



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Titulo del informe de servicio social:

“Análisis de variantes genéticas en *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4* y *CYP2B6* del metabolismo de fármacos en enfermedades psiquiátricas”

Alumno: Alan Patricio Acevedo Herrera
Matricula: 2183029443

Asesor interno

Dr. Alberto Ortega Vázquez

Asociado D

Departamento de Sistemas Biológicos
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

Asesora externa

Dra. Xochitl Helga Castro Martínez

Investigadora en Ciencias Médicas C
Lab. de Genómica de Enfermedades
Psiquiátricas y Neurodegenerativas
Instituto Nacional de Medicina
Genómica

Desarrollado en el periodo del 22 de noviembre de 2023 al 22 de mayo del 2024

Ciudad de México, 18 de julio de 2024

Índice

1.	Introducción	3
2.	Antecedentes	4
2.1	Descripción de genes candidatos involucrados en el metabolismo de fármacos utilizados en enfermedades psiquiátricas	4
2.2	Correlación genotipo-fenotipo.....	4
2.3	Estudios farmacogenómicos de antipsicóticos y antidepresivos	7
3.	Planteamiento del problema.....	8
4.	Objetivos	8
4.1	Objetivo General.....	8
4.2	Objetivos específicos.....	8
5.	Metodología.....	8
5.1	Muestra	9
5.2	Determinación del fenotipo predictivo	9
5.3	Análisis estadístico	9
5.4	Consideración ética	10
6.	Resultados.....	10
6.1	Determinación de las frecuencias genotípicas, alélicas en la población ZMVM	10
6.2	Análisis interétnico de la población ZMVM	12
6.3	Análisis interétnico de la población ZMVM con otras poblaciones mestizas-mexicanas.....	18
6.4	Determinación del fenotipo predictivo de los pacientes	24
7.	Discusión de resultados	25
8.	Conclusiones	27
9.	Perspectivas.....	27
10.	Bibliografía	27

1. Introducción

Un trastorno mental es un síndrome con relevancia clínica; esto es, una colección de síntomas (pueden ser conductuales o psicológicos) que causa a la persona discapacidad o malestar en el desempeño social, personal o laboral (*American Psychiatric Association*, 2013). De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) se encuentran descritos más de 130 casos clínicos relacionados con enfermedades psiquiátricas, entre las que destacan la ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastornos de la personalidad, trastornos del neurodesarrollo, entre otros. En 2019, 1 de cada 8 personas, a nivel mundial, estaban viviendo con un trastorno mental, siendo la ansiedad y la depresión las más comunes (WHO, 2022), y en México a través de un estudio realizado, estima que en 2021 había 18 millones de mexicanos viviendo con una enfermedad mental y al menos 1 de cada 5 personas ha experimentado una enfermedad mental en algún punto de su vida. (Medina-Mora, 2023).

Actualmente, los medicamentos tienen un rol muy importante en el tratamiento de las enfermedades mentales, los cuales regularmente se usan en combinación con psicoterapia y terapia de estimulación cerebral, esto recomendado por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, por sus siglas en inglés), que cuenta con diversas guías para el tratamiento de las enfermedades mentales. Existe una gran variedad de medicamentos psicotrópicos para el tratamiento de los trastornos mentales, incluyendo antidepresivos, antipsicóticos y los estabilizadores del estado de ánimo (*National Library of Medicine*, 2023). Aun cuando existe una alta disponibilidad de diversos medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades, no cuentan con una buena efectividad en la mayoría de los pacientes, además de que existen una alta cantidad de efectos adversos como lo son náuseas, diarrea, ganancia y/o pérdida de peso, entre otros (Oliva, 2021) que pueden llegar a ser desmotivacionales para el seguimiento adecuado del tratamiento farmacológico (Corponi F. 2018).

A la fecha, existen diversos estudios farmacogenómicos con las principales variantes de genes de enzimas metabolizadoras de fármacos asociados con la respuesta y el metabolismo de fármacos. Entre los principales genes que se han analizado se encuentran los de la familia del citocromo P450 (*CYP450*). Esta familia incluye un grupo grande de enzimas encargadas del metabolismo de diversos fármacos incluyendo algunos psicotrópicos. Los genes de mayor relevancia clínica que codifican para las enzimas citocromo P450 familia 2 subfamilia D miembro 6 (*CYP2D6*), citocromo P450 familia 2 subfamilia C miembro 19 (*CYP2C19*), citocromo P450 familia 3 subfamilia A miembro 4 (*CYP3A4*) y citocromo P450 familia 2 subfamilia B miembro 6 (*CYP2B6*) (Radosavljevic M., 2023) (Taylor C et al, 2020) (Ortega-Vazquez A et al, 2015) (López-López M et al, 2014)

El estudio realizado es un estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo y longitudinal, mediante la obtención de datos de la genotipificación de pacientes con depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, y ansiedad que residen en la zona metropolitana de la Ciudad de México (ZMVM), donde posterior a ello se elaboró una base de datos para determinar las frecuencias genéticas de este grupo de pacientes, en los genes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP2B6* y *CYP2C9*, involucrados en el metabolismo de fármacos antipsicóticos y antidepresivos utilizados en el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas.

2. Antecedentes

2.1 Descripción de genes candidatos involucrados en el metabolismo de fármacos utilizados en enfermedades psiquiátricas

Los genes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6* y *CYP3A4* codifican para miembros de la superfamilia de enzimas citocromo P450 (Gilani, 2023). Las proteínas del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas reacciones involucradas en el metabolismo de fármacos de fase I y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos (Gilani, 2023). La localización del gen *CYP2D6* en el DNA genómico (gDNA) es 22q13.2, cuenta con 9 exones y es codificante para la proteína que lleva el mismo nombre, los mayores niveles de expresión son en el hígado, duodeno e intestino delgado (NCBI, 2023). La localización del gen *CYP2B6* en el gDNA es 19q13.2, cuenta con 9 exones y es codificante para la proteína que lleva el mismo nombre, su mayor nivel de expresión es en el hígado (NCBI, 2023). El gen *CYP2C19* se localiza en el gDNA en 10q23.33, cuenta con 9 exones y su tiene una expresión mayoritaria en el hígado, duodeno e intestino delgado respectivamente, y una expresión menor pero significativa en el estómago y vesícula biliar (NCBI, 2023). El último gen descrito es *CYP3A4*, su localización en el gDNA es 7q22.1 y cuenta con 13 exones, su mayor nivel de expresión es en el hígado, el intestino delgado y el duodeno (NCBI, 2023). Los genes *CYP2D6*, *CYP3A4* y *CYP2C19* son altamente polimórficos, y son codificantes para proteínas, las cuales están involucradas en el metabolismo de diversos fármacos comúnmente usados en la práctica clínica diaria (Rodrigues, et al, 2019). Las variantes genéticas en estos genes han sido asociados a el incremento o disminución de función de la proteína codificada, es por ello que existen diversos reportes de la presencia de estas variantes como Zhou, et al 2017; Qi G, et al 2022 y Koopmans et al 2021, así como también se han reportado las frecuencias de estas variaciones en poblaciones latinoamericanas (Lopez, 2005; Rodrigues, et al, 2019). De la misma manera, el gen *CYP2B6* es altamente polimórfico, y las variantes genéticas asociadas a este gen, han sido relacionadas a reacciones adversas en el uso de diversos medicamentos, donde el alelo *CYP2B6*6* tiene una mayor presencia en población africanas, así como el alelo *CYP2B6*9* que de la misma manera tiene una mayor prevalencia en países africanos (Langmia, et al, 2021).

2.2 Correlación genotipo-fenotipo

En un estudio de 163 millones de pacientes con trastorno depresivo mayor reportó que del 42 al 53% de los pacientes presentarán una respuesta al tratamiento farmacológico (Jukic, et al, 2022), sin embargo, también se ha reportado que la mayoría de los fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades, solo el 30 al 50% de los pacientes tendrán una respuesta eficaz (Pirmohamed, 2023). Además, también se ha reportado que del 6.5 al 7.2% de las admisiones a los hospitales en distintos países, están relacionadas con efectos adversos a fármacos (Roberts et al, 2023). Existen varias razones que pueden estar relacionados a la falta de respuesta y efectos adversos a los fármacos, como lo es la interacción farmacológica, la dieta, enfermedades concomitantes, y variaciones en genes codificantes de proteínas que funcionan como metabolizadoras de fármacos, transportadores de fármacos y receptores de fármacos (Pirmohamed M, 2023), siendo las metabolizadoras de fármacos las más estudiadas en el campo de la farmacogenómica (Roberts, 2023). Para

facilitar el uso clínico de esta información genética, existe una clasificación funcional que está categorizado en cuatro grupos de fenotipos metabolizadores relacionados al radio metabólico inherente de cada fármaco; metabolizadores lentos (*Poor metabolizer*, PM, por sus siglas en inglés), metabolizadores intermedios (*Intermediate metabolizer*, IM, por sus siglas en inglés), metabolizadores extensivos (*Extensive Metabolizer*, EM, por sus siglas en inglés) y metabolizador ultrarrápido (*Ultrarapid Metabolizer*, UM, por sus siglas en inglés) (Nofziger, 2020). Para facilitar el entendimiento de los datos genéticos, en el 2008, Gaedigk, propuso una puntuación de la actividad enzimática (*Activity Score*, AS, por sus siglas en inglés), que corresponde a la actividad enzimática para cada alelo. El genotipo formado por estos alelos, determinan el fenotipo metabolizador (Tabla 2). La puntuación alélica fenotípica se define como se muestra a continuación:

- 0.0 - Alelo no funcional para la actividad enzimática
- 0.5 – Alelo con una función de actividad enzimática disminuida
- 1.0 – Alelo funcional con una actividad enzimática normal
- >2.0 – Alelo funcional con una actividad enzimática incrementada

Este AS fue ampliamente aceptado en la comunidad científica y por el Consorcio de Implementación de Farmacogenómica Clínica (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*, CPIC, por sus siglas en inglés) donde se estandarizó para los diversos genes codificadores de metabolizadores de fármacos. Actualmente se puede encontrar el AS y el fenotipo de diversos alelos metabolizadores de fármacos en el CPIC y en bases de datos como PharmGKB (CPIC, 2024) (PharmGKB, 2024). Las características que definen a cada grupo de fenotipo predictivo están descritas en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción del fenotipo predictivo con base en los alelos descritos por las guías CPIC		
Fenotipo predictivo	CYP2D6 (AS)⁽⁶⁾	CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6^(6, 17)
<i>Metabolizador ultrarrápido (UM)</i>	>2.25	Un individuo que porta dos alelos de función incrementada
<i>Metabolizador rápido (RM)</i>	-	Un individuo que porta un alelo de función extensiva y un alelo de función incrementada
<i>Metabolizador extensivo (EM)</i>	1.25 – 2.25	Un individuo que porta dos alelos de función extensiva
<i>Metabolizador intermedio (IM)</i>	0.25 – 1.0	Un individuo que porta un alelo de función extensiva y un alelo sin función o un alelo de función extensiva y un alelo de función disminuida
<i>Metabolizador lento (PM)</i>	0.0	Un individuo que porta dos alelos sin función

Datos tomados de las guías CPIC

Tabla 2. Descripción de las principales variantes en los genes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6* y *CYP3A4* relacionadas con el metabolismo de fármacos antidepresivos y antipsicóticos

Alelo	rsID	Fenotipo	Fármaco antidepresivo y antipsicótico
<i>CYP2D6</i>			
*3	rs35742686, rs1135824	Sin función	Paroxetina, nortriptilina, trimipramina, clomipramina, amitriptilina, imipramina, venlafaxina, doxepina, haloperidol, zuclopentixol, risperidona.
*4	rs1065852, rs28371703, rs28371704, rs1058164, rs3892097, rs16947, rs1058172, rs1135832, rs1135833, rs1135835, rs1135836, rs28371735, rs766507177, rs74478221, rs75467367, rs747998333, rs28371736, rs1135840	Sin función	Paroxetina, nortriptilina, vortioxetina, trimipramina, imipramina, clomipramina, amitriptilina, venlafaxina, fluvoxamina, desipramina, doxepina, haloperidol, zuclopentixol, aripiprazol, risperidona
*5	Delección total del gen	Sin función	Paroxetina, nortriptilina, trimipramina, imipramina, clomipramina, amitriptilina, venlafaxina, fluvoxamina, desipramina, doxepina, haloperidol, aripiprazol, risperidona
*6	rs5030655, rs1135840	Sin función	Nortriptilina, amitriptilina, trimipramina, clomipramina, amitriptilina, venlafaxina, fluvoxamina, desipramina, aripiprazol, risperidona
*9	rs5030656	Función disminuida	Paroxetina, desipramina, doxepina
*14	rs1058164, rs5030865, rs16947, rs1135840	Función disminuida	Paroxetina, fluvoxamina, risperidona
*41	rs1058164, rs16947, rs28371725, rs1135840	Función disminuida	Paroxetina, amitriptilina, clomipramina, doxepina, haloperidol y aripiprazol
*10	rs1065852, rs1058164, rs1135840	Función disminuida	Paroxetina, nortriptilina, vortioxetina, clomipramina, venlafaxina, fluvoxamina, desipramina, doxepina, haloperidol, aripiprazol, risperidona
*17	rs28371706, rs1058164, rs16947, rs1135840	Función disminuida	Nortriptilina y haloperidol
<i>CYP2B6</i>			
*2	rs12769205, rs58973490, rs4244285, rs3758581	Sin función	Clomipramina, amitriptilina, imipramina, sertralina, citalopram, doxepina, escitalopram, trimipramina
*3	rs4986893, rs3758581	Sin función	Clomipramina, amitriptilina, imipramina, sertralina, citalopram, escitalopram
*17	rs3758581, rs12248560	Función incrementada	Clomipramina, amitriptilina, imipramina, sertralina, citalopram, escitalopram

Tabla 2. Descripción de las principales variantes en los genes <i>CYP2D6</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2B6</i> y <i>CYP3A4</i> relacionadas con el metabolismo de fármacos antidepresivos y antipsicóticos (cont.)			
Alelo	rsID	Fenotipo	Fármaco antidepresivo y antipsicótico
<i>CYP2C19</i>			
*4	rs2279343	Función incrementada	
*6	rs3745274, rs2279343	Función disminuida	Sertralina
*9	rs3745274		
<i>CYP3A4</i>			
*20	rs67666821	Mayor exposición a quetiapina	Quetiapina
*22	rs35599367		

Datos con un alto nivel de evidencia, tomados de PharmGKB.

2.3 Estudios farmacogenómicos de antipsicóticos y antidepresivos

El término “farmacogenómica” fue acuñado en los años de 1950 y capturaba la idea de que las variantes en el DNA contribuyen de una manera importante en los mecanismos de acción de cada individuo ante un fármaco (Motulsky A, 1957). Pirmohamed M, en 2023, definió a la farmacogenómica como el estudio de tecnologías genómicas que permitan el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, y la optimización de la dosis y elección del fármaco en distintos individuos para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad. Es por ello que se puede definir que tiene como objetivo definir estos mecanismos genéticos y, en última instancia, implementar pruebas genéticas para mejorar la eficacia de los fármacos y reducir la toxicidad (Roden et al, 2019).

Es por lo que, la individualización de los planes de tratamiento para pacientes psiquiátricos mediante la implementación de pruebas farmacogenómicas (PGx) con el objetivo de prescribir terapias de precisión es el objetivo del campo recientemente desarrollado de la psiquiatría de precisión (Alchakee et al., 2022). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) se encuentran entre los medicamentos antidepresivos más recetados, y estos son metabolizados principalmente por la proteína codificada por el *CYP2C19*, esto es de gran relevancia debido a que se ha evidenciado que variantes genéticas en el gen mencionado, esta relacionado a un aumento o disminución en la función enzimática de la proteína, afectando directamente a la concentración plasmática (Whirl-Carrillo et al., 2021). Por otro lado, los antipsicóticos son una clase de medicamentos psicotrópicos que se utilizan para tratar múltiples condiciones psiquiátricas (Lally & MacCabe, 2015). En donde la mayoría de estos psicotrópicos son metabolizados mayoritariamente por las proteínas metabolizadoras de fármacos codificadas por los genes *CYP2D6*, *CYP3A4*, entre otros, en los cuales los

diversos haplotipos existentes en estos genes afectan significativamente en el metabolismo de estos fármacos (Senner et al, 2021).

3. Planteamiento del problema

La falta de eficacia y efectos adversos a los medicamentos son una limitante en el uso de fármacos antipsicóticos. Para determinar la respuesta farmacológica en estos pacientes se requiere esperar de 3 a 6 semanas. Sin embargo, es de suma importancia observar la respuesta, la tolerancia y los efectos adversos para optimización de las dosis durante el tratamiento farmacológico (Baldacci A., 2023). En este sentido la farmacogenómica, ofrece una herramienta útil para predecir la respuesta farmacológica, toxicidad y eficacia a los fármacos antipsicóticos en los pacientes con enfermedades psiquiátricas, esta estrategia contribuye con la medicina de precisión en psiquiatría (Bousman C. 2023), por lo que es importante estudiar las principales variantes de genes que participan en el metabolismo de fármacos como *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6* y *CYP3A4* en un grupo de pacientes con enfermedades mentales para impulsar el uso de la farmacogenómica en la práctica clínica.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Determinar el fenotipo metabólico predictivo con base al genotipo de *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6* y *CYP3A4* en un grupo de pacientes con enfermedades psiquiátricas residentes de la Zona Metropolitana del Valle de México.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar frecuencias genóticas y alélicas para los genes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6* y *CYP3A4* en pacientes con enfermedades psiquiátricas.
- Comparar las frecuencias alélicas de la población de estudio con diversas poblaciones mestizas mexicanas y continentales publicadas.
- Predecir el fenotipo metabólico de cada paciente a partir de los genotipos con base en las guías de funciones alélicas de PharmGKB.

5. Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo transversal retrospectivo, en el que el acceso de la información de cada paciente fue previamente solicitada por una carta de

consentimiento al paciente o tutor, protegiendo la confidencialidad de estos datos. Los datos de cada paciente fueron obtenidos de un reporte de genotipificación especializado en farmacogenética. Los datos previamente mencionados fueron obtenidos por medio del Laboratorio de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas ubicado en el INMEGEN, este protocolo cumple con los aspectos éticos correspondientes y está aprobado para su realización.

5.1 Muestra

El tamaño de la muestra es de 86 pacientes con un rango de edad desde los 13 años hasta los 84 años con una desviación estándar de +/- 15.57 años, de los cuales 59.3% son hombres y 40.7% son mujeres. Dentro de los criterios de inclusión es que fueran residentes de la zona metropolitana del Valle de México y que tengan al menos el diagnóstico de una o más enfermedades mentales.

Con la información de cada paciente se elaboró y analizó una base de datos clínico-demográficos y genéticos, del cual se determinarán las frecuencias genotípicas y alélicas por conteo directo de las variantes en genes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6* y *CYP3A4*, y posterior a ello se hará el cálculo para determinar si se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg.

5.2 Determinación del fenotipo predictivo

Se utilizaron las recomendaciones de la CPIC, así como del Grupo de trabajo de Farmacogenética Holandés (DPWG, por sus siglas en inglés), debido a que las recomendaciones implementadas en estas guías son específicas para diversos fármacos, además de contar con un nivel de evidencia alto, debido a que la implementación de diversas recomendaciones son con base a estudios farmacogenéticos que comprueben una relación existente entre una variante genética y la respuesta específica a un fármaco.

5.3 Análisis estadístico

Se determinó las frecuencias genotípicas y alélicas mediante conteo directo a partir de los genotipos observados y se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg mediante la prueba de X^2 con el paquete estadístico Plink v1.07 (Purcell S et al 2007). Se calculó el intervalo de confianza al 95% utilizando un $\alpha=0.05$. Además, se utilizó la prueba de X^2 para determinar la comparación entre el grupo de pacientes enfermedades mentales de este estudio y grupos de otras poblaciones continentales y mestizas- mexicanas, obtenidas en bases de datos como dbSNP y PharmGKB.

5.4 Consideración ética

Los datos previamente mencionados fueron obtenidos por medio del Laboratorio de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas ubicado en el INMEGEN, este protocolo cumple con los aspectos éticos correspondientes y está aprobado para su realización. Los pacientes que participaron en el estudio firmaron una carta de consentimiento informado.

6. Resultados

6.1 Determinación de las frecuencias genotípicas, alélicas en la población ZMVM

En este estudio se integraron los genotipos de 86 pacientes para los genes metabolizadores de fármacos *CYP2C19*, *CYP2B6*, *CYP2D6* y *CYP3A4*, las frecuencias genotípicas y alélicas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Frecuencias genotípicas alélicas de genes codificadores de metabolizadores de fármacos antipsicóticos y antidepresivos (n=86).

<i>CYP2C19</i>					
Genotipo	n	Frecuencia genotípica	Intervalo de confianza 95%	Variante alélica	Frecuencia alélica
*1/*1	54	0.6279	0.5222 – 0.7227	<i>CYP2C19*1</i>	134/172 = 0.779
*1/*2	11	0.1279	0.0713 – 0.2164	<i>CYP2C19*2</i>	18/172 = 0.105
*1/*4	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	<i>CYP2C19*4</i>	3/172 = 0.017
*1/*17	14	0.1628	0.0983 – 0.2562	<i>CYP2C19*17</i>	17/172 = 0.099
*2/*2	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*2/*4	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*2/*4B	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*2/*17	3	0.0349	0.0077 – 0.1018		
<i>CYP2B6</i>					
*1/*1	31	0.3605	0.2668 – 0.4661	<i>CYP2B6*1</i>	106/172 = 0.616
*1/*4	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	<i>CYP2B6*4</i>	1/172 = 0.005
*1/*5	4	0.0465	0.0146 – 0.0692	<i>CYP2B6*5</i>	7/172 = 0.041
*1/*6	39	0.4535	0.3525 – 0.5585	<i>CYP2B6*6</i>	56/172 = 0.325
*5/*6	3	0.0349	0.0077 – 0.1018	<i>CYP2B6*9</i>	1/172 = 0.005
*6/*6	7	0.0814	0.0375 – 0.1611	<i>CYP2B6*18</i>	1/172 = 0.005
*9/*18	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		

Tabla 3. Frecuencias genotípicas alélicas de genes codificadores de metabolizadores de fármacos antipsicóticos y antidepressivos (n=86) (cont.).

Genotipo	n	Frecuencia genotípica	Intervalo de confianza 95%	Variante alélica	Frecuencia alélica
CYP2D6					
*1/*1	23	0.2674	0.1848 – 0.3700	CYP2D6*1	90/172 = 0.523
*1/*2	11	0.1279	0.0713 – 0.2164	CYP2D6*2	26/172 = 0.151
*1/*3	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	CYP2D6*3	1/172 = 0.005
*1/*4	6	0.0697	0.0295 – 0.1468	CYP2D6*4	11/172 = 0.064
*1/*5	5	0.0581	0.0219 – 0.1322	CYP2D6*5	5/172 = 0.029
*1/*10	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	CYP2D6*6	2/172 = 0.011
*1/*17	2	0.0232	0.0014 – 0.0859	CYP2D6*10	4/172 = 0.023
*1/*29	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	CYP2D6*17	2/172 = 0.011
*1/*35	3	0.0348	0.0077 – 0.1018	CYP2D6*29	1/172 = 0.005
*1/*41	6	0.0697	0.0295 – 0.1468	CYP2D6*35	4/172 = 0.023
*1/*63	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	CYP2D6*41	9/172 = 0.052
*1/*1x2	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	CYP2D6*63	1/172 = 0.005
*1/*2xN	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	CYP2D6*1x2	3/172 = 0.017
*1/*2+*13	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	CYP2D6*2x2	2/172 = 0.011
*1/*4+68	3	0.0348	0.0077 – 0.1018	CYP2D6*35xN	1/172 = 0.005
*1/*35xN	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	CYP2D6*41x2	1/172 = 0.005
*2/*1x2	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	CYP2D6*68+*4	8/172 = 0.046
*2/*2	3	0.0348	0.0077 – 0.1018	CYP2D6*2+*13	1/172 = 0.005
*4/*4	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*4/*10	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*4/*2	2	0.0232	0.0014 – 0.0859		
*6/*2	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*6/*4+68	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*10/*2	2	0.0232	0.0014 – 0.0859		
*35/*2	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*41/*2	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*41/*4+68	2	0.0232	0.0014 – 0.0859		
*1x2/*4+68	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*2x2/*41x2	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		
*2/*4+68	1	0.0116	0.0001 – 0.0692		

Tabla 3. Frecuencias genotípicas, alélicas y fenotípicas predictivas de genes codificadores de metabolizadores de fármacos de relevancia.

CYP3A4					
Genotipo	n	Frecuencia genotípica	Intervalo de confianza 95%	Variante alélica	Frecuencia alélica
*1/*1	70	0.8139	0.7179 – 0.8832	<i>CYP3A4*1</i>	152/172 = 0.884
*1/*1B	7	0.8139	0.0375 – 0.1611	<i>CYP3A4*1B</i>	13/172 = 0.075
*1/*2	1	0.0116	0.0001 – 0.0692	<i>CYP3A4*2</i>	1/172 = 0.005
*1/*22	4	0.0465	0.0146 – 0.1172	<i>CYP3A4*22</i>	6/172 = 0.035
*1B/*1B	2	0.0232	0.0014 – 0.0859		
*1B/*22	2	0.0232	0.0014 – 0.0859		

Los datos representan el conjunto de todos los análisis genéticos realizados en el grupo de estudio denominado ZMVM, lugar de origen de los individuos participantes en la investigación.

6.2 Análisis interétnico de la población ZMVM

Es importante mencionar que las frecuencias genotípicas y alélicas de la población ZMVM corresponden a pacientes con enfermedades psiquiátricas, sin embargo, es importante para este estudio realizar el análisis interétnico.

En la figura 1 se presenta una comparación de las frecuencias alélicas del gen *CYP3A4* entre diferentes poblaciones continentales, utilizando datos extraídos del proyecto 1000 Genomas. Estos datos nos proporcionan una perspectiva más clara sobre el comportamiento de nuestro grupo de estudio. En particular, al analizar la variante alélica *CYP3A4*1B*, que corresponde exclusivamente a la variante rs2740574, presenta diferencias interétnicas con la población africana (AFR, 0.0756 vs 0.3063, con valor de $p < 0.0001$ con prueba exacta de Fisher), con la población puertorriqueña (PUR, 0.0756 vs 0.2308, con valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher), con la población del Este Asiático (EA, 0.0756 vs 0.0040, con un valor de $p < 0.0001$ con prueba exacta de Fisher) y con la población europea (EUR, 0.0756 vs 0.0286, con un valor de p de 0.0045 con prueba exacta de Fisher).

Por otro lado, el alelo *CYP3A4*2* corresponde a la variante rs55785340. Aunque este alelo presenta una baja frecuencia en nuestra población de estudio, esta característica es consistente en todas las poblaciones continentales analizadas en el proyecto 1000 Genomas. En todas las poblaciones, excepto la europea (EUR), este alelo no se encuentra presente en ningún individuo, siendo solo observado en dos individuos de dicha población.

Finalmente, el alelo *CYP3A4*22* está asociado únicamente a la variante rs35599367. Se observa una diferencia al comparar la frecuencia alélica de la ZMVM con la población AFR (0.0349 vs 0.0008, con un valor de $p < 0.0001$ con prueba exacta de Fisher) y la del sur asiático (SAS, 0.0349 vs 0.0062, con un valor de p de 0.0027 con prueba exacta de Fisher).

Sin embargo, es relevante destacar que en la población del Este Asiático no se registró la presencia de ningún individuo con este alelo específico.

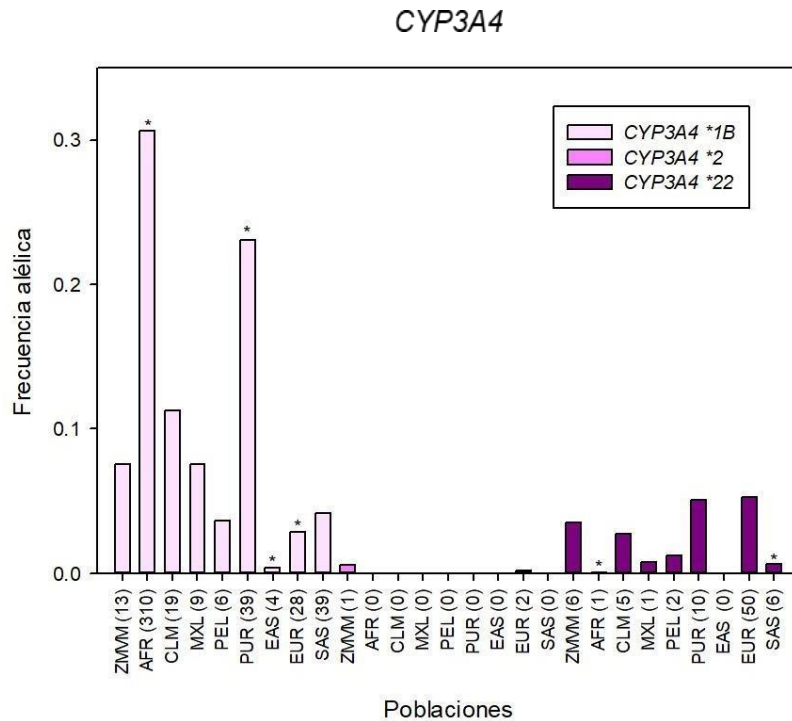


Figura 1. Distribución de frecuencias alélicas en CYP3A4 en población de la ZMVM y otras poblaciones mundiales. La información fue obtenida del Proyecto 1000 Genomas. Las frecuencias estadísticamente significativas comparadas con las obtenidas en la ZMVM están marcadas con un asterisco. .AFR: Africanos; CLM: Colombianos; MXL: Mexicanos de LA, California; PEL: Peruanos; PUR: Puertorriqueños; EAS: Este asiático; EUR: Europea; SAS: Sur Asiático.

En relación con el gen *CYP2C19*, las frecuencias alélicas de diversas poblaciones fueron obtenidas de la base de datos de PharmGKB, y se presentan para análisis en la Figura 2. Es crucial destacar que los alelos identificados están compuestos por haplotipos, ya que cada alelo abarca dos o más variantes genéticas. Por ejemplo, en el caso del *CYP2C19*2*, se observó una diferencia al comparar la población de ZMVM con la población afroamericana (AA/AC, 0.1046 vs 0.1814, con un valor de p de 0.0133 con prueba exacta de Fisher), con la población del centro/sur asiático (CSA, 0.1046 vs 0.2699, con un valor de p <0.0001 con prueba exacta de Fisher), con la población del Asia Oriental (EA, 0.1046 vs 0.2835, con un valor de p <0.0001 con prueba exacta de Fisher) y la población de Oceanía (Oc, 0.1046 vs 0.6095, con un valor de p <0.0001 con prueba exacta de Fisher).

Por otro lado, el alelo *CYP2C19*4* mostró una frecuencia alélica muy baja en la mayoría de las poblaciones comparadas con la población ZMVM. Solo las poblaciones de EA, Eu y latina (La) presentaron individuos con este alelo, sin embargo, su frecuencia no superó el 0.05% y se registró una diferencia con estas poblaciones mencionadas respectivamente (0.0174 vs 0.0001, con un valor de p <0.0001 con prueba exacta de Fisher) (0.0174 vs 0.0023, con un valor de p de 0.0012 con prueba exacta de Fisher) (0.0174 vs 0.0005, con un valor de p <0.0001 con prueba exacta de Fisher).

Finalmente, el alelo *CYP2C19**17 encontrado en la población de ZMVM reveló diferencias significativas entre diversas poblaciones. Notablemente, solo en la población americana (Am) y la de Oc no se observaron diferencias estadísticamente significativas, a diferencia de los otros grupos poblacionales donde estas diferencias sí fueron significativas.

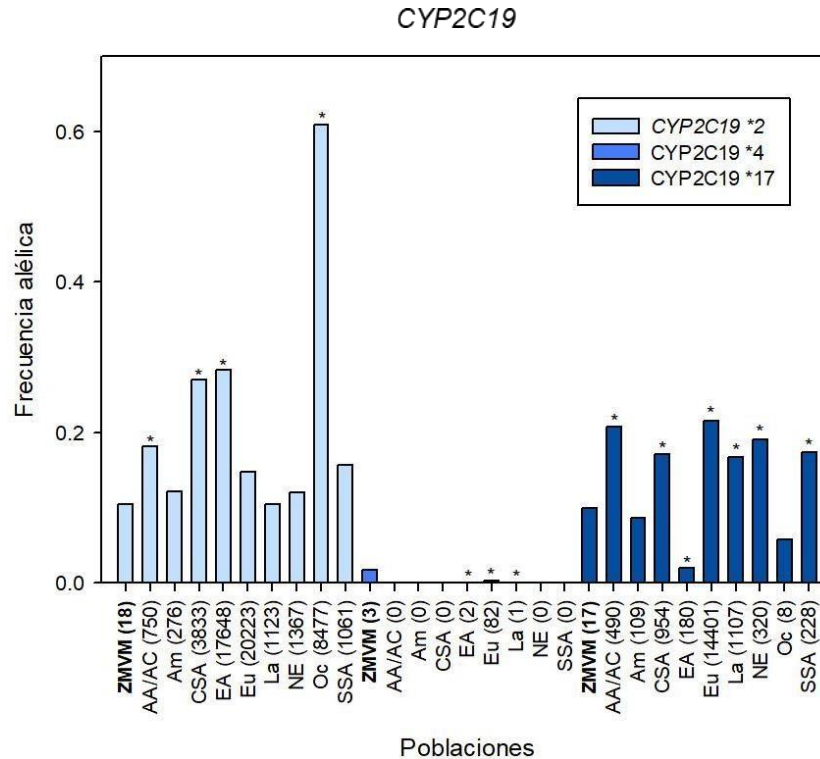


Figura 2. Distribución de frecuencias alélicas en *CYP2C19* en población de la Zona Metropolitana del Valle de México (ZMVM) y otras poblaciones mundiales. La información fue obtenida del PharmGKB. Las frecuencias estadísticamente significativas comparadas con las obtenidas en la ZMVM están marcadas con un asterisco. .AA/AC: Afroamericanos / Afrocaribeños; Am: Americanos; CSA: Centro y sur asiático; EA: Asia Oriental; Eu: Europeos; La: Latinos; NE: Oriente próximo; Oc: Oceanía; SSA: África subsahariana.

En la figura 3 se aprecia la distribución de las poblaciones en relación con cinco de sus alelos, todos identificados en nuestro estudio. Al examinar el alelo *CYP2B6**4, se observa que nuestra población presenta una frecuencia alélica muy baja, similar a la de la población AA/AC, así como a las poblaciones de Oc y SSA, donde este alelo no está presente en ningún individuo. Respecto al alelo *CYP2B6**5, los resultados en ZMVM son similares a los de otras poblaciones, excepto en la población de EA (0.0407 vs 0.0113, con un valor de p de 0.0103 con prueba exacta de Fisher) y la Eu (0.0407 vs 0.1155, con un valor de p de 0.0043 con prueba exacta de Fisher), donde se registra una diferencia debido a una frecuencia alélica muy baja y alta de las poblaciones mencionadas, respectivamente.

Por otro lado, el alelo *CYP2B6**6 muestra la mayor frecuencia alélica en todas las poblaciones, donde se presenta con una frecuencia mayor al 20% en la mayoría de ellas. En nuestro estudio, no se encontró una diferencia entre la población de ZMVM al compararlo con la AA/AC y la de SSA. En cuanto al alelo *CYP2B6**9, la frecuencia en la población de ZMVM es notablemente baja en comparación con otras poblaciones, lo que es evidente al realizar comparaciones estadísticas, ya que se observa una diferencia en todas excepto en la población Eu, donde no se detectó una diferencia.

Por último, el alelo *CYP2B6**18 muestra frecuencias alélicas bajas en la mayoría de las poblaciones, ausente en algunos casos. Solo en la población de SSA se observa una diferencia (0.0058 vs 0.0572 con un valor de p de 0.0076 con prueba exacta de Fisher), siendo esta población la que presenta una frecuencia alélica mayor al 5%.

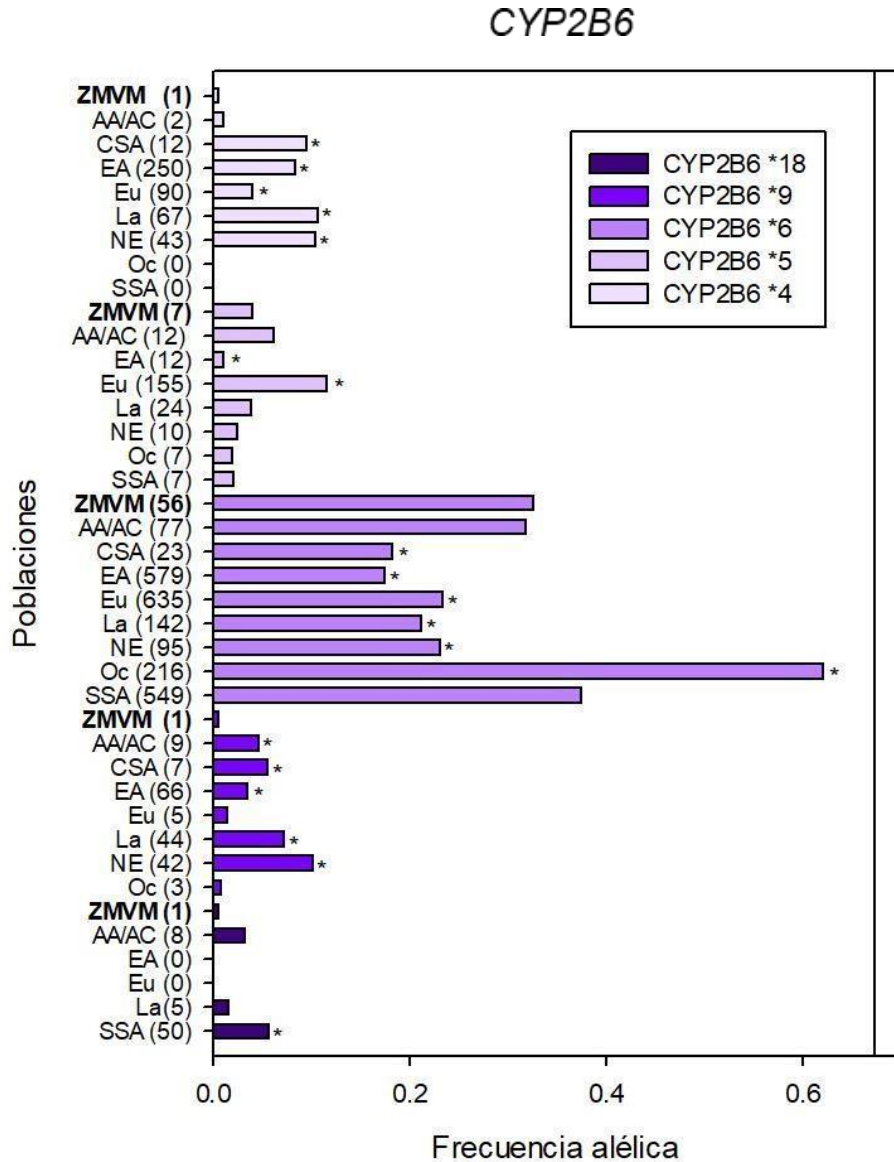


Figura 3. Distribución de frecuencias alélicas en *CYP2B6* en población de la Zona Metropolitana del Valle de México (ZMVM) y otras poblaciones mundiales. La información fue obtenida del PharmGKB. Las frecuencias estadísticamente significativas comparadas con las obtenidas en la ZMVM están marcadas con un asterisco. .AA/AC: Afroamericanos / Afrocaribeños; Am: Americanos; CSA: Centro y sur asiatico; EA: Este asiatico; Eu: Europeos; La: Latinos; NE: Oriente próximo; Oc: Oceanía; SSA: África subsahariana.

En la figura 4, se presenta la distribución de la frecuencia alélica del *CYP2D6*, como se ha mencionado, este gen es de los más polimórficos, además de ser altamente estudiado, es debido a ello su alta cantidad de alelos distintos. Al analizar la figura, podemos notar que el alelo *CYP2D6* *2, es de los que mayor frecuencia alélica presenta en las diversas

poblaciones, en donde se presenta una diferencia respecto a la población de ZMVM, en la población Am (0.1512 vs 0.2175, con un valor de p de 0.0458 con prueba exacta de Fisher), en la población de CSA (0.1512 vs 0.2745, con un valor de p de 0.0005 con prueba exacta de Fisher), en la población La (0.1512 vs 0.2269, con un valor de p de 0.0233 con prueba exacta de Fisher) y la población de Oc (0.1512 vs 0.0612, con un valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher).

CYP2D6

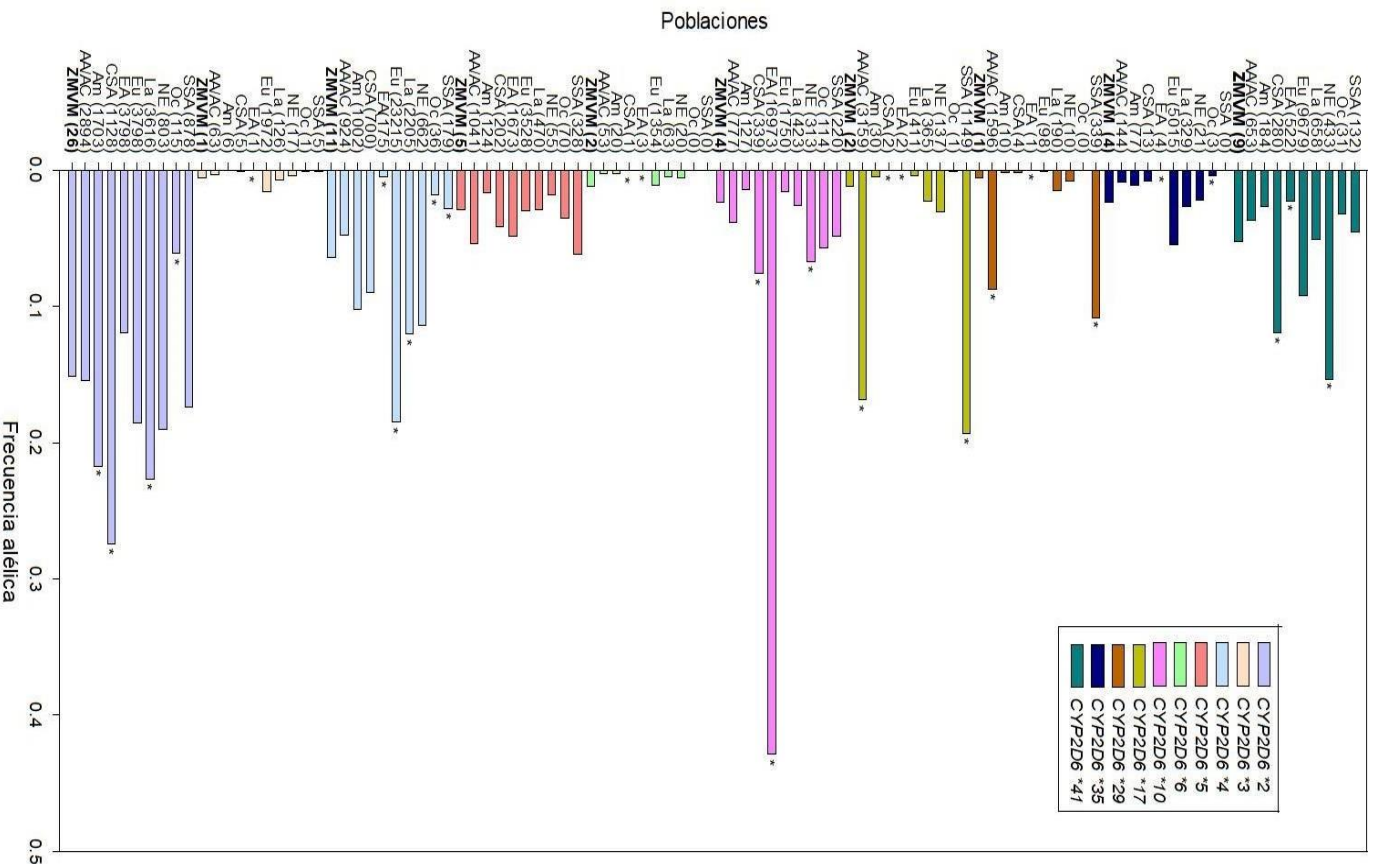


Figura 4. Distribución de frecuencias alélicas en CYP2D6 en población de la Zona Metropolitana del Valle de México (ZMVM) y otras poblaciones mundiales. La información fue obtenida del PharmGKB. Las frecuencias estadísticamente significativas comparadas con las obtenidas en la ZMVM están marcadas con un asterisco. .AA/AC: Afroamericanos / Afrocaribeños; Am: Americanos; CSA: Centro y sur asiatico; EA: Este asiatico; Eu: Europeos; La: Latinos; NE: Oriente próximo; Oc: Oceanía; SSA: África subsahariana

Por otro lado, el alelo *CYP2D6* *3, no presenta diferencias entre la población de ZMVM y otras poblaciones continentales. El alelo *CYP2D6* *4, es de gran importancia debido al impacto que puede causar en el fenotipo del metabolismo de diversos fármacos, en donde representa una frecuencia en cada una de las poblaciones de una manera significativa, excepto en la población del este asiático (EA), donde la frecuencia es cercana al 0.05%, además de presentar una diferencia con las poblaciones de EA (0.0640 vs 0.0053, con un valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher), Eu (0.0640 vs 0.1849, con un valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher), La (0.0640 vs 0.1205, con un valor de p de 0.0312 con prueba exacta de Fisher) Oc (0.0640 vs 0.0180, con un valor de p de 0.0002 con prueba exacta de Fisher) y SSA (0.0640 vs 0.0287, con un valor de p de 0.0138 con prueba exacta de Fisher).

En el caso del alelo *CYP2D6* *5, no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa con ninguna población al compararlo con la población de ZMVM, donde todas las poblaciones mostraron una frecuencia cercana entre el 2 al 5%. Y en el alelo *CYP2D6* *6 todas las poblaciones presentan frecuencias alélicas bajas, menores al 1% en la mayoría de los casos, pero solo hay una diferencia con la población de ZMVM al compararlo con las poblaciones que menos presentaron casos, las cuales fueron las poblaciones asiáticas, la población CSA (0.0116 vs 0.0004, con un valor de p de 0.0027 con prueba exacta de Fisher), así como la población de EA (0.0116 vs 0.0002, con un valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher).

Al analizar el alelo *CYP2D6* *10, es importante recalcar la alta frecuencia alélica presentada en la población de EA, el cual presenta una frecuencia del 42% aproximadamente, siendo que también presenta una alta significancia estadística al compararla con la población de ZMVM (0.0233 vs 0.4284, con un valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher), de misma manera la población de CSA (0.0233 vs 0.0755, con un valor de p de 0.0152 con prueba exacta de Fisher), así como la población de la zona de Oriente próximo (NE, 0.0233 vs 0.0677, con un valor de p de 0.0319 con prueba exacta de Fisher) que presentan diferencias al compararlo con la población de ZMVM.

Para el alelo *CYP2D6* *17, las poblaciones tienen dos comportamientos totalmente distintos, donde las poblaciones de ascendencia africana presentan frecuencias muy altas, que en este caso son las afroamericanas y afrocaribeñas (AA/AC), así como las de África subsahariana (SSA), donde ambas poblaciones de misma manera presentan una diferencia contra la población de ZMVM (0.0116 vs 0.1688, con un valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher) (0.0116 vs 0.1936, con un valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher). Por otro lado, la población de ascendencia asiática presentan frecuencias alélicas muy bajas, que en este caso serían las poblaciones del centro y sur asiático (CSA), y la población del este asiático (EA), en el que ambas poblaciones de misma manera que las africanas, presentan una diferencia con la población de ZMVM (0.0116 vs 0.0006, con un valor de p de 0.0020 con prueba exacta de Fisher) (0.0116 vs 0.0001, con un valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher) respectivamente.

Analizando las frecuencias del alelo *CYP2D6* *29, no se encontró un comportamiento específico entre las diversas poblaciones, y existió una diferencia de la población de ZMVM con la poblaciones de AA/AC (0.0058 vs 0.0874, con un valor de p de 0.0003 con prueba exacta de Fisher) así como la población de EA (0.0058 vs 0.0001, con un valor de p de 0.0093) y con la población de SSA (0.0058 vs 0.1082, con un valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher).

Otro de los alelos a destacar en la gráfica, es el *CYP2D6* *35, en el que las poblaciones que presentaron una significancia estadísticamente significativa con la población de ZMVM, fue la población de EA (0.0233 vs 0.0005, con un valor de p de 0.0001 con prueba exacta de Fisher), y la población de Oc (0.0233 vs 0.0039, con un valor de p de 0.0298 con prueba exacta de Fisher), en el que ambas presentaron frecuencias alélicas muy bajas, y es de destacar su cercanía geográfica entre ambas poblaciones, presentando un comportamiento similar.

Por último, se analizó el alelo *CYP2D6* *41, en donde las poblaciones que presentan una diferencia significativa con la población de la ZMVM fueron las del centro y sur asiático (0.0523 vs 0.1195, con un valor de p de 0.0111 con prueba exacta de Fisher) y la población del Oriente próximo (0.0523 vs 0.1537, con un valor de p de 0.0030 con prueba exacta de Fisher), en donde ambas poblaciones presentaron frecuencias alélicas altas, y es importante mencionar su cercanía geográfica. Por otro lado, la población de Asia Oriental de misma manera presentó una diferencia con la población de la ZMVM (0.0523 vs 0.0232, con un valor de p de 0.0233 con prueba exacta de Fisher), pero a diferencia de las poblaciones previamente mencionadas, esta presentó una frecuencia alélica baja a comparación de nuestra población de estudio.

6.3 Análisis interétnico de la población ZMVM con otras poblaciones mestizas-mexicanas

Es importante mencionar que las frecuencias genotípicas y alélicas de la población ZMVM corresponden a pacientes con enfermedades psiquiátricas, sin embargo, es importante para este estudio realizar el análisis interétnico.

En la Tabla 4 se presentan los valores de p, resultado de la prueba exacta de Fisher con una significancia del 0.05 al comparar las distintas poblaciones con la población de estudio, además de presentar las frecuencias alélicas de las poblaciones ya mencionadas, así como de algunas frecuencias alélicas reportadas en población mestiza mexicana.

Tabla 4. Frecuencias alélicas de *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP3A4* en la población de la ZMVM comparada con otras poblaciones de estudio

Población estudiada	n	Frecuencia alélica <i>CYP2B6</i> *4	Valor de p*	n	Frecuencia alélica <i>CYP2B6</i> *5	Valor de p*
Afroamericana / Afrocaribeña	194	0.0103	0.9166	194	0.0619	0.4999
Centro y sur asiático	126	0.0952	0.0006	-	-	-
Asia Oriental	2966	0.0843	0.0004	1060	0.0113	0.0103
Europea	2202	0.0409	0.0357	1342	0.1155	0.0043
Latina	626	0.1070	<0.0001	626	0.0383	0.9355
Oriente próximo	412	0.1044	<0.0001	412	0.0243	0.4201
Oceanía	348	0.0000	-	348	0.0201	0.2817
África subsahariana	160	0.0000	-	326	0.0215	0.3426
Zona Metropolitana del Valle de México	172	0.0058	-	172	0.0407	-

Tabla 4. Frecuencias alélicas de CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 en la población de la ZMVM comparada con otras poblaciones de estudio

Población estudiada	n	Frecuencia alélica CYP2B6*6	Valor de p*	n	Frecuencia alélica CYP2B6*9	Valor de p*
Afroamericana / Afrocaribeña	242	0.3182	0.9584	194	0.0464	0.0398
Centro y sur asiático	126	0.1825	0.0085	126	0.0556	0.0237
Asia Oriental	3320	0.1744	<0.0001	1906	0.0346	0.0395
Europea	2724	0.2331	0.0076	360	0.0139	0.6994
Latina	670	0.2119	0.0024	612	0.0719	0.0019
Oriente próximo	412	0.2306	0.0222	412	0.1019	0.0001
Oceanía	348	0.6207	<0.0001	348	0.0086	0.8503
África subsahariana	1464	0.3750	0.2354	-	-	-
Zona Metropolitana del Valle de México	172	0.3256	-	172	0.0058	-

Población estudiada	n	Frecuencia alélica CYP2C19*2	Valor de p*	n	Frecuencia alélica CYP2C19*17	Valor de p*
Afroamericana / Afrocaribeña	4134	0.1814	0.0133	2366	0.2071	0.0009
Americana	2272	0.1214	0.5943	1272	0.0856	0.5943
Centro y sur asiático	14200	0.2699	<0.0001	5588	0.1707	<0.0001
Asia Oriental	62246	0.2835	<0.0001	8768	0.0205	<0.0001
Europea	137708	0.1468	0.1456	66844	0.2154	0.0003
Latina	10778	0.1041	0.9153	6648	0.1665	0.0239
Oriente próximo	11406	0.1198	0.6232	1674	0.1911	0.004
Oceanía	13908	0.6095	<0.0001	140	0.0571	0.2545
África subsahariana	6762	0.1569	0.0783	1316	0.1732	0.018
Mestizo-mexicano (López M, 2016)	64	0.0546	0.1811	64	0.0390	0.0584
Zona Metropolitana del Valle de México	172	0.1046	-	172	0.0988	-

Población estudiada	n	Frecuencia alélica CYP2D6*2	Valor de p*	n	Frecuencia alélica CYP2D6*3	Valor de p*
Afroamericana / Afrocaribeña	18710	0.1547	0.9833	19202	0.0033	0.5644
Americana	7830	0.2175	0.0458	9542	0.0006	0.281
Centro y sur asiático	4110	0.2745	0.0005	3764	0.0013	0.6346
Asia Oriental	31868	0.1192	0.241	21080	0.0000	0.0001

Tabla 4. Frecuencias alélicas de CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 en la población de la ZMVM comparada con otras poblaciones de estudio

Población estudiada	n	Frecuencia alélica CYP2D6*2	Valor de p*	n	Frecuencia alélica CYP2D6*3	Valor de p*
Europea	112066	0.1854	0.2913	123874	0.0159	0.4511
Latina	15940	0.2269	0.0233	17618	0.0072	0.8357
Oriente próximo	4224	0.1901	0.2379	3820	0.0045	0.794
Oceanía	1878	0.0612	0.0001	1038	0.0010	0.662
África subsahariana	5042	0.1741	0.4963	5190	0.0010	0.4759
Mestizo – mexicano (López M, 2005)	243	0.3580	0.0001	243	0.0288	0.1882
Mestizo – mexicano (López M, 2014)	100	0.2350	0.1422	100	0.0000	-
Lacandones (López M, 2014)	308	0.2080	0.1608	308	0.0000	-
Zona Metropolitana del Valle de México	172	0.1512	-	172	0.0058	-

Población estudiada	n	Frecuencia alélica CYP2D6*4	Valor de p*	n	Frecuencia alélica CYP2D6*5	Valor de p*
Afroamericana / Afrocaribeña	19202	0.0481	0.4319	19202	0.0542	0.1994
Americana	9832	0.1019	0.1314	7552	0.0164	0.3274
Centro y sur asiático	7816	0.0896	0.3024	4838	0.0418	0.5311
Asia Oriental	33258	0.0053	0.0001	34676	0.0482	0.3205
Europea	125588	0.1849	0.0001	119652	0.0295	0.9743
Latina	18294	0.1205	0.0312	16120	0.0292	0.9946
Oriente próximo	5804	0.1141	0.0541	3022	0.0182	0.4638
Oceanía	1998	0.0180	0.0002	1998	0.0350	0.8466
África subsahariana	6238	0.0287	0.0138	5286	0.0621	0.106
Mestizo – mexicano (López M, 2005)	243	0.2427	0.0001	243	0.0534	0.3376
Mestizo – mexicano (López M, 2014)	100	0.1100	0.2611	100	0.0200	0.9534
Lacandones (López M, 2014)	308	0.1040	0.1927	308	0.0000	-
Zona Metropolitana del Valle de México	172	0.0640	-	172	0.0291	-

Tabla 4. Frecuencias alélicas de CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 en la población de la ZMVM comparada con otras poblaciones de estudio

Población estudiada	n	Frecuencia alélica CYP2D6*6	Valor de p*	n	Frecuencia alélica CYP2D6*10	Valor de p*
Afroamericana / Afro Caribeña	18402	0.0029	0.1625	20368	0.0381	0.4141
Americana	8052	0.0025	0.2835	8768	0.0145	0.5302
Centro y sur asiatico	2394	0.0004	0.0027	4488	0.0755	0.0152
Asia Oriental	18678	0.0002	0.0001	39616	0.4284	0.0001
Europea	120914	0.0112	0.9573	111390	0.0157	0.6254
Latina	12412	0.0051	0.5084	16098	0.0263	0.8461
Oriente próximo	3708	0.0054	0.5857	4626	0.0677	0.0319
Oceanía	1038	0.0000	-	1998	0.0571	0.089
África subsahariana	3478	0.0000	-	4518	0.0487	0.176
Mestizo – Mexicano (Lopez M, 2005)	-	-	-	243	0.2386	0.0001
Mestizo – Mexicano (Lopez M, 2014)	100	0.0000	-	100	0.0100	0.7515
Lacandones (Lopez M, 2014)	308	0.0000	-	308	0.0064	0.2474
Zona Metropolitana del Valle de México	172	0.0116	-	172	0.0233	-

Población estudiada	n	Frecuencia alélica CYP2D6*17	Valor de p*	n	Frecuencia alélica CYP2D6*29	Valor de p*
Afroamericana / Afro Caribeña	18710	0.1688	0.0001	18252	0.0874	0.0003
Americana	5644	0.0053	0.5624	5116	0.0020	0.8088
Centro y sur asiatico	3454	0.0006	0.002	2394	0.0017	0.7679
Asia Oriental	22060	0.0001	0.0001	10310	0.0001	0.0093
Europea	104724	0.0039	0.316	93470	0.0010	0.4544
Latina	15702	0.0232	0.4513	12478	0.0152	0.4998
Oriente próximo	4426	0.0310	0.2204	1246	0.0080	0.7566
Oceanía	918	0.0011	0.1035	440	0.0000	-
África subsahariana	5934	0.1936	0.0001	3132	0.1082	0.0001
Mestizo – Mexicano (Lopez M, 2005)	243	0.0329	0.2852	-	-	-

Tabla 4. Frecuencias alélicas de CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 en la población de la ZMVM comparada con otras poblaciones de estudio

Población estudiada	n	Frecuencia alélica CYP2D6*17	Valor de p*	n	Frecuencia alélica CYP2D6*29	Valor de p*
Mestizo – Mexicano (Lopez M, 2014)	100	0.0000	-	-	-	-
Lacandones (Lopez M, 2014)	308	0.0000	-	-	-	-
Zona Metropolitana del Valle de México	172	0.0116	-	172	0.0058	-

Población estudiada	n	Frecuencia alélica CYP2D6*35	Valor de p*	n	Frecuencia alélica CYP2D6*41	Valor de p*
Afroamericana / Afro Caribeña	16208	0.0089	0.1149	17610	0.0371	0.3961
Americana	6778	0.0114	0.282	6778	0.0271	0.0802
Centro y sur asiático	1530	0.0085	0.1452	2344	0.1195	0.0111
Asia Oriental	7982	0.0005	0.0001	22544	0.0232	0.0233
Europea	91720	0.0547	0.1002	104776	0.0924	0.0927
Latina	12366	0.0266	0.974	12894	0.0510	0.9389
Oriente próximo	950	0.0221	0.9251	2818	0.1537	0.003
Oceanía	766	0.0039	0.0298	964	0.0322	0.2725
África subsahariana	2068	0.0000	-	2912	0.0453	0.8111
Mestizo – Mexicano (Lopez M, 2014)	100	0.0000	-	100	0.0000	-
Lacandones (Lopez M, 2014)	308	0.0032	0.1092	308	0.0130	0.1380
Zona Metropolitana del Valle de México	172	0.0233	-	172	0.0523	-

Población estudiada	n	Frecuencia alélica CYP2D6*68+*4	Valor de p*	n	Frecuencia alélica CYP3A4*1B	Valor de p*
Africana	661 ⁽⁹⁾	0.02269289	0.1507	1012	0.3063	<0.0001
Colombiana	-	-	-	169	0.1124	0.3267
Mexicana en LA, California	-	-	-	119	0.0756	0.8228
Peruanos	-	-	-	164	0.0366	0.19
Puertorriqueños	-	-	-	169	0.2308	0.0001
Este asiático	504 ⁽⁹⁾	0	-	1004	0.0040	<0.0001
Europea	503 ⁽⁹⁾	0.0556	0.7912	978	0.0286	0.0045
Sur asiático	489 ⁽⁹⁾	0.0204499	0.125	939	0.0415	0.0806

Tabla 4. Frecuencias alélicas de *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP3A4* en la población de la ZMVM comparada con otras poblaciones de estudio

Población estudiada	n	Frecuencia alélica <i>CYP2D6*68+*4</i>	Valor de p^*	n	Frecuencia alélica <i>CYP3A4*1B</i>	Valor de p^*
Americana	347 ⁽⁹⁾	0.02305476	0.2358	-	-	-
Mestizo-Mexicano ⁽³⁸⁾	-	-	-	216	0.0880	0.7990
Tepehuanos ⁽³⁸⁾	-	-	-	200	0.0800	0.8741
Zona Metropolitana del Valle de México	172	0.0116	-	172	0.0756	-

Población estudiada	N	Frecuencia alélica <i>CYP3A4*2</i>	Valor de p^*	n	Frecuencia alélica <i>CYP3A4*22</i>	Valor de p^*
Africana	1322	0.0000	-	1321	0.0008	<0.0001
Colombiana	188	0.0000	-	183	0.0273	0.9168
Mexicana en LA, California	128	0.0000	-	127	0.0079	0.2543
Peruanos	170	0.0000	-	168	0.0119	0.2985
Puertorriqueños	208	0.0000	-	198	0.0505	0.6308
Este asiático	1008	0.0000	-	1008	0.0000	<0.0001
Europea	1004	0.0020	0.9202	956	0.0523	0.4369
Sur asiático	978	0.0000	-	972	0.0062	0.0027
Americana	-	-	-	-	-	-
Mestizo-Mexicano ⁽³⁸⁾	200	0.0050	0.9148	-	-	-
Tepehuanos ⁽³⁸⁾	200	0.0000	-	-	-	-
Zona Metropolitana del Valle de México	172	0.0058	-	172	0.0349	-

n - Número de alelos

* Prueba exacta de Fisher, $\alpha=0.05$

Es importante destacar que se hizo la comparación de nuestra población de estudio contra otras poblaciones pertenecientes al grupo de mestizo-mexicano, así como de algunos grupos étnicos más representativos de diversas zonas geográficas de México. En estas comparaciones, no se presentaron diferencias al comparar la población ZMVM con una población mestiza-mexicana, así como de Tepehuanos, en los alelos *CYP3A4*1B* y *CYP3A4*2*, estos datos de un estudio realizado en el 2008 por Reyes-Hernandez et al. De misma manera en los alelos *CYP2C19*2* y *CYP2C19*17*, donde se hizo una comparación de la población de ZMVM con una población mestiza-mexicana de un estudio realizado en 2016 por López-López M et al, no existió una diferencia.

Por otro lado, en el gen *CYP2D6*, de misma manera se hizo la comparación de la población de ZMVM con las poblaciones continentales como se describió en la figura 4, pero además en la tabla 3, se agregaron dos grupos de mestizos-mexicanos, grupos pertenecientes a estudios realizados por López-López et al, en 2005 y en 2014, así como una población de Lacandones del mismo estudio realizado en el 2014, donde no se presentaron diferencias

en la mayoría de los alelos comparados, exceptuando en el alelo *CYP2D6*2*, *CYP2D6*4* y *CYP2D6*10*.

Del mismo gen *CYP2D6*, se hizo una comparación con otras poblaciones de un alelo que tiene un arreglo en tándem, denominado como *CYP2D6*68+*4*, este tipo de alelos son más complicados de determinar, pero actualmente se han implementado mejores métodos de genotipificación, capaces de determinar la presencia de una mayor cantidad de alelos que de otra manera no podían determinarse. En este caso se utilizaron datos del proyecto de 1000 genomas, donde a través de este método llamado Cyrius, que es una genotipificación más precisa que las usadas tradicionalmente, se pudo determinar la presencia del alelo ya mencionado en diversas poblaciones (Chen X et al, 2022). Al compararla con nuestro grupo de estudio no se presentó ninguna diferencia estadísticamente significativa con los datos de las otras poblaciones.

6.4 Determinación del fenotipo predictivo de los pacientes

El mayor nivel de evidencia de una variante genética en farmacogenética es cuando se implementa alguna recomendación clínica en alguna guía ya sea hecha por el Consorcio de Implementación de Farmacogenómica Clínica (CPIC), así como la guía de recomendación hecha por el Grupo de trabajo de Farmacogenética Holandés (DPWG, por sus siglas en inglés). Las recomendaciones hechas por cualquiera de estos grupos de trabajo están basados en evidencia científica, donde en sus guías se destacan los artículos donde demuestren la razón de la recomendación hecha. Es importante destacar que hay recomendaciones específicas para cada medicamento que se haya recetado, en relación con el genotipo del paciente, por lo que es muy importante mantenerse actualizado sobre las recomendaciones hechas por estos grupos.

En la Tabla 5 se recopilan los fenotipos predictivos en los que se tenga alguna recomendación en estas guías al momento de tomar alguno de los medicamentos ya mencionados previamente en la tabla 1, esta información solo es de los genotipos encontrados en nuestra población de estudio, por lo que es recomendable consultar directamente las guías mencionadas para dar un tratamiento más certero para cualquier tipo de genotipo. Además, no se utilizaron en la tabla genotipos que no presentarán ninguna recomendación en las guías, como lo son los metabolizadores extensivos, así como de genotipos que aún no se determina su fenotipo predictivo.

Tabla 5. Fenotipo predictivo de genotipos de <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2B6</i> , <i>CYP2D6</i> y <i>CYP3A4</i> determinado por las guías de CPIC y DPWG		
<i>CYP2C19</i>		
Genotipo	CPIC	DPWG
*2/*2	Metabolizador lento ^(6, 18)	Metabolizador lento ^(7, 45)
*1/*2	Metabolizador intermedio ^(6, 18)	Metabolizador intermedio ^(7, 45)
*2/*17	Metabolizador intermedio ^(6, 18)	Metabolizador intermedio ^(7, 45)
*1/*17	Metabolizador rápido ^(6, 18)	Metabolizador extensivo ^(7, 45)

Tabla 5. Fenotipo predictivo de genotipos de *CYP2C19*, *CYP2B6*, *CYP2D6* y *CYP3A4* determinado por las guías de CPIC y DPWG (cont.)

<i>CYP2B6</i>		
Genotipo	CPIC	DPWG
*6/*6	Metabolizador lento ⁽⁶⁾	Sin información
*1/*6	Metabolizador intermedio ⁽⁶⁾	Sin información
*1/*4	Metabolizador rápido ⁽⁶⁾	Sin información
<i>CYP2D6</i>		
Genotipo	CPIC	DPWG
*4/*4	Metabolizador lento ^(6, 8, 17)	Metabolizador lento ^(5, 7, 27, 31, 45)
*4/*10	Metabolizador intermedio ^(6, 8, 18)	Metabolizador intermedio ^(5, 7, 27, 31, 45)
*4/*2	Metabolizador intermedio ^(6, 8, 18)	Metabolizador intermedio ^(5, 7, 27, 31, 45)
*1/*3	Metabolizador intermedio ^(6, 8, 18)	Metabolizador intermedio ^(5, 7, 27, 31, 45)
*1/*4	Metabolizador intermedio ^(6, 8, 18)	Metabolizador intermedio ^(5, 7, 27, 31, 45)
*1/*5	Metabolizador intermedio ^(6, 8, 18)	Metabolizador intermedio ^(5, 7, 27, 31, 45)
*1/*1x2	Metabolizador ultrarrápido ^(6, 8, 18)	Metabolizador ultrarrápido ^(5, 7, 27, 31, 45)
*1/*35xN	Metabolizador ultrarrápido ^(6, 8, 18)	Metabolizador ultrarrápido ^(5, 7, 27, 31, 45)
*2/*1x2	Metabolizador ultrarrápido ^(6, 8, 18)	Metabolizador ultrarrápido ^(5, 7, 27, 31, 45)
*2x2/*41x2	Metabolizador ultrarrápido ^(6, 8, 18)	Metabolizador ultrarrápido ^(5, 7, 27, 31, 45)
<i>CYP3A4</i>		
Genotipo	CPIC	DPWG
*1/*22	Sin información	Metabolizador intermedio ⁽⁵⁾

Con base en las recomendaciones hechas por las guías CPIC, así como las guías elaboradas por la DPWG, y la información que se compila en PharmGKB, se determinó para la población de la ZMVM que para el *CYP3A4* presenta un fenotipo predictivo EM en un 100%; para el *CYP2B6* se determinó un 9.3% de PM, 48.83% de IM, 40.69% de EM y 1.16% de RM; en el gen *CYP2C19* se determinó un 3.48% de PM, un 17.44% de IM, un 62.79% de EM y un 16.27% de RM; finalmente para el *CYP2D6* se determinó un 2.32% de PM, un 26.74% de IM, un 65.11% de EM y un 5.81% de UM.

7. Discusión de resultados

El uso de pruebas farmacogenéticas se ha utilizado para la toma de decisiones y mejorar la calidad del paciente en los últimos años. El uso de estas pruebas ofrece una herramienta de apoyo que puede informar sobre la dosificación, aumentar la probabilidad de respuesta de un tratamiento, así como identificar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos a los medicamentos.

En un estudio de 283 pacientes que fueron recetados con citalopram o escitalopram, se encontró una asociación significativa entre los distintos grupos de genotipos, con relación a los fenotipos predictivos definidos entre metabolismo lento a ultrarrápido y la aparición de efectos adversos, siendo mayor en los metabolizadores lentos. Por otro lado, en este mismo estudio se hizo la comparación separando en dos grupos con características similares pero unos siendo metabolizadores lentos y otros metabolizadores rápidos, donde se encontró que los metabolizadores lentos tenían poca adherencia al tratamiento, cambios frecuentes en los regímenes de tratamiento, así como mayores efectos adversos que los metabolizadores rápidos (Mahajna M et al, 2023). De misma manera en una muestra de 199 niños y adolescentes diagnosticados con autismo, pertenecientes a Tailandia, con un tratamiento de risperidona, siguiendo las recomendaciones de la CPIC, agruparon a los pacientes en metabolizadores lentos, intermedios y extensivos respectivamente, donde se presentó una frecuencia alélica de *CYP2D6*10* del 51.8%, el cual se relaciona a ser uno de los alelos más frecuentes en población asiática. Se realizaron mediciones plasmáticas de risperidona, así como radios metabólicos, en los cuales se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre metabolizadores intermedios y extensivos, encontrándose niveles plasmáticos más elevados en los intermedios. Estos resultados se relacionan con las recomendaciones de la CPIC relacionadas al *CYP2D6*. (Hongkaew Y et al, 2021)

En un hospital universitario de Italia se recolectaron durante 5 años, del 2014 al 2019, resultados de seguimiento de medicamentos terapéuticos y análisis farmacogenéticos, donde se presenta un análisis retrospectivo de estos datos, los cuales incluyen un total de 4582 peticiones de seguimiento de medicamentos terapéuticos de 1197 pacientes, así como un análisis farmacogenético de 212 pacientes. Es importante destacar que se notó un incremento en la solicitud de análisis farmacogenéticos, así como de seguimiento de medicamentos terapéuticos, en los que se puede deber a una mayor confianza por parte de los psiquiatras en las herramientas que puede ofrecer un laboratorio de biología molecular y usarlos para una mejora en los tratamientos de sus pacientes, o también, puede deberse a que los trastornos mentales cada vez que se vuelven más complicados de tratar, debido a que los pacientes se vuelven de una edad más avanzada, lo que incluye un mayor posibilidad de comorbilidades, así como una mayor prescripción de diversos medicamentos. Por lo que este tipo de herramientas en el uso clínico ofrece una optimización en el tratamiento, así como la mejor elección de medicamentos para cada paciente. (Baldelli S, 2020) Por último, en otro estudio, se evaluó el uso nuevamente de risperidona en una población de 257 pacientes pediátricos, en los que se incluían diversas patologías psiquiátricas, donde uno de los parámetros de inclusión es que debían de tener mínimo 4 semanas tomando risperidona. En esta población se clasificaron en dos grupos, donde el primer grupo constaba de 33 pacientes que presentaron un fenotipo predictivo de metabolismo lento y metabolismo intermedio, mientras que el segundo grupo fue 224 pacientes que presentaron un metabolismo extensivo o ultrarrápido. Sucesivo a ello, se hizo una comparación estadística de la presencia de efectos adversos entre ambos grupos y hubo una significancia estadística, demostrando que los efectos adversos fueron mayores en el primer grupo, que constaba de metabolizadores lentos e intermedios. (Oshikoya, K.A, 2019)

La importancia de la farmacogenética en el uso clínico se ha incrementado a través de los últimos años, en donde ofrece una herramienta para optimizar el tratamiento, así como ofrecer una prevención de una mayor probabilidad de presentar efectos adversos. Debido al aumento de estas herramientas, cada vez existe un mayor número de datos que da una mayor evidencia a las recomendaciones ya existentes de las guías de CPIC y DPWG, así como nueva información, útil para ofrecer mejores respuestas ante distintos tratamientos en los que se involucran en el metabolismo los genes analizados durante el estudio.

8. Conclusiones

Se determino las frecuencias genóticas y alélicas para los genes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6* y *CYP3A4* en pacientes con enfermedades psiquiátricas, asimismo, se determinó el fenotipo metabolizador predictivo de dichos pacientes, donde al menos más de la mitad de la población de ZMVM contaba con un fenotipo predictivo diferente al extensivo en al menos uno de los cuatro genes estudiados.

Se encontraron diferencias interétnicas, entre la población ZMVM con las poblaciones comparadas, siendo las más relevantes las poblaciones de Asia Oriental y del centro y sur asiático, así como en las poblaciones afroamericanas y afrocaribeñas.

La determinación del fenotipo metabólico predictivo de los genes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6* y *CYP3A4*, en los pacientes con enfermedades psiquiátricas residentes de la ZMVM, aporta información farmacogenómica relevante para predecir la respuesta farmacológica en estos pacientes, esta información es de gran relevancia clínica para los médicos antes de prescribir un tratamiento farmacológico. Estos hallazgos contribuyen con la medicina de precisión en pacientes mexicanos con enfermedades psiquiátricas.

9. Perspectivas

Este estudio propone un acercamiento al uso común de la farmacogenética en pacientes con trastornos psiquiátricos, residentes en la ZMVM, que a pesar de no todos pertenecer a la población mestiza-mexicana, no presenta diferencias estadísticamente significativas al compararlas con otros estudios de mestizos-mexicanos. Además de ello, ofrece una determinación de un fenotipo predictivo en la mayoría de los genotipos analizados en la población estudiada. La determinación de estos fenotipos está respaldada por la información encontrada en las distintas guías ofrecidas por el CPIC y el DPWG, así como diversos estudios que evidencian la confiabilidad de estas guías en el uso clínico. La farmacogenética puede ser costosa en el uso de la salud pública pero ha demostrado ser una herramienta eficaz que debe implementarse de mejor manera en el uso clínico de diversos pacientes en México para ofrecer una individualización y optimización en el tratamiento correspondiente, así como ofrecer una mayor evidencia en la población mestiza-mexicana ante el tratamiento de diversos fármacos.

10. Bibliografía

1. Alchakee, A., Ahmed, M., Eldohaji, L., Alhaj, H., & Saber-Ayad, M. (2022). Pharmacogenomics in Psychiatry Practice: The Value and the Challenges. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(21), 13485. <https://doi.org/10.3390/ijms232113485>
2. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association.
3. Baldacci, A., Saguin, E., Balcerac, A., Mouchabac, S., Ferreri, F., Gaillard, R., Colas, M., Delacour, H., & Bourla, A. (2023). Pharmacogenetic Guidelines for Psychotropic Drugs: Optimizing Prescriptions in Clinical Practice. *Pharmaceutics*, 15(11), 2540. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112540>
4. Baldelli, S., Cheli, S., Montrasio, C., Cattaneo, D., & Clementi, E. (2020). Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics of antipsychotics and antidepressants in real life settings:

- A 5-year single centre experience. *The World Journal Of Biological Psychiatry*, 22(1), 34-45. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1747112>
5. Beunk, L., Nijenhuis, M., Soree, B., De Boer-Veger, N. J., Buunk, A., Guchelaar, H. J., Houwink, E. J. F., Risselada, A., Rongen, G. A. P. J. M., Van Schaik, R. H. N., Swen, J. J., Touw, D., Van Westrhenen, R., Deneer, V. H. M., & Van Der Weide, J. (2023). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *European Journal Of Human Genetics*, 32(3), 278-285. <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01347-3>
 6. Bousman, C. A., Maruf, A. A., Marques, D., Brown, L., & Müller, D. J. (2023). The emergence, implementation, and future growth of pharmacogenomics in psychiatry: a narrative review. *Psychological Medicine*, 53(16), 7983-7993. <https://doi.org/10.1017/s0033291723002817>
 7. Bousman, C. A., Stevenson, J. M., Ramsey, L. B., Sangkuhl, K., Hicks, J. K., Strawn, J. R., Singh, A. B., Rúaño, G., Mueller, D. J., Tsermpini, E. E., Brown, J. T., Bell, G. C., Leeder, J. S., Gaedigk, A., Scott, S. A., Klein, T. E., Caudle, K. E., & Bishop, J. R. (2023). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clinical Pharmacology And Therapeutics/Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 114(1), 51-68. <https://doi.org/10.1002/cpt.2903>
 8. Brouwer, J. M. J. L., Nijenhuis, M., Soree, B., Guchelaar, H., Swen, J. J., Van Schaik, R. H. N., Van Der Weide, J., Rongen, G. A. P. J. M., Buunk, A., De Boer-Veger, N. J., Houwink, E. J. F., Van Westrhenen, R., Wilffert, B., Deneer, V. H. M., & Mulder, H. (2021). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs. *European Journal Of Human Genetics*, 30(10), 1114-1120. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01004-7>
 9. Brown, J. T., Bishop, J. R., Sangkuhl, K., Nurmi, E. L., Mueller, D. J., Dinh, J. C., Gaedigk, A., Klein, T. E., Caudle, K. E., McCracken, J. T., De Leon, J., & Leeder, J. S. (2019). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Cytochrome P450 (CYP)2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. *Clinical Pharmacology And Therapeutics/Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 106(1), 94-102. <https://doi.org/10.1002/cpt.1409>
 10. Chen, X., Shen, F., Gonzaludo, N., Malhotra, A., Rogert, C., Taft, R. J., Bentley, D. R., & Eberle, M. A. (2022). Publisher Correction: Cyrius: accurate CYP2D6 genotyping using whole-genome sequencing data. *Pharmacogenomics Journal*, 22(5-6), 308. <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00287-3>
 11. CPIC. (2024). <https://cpicpgx.org/>
 12. CYP2B6. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – cited 2024/02/07. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1555>
 13. CYP2C19. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – cited 2024/02/07. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1557>
 14. CYP2D6. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – cited 2024/02/07. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1565>
 15. CYP3A4. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – cited 2024/02/07. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1576>
 16. Gaedigk, A., Simon, S., Pearce, R. E., Bradford, L. D., Kennedy, M. J., & Leeder, J. S. (2007). The CYP2D6 Activity Score: Translating Genotype Information into a Qualitative Measure of Phenotype. *Clinical Pharmacology And Therapeutics/Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(2), 234-242. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100406>
 17. Gilani, B., & Cassagnol, M. (2023). *Biochemistry, cytochrome P450*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557698/>
 18. Hicks, J., Sangkuhl, K., Swen, J., Ellingrod, V., Müller, D., Shimoda, K., Bishop, J., Kharasch, E., Skaar, T., Gaedigk, A., Dunnenberger, H., Klein, T., Caudle, K., & Stingl, J. (2017). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology And Therapeutics/Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(1), 37-44. <https://doi.org/10.1002/cpt.597>

19. Hongkaew, Y., Gaedigk, A., Wilffert, B., Ngamsamut, N., Kittitharaphan, W., Limsila, P., & Sukasem, C. (2021). Relationship between CYP2D6 genotype, activity score and phenotype in a pediatric Thai population treated with risperidone. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83570-w>
20. Jukić, M., Milosavljević, F., Molden, E., & Ingelman-Sundberg, M. (2022). Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis: an update. *Trends In Pharmacological Sciences*, 43(12), 1055-1069. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.011>
21. Koopmans, A. B., Braakman, M. H., Vinkers, D. J., Hoek, H. W., & Van Harten, P. N. (2021). Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Translational Psychiatry*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01129-1>
22. Lally, J., & MacCabe, J. H. (2015). Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *British Medical Bulletin*, 114(1), 169-179. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>
23. Langmia, I. M., Just, K. S., Yamoune, S., Brockmöller, J., Masimirembwa, C., & Stingl, J. (2021). CYP2B6 Functional Variability in Drug Metabolism and Exposure Across Populations— Implication for Drug Safety, Dosing, and Individualized Therapy. *Frontiers In Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.692234>
24. López, M. L., Guerrero, J., Jung-Cook, H., & Alonso, M. E. (2005). CYP2D6 genotype and phenotype determination in a Mexican Mestizo population. *European Journal Of Clinical Pharmacology*, 61(10), 749-754. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0038-2>
25. López-López, M., Peñas-Lledó, E., Dorado, P., Ortega, A., Corona, T., Ochoa, A., Yescas, P., Alonso, E., & Llerena, A. (2014). CYP2D6 genetic polymorphisms in Southern Mexican Mayan Lacandones and Mestizos from Chiapas. *Pharmacogenomics*, 15(15), 1859-1865. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.139>
26. Mahajna, M., Fanne, R. A., Berkovitch, M., Tannous, E., Vinker, S., Green, I., & Matok, I. (2023). Effect of CYP2C19 Pharmacogenetic Testing on Predicting Citalopram and Escitalopram Tolerability and Efficacy: A Retrospective, Longitudinal Cohort Study. *Biomedicines*, 11(12), 3245. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123245>
27. Manson, L. E. N., Nijenhuis, M., Soree, B., De Boer-Veger, N. J., Buunk, A., Houwink, E. J. F., Risselada, A., Rongen, G. A. P. J. M., Van Schaik, R. H. N., Swen, J. J., Touw, D. J., Van Westrhenen, R., Deneer, V. H. M., & Guchelaar, H. (2024). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2C9, HLA-A and HLA-B with anti-epileptic drugs. *European Journal Of Human Genetics*. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01572-4>
28. Medina-Mora, M. E., Orozco, R., Rafful, C., Cordero, M., Bishai, J. D., Ferrari, A. J., Santomauro, D., Benjet, C., Borges, G., & Mantilla-Herrera, A. M. (2024). Mental disorders in Mexico 1990-2021. Results from the Global Burden of Disease 2021 study. *Gaceta Médica de México*, 159(6). <https://doi.org/10.24875/gmm.m24000828>
29. *Mental health medications*. (s. f.). National Institute Of Mental Health (NIMH). <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/mental-health-medications>
30. Motulsky, A. G. (1957). DRUG REACTIONS, ENZYMES, AND BIOCHEMICAL GENETICS. *Journal Of The American Medical Association*, 165(7), 835. <https://doi.org/10.1001/jama.1957.72980250010016>
31. Nijenhuis, M., Soree, B., Jama, W. o. M., De Boer-Veger, N. J., Buunk, A. M., Guchelaar, H., Houwink, E. J. F., Rongen, G. A., Van Schaik, R. H. N., Swen, J. J., Touw, D., Van Der Weide, J., Van Westrhenen, R., Deneer, V. H. M., & Risselada, A. (2022). Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2D6 and COMT with atomoxetine and methylphenidate. *European Journal Of Human Genetics*, 31(12), 1364-1370. <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01262-z>
32. Nofziger, C., Turner, A., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Agúndez, J. A., Black, J. L., Dunnenberger, H. M., Rúaño, G., Kennedy, M. A., Phillips, M., Hachad, H., Klein, T. E., & Gaedigk, A. (2019). PharmVaR GeneFocus: CYP2D6. *Clinical Pharmacology And Therapeutics/Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 107(1), 154-170. <https://doi.org/10.1002/cpt.1643>
33. Oliva, V., Lippi, M., Paci, R., Del Fabro, L., Delvecchio, G., Brambilla, P., De Ronchi, D., Fanelli, G., & Serretti, A. (2021). Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Progress In Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 109, 110266. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110266>

34. Ortega-Vázquez, A., Dorado, P., Fricke-Galindo, I., Jung-Cook, H., Monroy-Jaramillo, N., Martínez-Juárez, I. E., Familiar-López, I., Peñas-Lledó, E., Llerena, A., & López-López, M. (2015). CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 genetic polymorphisms and phenytoin plasma concentrations in Mexican-Mestizo patients with epilepsy. *Pharmacogenomics Journal*, *16*(3), 286-292. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.45>
35. Oshikoya, K. A., Neely, K. M., Carroll, R. J., Aka, I. T., Maxwell-Horn, A. C., Roden, D. M., & Van Driest, S. L. (2019). CYP2D6 genotype and adverse events to risperidone in children and adolescents. *Pediatric Research*, *85*(5), 602-606. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0305-z>
36. PharmGKB. (s. f.). PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/>
37. Pirmohamed, M. (2023). Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Nature Reviews. Genetics*, *24*(6), 350-362. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00572-8>
38. Qi, G., Han, C., Zhou, Y., & Wang, X. (2021). Allele and genotype frequencies of CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, and GSTP1 gene polymorphisms among mainland Tibetan, Mongolian, Uyghur, and Han Chinese populations. *Clinical And Experimental Pharmacology & Physiology*, *49*(2), 219-227. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13604>
39. Radosavljević, M., Štrac, D. Š., Jančić, J., & Samardžić, J. (2023). The Role of Pharmacogenetics in Personalizing the Antidepressant and Anxiolytic Therapy. *Genes*, *14*(5), 1095. <https://doi.org/10.3390/genes14051095>
40. Reyes-Hernández, O. D., Lares-Asseff, I., Sosa-Macias, M., Vega, L., Albores, A., & Elizondo, G. (2007). A Comparative Study of CYP3A4 Polymorphisms in Mexican Amerindian and Mestizo Populations. *Pharmacology*, *81*(2), 97-103. <https://doi.org/10.1159/000109983>
41. Roberts, B., Cooper, Z. A., Song-Nian, L., Stanley, S., Majda, B. T., Collins, K. R., Gilkes, L., Rodger, J., Akkari, P. A., & Hood, S. (2023). Utility of pharmacogenetic testing to optimise antidepressant pharmacotherapy in youth: a narrative literature review. *Frontiers In Pharmacology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1267294>
42. Roden, D. M., McLeod, H. L., Relling, M. V., Williams, M. S., Mensah, G. A., Peterson, J. F., & Van Driest, S. L. (2019). Pharmacogenomics. *Lancet*, *394*(10197), 521-532. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31276-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31276-0)
43. Rodrigues-Soares, F., Peñas-Lledó, E., Tarazona-Santos, E., Sosa-Macias, M., Terán, E., López-López, M., Rodeiro, I., Moya, G., Calzadilla, L. R., Ramírez-Roa, R., Grazina, M., Estévez-Carrizo, F. E., Barrantes, R., Llerena, A., & Pharmacogenomics. (2019). Genomic Ancestry, CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 Among Latin Americans. *Clinical Pharmacology And Therapeutics/Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *107*(1), 257-268. <https://doi.org/10.1002/cpt.1598>
44. Senner, F., Kohshour, M. O., Abdalla, S., Papiol, S., & Schulze, T. G. (2021). The Genetics of Response to and Side Effects of Lithium Treatment in Bipolar Disorder: Future Research Perspectives. *Frontiers In Pharmacology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.638882>
45. Swen, J. J., Nijenhuis, M., De Boer, A., Grandia, L., Zee, A. H. M. D., Mulder, H., Rongen, G. A. P. J. M., Van Schaik, R. H. N., Schalekamp, T., Touw, D. J., Van Der Weide, J., Wilffert, B., Deneer, V. H. M., & Guchelaar, H. (2011). Pharmacogenetics: From Bench to Byte— An Update of Guidelines. *Clinical Pharmacology And Therapeutics/Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *89*(5), 662-673. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.34>
46. Taylor, C., Crosby, I., Yip, V., Maguire, P., Pirmohamed, M., & Turner, R. M. (2020). A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes*, *11*(11), 1295. <https://doi.org/10.3390/genes11111295>
47. Whirl-Carrillo, M., Huddart, R., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Whaley, R., & Klein, T. E. (2021). An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology And Therapeutics/Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *110*(3), 563-572. <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>
48. World Health Organization: WHO. (2022). *Mental disorders*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
49. Zhou, Y., Ingelman-Sundberg, M., & Lauschke, V. M. (2017). Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clinical Pharmacology And Therapeutics/Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *102*(4), 688-700. <https://doi.org/10.1002/cpt.690>