en población europea que el 33%<sup>43,44</sup> presenta la forma inducible *\*1F*, sin embargo, nosotros hemos encontrado un porcentaje de 51% para el alelo *\*1F* y sumando la variante heterocigota más la homocigota representan un 91% de nuestra población, teniendo una frecuencia total el alelo *\*1F* de 0,71 muy parecido a los valores descritos para una muestra de población chilena de 253 sujetos, en que el alelo *\*1F* tiene una frecuencia de 0,77<sup>41</sup>. Este hecho es relevante porque esta forma enzimática es inducible en presencia de sustancias como tabaco y café, entre otros, y tiene una alta actividad<sup>45-47</sup>, lo que determina, por ejemplo, que pacientes psiquiátricos fumadores con este genotipo, sometidos a terapia con olanzapina, aumenten la actividad enzimática, reduciendo los niveles plasmáticos de la droga a concentraciones subterapéuticas, alejando al paciente del beneficio terapéutico de la droga. Alternativamente, es posible apoyar al paciente para dejar de fumar mientras dure el tratamiento, o ajustar la dosis del fármaco, compensando la mayor actividad enzimática con dosis mayores para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

En el caso de *CYP450 2D6\*2*, existe controversia con respecto a si es una isoforma con actividad normal o aumentada. Esta discrepancia estaría explicada por la presencia de la variante -1584C>G (*rs1080985* o *CYP2D6\*2A*) en la región promotora del gen la cual no fue evaluada en nuestro estudio<sup>42,48,49</sup>. Por otra parte, para *CYP450 2D6\*4*, identificamos 5 pacientes portadores de la variante homocigota *\*4/\*4*, determinando que esta enzima tenga nula actividad en dichos pacientes<sup>50-52</sup>. La frecuencia de este genotipo en población caucásica es del 19%, y en nuestra población de estudio, considerando las variantes homocigota y heterocigota, alcanzamos un porcentaje del 15%, y que se traduce en una frecuencia alélica correspondiente al 9% que comparados con otros resultados publicados para población chilena son muy parecidos y correspondiente al 11,8%<sup>42</sup>. Además, la presencia de

la variante *\*4* de forma heterocigota va a significar una reducción de la actividad de la enzima, con lo que la concentración plasmática de los fármacos utilizados será también mayor comparado con los metabolizadores normales<sup>52,53</sup>. Cabe destacar que *CYP2D6* es una enzima hepática capaz de metabolizar cerca del 25% de todos los fármacos actualmente utilizados en clínica. Otro resultado interesante es con la isoforma *CYP4503A5*, donde ningún paciente presentó la forma silvestre *\*1A/\*1A*<sup>44,54</sup>, y el 78% de la población analizada presentó el genotipo *\*3A/\*3A*, cuya actividad enzimática se encuentra severamente disminuida<sup>34 55</sup>. Esta mayor frecuencia genotípica también es descrita por Roco et al. alcanzando un valor de 59,3% en su muestra<sup>41</sup>. Cabe preguntarse si en la población chilena en general, la forma prevalente corresponde a la versión *\*1A/\*1A* o a la *\*3A/\*3A*. En general, para todas las isoformas estudiadas la mayor parte de la población presenta las variantes silvestres, excepto, *3A5*. Sin embargo, la combinación de las distintas isoformas en los pacientes, permite que cada uno de ellos tenga una distribución única de ellas y, por lo tanto, su respuesta a la terapia va a ser muy distinta al resto de los pacientes.

En el caso de la isoforma *CYP2D6\*2* donde existen publicaciones con resultados discrepantes sobre la actividad enzimática asociada a dicha variante; la correlación del genotipo al fenotipo se lograría midiendo por ejemplo la metabolización de debrisoquina en pacientes que presentan esta isoforma y determinar si su actividad es normal o aumentada<sup>42,49,56-59</sup>.

Con respecto a la detección de la duplicación de la variante *CYP2D6\*2*, al no ser identificada en los 59 pacientes analizados, no se continuó con su estudio. Uno de los pocos estudios publicados que describe la duplicación *\*2* demostró que en población caucásica (589 pacientes alemanes) la frecuencia para esta variante es del 1,3%<sup>60</sup>. Recientemente se han publicado dos reportes, uno en población china de Hong Kong donde el 1,9% corresponde a la duplicación de los alelos *CYP2D6\*1* y *\*2*, y que no muestran el valor por separado<sup>61</sup>, mientras que el segundo es una revisión sistemática de la literatura realizada en población europea. En dicho reporte también se presenta la duplicación de las variantes *\*1* y *\*2* y se encontró que, en un total de 82.791 individuos analizados, la duplicación está disminuida en pacientes del sudeste al noroeste de Europa. De este modo, la duplicación en Turquía y Grecia es cercana al 6% mientras que en España, Portugal e Italia la frecuencia corresponde al 3% y en países como

**Tabla 3. Frecuencias alélicas para las variantes de *CYP450* estudiadas**

	<i>1A2</i>	<i>2C9</i>	<i>2C19</i>	<i>2D6*2</i>	<i>2D6*3</i>	<i>2D6*4</i>	<i>3A4</i>	<i>3A5</i>
<i>1A</i>	0,290	<i>1A</i> 0,880	<i>1A</i> 0,885	<i>1</i> 0,590	<i>1</i> 0,985	<i>1</i> 0,910	<i>1A</i> 0,935	<i>1A</i> 0,115
<i>1F</i>	0,710	<i>2A</i> 0,120	<i>2A</i> 0,115	<i>2</i> 0,410	<i>3</i> 0,015	<i>4</i> 0,090	<i>1B</i> 0,065	<i>3A</i> 0,885

La fila superior contiene el alelo tipo silvestre (*1A*) y la inferior el alelo polimórfico según sea el gen en estudio (*1B*, *1F*, *2A*, *3A*).

Suecia, Dinamarca, Austria y Alemania va desde el 0,5% al 1,6%<sup>62</sup>. Considerando estos datos y el número de pacientes analizados en nuestro estudio (N=59 para la duplicación), esperaríamos obtener de 0 a 2 pacientes que presenten la duplicación considerando la frecuencia mínima europea y como máximo la observada en la península ibérica (0,5-3%), teniendo en cuenta la dotación genética de nuestra población que contempla genes amerindios y europeo-españoles, siendo una mezcla del 37% amerindio-caucásica según la distribución de los grupos sanguíneos ABO<sup>63,64</sup>.

Una de las debilidades de nuestro estudio, fue la falta de medición de mejoría de los pacientes con encuestas validadas por parte del médico tratante que permitan tener un registro de la efectividad del estudio farmacogenético en el tratamiento de patologías psiquiátricas. Sin embargo, de acuerdo a comunicaciones personales, sí ha habido mejoría en la respuesta clínica de los pacientes. A pesar de esta falencia, este estudio es el primer reporte publicado en nuestro país analizando específicamente pacientes con trastornos psiquiátricos. Nuestro estudio incluyó un grupo heterogéneo de pacientes con cuadros ansiosos o depresivos, principalmente, derivados por sus médicos tratantes para la realización del estudio genético, buscando poder explicar la falta de respuesta y/o la mala tolerancia a la farmacoterapia. Es importante destacar que tras el análisis farmacogenético realizado en nuestro estudio a los pacientes se les modificó empíricamente la terapia en uso para obtener una respuesta adecuada o mejorada a la misma, con lo cual se demuestra que efectivamente este tipo de análisis es trascendente para llevar a cabo una medicina personalizada. Es más, desde la aprobación de los primeros test farmacogenéticos comerciales por la FDA los datos de referencia no han tenido siempre resultados óptimos en pacientes de América Latina debido tal vez a diferencias étnicas. En nuestra población por ejemplo la frecuencia alélica del CYP2D6\*4 (rs 3892097) que genera un fenotipo de pacientes metabolizadores lentos es de un 12% y su frecuencia genotípica es del 3% a diferencia de lo observado en población europea, donde se observa una frecuencia alélica del 20% o en el Este asiático del 57%. Por lo cual estudiar este polimorfismo en nuestra población tendrá un impacto menor si se estima el número de pacientes probables que estarán afectados, pero de gran relevancia al momento de tratar a estos pacientes. Existen reportes de la literatura donde, por ejemplo, en el caso del genotipo de metabolizadores pobres de CYP2D6, bajo terapia con antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, imipramina entre otros), está asociado con un riesgo incrementado de cambiar a otro antidepresivo durante

las 6 primeras semanas del tratamiento presentado un OR de 5,77 (IC95% 1,59-21,03 p=0,01). Se demostró además que las dosis de mantención para estos metabolizadores pobres eran mucho menores cuando se comparan con los pacientes metabolizadores normales<sup>53</sup>. Considerando los últimos reportes sobre carga global de enfermedades se ha establecido que en el caso específico de desórdenes depresivos ha habido un aumento desde 1990 a 2019 de un 61,1% de AVAD<sup>68</sup> y además, considerando la contingencia actual de la pandemia por COVID-19, otro estudio sobre la prevalencia global de desórdenes de ansiedad o depresivos en 204 países, que no ha considerado datos de estudios en pacientes chilenos, ha demostrado un aumento en desorden depresivo mayor y desórdenes de ansiedad del 27,6% y 25,6%, respectivamente<sup>69</sup>. Estos datos pueden ser extrapolables a población general chilena y consolida, por lo tanto, el contar en Psiquiatría con un examen que nos permita implementar desde el comienzo una terapia predicablemente eficaz para el paciente, y que puede hacer una gran diferencia en la práctica clínica. Este tipo de análisis en pacientes con trastornos psiquiátricos podría ser extendido a otras áreas de la clínica en nuestro país, para las que ya se han descrito distintos genes y sus polimorfismos como agentes determinantes en el curso de diferentes enfermedades o respuesta a fármacos.

---

### Agradecimientos

*Los autores agradecen a Dirección Académica de Clínica Las Condes por financiar la implementación de los métodos de genotipificación a través del proyecto de investigación PI2012-DA012 otorgado a la Dra. Lina Ortiz y a los pacientes que aceptaron y consintieron ser parte del estudio.*

---

---

### Declaración de conflicto de interés

*Los autores declaran no tener conflictos de interés.*

---



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vicente B, Saldivia S, Pihán R. Prevalencias y brechas hoy: salud mental mañana. *Acta Bioethica*. 2016;vol 22 (1): 51-61. doi.org/10.4067/S1726-569X2016000100006.
2. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):171-8. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00505-2.
3. Pan American Health Organization. Atlas of Mental Health of the Americas 2017. Washington, D.C.PAHO 2018.
4. World Health Organization. WHO. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. Geneva, Switzerland, 2017.
5. Centro de Estudios de Conflicto y Cohesión Social - COES. Resultados Primera Ola Estudio Longitudinal Social de Chile (ELSOC). Módulo 6: Salud y bienestar. Salud Mental en el Chile de hoy. Notas COES de Política Pública 2018, No.15. ISSN: 0719-8795. Santiago, Chile: COES.
6. Ortiz L, Moreno M, Quiñones LA. Pharmacogenomics in Psychiatric Practice: Latin America Initiatives. *Pharmacogenomics in Latin America: Challenges and Opportunities 2017*. Chapter 7 pp. 125-134. Publisher: Nova Science Publisher. Editors: Luis Quiñones. ISBN/ISSN:978-1-53611-031-9
7. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2211-21. doi: 10.1056/NEJMra032424.
8. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf*. 2007;30(5):379-407. doi: 10.2165/00002018-200730050-00003.
9. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):977-89. doi: 10.1345/aph.1P627.
10. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9. doi: 10.1136/bmj.329.7456.15.
11. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Emergency re-admissions to hospital due to adverse drug reactions within 1 year of the index admission. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):749-55. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03751.x.
12. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. The importance of patient-specific factors for hepatic drug response and toxicity. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10):1714. doi: 10.3390/ijms17101714.
13. Sim SC, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(1):1-11. doi: 10.1038/tpj.2012.45.
14. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 538-549. doi: 10.1056/NEJMra020526.
15. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010;363(4):301-4. doi: 10.1056/NEJMp1006304.
16. Green ED, Guyer MS. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature*. 2011;470(7333):204-13. doi: 10.1038/nature09764.
17. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014;15:349-70. doi: 10.1146/annurev-genom-090413-025419.
18. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015;526(7573):343-50. doi: 10.1038/nature15817.
19. Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nature Rev Drug Discovery*. 2004;3(9):739-48. doi: 10.1038/nrd1497.
20. Wu AC, Fuhlbrigge AL. Economic evaluation of pharmacogenetic tests. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(2):272-4. doi: 10.1038/clpt.2008.127.
21. FDA. Guidance for Industry and FDA Staff: Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers. In: Administration US FDA, ed, 2007.
22. FDA. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels. In: Administration US FDA, ed, 2009.
23. Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, Epstein RS, Aubert RE, DeLuca TM, et al. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*. 2008;28(8):992-8. doi: 10.1592/phco.28.8.992.
24. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, Rohrer Vitek CR, Black JL, Frye MA. Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(7):897-907. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.023.
25. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):688-700. doi: 10.1002/cpt.690.
26. Weinshilboum, R. Inheritance and drug response *N Engl J Med* 2003;348(6): 529-537. doi: 10.1056/NEJMra020021.
27. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 1999;286(5439):487-91. doi: 10.1126/science.286.5439.487.
28. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005; 5(1): 6-13. doi: 10.1038/sj.tpj.6500285.
29. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(1): 30-39. doi: 10.1093/jnci/dji005.
30. Nebert DW, Dieter MZ. The evolution of drug metabolism. *Pharmacology*. 2000;61(3):124-35. doi: 10.1159/000028393.
31. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Clinical applications of pharmacogenomics. *Rev Med Chil*. 2017;145(4):483-500. doi: 10.4067/S0034-98872017000400009.
32. Lahiri DK, Nurnberger Jr J. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res*. 1991; 19(19): 5444. doi: 10.1093/nar/19.19.5444.
33. van Schaik RH, van der Heiden IP, van den Anker JN, Lindemans J. CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. *Clin Chem*. 2002;48(10):1668-71.
34. Roy JN, Lajoie J, Zijenah LS, Barama A, Poirier C, Ward BJ, et al. CYP3A5 genetic polymorphisms in different ethnic populations. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(7):884-7. doi: 10.1124/dmd.105.003822.
35. Quiñones L, Berthou F, Varela N, Simon B, Gil L, Lucas D. Ethnic susceptibility to lung cancer: differences in CYP2E1, CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms between French Caucasian and Chilean populations. *Cancer Lett*. 1999; 141: 167-71. doi: 10.1016/S0304-3835(99)00099-3.
36. Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P45011E1 gene. *J Biochem*. 1991;110(4):559-65. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123619.
37. Kitagawa K, Kunugita N, Katoh T, Yang M, Kawamoto T. The significance of the homozygous CYP2A6 deletion on nicotine metabolism: a new genotyping method of CYP2A6 using a single PCR-RFLP. *Biochem*

- Biophys Res Commun.* 1999;262: 146-151. doi: 10.1006/bbrc.1999.1182.
38. Steijns LSW, Van der Weide J. Ultrarapid drug metabolism: PCR-based detection of CYP2D6 gene duplication. *Clin Chem.* 1998; 44(5): 914-917.
  39. Weir B. Genetic data analysis. *Methods for discrete population Genetic Data.* 1990; 63-66, 71-72, 91. Sunderland, MA Publishers: Sinauer Associates Inc
  40. Ortiz L, Tabak R. Farmacogenómica en la práctica clínica. *Rev Med Clin Condes.* 2012;23:612-621.
  41. Roco A, Quiñones L, Agúndez JA, García-Martín E, Squicciarini V, Miranda C, et al. Frequencies of 23 functionally significant variant alleles related with metabolism of antineoplastic drugs in the Chilean population: comparison with caucasian and asian populations. *Front Genet.* 2012;3:229. doi: 10.3389/fgene.2012.00229.
  42. Varela N, Quiñones LA, Stojanova J, Garay J, Cáceres D, Cespedes S, et al. Characterization of the CYP2D6 drug metabolizing phenotypes of the Chilean mestizo population through polymorphism analyses. *Pharmacol Res.* 2015;101:124-9. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.020.
  43. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):521-90. doi: 10.1124/pr.58.3.6.
  44. Ioannides, C. Editor. *Enzyme Systems that Metabolise Drugs and Other Xenobiotics*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2002. Chapter 1: 1-32.
  45. Chida M, Yokoi T, Fukui T, Kinoshita M, Yokota J, Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-flanking region and intron 1 of human CYP1A2 in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res.* 1999;90(9):899-902. doi: 10.1111/j.1349-7006.1999.tb00832.x.
  46. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47(4):445-9. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x.
  47. Skarke C, Kirchof A, Geisslinger G, Lötsch J. Rapid genotyping for relevant CYP1A2 alleles by pyrosequencing. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(12):887-92. doi: 10.1007/s00228-005-0029-3.
  48. Llerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, Penas-Lledó EM, Fariñas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(11):1569-83. doi: 10.1517/17425255.2014.964204
  49. Llerena A, Dorado P, Ramírez R, Calzadilla LR, Peñas-Lledó E, Álvarez M, et al; CEIBA Consortium of Ibero-American Network of Pharmacogenetics & Pharmacogenomics RIBEF. CYP2D6 -1584C>G promoter polymorphism and debrisoquine ultrarapid hydroxylation in healthy volunteers. *Pharmacogenomics.* 2013;14(16):1973-7. doi: 10.2217/pgs.13.181
  50. Dahl ML, Johansson I, Palmertz MP, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Analysis of the CYP2D6 gene in relation to debrisoquin and desipramine hydroxylation in a Swedish population. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;51(1):12-7. doi: 10.1038/clpt.1992.2.
  51. Johansson I, Oscarson M, Yue QY, Bertilsson L, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol.* 1994;46(3):452-9.
  52. Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(2):111-22. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x.
  53. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Stricker BH, et al. Influence of the CYP2D6\*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(4):558-64. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x.
  54. Parkinson A, Ogilvie BW, Buckley DB, Kazmi F, Parkinson O. Biotransformation of Xenobiotics. In: Klaassen CD. eds. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 9th edition. McGraw Hill; 2019.
  55. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):9-54. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-11-rv-111.
  56. Del Tredici AL, Malhotra A, Dedek M, Espin F, Roach D, Zhu GD, et al. Frequency of CYP2D6 Alleles Including Structural Variants in the United States. *Front Pharmacol.* 2018;9:305. doi: 10.3389/fphar.2018.00305.
  57. Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amfetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(6):501-10. doi: 10.3109/15563650.2015.1049355
  58. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 Activity Score: Translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):234-42. doi: 10.1038/sj.cpt.6100406.
  59. Zanger UM, Fischer J, Raimundo S, Stüven T, Evert BO, Schwab M, et al. Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 573-585. doi: 10.1097/00008571-200110000-00004.
  60. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60(2):284-295.
  61. Chan W, Li MS, Sundaram SK, Tomlinson B, Cheung PY, Tzang CH. CYP2D6 allele frequencies, copy number variants, and tandems in the population of Hong Kong. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(1):e22634. doi: 10.1002/jcla.22634.
  62. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(1):88-94. doi: 10.1038/s41431-019-0480-8.
  63. Valenzuela CY, Acuña MP, Harb Z. Gradiente sociogenético en la población Chilena [Sociogenetic gradient in the Chilean population]. *Rev Med Chil.* 1987;115(4):295-9. Spanish.
  64. Valenzuela CY. On sociogenetic clines. *Ethol. Sociobiol.* 1988; 9(5): 259-268.
  65. Paris PL, Kupelian PA, Hall JM, Williams TL, Levin H, Klein EA, et al. Association between a CYP3A4 genetic variant and clinical presentation in African-American prostate cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(10):901-5.
  66. Nasu K, Kubota T, Ishizaki T. Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. *Pharmacogenetics.* 1997;7(5):405-9. doi: 10.1097/00008571-199710000-00011.
  67. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics.* 1996;6(4):341-9. doi: 10.1097/00008571-199608000-00007.
  68. GBD 2019 Disease and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
  69. Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic COVID-19. *Lancet* 2021;398: 1700-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7