



REVISIÓN

Uso de la farmacogenética como herramienta de precisión en psiquiatría: hacia una medicina personalizada

Use of pharmacogenetics as a precision tool in psychiatry: Towards a personalized medicine

Ana María Wielandt N.^a, Mauricio Moreno C.^a, Lina Ortiz L.^b✉

^a Laboratorio de Oncología y Genética Molecular, Core de Investigación, Dirección Académica, Clínica Las Condes.

^b Departamento de Psiquiatría, Clínica Las Condes.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 26 10 2021.

Aceptado: 07 03 2022.

Palabras clave:

Farmacogenética;
Farmacogenómica;
Polimorfismos
Genéticos;
Genotipificación;
Medicina Personalizada;
Sistema Enzimático
Citocromo P450.

Key words:

Pharmacogenetics,
Pharmacogenomic
Variants, Personalized
Medicine; Mental
Disorders; Genetic
Polymorphisms;
Cytochrome P450
Enzyme System.

RESUMEN

A nivel mundial, los problemas de salud mental constituyen una carga de enfermedad importante. En Chile, la depresión ocupa el primer lugar en la carga de enfermedad debida a trastornos mentales; según datos de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 realizada por el Ministerio de Salud, un 15,8% de la población mayores de 18 años presentan depresión según la definición que emplea el CIDI (Composite International Diagnostic Interview) desarrollado por la OMS para estudios de salud mental. Uno de los principales desafíos que enfrenta la psiquiatría actualmente, es poder mejorar el enfoque de prueba y error para el tratamiento farmacológico de la enfermedad mental, puesto que uno de los problemas más importantes es la falta de respuesta al tratamiento (20-30% de los pacientes), sumado a la falta de adherencia al tratamiento y la presencia de reacciones adversas a las drogas.

Dados los avances en la secuenciación del genoma humano, se ha podido establecer que uno de los factores que influyen en el metabolismo de las drogas usadas en pacientes psiquiátricos es la presencia de polimorfismos que afectan distintos genes que modulan la farmacocinética o la farmacodinamia de los fármacos. De ahí que en los últimos años los centros de salud más importantes del mundo realizan estudios de farmacogenética a sus pacientes con el fin de entregarles la mejor terapia de acuerdo con sus características individuales.

En este trabajo se presenta una actualización de este tema y, conjuntamente, se comenta la experiencia en Clínica Las Condes de la caracterización realizada en un estudio previo en pacientes que consultan principalmente por trastornos psiquiátricos como cuadros ansiosos y depresivos. Dicho estudio incluyó las variantes genómicas de un grupo de 6 genes pertenecientes a la familia del Citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5), responsables en gran medida del metabolismo de la mayoría de las drogas usadas en psiquiatría. Con esta información se ha podido implementar una terapia farmacológica dirigida a cada paciente con el fin de lograr una mejor respuesta terapéutica.

SUMMARY

Globally, mental health problems constitute a significant disease burden. In Chile, depression ranks first in the burden of disease due to mental disorders, according to data from the 2016-2017 National Health

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: lortiz@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.03.007>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 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/>).



Survey conducted by the Ministry of Health, 15,8% of the population over 18 years old present depression according to the definition used by CIDI (Composite International Diagnostic Interview) developed by the WHO for mental health studies. One of the main challenges facing psychiatry today is to improve the trial-and-error approach for the pharmacological treatment of mental illness since one of the most important problems is the lack of response to treatment (20-30% of patients), in addition to the lack of treatment adherence and the presence of adverse drug reactions.

Given the advances in the sequencing of the human genome, it has been established that one of the factors that influence the metabolism of drugs used in psychiatric patients is the presence of polymorphisms that affect different genes that modulate the pharmacokinetics or pharmacodynamics of drugs. Hence, in recent years the most important health centers in the world carry out pharmacogenetic studies on their patients to deliver the best therapy according to their individual characteristics.

In this review, we present an update on this topic and also comment Clínica Las Condes' experience in the implementation of a pharmacogenetic study for patients consulting for psychiatric disorders, mainly anxiety and depression, which analyzed the genomic variants of a group of 6 genes belonging to the cytochrome P450 family (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5), largely responsible for the metabolism of most drugs used in psychiatry. With this information, it has been possible to implement a pharmacological therapy directed at each patient to achieve a better therapeutic response.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, los problemas de salud mental constituyen una carga de enfermedad importante. Dentro de ellas, la depresión mayor (DM) es una enfermedad altamente prevalente que se ha convertido en una complicación de salud pública muy relevante. Recientemente, se ha estimado que más de 300 millones de personas en el mundo sufren de depresión mayor, lo que equivale al 4,4% de la población mundial¹ y un número similar sufre de ansiedad lo que conlleva altos gastos en salud de las personas²⁻⁴. En Chile, según el Instituto Milenio para la Investigación en Depresión y Personalidad (MIDAP), las cifras de esta patología se sitúan dentro de los rangos más altos internacionalmente. Según los datos entregados por la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 realizada por el Ministerio de Salud, un 15,8% de la población general mayor de 18 años, reporta haber experimentado síntomas depresivos según la definición que emplea el CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*) desarrollado por la OMS para estudios de salud mental, siendo un 6,2% de los chilenos diagnosticados con esta patología, evidenciándose una diferencia significativa de la prevalencia nacional entre mujeres y hombres (10,1% y 2,1%, respectivamente)⁵.

A pesar del aumento del número de fármacos psicotrópicos disponibles, el campo de la psiquiatría se enfrenta al desafío de mejorar el actual modelo de "prueba y error" en la prescripción del tratamiento. Las tasas de respuesta a antidepresivos individuales son bajas, especialmente en pacientes con depresión leve^{6,7}. La depresión resistente a tratamiento, generalmente definida como la falta de respuesta a dos o más ensayos adecuados de monoterapia con distintas clases de antidepresivos, cada uno administrado por separado, en una dosis adecuada, durante un periodo de tiempo correcto⁸ representa al menos el 20 a 30% de los casos de DM. Además, la efectividad del tratamiento se

ve limitada por la baja adherencia al mismo⁹. Altas tasas de falla al tratamiento y efectos adversos inducidos por fármacos traen consigo una importante carga económica y social¹⁰⁻¹³. En la depresión refractaria o resistente, la respuesta a los antidepresivos resulta escasa, aunque la estrategia farmacológica sea la adecuada. La mayoría de los pacientes presentan respuesta, pero no remisión, es decir, continúan manifestando síntomas pese a experimentar cierta mejoría. La falta de respuesta a tratamiento se acompaña de altas tasas de morbilidad médica, baja productividad, disminución de la esperanza de vida, altas tasas de suicidio y ha sido considerado como la primera causa de discapacidad laboral en las Américas¹⁴. Chile, dentro de la región de las Américas, tiene un 36% de años perdidos por discapacidad (APD) y un 21% de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD)¹⁵. Por ello, la atención al paciente deprimido implica, entre otras cosas, el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado del padecimiento. Aunque un número creciente de agentes antidepresivos está disponible para tratar la depresión, aproximadamente la mitad de los pacientes no responden y hasta dos tercios no logran la remisión después del tratamiento de primera línea¹⁴.

Los avances en los estudios farmacogenómicos, han sido de gran relevancia en varias disciplinas médicas y particularmente importante en el área de psiquiatría. De acuerdo con recomendaciones internacionales, los pacientes con diversas patologías complejas como desorden afectivo bipolar, depresión mayor, depresión psicótica, desorden de personalidad límite, entre otras, deberían realizarse estos estudios antes de iniciar su tratamiento debido al uso frecuente de terapias combinadas en ellas¹⁶. En la medida que la demanda por estos estudios aumente, su costo será menor y más accesible a los pacientes, lo cual permitirá diseñar tratamientos farmacológicos personalizados en base a las caracterís-

ticas genéticas de cada paciente en particular; asunto de gran importancia si se considera que las dosis terapéuticas establecidas para los diversos fármacos, se hacen en base a individuos con metabolismo considerado como normal.

Existen diferentes factores que afectan la respuesta terapéutica de los individuos: estos pueden ser fisiológicos como edad, sexo, peso, grasa corporal; patofisiológicos como función renal, hepática, cardiovascular; medioambientales como efecto del tabaco, alcohol, nutrición, contaminantes; y genéticos, que afectan la absorción, distribución, metabolismo y excreción e interacción de los fármacos. Una medicina personalizada consistirá en dirigir el tratamiento del paciente basado en su perfil genético-molecular¹⁷.

Las variaciones genéticas pueden expresarse a nivel farmacocinético así como farmacodinámico, lo que finalmente deriva en una respuesta distinta y particular a un tratamiento específico. Los factores farmacocinéticos influyen en el nivel plasmático y tisular que se alcanza con una determinada dosis y estos niveles están determinados por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Los factores farmacodinámicos determinan la interacción entre el fármaco y su receptor, dando lugar a respuestas que pueden ser menos o más eficientes que las esperadas, y ello debido a que afectan a receptores, enzimas o proteínas involucradas en la transducción de señales^{18,19}.

Por otra parte, los términos farmacogenética y farmacogenómica se han utilizado muchas veces indistintamente. El término farmacogenética, se entiende como el estudio de la variabilidad genética de los individuos de genes involucrados en la respuesta a fármacos, el término farmacogenómica, se utiliza para designar el proceso de usar la variación genética documentada para guiar la selección de medicamentos y sus dosis²⁰. Es así como los estudios farmacogenéticos/farmacogenómicos dirigidos a identificar variantes génicas y establecer biomarcadores genéticos que puedan modificar la magnitud del efecto farmacológico y los efectos secundarios e interacciones droga-droga, se han convertido en un desafío para poder definir el tratamiento según el perfil genético de cada paciente, idea base para el concepto de medicina personalizada^{17,18}.

En un esfuerzo por estandarizar y facilitar la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica, consorcios internacionales de expertos, tales como el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC), el *Pharmacogene Variation Consortium* (PharmVar), el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), el *American College of Molecular Pathology* (ACMP), y la *Human Genome Variation Society* (HGVS), entre otros, están comprometidos con la emisión y actualización de guías clínicas revisadas y basadas en evidencia con asociacio-

nes fármaco-gen, grado de evidencia, terminología estandarizada y recomendaciones clínicas²¹⁻²⁸. En la actualidad existen más de 35 guías divulgadas en el sitio web de la *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB)²⁹ y se han desarrollado diferentes plataformas web que disponen de información almacenada en sus bases de datos con el fin de orientar a los médicos en la práctica clínica o en su uso en investigación¹⁷. Dado que el número de fármacos aprobados por la FDA aumenta año a año, existe también un aumento en el número de herramientas basadas en farmacogenética para el apoyo a la decisión de los clínicos, y pruebas disponibles en el mercado^{30,31}. La utilización de las pruebas farmacogenéticas específicas, ofrecidas por distintas empresas del mercado, deben haber sido validadas según lo indica el modelo ACCE (validación Analítica, validación Clínica, utilidad Clínica, e implicaciones Éticas y legales)³² con estudios clínicos. Por ello se han realizado ensayos controlados aleatorizados que demuestran que el estudio de la farmacogenética definida por un conjunto de variaciones genéticas y un algoritmo que las traduzca en un conjunto de recomendaciones médicas resulta en una mejora de los valores de salud comparado con la práctica clínica habitual. Esos ensayos se han realizado con una población de pacientes representativa de la práctica real, es decir, ensayos pragmáticos³³. Además, esto ha sido apoyado por la observación de diferencias significativas en la eficacia intrínseca antidepressiva entre los ensayos realizados bajo condiciones amplias de selección y los realizados con poblaciones altamente seleccionadas, tipo fase III^{34,35}.

La respuesta de cada paciente a la medicación psiquiátrica es muy diversa, tanto en el efecto terapéutico como en el riesgo de presentar efectos adversos: entre un 60-70% de los pacientes con depresión no experimentan remisión completa con fármacos antidepressivos y entre un 30-40% no obtienen respuesta adecuada³⁶. Alrededor del 10% de los pacientes abandona los fármacos antidepressivos debido a efectos adversos. Los fármacos antipsicóticos y estabilizadores pueden también producir efectos adversos con frecuencia³⁷⁻³⁹. Se ha estimado que hasta un 42% de la variabilidad asociada a la respuesta a fármacos antidepressivos es debida a variantes genéticas comunes⁴⁰. De aquí la importancia que reviste el establecimiento de biomarcadores farmacogenéticos, dada su implicancia en la eficacia de la droga y los efectos secundarios asociados a la droga. Estos efectos secundarios determinan cerca de un 7% de hospitalizaciones⁴¹, un 20% de todas las readmisiones⁴² y alrededor de un 4% de retiro de circulación de nuevos fármacos⁴³. De este modo, los ingresos hospitalarios debido a efectos adversos por fármacos suponen un elevado costo para el paciente y el país³⁸.

Dentro de la variabilidad genética de los individuos que afectan la farmacocinética de los medicamentos existen diversos genes que codifican para proteínas involucradas en distintas etapas: 1) la absorción y distribución, en la cual participan transporta-

dores de membrana que facilitan la absorción desde el lumen intestinal y su distribución desde sangre a diversos tejidos tales como la familia de transportadores ABC que permiten que las moléculas atraviesen las membranas biológicas y canales iónicos; 2) el metabolismo o biotransformación, que en el caso de prácticamente todos los antidepresivos está mediado principalmente por un complejo enzimático, denominado citocromo P450 (CYP450), que corresponde a una superfamilia de monooxigenasas, responsables del metabolismo oxidativo de un gran número de compuestos endógenos y xenobióticos, incluye las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5 llamadas también enzimas de fase I (responsables de la biotransformación inicial de la droga) y luego por enzimas de fase II (encargadas de la conjugación del metabolito) como las N-acetiltransferasas (NAT2), sulfotransferasas y metiltransferasas como las tiopurinas S-metiltransferasas (TPMT), las catecol-O-metiltransferasas (COMT) y la familia de UDP glucuronosiltransferasas (UGT); y 3) la eliminación, en la cual la presencia nuevamente de proteínas transportadoras, así como canales ió-

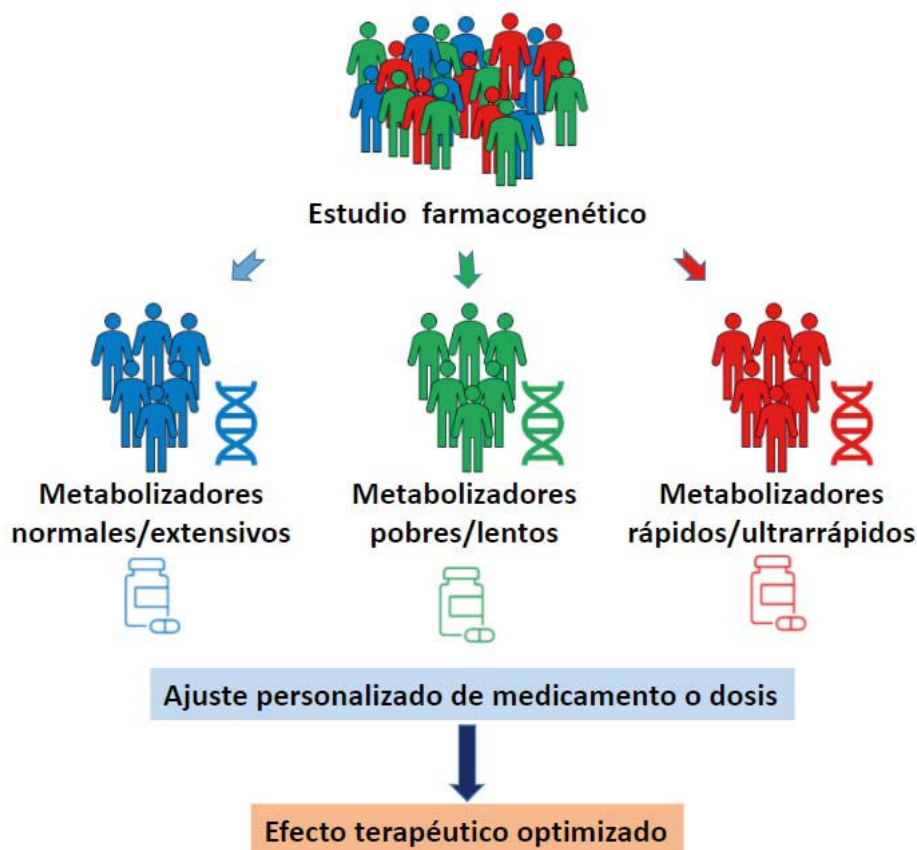
nicos pueden contribuir a la excreción facilitada de los fármacos desde ciertos tejidos y órganos, como transportadores ABCB2 o ABCC3⁴⁴.

Variaciones en los genes que codifican para estas enzimas y transportadores, inducen cambios individuales en su actividad, lo que se traduce en una alta variabilidad en la respuesta a los fármacos administrados.

En consecuencia, la identificación de polimorfismos con relevancia terapéutica en las enzimas del CYP450, permite clasificar a los pacientes, según su respuesta farmacocinética, como metabolizadores pobres (lentos), intermedios (rápidos), normales (extensivos) y ultrarrápidos, permitiendo a su vez el diseño de una estrategia farmacológica personalizada⁴⁵ (Figura 1).

Por otra parte, los factores que afectan la interacción droga-receptor en el sitio de acción del fármaco o también llamados factores farmacodinámicos, están principalmente regulados

Figura 1. Flujograma de estudios farmacogenéticos para una medicina personalizada



por genes que codifican para receptores y proteínas funcionales involucradas en las acciones post receptor. Dentro de ellos los genes más estudiados en psiquiatría son aquellos que codifican para los transportadores de serotonina (*SLC6A4*)⁴⁶, de dopamina (*SLC6A3*) y de noradrenalina (*SLC6A2*), los receptores de serotonina (*HTR1A*, *HTR2A*, *HTR2C*), y receptores de dopamina (*DRD2*, *DRD3* y *DRD4*)¹⁸.

El resultado del estudio farmacogenético de los pacientes psiquiátricos permite por lo tanto ajustar las dosis, cambiar medicamentos, evitar combinaciones de algunos fármacos o continuar el uso de altas dosis o terapias combinadas con mayor confianza conociendo las mejores opciones para el paciente en particular⁴⁷ (Figura 2).

NOMENCLATURA SEGÚN PHARMACOGENE VARIATION CONSORTIUM (PHARMVAR)

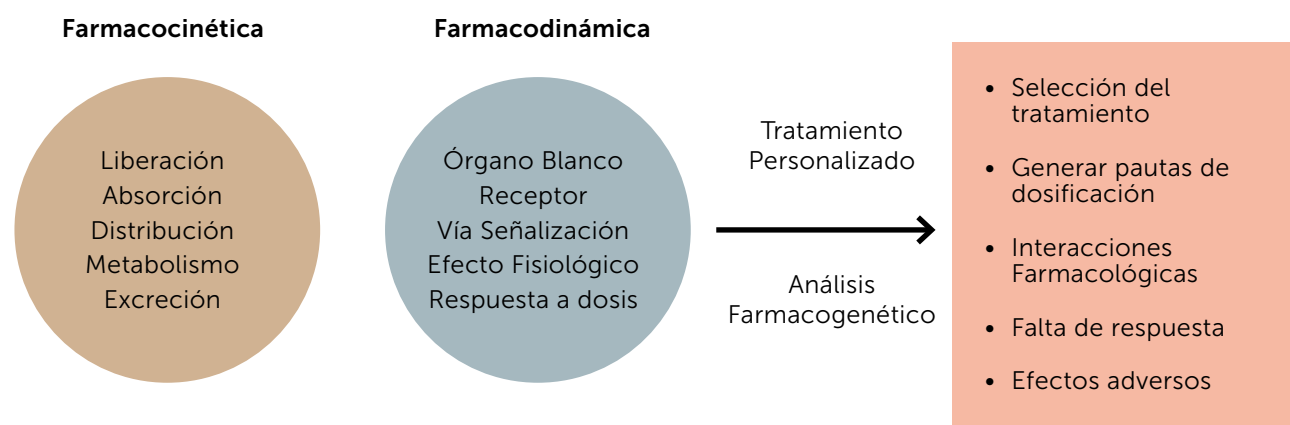
Los avances en la farmacogenética han llevado además a utilizar un lenguaje propio con abreviaturas y siglas que se han ido modificando en el tiempo⁴⁸⁻⁵⁰. Para enzimas de fase I pertenecientes a la familia de CYP450, por ejemplo, se ha diseñado una nomenclatura estándar utilizando la raíz CYP seguida de un número arábigo que designa la familia de enzimas, una letra para designar la subfamilia y otro número que identifica la enzima individual, por ejemplo, CYP2C19⁵¹. Para cada enzima, el alelo silvestre o normal se designa como *1 y las variantes alélicas se enumeran según han sido identificadas de manera secuencial (*2, *3, etc.)⁵². Se define alelo como las múltiples variaciones de un gen o secuencia de DNA en la población, la combinación de ellos conformará un genotipo. Los alelos se encuentran en la misma posición dentro de cromosomas homólogos. Un individuo hereda dos alelos para cada gen, uno del padre y el otro

de la madre. Si los dos alelos son idénticos, el individuo es homocigoto para este gen. Se dice que un gen es polimórfico si más de un alelo ocupa el locus de ese gen en más del 1% de la población a diferencia de una mutación que está presente en menos del 1%. A partir del año 2017, PharmVar⁵³ cataloga la nomenclatura de asteriscos para los diversos polimorfismos vigente desde el 2000 con el número correspondiente al de identificación "rs" (reference SNP [Single Nucleotide Polymorphism]) o según la posición del cambio nucleotídico con respecto al codón de inicio de la traducción. Es así como en el ejemplo de la enzima CYP2C19, el polimorfismo CYP2C19*2 corresponde al rs4244285 o c.681G>A. La nomenclatura de los subalelos definidos por letras ha dejado de utilizarse (CYP2C19*2A). La definición de un haplotipo identificado con un asterisco (*) muchas veces involucra más de 1 cambio en el gen, por lo que su identidad está representada por aquellos cambios relevantes que confieren un cambio funcional de la proteína. Cabe destacar que este consorcio es un depósito centralizado para la variación de los polimorfismos que se centra en la estructura del haplotipo y la variación alélica. La información de PharmVar⁵³ facilita la investigación básica y clínica, así como la interpretación de los resultados de las pruebas farmacogenéticas para orientar la medicina personalizada⁵⁴.

DESCRIPCIÓN DE LOS GENES CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 Y CYP3A5

En el contexto de la gran utilidad que tienen los estudios farmacogenéticos para una medicina personalizada, en Chile, Clínica Las Condes (CLC) implementó a partir del año 2012 el estudio de los polimorfismos más relevantes de los genes mencionados anteriormente como CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5 involucrados en el metabolismo de algunos

Figura 2. Efecto del análisis farmacogenético en la respuesta individual a drogas



fármacos y cuya descripción se detalla a continuación. A la fecha se han evaluado 158 pacientes para los cuales se ha recomendado el uso de fármacos adecuados a su perfil genético en su tratamiento¹⁵ (Tabla 1).

CYP1A2

La enzima CYP1A2 es responsable de la hidroxilación o desalquilación de muchas drogas prescritas comúnmente. La presencia de polimorfismos observados impacta principalmente en el metabolismo de antidepresivos y antipsicóticos. De ellos la presencia del polimorfismo -163C>A (*1F), produce que la enzima sea inducible.

Se considera que el alelo *1A es el alelo silvestre o normal en la población general. Cabe señalar que el alelo *1F es el más presente en nuestra población, representando una frecuencia alélica del 71%¹⁵. Esta enzima puede ser inducible por algunas sustancias como café, tabaco, vegetales crucíferos y carnes grilladas entre otros, lo cual puede afectar el comportamiento fenotípico del paciente aun cuando sea heterocigoto para la variante y tenga por ello un aumento en la actividad enzimática. Por lo cual, en pacientes de nuestra población es habitual tener que hacer ajustes a las dosis de medicamentos utilizados en psiquiatría tales como clozapina, fluvoxamina y olanzapina²⁰.

Tabla 1. Medicamentos de uso frecuente en psiquiatría y otras patologías. Enzimas asociadas a su metabolismo

CYP450	Alelo	rs o RefSNP	Actividad	Frecuencia Alélica Observada en Chile ¹⁵ (%)	Fármacos Metabolizados ⁵⁵⁻⁵⁸
1A2	*1F	762551	INDUCIBLE	71	agomelatina, amitriptilina, ciclobenzaprina, clomipramina, clordiacepóxido, clorpromazina, clozapina, duloxetine, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, mirtazapina
2C9	*2	1799853	DISMINUIDA	12	ácido valproico, agomelatina, amitriptilina, atomoxetina, fenitoína, fenobarbital, fluoxetina, sertralina, S-warfarina, tamoxifeno
2C19	*2	4244285	NULA	11,5	amitriptilina, citalopram, clomipramina, diazepam, doxepina, escitalopram, fluoxetina, imipramina, moclobemida, nortriptilina, sertralina, venlafaxina
2D6	*2	16947; 1080985	NORMAL/AUMENTADA (*2A)	41	amitriptilina, anfetamina, aripiprazol, atomoxetina, bupropion, citalopram, clomipramina, clorpromazina, clozapina, codeína, desipramina, dextenfluramina, doxepina, duloxetine, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, mirtazapina, nortriptilina, olanzapina, paroxetina, perfenazina, quetiapina, risperidona, sertralina, tamoxifeno, tioridazina, trazodona, venlafaxina, ziprazidona, zuclopentixol
	*3	35742686	NULA	1,5	
	*4	3892097	NULA	9	
3A4	*1B	2740574	DISMINUIDA	6,5	alprazolam, aripiprazol, buspirona, codeína, diazepam, haloperidol, metadona, midazolam, pimizida, quetiapina, risperidona, tamoxifeno, trazodona, triazolam, zaleplon, ziprazidona, zolpidem
3A5	*3	776746	DISMINUIDA	88,5	alprazolam, aripiprazol, buspirona, codeína, diazepam, haloperidol, metadona, midazolam, pimizida, quetiapina, risperidona, tamoxifeno, trazodona, triazolam, zaleplon, ziprazidona, zolpidem

Abreviaturas: rs o RefSNP: número SNP de referencia de dbSNP.

Datos obtenidos de frecuencia alélica observada en Chile han sido extraídos de la ref. 15.

Datos de fármacos metabolizados por las diferentes enzimas han sido extraídos de las ref. 55-58.

CYP2C9

CYP2C9 es una de las 4 isoformas de la familia de CYP2C junto a 8, 18 y 19, que se expresa en forma más abundante en el hígado⁵⁹. La variación genética dentro de este locus impacta el metabolismo o bioactivación de muchas drogas incluyendo antiinflamatorios no esteroideos, agentes antidiabéticos, fenitoína, y bloqueadores del receptor de angiotensina. Su actividad es particularmente relevante en la eficacia y seguridad del uso de warfarina y siponimod. Las variantes alélicas c.430C>T y c.1075A>C inicialmente identificadas definen los haplotipos 2C9*2 y 2C9*3, respectivamente. Se define como haplotipo a la presencia simultánea de 1 o más variantes alélicas que se encuentran en el mismo cromosoma y tienden a ser heredados juntos. Muchas variantes adicionales se han descrito posteriormente en la década de los años 1990. Las guías del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC) estableció recomendaciones para el uso de drogas de acuerdo con los diversos haplotipos identificados. Tanto los haplotipos *2 como *3 producen una disminución de la actividad enzimática, por lo cual los fármacos sustrato de la isoenzima 2C9, deberían administrarse en dosis menor a la habitual, para evitar efectos adversos del medicamento. Estos dos haplotipos son las variantes más frecuentes en población europea. En la población de estudio chilena¹⁵ se ha reportado una frecuencia del 12% del alelo *2 en concordancia con lo descrito para población europea⁵⁹, mientras que el alelo *3 no se evaluó en nuestra población.

CYP2C19

Se describen 35 haplotipos diferentes para la isoforma CYP2C19 (*1 al *35)⁶⁰. La variante alélica CYP2C19*2 implicada en el metabolismo lento o pobre de drogas fue descrito en el año 1994 con una frecuencia alélica de 15% en población europea, 11% en población americana, 17% en población africana y 31-36% en poblaciones asiáticas¹⁷. Posteriormente fueron identificadas numerosas variantes con actividad disminuida (*3, *4, *5, *6 y *8) con menor frecuencia de presentación en las distintas poblaciones a diferencia de *17 que se asocia con un aumento de su actividad y cuya frecuencia alcanza un 22-24% en población europea y africana y un 12-14% en americanos y asiáticos¹⁷. La enzima CYP2C19 contribuye al metabolismo de muchas drogas de uso clínico como clopidogrel, voriconazol, inhibidores de bomba de protones, antidepresivos, carosoprodol y diazepam. Además, metaboliza sustratos endógenos como melatonina y progesterona⁶⁰. El 11% del alelo *2 en la población chilena de estudio es similar a la reportada en población americana, cercana al 15% reportada para población europea y menor a las reportadas para población asiática (31-36%)¹⁵.

CYP2D6

CYP2D6 es una enzima purificada en 1984 y su gen mapeado en el cromosoma 22q13 el año 1987. Con su secuenciación se

identificaron diferentes variantes alélicas que presentaban una actividad nula (*3, *4) o disminuida (*5, *6 entre otros) y otros una actividad normal (*2) o aumentada (*duplicación**2). CYP2D6 es de gran relevancia en el metabolismo de un 20%-25% de las drogas usadas en la clínica tales como antidepresivos (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina), antipsicóticos (clozapina), agentes antineoplásicos (tamoxifeno), antagonistas adrenérgicos (metopropol) y analgésicos (codeína, tramadol). Los polimorfismos descritos en esta enzima clasifican a los pacientes en metabolizadores lentos, intermedios, normales, rápidos o ultrarrápidos. Sujetos con múltiples copias del gen metabolizarán las drogas rápidamente, por lo cual la concentración de droga en el plasma no llegará a la dosis necesaria para ser efectiva. Los individuos con variantes que metabolizan los sustratos más lento tendrán riesgo de generar efectos adversos o toxicidad. La genotipificación de CYP2D6 ha sido particularmente importante en psiquiatría en al predecir el 50% del metabolismo de antipsicóticos⁶¹⁻⁶⁴. En algunos centros de genotipificación se considera que CYP2D6*2 tendría una actividad enzimática muy similar al tipo normal, de manera que no influiría en la eficiencia de esta enzima^{61,62}. En cambio, en otros consideran que *2 tendría una actividad aumentada, determinando que el paciente sea metabolizador ultrarrápido, cuando se encuentra la presencia del polimorfismo en forma homocigota. Estas discrepancias se pueden deber a varias causas, entre ellas a la falta de evaluación de otras variantes consideradas dentro del haplotipo *2 como el polimorfismo -1584C>G ubicado en el extremo 5'-UTR clasificado según la nomenclatura antigua como *2A, rs1080985⁶⁵. En Chile se ha observado que un 19% de los pacientes presenta el polimorfismo c.2850C>T del exón 6 en forma homocigota¹⁵ en concordancia con lo descrito por Llenera y cols.⁶³.

La mayor parte de la población metaboliza las drogas en forma normal o extensiva, sin embargo, el 5-10% de los caucásicos y el 1-4% de la mayoría de los grupos étnicos son metabolizadores lentos con una actividad disminuida del CYP2D6 y riesgo de tener efectos tóxicos si reciben las dosis habituales⁶⁶⁻⁶⁸. En población chilena se ha observado una frecuencia alélica para las variantes que producen una actividad nula de la enzima, 2D6*3 y *4 de 1% y 9%, respectivamente¹⁵.

CYP3A4

CYP3A4 es una monooxigenasa que participa catalizando muchas reacciones involucradas en metabolismo y síntesis de colesterol, esteroides y lípidos. Es inducido por glucocorticoides y otros compuestos farmacológicos. Además, es responsable del metabolismo de cerca del 50% de las drogas que sufren metabolismo hepático y un primer metabolismo a nivel intestinal incluyendo drogas hipolipidemiantes, acetaminofeno, codeína, ciclosporina, diazepam, eritromicina y cloroquina, entre otros. La enzima también metaboliza algunos carcinógenos. Se han descrito algunos polimorfismos asociados a una disminución de

la actividad enzimática relacionado especialmente con el metabolismo de tacrolimus. Dentro de los polimorfismos descritos están *CYP3A4*1B* (rs2740574) y el **1G* (rs2242480). Con respecto a la variante alélica **1B* que corresponde al cambio en el promotor c.-392G>A, es importante señalar que en el pasado esta variante fue definida como A>G usando la secuencia de referencia ya en desuso AF280107.01. Por ejemplo, en el trabajo de Moreno y cols.¹⁵, se utilizó la nomenclatura antigua inicialmente disponible para la caracterización de la frecuencia alélica del polimorfismo descrito como c.-392A>G asignándole **1B* a la presencia de G. En la actualidad, de acuerdo con PharmVar este polimorfismo es definido como G>A según la secuencia actual de referencia (NG_008421.1) con la cual se actualizaron todas las definiciones de alelos identificados. Ahora, *CYP3A4*1B* corresponde a *CYP3A4*1.001* (que tiene una G en c.-392) y el alelo *CYP3A4*1A* corresponde a *CYP3A4*1.002* (que tiene una A en c.-392).

La variante alélica **1B* ha sido identificada más frecuentemente en africanos que en otras poblaciones (77%) y en Chile se la ha observado con una frecuencia alélica del alelo G de un 7%¹⁵. Su presencia tiene al parecer un impacto funcional^{69,70}, en contraste con algunos reportes que han descrito que estaría influenciado por estar en desequilibrio genético con *CYP3A5*1*.

CYP3A5

CYP3A5 se expresa pobremente en los adultos y constituye 5 a 20% de la familia 3A, dado que comparte la mayoría de los sustratos con la enzima 3A4. La condición de metabolizador intermedio (heterocigoto **1A/*3A*) para la enzima 3A5 puede ser relevante, determinando mayores concentraciones plasmáticas de ciertos fármacos, con los efectos adversos correspondientes, por lo que se recomienda el ajuste de dosis. La variante alélica 6986A>G (rs776746) presenta una frecuencia de 89% en la población chilena por lo cual podría pensarse que este polimorfismo constituye la variante silvestre en ella¹⁵.

Aquellos medicamentos que son sustrato de *CYP3A5*3A*, deberían usarse en dosis menor a la habitual en pacientes con ambos alelos homocigotos para la presencia del alelo 3A, ya que presenta un polimorfismo de baja actividad, que determina su funcionamiento como metabolizador pobre. Es el caso en el uso de tacrolimus⁷¹ y en el riesgo de toxicidad renal⁷².

OTRAS PROTEÍNAS IMPORTANTES EN EL METABOLISMO DE FÁRMACOS: *UGT1A4*, *UGT2B15*, *CYP2B6*, *ABCB1* Y *SCL6A4*

Los polimorfismos presentes en otras enzimas que participan en el metabolismo y transporte de fármacos, influyen también en la farmacocinética y en la farmacodinamia de drogas usadas actualmente en psiquiatría y otras patologías. Debido a esto ac-

tualmente sería importante incorporar otros genes como *UGT1A4*, *UGT2B15*, *CYP2B6*, *ABCB1* y *SCL6A4* en los estudios, para así seleccionar la mejor terapia requerida por los pacientes psiquiátricos.

Otras áreas de la medicina cuyos pacientes se ven altamente beneficiados con los análisis farmacogenéticos son en el cáncer (de mama, colorrectal, pulmonar y leucemia), en la analgesia (artritis entre otras patologías), en el área cardiovascular (enfermedades cardiovasculares, trombosis, hipercolesterolemia), y cuando hay infecciones bacterianas o por VIH. Solo por citar un ejemplo, las pacientes con cáncer de mama cuyos tumores expresan el receptor de estrógeno (RE), reciben como terapia tamoxifeno que es un potente inhibidor del RE. Esta droga es bioactivada por *CYP2D6* generando un metabolito llamado endoxifeno que tiene una afinidad por el RE 100 veces mayor que el tamoxifeno. Cuando la paciente es portadora de alelos defectuosos de *CYP2D6*, como **4* y **10*, tienen un riesgo aumentado de reincidencia de cáncer de mama y menores tasas de supervivencia libres de eventos cuando se comparan con las pacientes que tienen *CYP2D6* metabolizando normalmente. Por lo tanto, el uso de paneles ampliados de varias enzimas metabolizadoras y de transporte son fundamentales para seleccionar la mejor terapia para cada paciente.

De acuerdo con el reporte de los años 2016-2017 de la OMS "Depresión y otros Desórdenes Mentales Comunes", en Chile 844.253 personas mayores de 15 años padecen depresión, es decir, el 5% de la población, y más de un millón sufre de ansiedad (6,5%). Lo cual nos posiciona en el cuarto lugar dentro de los países con mayor prevalencia de esta enfermedad en la región de las Américas.

En Chile, el tratamiento de la depresión está garantizado en el Plan Auge para las personas mayores de 15 años. Según cifras de la Superintendencia de Salud, desde 2005 a septiembre de 2016, ingresaron más de 1 millón 60 mil casos a través de FONASA (Fondo Nacional de Salud en Chile) y cerca de 245 mil a través de ISAPRES (Instituciones de Salud Previsional Privadas en Chile), siendo uno de los diez problemas de salud con más ingresos.

Aunque existen tratamientos eficaces disponibles para la depresión, más de la mitad de los afectados en todo el mundo no los recibe. La falta de recursos además de la estigmatización de los trastornos mentales y la evaluación clínica inexacta son algunos de los factores que impiden una atención eficaz. Otra barrera es la evaluación errónea. En países de todo tipo de ingresos, las personas con depresión a menudo no son correctamente diagnosticadas, mientras que otras que no la padecen son a menudo diagnosticadas erróneamente y tratadas con antidepresivos.

Actualmente existen empresas, en Chile y el extranjero, que ofrecen la evaluación de un panel de genes para el manejo del tratamiento de pacientes con patologías psiquiátricas, utilizando un estudio patentado para generar recomendaciones basadas en guías farmacogenéticas publicadas disponibles (como la guía CPIC para los ajustes de dosis basados en genotipos combinados), la información farmacogenética incluida en etiquetas de fármacos aprobados por la FDA u otros ensayos clínicos seleccionados; y una alerta de seguridad para clasificar las variaciones genéticas que contribuyen a un mayor riesgo de efectos adversos por encima de otras variaciones. Su efectividad se ha demostrado en estudios clínicos realizados en otras poblaciones³⁴, sin embargo, su efectividad en población chilena aún no ha sido probada. Por otra parte, debido a su alto costo y la falta de cobertura por el sistema de salud, lo hace de difícil acceso para los pacientes en general. Un estudio más acotado de menor costo ha permitido orientar el tratamiento de estos pacientes en una institución privada en Chile¹⁵. Sin embargo, a pesar de lograr modificar empíricamente la terapia para lograr una respuesta adecuada o mejorada, falta una evaluación sistemática de su eficacia que demuestre sus beneficios. Actualmente esta institución es la única que ofrece este estudio y el resultado del examen es entregado de forma confidencial y personalmente por el médico psiquiatra con las recomendaciones clínicas de acuerdo con los medicamentos indicados al paciente por su médico tratante. De gran relevancia sería el registro por parte de los psiquiatras de la mejoría y eficacia del tratamiento en los pacientes después de guiar el tratamiento según la genotipificación, con aplicación de encuestas tales como

la *Clinical Global Impression of Severity Scale* (CGI-S)⁷³ o la Escala de Depresión de Hamilton de 17-ítems (HDRS-17)^{74,75}. Una estimación más efectiva sería también medir niveles de metabolitos del fármaco en orina y ver como ellos se modifican después de ajustar las dosis de acuerdo con el fenotipo del paciente.

En resumen, el ajuste de dosis con base en el fenotipo metabolizador de los distintos genes permite: a) dar dosis estándar de inicio a pacientes que van a tolerar bien la terapia (fenotipo metabolizador normal); b) reducir la dosis de aquellos pacientes que tolerarían mal la dosis de inicio estándar (fenotipo metabolizador intermedio); c) evitar el uso de estos fármacos o reducir drásticamente su dosis en aquellos pacientes que vayan a tolerar muy mal la terapia evitando la aparición de efectos secundarios por la droga (fenotipo metabolizador lento); d) cambio de fármaco por uno de mayor tolerancia de acuerdo a su perfil genético y; e) poder rescatar drogas que habían sido sacadas de circulación previamente debido a efectos secundarios. En la actualidad la farmacogenómica ha permitido conocer cómo las variaciones de un gen están ligadas a la función de éste y ha permitido mejorar la respuesta al tratamiento de los pacientes basándose en estudios farmacogenéticos que permiten identificar las diferencias interindividuales en la respuesta a medicamentos siendo la base de la medicina personalizada. El conocimiento de la variabilidad genética de un individuo puede ser clínica y económicamente importante, y podría proporcionar las bases para una farmacoterapia racional en los trastornos neuropsiquiátricos y en otras patologías.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates*. Geneva, Switzerland, 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
2. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):476-93. doi: 10.1093/ije/dyu038.
3. König H, König HH, Konnopka A. The excess costs of depression: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;29:e30. doi: 10.1017/S2045796019000180.
4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
5. MINSAL. Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017. Módulo Salud Mental-CIDI. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/2-Resultados-ENS_MINSAL_31_01_2018.pdf
6. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
7. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
8. Ananth J. Treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom*. 1998;67(2):61-70.

9. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(1):47-53. doi: 10.1001/jama.2009.1943.
10. Sheehan DV, Keene MS, Eaddy M, Krulwicz S, Kraus JE, Carpenter DJ. Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs*. 2008;22(11):963-73. doi: 10.2165/00023210-200822110-00005.
11. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord*. 2019;242:195-210. doi: 10.1016/j.jad.2018.06.045.
12. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(6):449-59. doi: 10.1007/s11920-007-0061-3.
13. Kelly K, Posternak M, Alpert JE. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):409-18. doi: 10.31887/DCNS.2008.10.4/kelly.
14. Tamayo JM, Rosales-Barrera JJ, Villaseñor-Bayardo SJ, Rojas-Malpica C. Definición e impacto de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Ment*. 2011;34(3):247-255.
15. Moreno M, Wielandt AM, Encina G, Ortiz L. Farmacogenética en psiquiatría: estudio de variantes alélicas del CYP450 en pacientes chilenos con patología psiquiátrica. *Rev Med Clin Las Condes*. 2022;33(1):58-67. doi: 10.1016/j.rmcl.2021.12.004
16. Ortiz L, Moreno M and Quiñones LA, Pharmacogenomics in Psychiatric Practice: Latin America Initiatives. *Pharmacogenomics in Latin America: Challenges and Opportunities (Chapter 7)* Editors: Luis Quiñones. Publisher: Nova Science Publisher. 2017.p. 125-134.
17. 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.
18. Ortiz L, Tabak R. Farmacogenómica en la práctica clínica. *Rev. Med. Clin Las Condes*. 2012;23(5):616-621.
19. Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen SQ. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016;14(5):298-313. doi: 10.1016/j.gpb.2016.03.008.
20. Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(1):69-76. doi: 10.31887/DCNS.2010.12.1/mrazek.
21. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7. doi: 10.1038/clpt.2012.96.
22. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.
23. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM, George AL Jr, Tran E, Berger R, et al.; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):324-8. doi: 10.1038/clpt.2013.103
24. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MT, et al.; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(5):542-8. doi: 10.1038/clpt.2014.159.
25. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIO) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):37-44. doi: 10.1002/cpt.597.
26. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al.; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIO) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-34. doi: 10.1002/cpt.147.
27. Caudle KE, Keeling NJ, Klein TE, Whirl-Carrillo M, Pratt VM, Hoffman JM. Standardization can accelerate the adoption of pharmacogenomics: current status and the path forward. *Pharmacogenomics*. 2018;19(10):847-860. doi: 10.2217/pgs-2018-0028.
28. Bank PCD, Caudle KE, Swen JJ, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(4):599-618. doi: 10.1002/cpt.762.
29. Pharmacogenomics Knowledge Base. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/>
30. Drozda K, Müller DJ, Bishop JR. Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options. *Pharmacotherapy*. 2014;34(2):166-84. doi: 10.1002/phar.1398.
31. Ehmann F, Caneva L, Prasad K, Paulmichl M, Maliepaard M, Llerena A, et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(3):201-10. doi: 10.1038/tpj.2014.86.
32. Haddow JE, Palomaki GE. ACCE: A Model Process for Evaluating Data on Emerging Genetic Tests. In: *Human Genome Epidemiology: A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease*; Khoury MJ, Little J, Burke, W, Eds.; Oxford University Press: Oxford, UK. 2004. p. 217-233.
33. Bousman CA, Hopwood M. Commercial pharmacogenetic-based decision-support tools in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(6):585-90. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00017-1.
34. Vilches S, Tuson M, Vieta E, Álvarez E, Espadaler J. Effectiveness of a Pharmacogenetic Tool at Improving Treatment Efficacy in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Clinical Studies. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):453. doi: 10.3390/pharmaceutics11090453.
35. Wisniewski SR, Rush AJ, Nierenberg AA, Gaynes BN, Warden D, Luther JF, et al. Can phase III trial results of antidepressant medications be generalized to clinical practice? A STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2009;166(5):599-607. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08071027.
36. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010;15(5):473-500. doi: 10.1038/mp.2008.116.
37. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7(1):9-37. doi: 10.1517/17425255.2011.532787.
38. Machado M, Iskudjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1825-37. doi: 10.1185/030079906X132415.
39. Ippa CA, Nelson LA, Elliott E, Sommi RW. Adverse drug reactions: a retrospective review of hospitalized patients at a state psychiatric hospital. *Hosp Pharm*. 2013;48(11):931-5. doi: 10.1310/hpj4811-931.
40. Tansey KE, Guipponi M, Hu X, Domenici E, Lewis G, Malafosse A, et al. Contribution of common genetic variants to antidepressant response. *Biol Psychiatry*. 2013;73(7):679-82. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.10.030.
41. 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.
42. 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.
43. Jefferys DB, Leakey D, Lewis JA, Payne S, Rawlins MD. New active substances authorized in the United Kingdom between 1972 and 1994. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(2):151-6. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00651.x.
44. López-López M, Guerrero-Camacho JL, Familiar-López IM, Jung-Cook H, Corona-Vázquez T, Alonso-Vilatel ME. Farmacogenómica: búsqueda de la terapia personalizada [Pharmacogenomics: the quest for individualized therapy]. *Rev Neurol*. 2004;39(11):1063-71.
45. Silva H. Genética y Farmacogenómica en psiquiatría, editor: Hernán Silva, co-authors: Acuña M, Alarcón R, Karpyak V, Lermenda V, Mrazek DA, Novoa F, Valenzuela C. Ediciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile. Santiago, Chile; 2007.
46. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv*. 2004;4(2):109-23. doi: 10.1124/mi.4.2.8.
47. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther*. 2013;17(3):165-84. doi: 10.1007/s40291-013-0028-5.
48. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Twist GP, Klein TE, Miller NA; PharmVar Steering Committee. The Evolution of PharmVar. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(1):29-32. doi: 10.1002/cpt.1275.
49. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE; PharmVar Steering Committee. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):399-401. doi: 10.1002/cpt.910.
50. Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Oscarson M, Nebert DW. Human cytochrome P450 (CYP) genes: recommendations for the nomenclature of alleles. *Pharmacogenetics*. 2000;10(1):91-3. doi: 10.1097/00008571-200002000-00012.
51. Cypalleles.ki.se. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. Disponible en: <http://www.cypalleles.ki.se>
52. Kalman LV, Agúndez J, Appell ML, Black JL, Bell GC, Boukouvala S, et al. Pharmacogenetic allele nomenclature: International workgroup recommendations for test result reporting. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(2):172-85. doi: 10.1002/cpt.280.
53. PharmaVar. Pharmavar Standards. Disponible en: <https://www.pharmavar.org/genes>
54. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004;9(5):442-73. doi: 10.1038/sj.mp.4001494.
55. Indiana University. School of Medicine. Department of Medicine. Clinical Pharmacology. Drug Interactions Flockhart Table. Disponible en: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
56. Palleria C, Roberti R, Iannone LF, Tallarico M, Barbieri MA, Vero A, et al. Clinically relevant drug interactions between statins and antidepressants. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(2):227-239. doi: 10.1111/jcpt.13058.
57. van der Wouden CH, Böhlinger S, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VHM, et al.; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Generating evidence for precision medicine: considerations made by the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium when designing and operationalizing the PREPARE study. *Pharmacogenet Genomics*. 2020;30(6):131-144. doi: 10.1097/FPC.0000000000000405.
58. Hahn M, Roll SC. The Influence of Pharmacogenetics on the Clinical Relevance of Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Drug-Gene, Drug-Gene-Gene and Drug-Drug-Gene Interactions. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(5):487. doi: 10.3390/ph14050487. 64.
59. Sangkuhl K, Claudio-Campos K, Cavallari LH, Agúndez JAG, Whirl-Carrillo M, Duconge J, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):662-676. doi: 10.1002/cpt.2333.
60. Botton MR, Whirl-Carrillo M, Del Tredici AL, Sangkuhl K, Cavallari LH, Agúndez JAG, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):352-366. doi: 10.1002/cpt.1973.
61. Nofziger C, Turner AJ, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Agúndez JAG, Black JL, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):154-170. doi: 10.1002/cpt.1643.
62. 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.
63. Llerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Souares 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.
64. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1295. doi: 10.3390/genes11111295.
65. 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.
66. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002;3(2):229-43. doi: 10.1517/14622416.3.2.229.
67. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000.
68. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part II. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(12):761-804. doi: 10.2165/11318070-000000000-00000.
69. García-Martín E, Martínez C, Pizarro RM, García-Gamito FJ, Gullsten H, Raunio H, et al. CYP3A4 variant alleles in white individuals with low CYP3A4 enzyme activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(3):196-204. doi: 10.1067/mcp.2002.121371.
70. Lamba JK, Lin YS, Thummel K, Daly A, Watkins PB, Strom S, et al. Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. *Pharmacogenetics*. 2002;12(2):121-32. doi: 10.1097/00008571-200203000-00006.
71. Macphee IA, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, et al. Tacrolimus pharmacogenetics: polymorphisms associated with expression of cytochrome p4503A5 and P-glycoprotein correlate with dose requirement. *Transplantation*. 2002;74(11):1486-9. doi: 10.1097/00007890-200212150-00002.
72. Tang HL, Xie HG, Yao Y, Hu YF. Lower tacrolimus daily dose requirements and acute rejection rates in the CYP3A5 nonexpressers than expressers. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(11):713-20. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834a48ca.
73. Guy W, National Institute of Mental Health (U.S.), Psychopharmacology Research Branch, Early Clinical Drug Evaluation Program. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised; DHEW Publication No. ADM 76-338; US Department of Health, Education and Welfare: Rockville, MD, USA, 1976.
74. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edmont)*. 2007;4(7):28-37.
75. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.