

Universidad de San Carlos de Guatemala
Dirección General de Investigación
Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud

INFORME FINAL

“Aplicación clínica de las pruebas farmacogenéticas para la enzima CYP2C19 en pacientes geriátricos con tratamiento de escitalopram”

Equipo de investigación

Lesly Yanira Xajil Ramos (Coordinadora)
Dulce Genoveva Saldaña Santiago (Investigador Titular)
Lourdes Abigail Orellana Tablas (Auxiliar de Investigación)
Gloria María Eleonora Gaitán Izaguirre (Investigador Asociado)
Miguel Fernando Luna Aguilera (Investigador Asociado)
Rudy Alejandro Higueros Villagrán (Investigador Asociado)
Rodrigo José Vargas Rosales (Investigador Asociado)

Guatemala, 26 de febrero de 2018

Institución Avaladora:

Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas

Instituciones participantes:

Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica, USAC, Hospital Roosevelt
Clínica del Adulto Mayor, Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC
BIOFARN, S.A.

M.Sc. Gerardo Arroyo Catalán
Director General de Investigación

Ing. Agr. MARN Julio Rufino Salazar
Coordinador General de Programas

Dra. Hilda Elena Valencia de Abril
Coordinador del Programa de Investigación Interdisciplinaria en Salud

Licda. Lesly Yanira Xajil Ramos
Coordinadora del proyecto

Licda. Dulce Genoveva Saldaña Santiago
Investigador Titular I

Lourdes Abigail Orellana Tablas
Auxiliar de Investigación II

Partida Presupuestaria
4.8.63.1.01

Año de ejecución: 2017

ÍNDICE

| | Página |
|---|---------------|
| 1. Resumen | 4 |
| 2. Abstract | 5 |
| 3. Introducción | 6 |
| 4. Marco teórico y estado del arte | 8 |
| 5. Materiales y métodos | 20 |
| 6. Resultados | 25 |
| 6.1 Matriz de resultados | 27 |
| 6.2 Impacto esperado | 28 |
| 7. Análisis y discusión de resultados | 30 |
| 8. Conclusiones | 35 |
| 9. Agradecimientos | 36 |
| 10. Referencias | 37 |
| 11. Actividades de gestión, vinculación y divulgación | 42 |
| 12. Orden de pago (deberá estar contenida en una sola hoja) | 45 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Resultados de Frecuencia de genotipos y alelos de CYP2C19 | 26 |
|---|----|

Aplicación clínica de las pruebas farmacogenéticas para la enzima CYP2C19 en pacientes geriátricos con tratamiento de escitalopram

1. Resumen

El escitalopram es un fármaco antidepresivo del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina utilizado ampliamente en el tratamiento del síndrome depresivo mayor. Este medicamento es metabolizado por el complejo enzimático citocromo P450, específicamente por la enzima CYP2C19, y se tiene fuerte evidencia que variaciones genéticas en esta enzima, están directamente relacionadas a variaciones en la respuesta farmacológica al escitalopram, en la eficacia y en la toxicidad. Se realizó un estudio cuantitativo, descriptivo y transversal con el objetivo de determinar la presencia de las variantes alélicas para CYP2C19 en pacientes geriátricos tratados con escitalopram y aplicar el resultado del perfil farmacogenético en la terapia de los pacientes según su fenotipo metabolizador, realizando ajustes al tratamiento. La muestra se conformó por 36 pacientes geriátricos de ambos sexos, tratados con escitalopram en la Clínica del Adulto Mayor del Hospital Roosevelt durante marzo a agosto 2017. Para la determinación de la presencia de variantes alélicas se utilizó la técnica de análisis de Reacción en cadena de la polimerasa-Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP). Se encontró presencia de variantes alélicas en 4 pacientes (11.1%). Según los diplotipos encontrados, 32 pacientes (88.9%) correspondieron al fenotipo metabolizador extensivo y 4 (11.1%) al intermedio, no se encontraron casos de fenotipos metabolizadores pobres. En todos los casos se realizó intervención farmacéutica con recomendación terapéutica al médico. En ningún caso fue necesario reajuste de dosis. La frecuencia de la presencia de variantes alélicas encontrada para Guatemala fue similar al promedio de frecuencia multiétnica conocido.

Palabras clave: Paciente geriátrico, medicina personalizada, recomendación terapéutica, genotipificación, intervención farmacéutica.

2. Abstract

Escitalopram is an antidepressant drug from the group of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors used in the treatment of Major Depressive Syndrome. This drug is metabolized by the Cytochrome P450 enzymes, specifically by the CYP2C19 enzyme, and has strong evidence that the genetic changes in this enzyme are related to the pharmacological response to escitalopram, both relative efficacy and relative toxicity. A quantitative, descriptive and cross-sectional study was carried out with the aim of determining the presence of allelic variants for CYP2C19 in geriatric patients, treated with escitalopram and applying the result of the pharmacogenetic profile in the therapy of patients according to their metabolizing phenotype, making adjustments in the treatment. The sample consisted in 36 geriatric patients of both sexes, treated with escitalopram in the Geriatric Service of Roosevelt Hospital during March to August 2017. Determination of allelic variants was assessed by Polymerase Chain Reaction-Restriction Length Polymorphism (PCR–RFLP) assays. The presence of allelic variants was found in 11% of the patients. According to the diplotypes found, in 88.9% of the cases an extensive metabolizing phenotype and in 11.1% an intermediate metabolizing phenotype were determined, no cases of poor metabolizing phenotypes were found. In all the cases, the pharmaceutical intervention was carried out with therapeutic recommendations to the doctor. The frequency of the presence of allelic variants found for Guatemala was similar to the known multiethnic frequency average.

Keywords: CYP2C19, allelic variants, therapeutic recommendation, metabolizing phenotype, pharmaceutical intervention

3. Introducción

Una de las principales desventajas de la terapia farmacológica actualmente, es la variabilidad interindividual de respuesta a los medicamentos, refiriéndose tanto a la efectividad como a la toxicidad, de tal manera que en un grupo de pacientes tratados con un mismo medicamento, se reflejan distintas respuestas al tratamiento. Uno de los factores que interviene en estas variaciones, es el factor genético. Actualmente se conoce sobre la existencia de variantes alélicas para las enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, tales como las isoenzimas del complejo enzimático P450. Su estudio, determinación e interpretación es de gran importancia, y constituye las bases de la medicina personalizada. El objetivo de este estudio fue realizar las recomendaciones pertinentes al médico en cuanto a la terapia individualizada por paciente a través de la determinación de las variantes alélicas de la enzima CYP2C19 en pacientes geriátricos tratados con escitalopram. Tanto el citalopram, como el escitalopram pertenecen al grupo de medicamentos conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SRRIs, por sus siglas en inglés), los cuales constituyen el tratamiento de primera línea para la mayoría de trastornos depresivos y de ansiedad, y pueden ser utilizados también en el tratamiento de otras condiciones psiquiátricas tales como el síndrome obsesivo-compulsivo, entre otros. El citalopram fue aprobado en 1998 para el tratamiento de la depresión y se produce como un racemato, esto significa que es una mezcla de dos estereoisómeros: R-citalopram y S-citalopram, el escitalopram es sólo un enantiómero, el s-citalopram. Esta diferencia en su estructura le provee características específicas al escitalopram en cuanto a la respuesta terapéutica. Se conoce que estos fármacos son metabolizados por el complejo enzimático del citocromo P450, y existe evidencia que la isoenzima CYP2C19 es una de las más implicadas en este proceso. Se han documentado serios eventos adversos tales como arritmias causadas por prolongación QT, que puede conducir a efectos letales, que han sido asociados con los SRRIs, particularmente en individuos metabolizadores pobres del CYP2C19 tratados con citalopram y escitalopram, en los cuales se han encontrado altos niveles plasmáticos de estos medicamentos. Sin embargo, se conoce que la prolongación del intervalo QT a dosis terapéuticamente equivalentes de escitalopram fue de aproximadamente la mitad que con citalopram, por lo que actualmente se considera de uso más seguro, especialmente en pacientes geriátricos, siendo el medicamento de

elección en la clínica del adulto mayor en el Hospital Roosevelt. Debido a esto, se consideró de gran importancia el aporte que este estudio podría brindar a la mejora de la terapia de los pacientes geriátricos tratados específicamente con este medicamento, considerando que debido a la condición de este grupo de pacientes, esto aportaría un valor agregado a la terapia farmacológica convencional que actualmente se prescribe. Mediante la genotipificación se determinó la frecuencia de variantes alélicas de la enzima CYP2C19 y de los distintos fenotipos metabolizadores presente en la población geriátrica en Guatemala. La aplicación clínica consistió en realizar intervenciones farmacéutico-médico, conociendo previamente el perfil farmacogenético del paciente, lo que permitió predecir la respuesta al tratamiento, permitiendo a su vez, realizar recomendaciones terapéuticas oportunas, tales como ajuste de dosis o cambio en la medicación. Este proceso se realizó a través del Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica (Secott), como parte del servicio en información de medicamentos que esta instancia proporciona en dicho hospital. Con este estudio se logró aportar en primer lugar en beneficio de la terapia de los pacientes, así como realizar el aporte científico en el área de la farmacia hospitalaria, reconociendo que la farmacogenética es un tema amplio del cual se conoce poco aún, haciendo posible el desarrollo de la farmacogenética clínica como parte de los servicios farmacéuticos en Guatemala, logrando excelente aceptación del aporte del farmacéutico a través de esta herramienta clínica, por parte del equipo médico de la clínica del adulto mayor, al incluir las recomendaciones terapéuticas proporcionadas en la terapia de los pacientes tratados con escitalopram.

4. Marco teórico y estado del arte

A pesar de su profundo progreso, la farmacoterapia moderna todavía se enfrenta a muchos desafíos tales como reacciones adversas a los medicamentos, en ocasiones graves o incluso letales, y a la falta de respuesta a la terapia estándar. La variabilidad observada en la respuesta individual a la farmacoterapia, en parte, depende de factores bien conocidos fácilmente evaluables, tales como la edad, el sexo, el peso, la función renal y hepática, la medicación concomitante, heterogeneidad en la enfermedad, estado nutricional y hábitos propios del paciente. Además, variantes hereditarias en las enzimas que metabolizan los fármacos, transportadores, receptores y moléculas de cascadas de transducción de señales pueden tener un impacto importante sobre la respuesta a los medicamentos.

La farmacogenética se centra en definir la influencia de los factores genéticos sobre la eficacia de los medicamentos y las reacciones adversas a los mismos. Un avance importante en la farmacogenética ha sido posible gracias a la revolución genética con el proyecto del genoma humano y el desarrollo de tecnologías modernas en las pruebas genéticas. Se espera que la medicina personalizada, considerando pacientes individuales con un perfil genético, debe ser en el futuro, una práctica clínica de rutina (Tomalik-Scharte, Lazar, Fuhr, & Kirchheiner, 2008).

Muchos de los genes que subyacen a la respuesta al fármaco permanecen en gran medida sin caracterizar. Los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) son el marcador de elección para el estudio genes relacionados con tales rasgos complejos porque son abundantes y estables a través de las generaciones. Actualmente, hay más de 12 millones de SNPs incluidos en la base de datos GenBank, de los cuales 6,5 millones de los cuales ya han sido validados y se encuentran disponibles para consulta electrónica en el sitio web del National Center for Biotechnology Information de los Estados Unidos de América (NCBI) (Oscarson & Ingelman-Sundberg, 2002). Estos polimorfismos son los que confieren diferencias interindividuales, en este caso su presencia en los genes codificantes de enzimas metabolizadoras de medicamentos, tales como las pertenecientes al complejo enzimático Citocromo P450 (Baye & Wilke, 2010).

Síndrome depresivo en pacientes geriátricos

Desde un punto de vista biológico, el envejecimiento es la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, y a un aumento del riesgo de enfermedad. La OMS considera paciente geriátrico, aquellos con edad igual o mayor a los 60 años. Según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud, en el tema de Envejecimiento y Salud, se hace mención que entre 2015 y 2050, el porcentaje de los habitantes del planeta mayores de 60 años casi se duplicará, pasando del 12% al 22%. Para 2020, el número de personas de 60 años o más será superior al de niños menores de cinco años, y para el año 2050, el 80% de las personas mayores vivirá en países de ingresos bajos y medianos. La pauta de envejecimiento de la población es mucho más rápida que en el pasado. En este sentido, todos los países se enfrentan a retos importantes para garantizar que sus sistemas sanitarios y sociales estén preparados para afrontar ese cambio demográfico (OMS, 2015).

La presencia de un trastorno depresivo en personas mayores de 60 años aumenta la mortalidad en este grupo etario, produce impacto negativo en la calidad de vida y se ha constituido en un problema de salud pública en el ámbito mundial. Los adultos deprimidos tienen un funcionamiento igual o peor que quienes padecen enfermedades médicas crónicas tales como artritis, enfermedad pulmonar o diabetes (Peña Solano, Herazo Dilson, & Calvo Gómez, 2009).

En Guatemala, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes arriba de 60 años presenta síndrome depresivo, o ansiedad. La evidencia actual ha mostrado que la presencia de la enfermedad depresiva en los ancianos aumenta la mortalidad en este grupo de edad.

Los objetivos del tratamiento del trastorno depresivo mayor en los ancianos consisten en mejorar la calidad de vida, optimizar el funcionamiento, lograr la remisión de los síntomas y prevenir las recaídas y recurrencias. Muchos pacientes no logran la recuperación completa de un episodio con el tratamiento y continúan presentando síntomas residuales que, aunque no cumplen criterios para depresión mayor, se convierten en un fuerte predictor de recaídas y de riesgo suicida. En la actualidad el tratamiento de la depresión se basa en la farmacoterapia y la psicoterapia. Los psicofármacos se han constituido en el pilar del tratamiento del trastorno depresivo moderado a

severo, ya sea que se implementen como monoterapia o acompañados de psicoterapia. El tratamiento farmacológico de la depresión comprende una fase inicial, con el objetivo de lograr la remisión de los síntomas, Cuando se ha logrado una mejoría significativa se pasa a la fase de continuación, en la cual se debe mantener el antidepresivo a la misma dosis durante un lapso de tiempo que varía entre los cuatro y nueve meses, con el fin de prevenir recaídas. Si el paciente ha presentado más de dos episodios depresivos, después de la fase de continuación debe pasar a una tercera fase: la de mantenimiento, en la cual se continúa el antidepresivo de manera indefinida con el propósito de prevenir recurrencias.

El tratamiento de primera línea para este grupo etario son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SRRIs) dado su mejor perfil de efectos adversos que suele derivar en una menor tasa de abandono. Entre estos, el escitalopram cuenta con una mínima acción sobre otro tipo de receptores y una menor posibilidad de interacción farmacológica con otros medicamentos, constituyéndose en una buena elección para este tipo de pacientes (Peña Solano et al., 2009).

Farmacogenética de los fármacos antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, escitalopram

El tratamiento farmacológico de la depresión, uno de los principales trastornos psiquiátricos, se caracteriza por la larga duración de los tratamientos farmacológicos, un índice terapéutico relativamente estrecho y pobres predicción individual de la respuesta terapéutica. De acuerdo a estudios anteriores, arriba del 30% de todos los pacientes con diagnóstico de síndrome depresivo no responden eficientemente al tratamiento inicial con fármacos antidepresivos. La falta de respuesta al tratamiento con fármacos antidepresivos, así como efectos secundarios intolerables no sólo determinan deterioro personal de los individuos y sus familias, sino también representa costes considerables para la sociedad.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRRIs) constituyen la primera opción de tratamiento en los trastornos depresivos y de ansiedad. Los polimorfismos presentes en los

genes que codifican las enzimas CYP2D6 y CYP2C19 polimorfismos pueden influir en el metabolismo de los ISRS, lo que afecta la eficacia y la seguridad de estos medicamentos. Actualmente existe evidencia documentada que apoya el fundamento de las recomendaciones terapéuticas para la dosificación de estos medicamentos, entre ellos la fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram y sertralina sobre la base del genotipo correspondiente para CYP2D6 y / o CYP2C19 (Hicks et al., 2015).

Los pacientes pueden presentar pobres resultados terapéuticos debido a que los polimorfismos en CYP2D6 o CYP2C19 alteran la biotransformación de los SSRI. Aunque las propiedades farmacocinéticas varían entre esta clase de fármacos, todos los ISRS incrementan selectivamente la actividad serotoninérgica al disminuir la recaptación presináptica de serotonina. Los efectos adversos más comunes inducidos por esta clase de fármacos incluyen efectos sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, insomnio, dolor de cabeza), disfunción gastrointestinal, y la disfunción sexual; sin embargo, la incidencia de efectos secundarios difiere de la ocurrencia con cada fármaco. Los acontecimientos adversos graves, como arritmias causadas por prolongación del intervalo QT se ha asociado con los ISRS, en particular para los pacientes tratados con escitalopram y citalopram, que presentan fenotipo metabolizador pobre para CYP2C19. (Funk & Bostwick, 2013)

El citalopram es una mezcla racémica de los enantiómeros R y S. El enantiómero-S es la forma farmacológicamente activa y se comercializa como escitalopram. Citalopram y escitalopram se metabolizan extensamente por CYP2C19 a compuestos que confieren menor inhibición de la recaptación de serotonina. Debido a que el citalopram y escitalopram son extensivamente catalizadas por CYP2C19, las variaciones en la actividad de CYP2C19 pueden dar lugar a la alteración en la exposición al fármaco, lo que se relaciona con mayor incidencia de efectos adversos (Huezo-Diaz et al., 2012).

En pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, aproximadamente el 50% de los mismos presentará falla terapéutica en el tratamiento inicial con ISRS (p, Swartz, & Baruch, 2011). Por otra parte, un estimado de 25.000 pacientes por año en los Estados Unidos acude a los

servicios médicos de urgencias debido a eventos adversos asociados con este tipo de fármacos (Hampton, Daubresse, Chang, Alexander, & Budnitz, 2014).

Utilizando los resultados de las pruebas farmacogenéticas para guiar la terapia con ISRS podrían mejorar potencialmente la respuesta al tratamiento y disminuir la ocurrencia de eventos adversos. Existe evidencia sustancial que relaciona la variabilidad genotípica de CYP2D6 o CYP2C19, con los parámetros farmacocinéticos de SSRI o los resultados del tratamiento (Altar et al., 2013).

Polimorfismos del gen CYP2C19

La nomenclatura actual para las variantes genéticas de CYP2C19, identifica cada variante con un número y una estrella. El resultado de las pruebas genéticas indican los alelos paterno y materno heredados, refiriéndose como un diplotipo, por ejemplo, CYP2D6 * 1 / * 2 y CYP2C19 * 1 / * 1. (Scott et al., 2013)

El gen CYP2C19 es altamente polimórfico, y presenta diferencias significativas en las frecuencias de alelos observados entre poblaciones. Más de 30 variantes alélicas y subvariantes han sido identificadas, sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan los alelos CYP2C19 * 1, * 2 o * 17. El alelo CYP2C19 * 1 codifica una enzima de función normal, mientras que CYP2C19 * 2 es el alelo no funcional más común, seguido por CYP2C19 * 3. El alelo CYP2C19 * 17 se define por una variante en la región promotora que resulta en una mejora en la transcripción de genes que conducen a una mayor capacidad metabólica. (Sim et al., 2006). El fenotipo de un paciente está definido en función de los alelos que presente en el resultado de las pruebas farmacogenéticas para CYP2C19, representados por diplotipos, los cuales pueden indicar los siguientes fenotipos: Metabolizador ultrarápido, metabolizador extendido, metabolizador intermedio y metabolizador pobre, tal como lo indica la siguiente tabla.

Tabla 1: Fenotipos de CYP2C19

| Table 1b Assignment of CYP2C19 predicted phenotypes | | |
|---|---|-----------------------------------|
| Likely phenotype | Genotypes | Examples of CYP2C19 diplotypes |
| Ultrarapid metabolizer (~5–30% of patients) ^d | An individual carrying two increased function alleles or one normal function allele and one increased function allele | *17/*17, *1/*17 |
| Extensive metabolizer (~35–50% of patients) | An individual carrying two normal function alleles | *1/*1 |
| Intermediate metabolizer (~18–45% of patients) | An individual carrying one normal function allele or one increased function allele and one no function allele | *1/*2, *1/*3, *2/*17 ^e |
| Poor metabolizer (~2–15% of patients) | An individual carrying two no function alleles | *2/*2, *2/*3, *3/*3 |

^aCYP2D6 metabolizer status frequencies are based on data from Caucasians and may differ from other ethnicities. See **Supplemental Tables S3 and S6** note for information on the chances of observing specific diplotypes in different major race/ethnic groups. ^bWhere xN represents the number of CYP2D6 gene copies. For individuals with CYP2D6 duplications or multiplications, see **Supplemental Data** for additional information on how to translate diplotypes into phenotypes. ^cPatients with an activity score of 1.0 may be classified as intermediate metabolizers by some reference laboratories. ^dCYP2C19 metabolizer status frequencies are based on average multiethnic frequency. ^eThe predicted metabolizer phenotype for the *2/*17 diplotypes is a provisional classification. The currently available evidence indicates that the CYP2C19*17 increased function allele is unable to completely compensate for the no function CYP2C19*2 allele.³⁶ See **Supplemental Materials** for a more comprehensive list of predicted metabolizer phenotypes.

Tomado de: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, *The Pharmacogenomics Journal*.

Aplicación clínica de las pruebas farmacogenéticas para escitalopram

El Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) provee de guías terapéuticas de acceso virtual, en las cuales en base a estudios anteriores, evaluados y validados por esta entidad, brinda recomendaciones terapéuticas en función del genotipo del paciente para una variedad de medicamentos. El propósito de estas guías es proporcionar información que permita la interpretación de las pruebas farmacogenéticas para los genes involucrados en la respuesta terapéutica de ciertos medicamentos. La “Guía de dosificación para los genotipos de CYP2D6 y CYP2C19 de los ISRS” (Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), permite conocer las pautas de dosificación recomendadas de los medicamentos del grupo de los ISRS, en particular centrándose en la fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram, y sertralina. Estas directrices se actualizan periódicamente y están disponibles en la base de datos de acceso libre en línea a través de los sitios electrónicos de:

PharmGKB® Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (Hicks et al., 2015). Esta base de datos es una herramienta gratuita en línea para la investigación farmacogenética del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, que es administrada por la Universidad de Stanford. Tiene el objetivo de recoger, codificar y difundir el conocimiento sobre el impacto de las variaciones genéticas humanas en respuesta a los fármacos. Se incluyen datos primarios de genotipo y fenotipo, las variantes de genes y se anotan las relaciones entre genes - enfermedades -drogas a través de la revisión de la literatura, y un resumen de importantes genes de la clínica farmacogenómica y los medicamentos disponibles.

La aplicación de un sistema de clasificación para la evidencia científica que vincula los genotipos de CYP2D6 y CYP2C19 y la variabilidad farmacocinética de los SSRI, indica una moderada a alta calidad de las pruebas para la mayoría de los datos existentes a nivel mundial, lo que constituye la base para las recomendaciones farmacoterapéuticas para la dosificación de los ISRS, que se evidencian en la siguiente tabla:

Table 3 Dosing recommendations for CYP2C19 and SSRIs

Table 3a Dosing recommendations for citalopram and escitalopram based on CYP2C19 phenotype

| Phenotype | Implication | Therapeutic recommendation | Classification of recommendation ^a |
|----------------------------------|---|--|---|
| CYP2C19 Ultrarapid metabolizer | Increased metabolism when compared to extensive metabolizers. Lower plasma concentrations will increase probability of pharmacotherapy failure. | Consider an alternative drug not predominantly metabolized by CYP2C19. ^b | Moderate |
| CYP2C19 Extensive metabolizer | Normal metabolism | Initiate therapy with recommended starting dose. | Strong |
| CYP2C19 Intermediate metabolizer | Reduced metabolism when compared to extensive metabolizers. | Initiate therapy with recommended starting dose. | Strong |
| CYP2C19 Poor metabolizer | Greatly reduced metabolism when compared to extensive metabolizers. Higher plasma concentrations may increase the probability of side effects. | Consider a 50% reduction ^{c,d} of recommended starting dose and titrate to response or select alternative drug not predominantly metabolized by CYP2C19. ^b | Moderate |

Tomado de: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, *The Pharmacogenomics Journal*.

La tabla anterior resume las recomendaciones de dosificación para citalopram y escitalopram según el fenotipo CYP2C19. Los pacientes metabolizadores ultrarrápidos de CYP2C19, tienen una exposición significativamente menor a estos fármacos, en comparación con los metabolizadores intermedios, y por lo tanto puede tener una mayor probabilidad de fallar la

terapia. Los pacientes homocigotos para CYP2C19 * 17, poseen una mayor capacidad metabólica que los pacientes heterocigotos, y pueden beneficiarse al recibir una terapia alternativa. (Huezo-Diaz et al., 2012).

Aunque los metabolizadores intermedios para CYP2C19 pueden presentar elevaciones en las concentraciones plasmáticas de citalopram y escitalopram, se ha documentado que los ajustes de dosis no son significativos, por lo que se recomienda iniciar la terapia a dosis convencionales. En pacientes metabolizadores pobres, existe un riesgo mayor de sufrir efectos adversos debido a que se alcanzan concentraciones plasmáticas considerablemente elevadas. En estos pacientes se recomienda el uso de un SSRI alternativo, o un medicamento antidepressivo que no sea sustrato de CYP2C19 (Hodgson et al., 2014).

Si la administración de citalopram o escitalopram se justifica, una disminución de la dosis inicial de 50% debe ser considerada. La FDA recomienda una del 50% (o una dosis máxima de 20 mg / día en adultos) para los metabolizadores lentos de CYP2C19 debido al riesgo de prolongación del intervalo QT. Aunque no se dispone de datos que describan explícitamente la relación entre las concentraciones de SSRI, el efecto terapéutico y la tolerabilidad, esta se considera una recomendación moderada debido al riesgo evidente de arritmias. Por lo tanto, en los pacientes CYP2C19 metabolizadores pobres se recomienda reducir la dosis de 50% o considerar una alternativa de SSRIS que no sea metabolizado principalmente por CYP2C19 (Hicks et al., 2015).

La existencia del perfil farmacogenético para CYP2C19, puede proporcionar resultados potencialmente benéficos para la identificación de los pacientes que se encuentran en un aumento del riesgo de sufrir reacciones adversas a medicamentos o a la falla terapéutica, sin embargo, estas recomendaciones nunca sustituirán al criterio médico de los especialistas en la terapia de los pacientes con síndrome depresivo.

Técnicas de genotipificación

PCR-RFLP

(Reacción en cadena de la polimerasa- Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción)

Es una técnica de biología molecular que se basa en la combinación de dos métodos: Amplificación de una región en específico, mediante PCR (Reacción en cadena de la polimerasas), en la cual posteriormente se realiza una digestión en fragmentos del producto amplificado utilizando enzimas de restricción. Con este método se logra detectar la presencia de fragmentos específicos del gen a analizar, tales como la presencia de polimorfismos, que alteran la secuencia de nucleótidos del mismo, creando nuevos sitios de restricción o eliminando los existentes en el gen normal, lo que alterará el patrón de los fragmentos de restricción, para luego ser observados en geles de agarosa por electroforesis (Ohkubo et al., 2006).

PCR- Tetraprimer para CYP2C19

Para el ensayo de PCR tetra-primer, cuatro primers se combinan en un único tubo para el genotipo del polimorfismo bialélico. Dos primers específicos de genes amplifican la región del gen de interés, y dos primers específicos de alelos amplifican cada alelo en combinación con uno de los primers específicos de genes. Luego de la amplificación por PCR tetra-primer, los productos son separados en geles de agarosa por electroforesis para determinar el genotipo del ADN genómico. Para la genotipificación de CYP2C19 se utilizan primers y enzimas de restricción específicas para la región a analizar. El producto final se visualiza al comparar las bandas fluorescentes bajo luz UV, comparándolas con escalas patrones. Esta técnica fue descrita anteriormente por Hersberger *et al* (Kudzi, Dodoo, & Mills, 2009).

Estado del arte

La importancia de las variantes genéticas de las enzimas metabolizadoras de drogas para explicar las diferencias interindividuales en concentraciones plasmáticas de medicamentos y sus correspondientes efectos farmacodinámicos han sido estudiados y reconocidos cerca de 50 años atrás. Desde los inicios de estudios que evidencian variaciones en las concentraciones plasmáticas de medicamentos y su relación a la presencia de variaciones polimórficas de las enzimas metabolizadoras de drogas en los pacientes, se planteó el objetivo de poder utilizar estos estudios, en la implementación de ajuste de dosis individualizadas (Tomalik-Scharte et al., 2008).

El 14 de abril de 2003 se anunció, por parte del International Genome Project, que se había alcanzado el último de los objetivos que era la secuenciación completa del genoma humano y en octubre de 2004 se presentaron los datos al 99 %. Esto abrió las puertas a un sin número de estudios en genética (Lander et al., 2001).

Se conocen numerosas enzimas que catalizan el metabolismo de fármacos de fase I. El hallazgo, hace aproximadamente 40 años, de que la hidrólisis del relajante muscular succinilcolina por la butirilcolinesterasa estaba genéticamente condicionado constituyó uno de los hitos que marcaron el desarrollo de la Farmacogenética. A partir de este descubrimiento han ido apareciendo numerosos ejemplos de variaciones farmacogenéticas clínicamente relevantes en las que intervienen enzimas metabolizadoras de reacciones de tipo I. Al respecto de esto, una de las primeras enzimas estudiadas y de actividad mejor conocida es la TPMT (tiopurina S-metiltransferasa) sobre la azatioprina (Tello, 2016).

En 2012 se publica la creación de la base de datos “The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB)”, que es un recurso que recoge, aspectos positivos y negativos, y difunde información sobre el impacto de la variación genética humana en las respuestas de drogas. Proporciona información clínicamente relevante, incluyendo pautas de dosificación, anotaciones en etiquetas de los medicamentos, y las asociaciones de genes a los fármacos potencialmente

procesables, así como las relaciones genotipo-fenotipo. Los integrantes asignan niveles de pruebas a las asociaciones de variantes genéticas y drogas utilizando criterios bien definidos basados en revisión cuidadosa de la literatura. Por lo que PharmGKB es una fuente útil de información de alta calidad que soporta proyectos de implementación de medicina personalizada (Whirl-Carrillo et al., 2012). Actualmente, la mayoría de estudios realizados se han llevado a cabo en poblaciones norteamericanas, europeas y asiáticas, con lo que ha sido posible su comparación y comprobación de la variabilidad en la genética de poblaciones, aunque se ha visto que la población guatemalteca comparte similitudes con el resto de la población latinoamericana (Garrido et al., 2013).

En 2011 se realizó en Memphis, Estados Unidos un estudio titulado: *Development and Implementation of a Pharmacist-Managed Clinical Pharmacogenetics Service*, en que se logró la implementación del servicio de farmacogenética clínica en el Hospital St. Jude Children's Research, en la que los farmacéuticos resolvieron consultas farmacogenéticas que incluyeron la interpretación del resultado y recomendaciones terapéuticas para los fármacos consultados, lográndose muy buena aceptación por parte del área médica (Crews, 2011).

En España se realizó un estudio, enfocado a la farmacogenética de rutina en los servicios de farmacia hospitalaria, incluyendo esta actividad como parte activa de la práctica clínica a través de la implementación de protocolos de trabajo de Farmacogenética clínica en el Hospital Virgen de las Nieves, el cual fue presentado en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en 2008.

A nivel Centroamericano, en 2015, se publicó un estudio de farmacogenética en voluntarios sanos centroamericanos, con el fin de evaluar la variabilidad étnica, demostrando diferencias en la frecuencia de algunos biomarcadores farmacogenéticos, demostrando variabilidad étnica entre la población centroamericana y otras poblaciones latinoamericanas (Céspedes-Garro et al., 2015).

En Guatemala, en 2013 se publicó un estudio realizado en pacientes pediátricos con Leucemia linfoblástica Aguda de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, en el que se logró realizar la genotipificación de las variantes alélicas de la enzima TPMT, correlacionando personas sanas y

pacientes, y pacientes indígenas y mestizos, encontrándose una alta similitud con el genotipo de la población europea (Garrido et al., 2013) .

Con respecto a estudios sobre el uso de medicamentos antidepresivos, a inicios de este año (2016) se concluyó una investigación sobre Farmacovigilancia en pacientes que utilizan medicamentos para enfermedades mentales, realizada en el Departamento de Salud Mental del Hospital Roosevelt, en la cual se realizó seguimiento a estos pacientes, mediante al detección de reacciones adversas, orientada por el Secott (Gaitán, 2009; Juárez, 2016).

El Secott se ha dedicado desde 1996 en actividades relacionadas a la información de medicamentos, atención farmacéutica, farmacovigilancia, educación sanitaria, toxicología entre otros, siendo parte importante para el desarrollo de la farmacia clínica hospitalaria en Guatemala (Cabrera, 2007).

Actualmente se encuentra en fase final un estudio realizado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, en el cual se pretende mostrar resultados para la genotipificación de las variantes alélicas de CYP2D6 y CYP2C19 de la población Guatemalteca.

5. Materiales y métodos

5.1 Tipo de Investigación

La investigación fue de enfoque cuantitativo. La clasificación de esta investigación dentro del enfoque cuantitativo corresponde a un estudio observacional, descriptivo, transversal, prospectivo.

5.2 Técnicas e instrumentos

Para la recolección de datos se diseñó una ficha técnica (perfil farmacoterapéutico) en la cual se incluyeron los datos demográficos, clínicos y de tratamiento recibido de los pacientes, así como el resultado de las pruebas farmacogenéticas. Estos datos se recolectaron directamente del historial clínico del paciente y del resultado de la genotipificación de las variantes alélicas estudiadas. Se diseñó un instrumento en el cual se notificó la presencia de las variantes alélicas para la isoenzima P540-2C19 para cada paciente que fue tratado con escitalopram, y en los que fuese necesario la intervención farmacéutico-médico, para sugerencia de readecuación de dosis.

5.3 Muestreo y diseño de muestreo

Tamaño de muestra:

La muestra estuvo constituida por pacientes guatemaltecos con edad igual o mayor a los 65 años, que asistieron a la consulta externa de la clínica del adulto mayor del Hospital Roosevelt, durante los meses de marzo a agosto de 2017, incluyéndose 36 pacientes.

Método de muestreo: el método de muestreo utilizado fue no probabilístico, específicamente muestreo por casos consecutivos, que consistió en la elección de cada paciente que cumplió con los criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Pacientes atendidos en la Clínicas del Adulto Mayor de la Consulta Externa del Hospital Roosevelt con tratamiento de escitalopram.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no aceptaron participar voluntariamente en el estudio.
- Pacientes que por alguna condición clínica especial o afección bucal no fueron aptos para proporcionar una muestra de saliva por hisopado bucal.

Aspectos éticos:

La propuesta se sometió a consideración del comité de Ética del Hospital Roosevelt, quien brindó su aval y aprobación. Se presentó consentimiento informado a los pacientes, previo a ser incluidos en el estudio.

5.4 Metodología**5.4.1 Toma de muestras y caracterización de pacientes**

Luego de firma de consentimiento informado por el paciente (aprobado según dictamen de comité de bioética), se procedió a completar la ficha de recolección de datos del paciente, describiendo las características demográficas y clínicas, tales como diagnósticos y tratamiento, las cuales quedaron registradas en el formato de perfil farmacoterapéutico por paciente.

Posteriormente, se procedió a tomar la muestra, por medio de hisopado bucal, utilizando el hisopo especial para este fin. El hisopo fue almacenado en un sobre sellado e identificado en el contenedor adecuado para su posterior traslado al laboratorio y análisis.

5.4.2 Genotipificación de las variantes alélicas de CYP2C19

Esta fase se realizó en las instalaciones del Laboratorio de Farmacogenética de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Materiales y equipo**Materiales y reactivos: CYP2C19**

| | | |
|--|-------------------------|--------------------------|
| Etanol 70% | Microtubos | Reactivo FTA |
| Buffer TBE 1X | Tris HCl 10mM | EDTA 0.1 mM |
| Taq polimerasa 50 U/ml | dNTP's 400uM | MgCl ₂ 3.0 mM |
| Primers 0.8uM | Agua libre de nucleasas | TAE 1X |
| Agarosa 2% y 4% | Rediload | GelRed® |
| Escalera de 50 bp | Cloro 10% | |
| Enzimas de restricción (SmaI (5U), BamHI (5U)) | | |
| Buffer de extracción Prep-n-Go® | | |

Equipo:

| | | |
|-----------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Termociclador | Baño maría | Cámara de Electroforesis |
| Fuente de poder | Pipetas | Refrigeradora |
| Transiluminador | Cámara fotográfica | Centrífuga |
| Vórtex | Campana de Flujo laminar vertical | |

Procedimientos**Extracción y purificación de ADN**

Se tomó un fragmento del hisopo y se colocó en un tubo eppendorf. Se agregó 100 uL de Buffer de extracción Prep-en-Go®. Lisis: se realizó incubación a 90°C por 25 minutos, y vórtex por 30 segundos. Se procedió a realizar la extracción de ADN retirando el líquido del tubo eppendorf. El extracto se almacenó en congelación para su posterior análisis.

Amplificación de regiones CYP2C19:

Se preparó la muestra de la siguiente forma: Para cada muestra (aproximadamente 50 ng)

se adicionó con Taq polimerasa 50U/mL, dNTP's 400 uM, MgCl₂ 3.0 mM, forward primer1 0.8uM, reverse primer2 0.8uM, agua libre de nucleasas y 1/10 de Rediload para hacer un total de 50 uL.

Se programó Termociclador AB2720 para PCR en 40 ciclos de 94°C *30s, 53°C*30s, 72°C*30s y Extensión final de 72°C*5min.

Análisis RFLP: Digestión enzimática de los amplicones:

A 15uL de producto de PCR se agregó 5 U de enzimas de restricción (SmaI, BamHI, respectivamente) resuspendidas en buffer suplementado con ATP (6mM HCl, 6mM MgCl₂, KCl, 0.25-1mM ATP) llegando a un total de 20uL. Se incubó a 37°C por 30 minutos en Termociclador AB2720 con programa digc19-2

Lecturas de regiones digeridas por RFLP

Las lecturas se realizaron a través de un gel de agarosa al 4%, el cual se reveló utilizando GelRed®: Se sembraron las alícuotas en gel de agarosa 4% con escalera de 50pb. Para el gel se realizó una mezcla de 1.6 g de agarosa en 40mL de buffer TBE 1X. Se programó la electroforesis para 75 minutos a 80 voltios. El gel se tiñó con GelRed® por 30 minutos y posteriormente se visualizaron las bandas obtenidas bajo luz UV en transiluminador, observando las bandas existentes y comparándolas con la escalera de 50 pb.

De acuerdo a la presencia de bandas de tamaño característico se determinó la presencia o ausencia de las variantes alélicas en estudio, de acuerdo a la técnica utilizada por Ohkubo y colaboradores.

5.4.3 Elaboración de informe de perfil farmacogenético por paciente y elaboración de intervención escrita farmacéutico-médico

Esta actividad se realizó en las instalaciones del Secott, Hospital Roosevelt. Se realizó un informe escrito en donde se informó al médico, el resultado de la genotipificación

realizada en el paciente, incluyendo la interpretación del fenotipo del mismo. También se realizó una intervención farmacéutico-médico escrita, en los casos en que fue necesario aportar recomendaciones terapéuticas aplicables al paciente, tales como ajuste de dosis o cambio de medicación. Estos documentos fueron avalados por el Secott. Estos informes estuvieron disponibles para la próxima cita del paciente, en la cual el médico pudo tener acceso a las mismas, en las cuales realizó anotaciones concernientes a su decisión en cuanto a las recomendaciones proporcionadas, de acuerdo a su criterio clínico.

5.4.4 Evaluación de la resolución de las intervenciones farmacéutico-médico

Luego de la reconsulta, el farmacéutico y el médico procedieron a realizar un análisis de la intervención realizada en la consulta anterior, evaluando las decisiones por parte del médico. Se evaluaron las sugerencias en cuanto ajustes de dosis de escitalopram, fueran o no tomadas en cuenta para la terapia del paciente. Esto permitió evaluar la respuesta del médico en cuanto a la aceptación de la intervención farmacéutica y al servicio brindado.

5.5 Análisis estadístico

Las frecuencias de las variantes alélicas en estudio y de los fenotipos se estimaron calculando la proporción de pacientes que fueron portadores de cada variante según su genotipo y fenotipo, por medio de estadística descriptiva (frecuencias y porcentajes). Para el análisis de las frecuencias alélicas fue necesario aplicar la prueba del equilibrio de Hardy-Weinberg para genética de poblaciones, por medio de análisis de Chi cuadrado. Se compararon las frecuencias esperadas con las observadas utilizando el test $\chi^2_{HW} = \sum (O-E)^2/E$. De no encontrarse diferencia significativa para la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > .05$), se comprueba que la población en estudio se encuentra genéticamente en equilibrio. Una población en equilibrio de Hardy-Weinberg indica que las variantes alélicas se encuentran en las proporciones esperadas.

6. Resultados

Los resultados se obtuvieron de los datos de los 36 pacientes que fueron incluidos en el estudio. La muestra se conformó por pacientes de edad mayor o igual a los 65 años, siendo la media de edad los 73 años ($SD=6.00$). En cuanto al sexo, se incluyeron 29 (80.6%) pacientes femeninos, y 7 (19.4%) pacientes masculinos. De acuerdo a la etnia, la muestra incluyó 2 (5.6%) pacientes indígenas y 34 (94.4%) pacientes ladinos. Todos fueron tratados con escitalopram con dosis entre 5 y 20 miligramos, con frecuencia de administración cada 24 horas.

En la Tabla 1 se observan los diplotipos encontrados, de acuerdo a la genotipificación de las variantes y los fenotipos metabolizadores correspondientes a los mismos. Las frecuencias alélicas encontradas para las variantes en estudio corresponden a 11.1% para CYP2C19*2. No se encontró sujetos portadores de CYP2C19*3. En general, se encontró presencia de variantes alélicas en el 11.1% de los pacientes, correspondientes en su totalidad a los sujetos portadores de genotipo heterocigoto para la variante *2 y el alelo salvaje (*1/*2). De acuerdo a los diplotipos encontrados, en el 88.9% de los casos se determinó fenotipo metabolizador extensivo, (genotipo homocigoto *1/*1), y 11.1% metabolizador intermedio (genotipo heterocigoto *1/*2). Para el análisis de las frecuencias alélicas se aplicó la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg para genética de poblaciones, comprobándose que la población en estudio se encuentra en equilibrio ($p > .05$).

No se encontró pacientes con fenotipo metabolizado pobre para escitalopram. En todos estos casos se realizó intervención farmacéutica con sugerencia de recomendación terapéutica al médico, y en ninguno de los casos fue necesario readecuación de dosis. La respuesta y aceptación del médico a las sugerencias en la terapia farmacológica fueron evaluadas y la totalidad de las sugerencias fueron aceptadas por el médico.

Tabla 1

Frecuencia de genotipos y alelos de CYP2C19

| Genotipos | N= 36 (100%) | HWE χ^2 | Fenotipo Metabolizador |
|-----------|--------------|--------------|------------------------|
| *1/*1 | 32 (88.9%) | 0.0004 | Extensivo |
| *1/*2 | 4 (11.1%) | 0.0131 | Intermedio |
| *1/*3 | 0.0 | 0.1111 | Intermedio |
| *2/*2 | 0.0 | 0.0000 | Pobre |
| *2/*3 | 0.0 | 0.0000 | Pobre |
| *3/*3 | 0.0 | 0.0000 | Pobre |
| Alelo *1 | 36 (100.0%) | | |
| Alelo *2 | 4 (11.1%) | | |
| Alelo *3 | 0.0 | | |

No existe diferencia significativa de la prueba de equilibrio de Hardy–Weinberg ($p > .05$)

6.1 Matriz de resultados

| Objetivo Específico | Resultado Esperado | Resultado Obtenido | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|-----------|-------|--|-------|-------|------|-------|------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|----------|-------|----------|------|----------|-----|
| <p>Determinar la frecuencia de las variantes alélicas de la enzima CYP2C19 en pacientes geriátricos tratados con escitalopram que asisten a la clínica del adulto mayor del Hospital Roosevelt.</p> | <p>Frecuencia de las variantes alélicas en estudio en pacientes geriátricos con tratamiento de escitalopram</p> | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Genotipos</th> <th style="text-align: right;">N= 36</th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: right;">N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>*1/*1</td> <td style="text-align: right;">88.9</td> </tr> <tr> <td>*1/*2</td> <td style="text-align: right;">11.1</td> </tr> <tr> <td>*1/*3</td> <td style="text-align: right;">0.0</td> </tr> <tr> <td>*2/*2</td> <td style="text-align: right;">0.0</td> </tr> <tr> <td>*2/*3</td> <td style="text-align: right;">0.0</td> </tr> <tr> <td>*3/*3</td> <td style="text-align: right;">0.0</td> </tr> <tr> <td>Alelo *1</td> <td style="text-align: right;">100.0</td> </tr> <tr> <td>Alelo *2</td> <td style="text-align: right;">11.1</td> </tr> <tr> <td>Alelo *3</td> <td style="text-align: right;">0.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Las frecuencias alélicas encontradas para las variantes en estudio corresponden a 11.1% para CYP2C19*2, mientras que para CYP2C19*3 no se encontró ningún sujeto. En general, se encontró presencia de variantes alélicas en el 11.1% de los pacientes, correspondientes en su totalidad a los sujetos portadores de genotipo heterocigoto para la variante *2 y el alelo salvaje (*1/*2).</p> | Genotipos | N= 36 | | N (%) | *1/*1 | 88.9 | *1/*2 | 11.1 | *1/*3 | 0.0 | *2/*2 | 0.0 | *2/*3 | 0.0 | *3/*3 | 0.0 | Alelo *1 | 100.0 | Alelo *2 | 11.1 | Alelo *3 | 0.0 |
| Genotipos | N= 36 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | N (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *1/*1 | 88.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *1/*2 | 11.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *1/*3 | 0.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *2/*2 | 0.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *2/*3 | 0.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *3/*3 | 0.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alelo *1 | 100.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alelo *2 | 11.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alelo *3 | 0.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Determinar el fenotipo metabolizador de los pacientes que son tratados con escitalopram en la clínica del</p> | <p>Fenotipos metabolizadores de los pacientes geriátricos con tratamiento de escitalopram.</p> | <p>Se determinó del total de los pacientes (n=36) los siguientes genotipos y fenotipos metabolizadores:</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| <p>adulto mayor del Hospital Roosevelt.</p> | | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="912 317 1068 428">Genotipo</th> <th data-bbox="1068 317 1336 428">Fenotipo Metabolizador</th> <th data-bbox="1336 317 1487 428">N= 36 N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="912 428 1068 485">*1/*1</td> <td data-bbox="1068 428 1336 485">Extensivo</td> <td data-bbox="1336 428 1487 485">88.9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="912 485 1068 541">*1/*2</td> <td data-bbox="1068 485 1336 541">Intermedio</td> <td data-bbox="1336 485 1487 541">11.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="912 541 1068 598">*1/*3</td> <td data-bbox="1068 541 1336 598">Intermedio</td> <td data-bbox="1336 541 1487 598">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="912 598 1068 655">*2*2</td> <td data-bbox="1068 598 1336 655">Pobre</td> <td data-bbox="1336 598 1487 655">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="912 655 1068 711">*2/3*</td> <td data-bbox="1068 655 1336 711">Pobre</td> <td data-bbox="1336 655 1487 711">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="912 711 1068 768">*3/3*</td> <td data-bbox="1068 711 1336 768">Pobre</td> <td data-bbox="1336 711 1487 768">0</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="912 768 1515 877">No se encontraron pacientes con fenotipo “metabolizador pobre”.</p> | Genotipo | Fenotipo Metabolizador | N= 36 N (%) | *1/*1 | Extensivo | 88.9 | *1/*2 | Intermedio | 11.1 | *1/*3 | Intermedio | 0 | *2*2 | Pobre | 0 | *2/3* | Pobre | 0 | *3/3* | Pobre | 0 |
|---|---|---|----------|------------------------|----------------|-------|-----------|------|-------|------------|------|-------|------------|---|------|-------|---|-------|-------|---|-------|-------|---|
| Genotipo | Fenotipo Metabolizador | N= 36 N (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *1/*1 | Extensivo | 88.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *1/*2 | Intermedio | 11.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *1/*3 | Intermedio | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *2*2 | Pobre | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *2/3* | Pobre | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *3/3* | Pobre | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Evaluar la resolución de las intervenciones farmacéuticas farmacéutico-médico de este servicio por parte de los médicos geriatras que prescriben escitalopram.</p> | <p>Resoluciones de las intervenciones farmacéutico-médico</p> | <p>En ninguno de los casos fue necesario readecuación de dosis. La totalidad de las sugerencias fueron aceptadas por el médico, luego de evaluar las intervenciones farmacéutico-médico.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

6.2 Impacto esperado

Se incluyó dentro de la práctica clínica de prescripción de medicamentos, pruebas farmacogenéticas, que fueron interpretadas para aportar efectivamente en la terapia de los pacientes geriátricos con prescripción de escitalopram como primera línea para el tratamiento de desorden depresivo. En este sentido, se benefició a uno de los grupos más vulnerables y con mayores necesidades en atención médica de Guatemala al proporcionarles un tratamiento personalizados, de mayor eficacia y menores efectos adversos, lo que a su vez, se espera que represente un impacto económico al disminuir la compra y consumo inadecuado de medicamentos, recaídas, intoxicaciones, ingresos hospitalarios, y mejora en la calidad de vida. A partir de este estudio, se espera crear una pauta para la inclusión y desarrollo de otros estudios

farmacogenéticos que aporten beneficios en la práctica clínica y que además constituyan un avance al conocimiento de la genética de la población guatemalteca, considerando que es un tema innovador y amplio a su vez, que puede extenderse a otros campos en la terapia farmacológica y con gran aplicación en la gran variedad de especialidades médicas, así como su futura inclusión en los servicios farmacéuticos.

La aceptación y respuesta del médico fue satisfactoria, lo cual representa un impacto importante en el área clínica, en cuanto a la participación del farmacéutico y su interacción con el equipo multidisciplinario. Los resultados fueron presentados a todos los médicos jefes del Departamento de Medicina Interna del hospital, logrando de esta forma hacer de su conocimiento el beneficio de la práctica clínica de la farmacogenética en Guatemala. El proyecto también fue socializado en varias oportunidades en reuniones de trabajo con el equipo médico del hospital, así como en actividades científicas y docentes dentro y fuera de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Se recibió invitación para presentación del estudio en el XXXVI Congreso Nacional de Medicina Interna 2018, al cual se postuló con un resumen para su participación, con lo que se pretende un mayor alcance del impacto en el gremio médico.

7. Análisis y discusión de resultados

Según datos de frecuencias multiétnicas en estudios poblacionales para CYP2C19, se conoce que las variantes CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son las más frecuentemente encontradas, por lo que en este estudio se planteó la determinación de estas dos variantes, estimándose mayor probabilidad de ser halladas en la población guatemalteca. Aunque actualmente se conocen más de 30 variantes alélicas del gen CYP2C19 en la población en general (Hicks et al., 2015), se espera baja probabilidad de encontrarlas en la población incluida en este estudio, considerando el comportamiento reportado en estudios previos (Jureidini et al., 2011).

El análisis de frecuencia de variantes alélicas de la enzima CYP2C19 para los pacientes geriátricos tratados con escitalopram incluidos en este estudio, demostró que la variante más frecuente fue la CYP2C19*2 (11.1%). En general, el 100% de los pacientes fueron portadores del alelo salvaje del gen en estudio, definido como CYP2C19*1, el 11.1% fueron portadores de la variante alélica CYP2C19*2 y no se encontraron pacientes portadores de CYP2C19*3. Los resultados corresponden a las frecuencias alélicas esperadas, en las que se estima encontrar en baja frecuencia de pacientes portadores de CYP2C19*3 para la población en general, especialmente en la población latinoamericana.

Al comparar este resultado con los reportados por el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC), se determinó que la frecuencia encontrada en Guatemala es similar a la reportada según el promedio de frecuencia multiétnica conocido. Estudios previos han comparado la marcada relación interétnica en la frecuencia de las variantes alélicas para el gen CYP2C19, mostrando que el alelo más común es el CYP2C19*2, presente del 9 al 26% de los caucásicos, y del 20 al 35% en la población india y del Asia del Este. En cuanto al alelo CYP2C19*3, a pesar de ser uno de los más frecuentes, se ha documentado baja frecuencia en caucásicos, indios y africanos, siendo portadores entre el 0 y el 2% de la población (Rosemary & Adithan, 2007).

En un estudio previo, se determinó la frecuencia alélica de CYP2C19*2 y *3 en individuos suramericanos, encontrándose que en esta población, la frecuencia de estos alelos fue más baja

que la frecuencia alélica de la población caucásica (Bravo-Villalta et al., 2005). A diferencia de esto, se ha encontrado alta prevalencia de estas variantes alélicas en otras poblaciones, tal es el caso de Oceanía, en donde se reportó un 57% de individuos portadores de CYP2C19*2 y 25% portadores de CYP2C19*3, determinándose 68% de los individuos con fenotipo metabolizador pobre, representado la población con más alta frecuencia de este fenotipo que ninguna otra (Kaneko et al., 1999).

En este estudio se encontraron 2 pacientes de origen indígena (5.6%), que reportaron variantes alélicas semejantes a las proporciones esperadas para la población en general.

A partir de la identificación de las variantes alélicas en los pacientes en estudio, y la determinación de los diplotipos y su genotipo correspondiente, se analizó la asociación entre las variantes presentes y la actividad enzimática de CYP2C19, de acuerdo a los datos proporcionados por el CPIC, estableciéndose los siguientes fenotipos metabolizadores para escitalopram: Los pacientes con el genotipo CYP2C19 *1/*1, homocigotos para el alelo salvaje, se definieron como “Metabolizadores extensivos”, los pacientes con genotipo *1/*2 o *1/*3, heterocigotos para una de las variantes alélicas en estudio y el alelo salvaje, se definieron como “Metabolizadores intermedios” y por último, aquellos con genotipo *2/*3, *2/*2 o *3/*3, heterocigotos u homocigotos para los alelos mutados, se definieron como “Metabolizadores pobres”. Clínicamente, la expresión de estas asociaciones, indica variaciones en la concentración sérica final del fármaco que se alcanza en el paciente en estudios previos, y por lo tanto a la eficacia y toxicidad del mismo. De esta forma, se analizó cada caso de forma individualizada, basándose en las guías terapéuticas para los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina del Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC), disponibles en la base de datos de acceso libre en línea a través de los sitios electrónicos de: PharmGKB® Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (Hicks et al., 2015), indicando al médico el resultado mediante un informe escrito en el que se incluyó la recomendación terapéutica en los casos que fue necesario. De acuerdo con los diplotipos encontrados, en el 88.9% de los casos se determinó fenotipo metabolizador extensivo y 11.1% intermedio, no se encontraron casos de fenotipos metabolizadores pobres, por lo que no fue necesario reajuste de dosis de escitalopram en ninguno de los pacientes. Sin embargo, de haberse identificado pacientes metabolizadores pobres, se

lograría identificar el riesgo de toxicidad previo al tratamiento con escitalopram, realizando cambios en la terapia, tales como el ajuste de dosis al 50% de la dosis convencional inicial, o bien el cambio del tratamiento por un fármaco alternativo que no fuere sustrato de CYP2C19. En estos pacientes se recomienda también vigilar la respuesta por el riesgo de efectos adversos cardiovasculares, específicamente el riesgo de prolongación del intervalo QT, así como la función hepática y renal en su uso concomitante con algún fármaco inhibidor de la función enzimática de CYP2C19, tomando en cuenta que el riesgo aumenta en pacientes mayores de 60 años, en los cuales el riesgo de altas concentraciones plasmáticas de escitalopram es mayor (Huezo-Díaz et al., 2012). De esta forma, las pruebas farmacogenéticas permiten individualizar la terapia farmacológica en los pacientes, disminuyendo el riesgo de presentar problemas relacionados a la medicación y aumentando la eficacia del mismo. Adicionalmente, es relevante el estudio de la presencia de variantes alélicas en pacientes con tratamiento de escitalopram, tomando en cuenta que estudios señalan la relación entre la expresión elevada del gen CYP2C19 en humanos y los síntomas depresivos, así como el aumento en el comportamiento suicida en pacientes con alta capacidad enzimática de CYP2C19 (Jukiá et al., 2017).

Todas las intervenciones farmacéuticas se realizaron previo al inicio de tratamiento (pre-test) o posterior a la indicación por el médico (post-test) en los primeros días del tratamiento. La información se hizo llegar al médico mediante un reporte escrito realizado por el farmacéutico en el Servicio de consulta terapéutica y toxicológica del Hospital Roosevelt, incluyendo el resultado del análisis, la interpretación del mismo, y la recomendación terapéutica todos los casos. La totalidad de las intervenciones fueron aceptadas por el médico tratante, accediendo a las sugerencias en cuanto al tratamiento farmacológico del paciente, por lo que se considera una exitosa aceptación del servicio. El conocimiento temprano del resultado de las pruebas farmacogenéticas, su interpretación y consideraciones de decisión clínica hacia el paciente, permiten actuar de forma oportuna, al poder predecir genéticamente la respuesta de este al tratamiento. En este caso, con el método de análisis utilizado, los resultados pudieron estar disponibles para el médico en un tiempo prudencial, tomando en cuenta el tiempo de análisis de la muestra y el tiempo del farmacéutico en realizar la interpretación del resultado y la

intervención farmacéutica, de tal forma que permitió al médico intervenir tempranamente en la terapia.

Actualmente más de 100 insertos para medicamentos aprobados por la FDA contienen información farmacogenética y se conoce que aproximadamente el 12% de los medicamentos aprobados entre los años 1998 y 2012 contenían información sobre marcadores farmacogenéticos en sus fichas de información al momento de su aprobación (Tutton, 2014), por lo que es de esperarse que la farmacogenética aplicada en la clínica constituya cada vez más una herramienta clave en la optimización de los tratamientos farmacológicos, que ha demostrado mejores resultados clínicos en pacientes, optimizando la terapia y disminuyendo el riesgo de efectos adversos (Chang, Weitzel, & Schmidt, 2015).

En el desarrollo de este estudio, se logró integrar el criterio médico, con el criterio clínico del farmacéutico, discutiendo y aportando sugerencias en la optimización del tratamiento farmacológico de los pacientes, siendo esta una actividad complementaria a los servicios farmacéuticos hospitalarios que actualmente se realizan, logrando la integración de la farmacogenética en la clínica. Por otro lado, esta experiencia demostró la factibilidad del diseño y funcionamiento de un servicio de farmacogenética clínica en un hospital del tercer nivel en Guatemala. La metodología para la aplicación clínica de las pruebas farmacogenéticas en este estudio fue similar a las utilizadas en los servicios de farmacia de otros hospitales a nivel internacional, en los cuales esta práctica ya se ha convertido en parte de la rutina del servicio del farmacéutico en el cuidado de pacientes, especialmente en aquellos en tratamiento de enfermedades crónicas o terapias farmacológicas de largo plazo, tal como los pacientes oncológicos (Crews, 2011).

La prueba del equilibrio de Hardy-Weinberg permite determinar las frecuencias genotípicas esperadas en función de las frecuencias de los alelos en estudio. En una población en equilibrio, la transmisión de los alelos de los progenitores a los descendientes es independiente y no ocurren fenómenos distorsionadores, como la aparición frecuente de nuevas mutaciones o la selección de alelos, la probabilidad de observar una combinación de alelos específica (un genotipo) depende del producto de las probabilidades (frecuencias) de cada alelo. En este estudio se aplicó la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg, comprobándose que la población en estudio se encuentra

genéticamente en equilibrio, al no encontrarse diferencia significativa al comparar las frecuencias esperadas con las observadas ($p > .05$). A partir de esta determinación, se puede inferir que al encontrarse pacientes heterocigotos en una población en equilibrio Hardy-Weinberg, la probabilidad de encontrar pacientes homocigotos $*2/*2$ es baja y homocigotos y heterocigotos $*2/*3$, $*3/*3$ extremadamente baja. Como se mencionó anteriormente, en estudios similares realizados en distintas poblaciones, los genotipos $*2/*2$, $*2/*3$ y $*3/*3$ se han reportado en baja o nula frecuencia, por lo que los resultados del presente estudio son acordes a los esperados, demostrando mediante el equilibrio de Hardy-Weinberg una población en equilibrio. Aunque se esperaba no encontrar estos genotipos en el estudio, se incluyó su análisis para poder realizar esta comparación. Al respecto, también puede mencionarse que si se encontró individuos portadores de genotipos homocigotos $*1/*1$ y heterocigotos $*1/*2$, coincidiendo con las frecuencias esperadas.

Tomando en cuenta la diversidad étnica en Guatemala, se recomienda realizar un estudio poblacional para determinar la frecuencia en las distintas regiones guatemaltecas. También se recomienda realizar seguimiento farmacoterapéutico a largo plazo en los pacientes para asegurar la adherencia y mejor respuesta a los tratamientos prestando especial atención a todos los aspectos que afectan al mismo, complementando las pruebas farmacogenéticas en la terapia del paciente. En este sentido, también es imprescindible el abordaje de la farmacogenética desde la perspectiva de la farmacovigilancia, en cuanto al análisis de reacciones adversas a los medicamentos, de acuerdo a las bases genéticas en la respuesta a los fármacos. La farmacogenética podría representar una de las principales herramientas de la farmacovigilancia, al poder detectar de esta forma, aquellos pacientes en mayor riesgo de presentar reacciones adversas, y por lo tanto permitiría la prevención de las mismas, cumpliendo de esta forma con uno de los principales objetivos de la farmacovigilancia.

8. Conclusiones

1. El análisis de frecuencia de variantes alélicas de la enzima CYP2C19 para los pacientes geriátricos tratados con escitalopram incluidos en este estudio, demostró que la variante más frecuente fue la correspondiente a CYP2C19*2 (11.1%). El 100% de los pacientes fueron portadores del alelo salvaje del gen en estudio (CYP2C19*1), el 11.1% fueron portadores de la variante alélica CYP2C19*2 y no se encontraron pacientes portadores de CYP2C19*3. La frecuencia de la presencia de variantes alélicas encontrada para Guatemala fue similar al promedio de frecuencias multiétnicas conocida.
2. De acuerdo a los diplotipos encontrados, en el 88.9% de los casos se determinó fenotipo metabolizador extensivo para escitalopram, (genotipo homocigoto *1/*1), y 11.1% metabolizador intermedio (genotipo heterocigoto *1/*2). No se encontraron sujetos con fenotipo metabolizador pobre para escitalopram.
3. El total de las intervenciones farmacéuticas fueron aceptadas por el médico tratante, accediendo a las sugerencias en cuanto al tratamiento farmacológico del paciente, por lo que se considera una exitosa aceptación del servicio.
4. La aplicación clínica de las pruebas farmacogenéticas permitió integrar los criterios clínicos del médico y farmacéutico, aportando a la optimización del tratamiento farmacológico de los pacientes geriátricos con tratamiento de escitalopram, en la individualización de la terapia, constituyendo un complemento a los servicios de atención farmacéutica que se ofrecen al paciente.

9. Agradecimientos

El equipo de investigación agradece a la Clínica del Adulto Mayor del Hospital Roosevelt y su equipo de profesionales, por su labor en beneficio de la población geriátrica de Guatemala, y su iniciativa en promover la investigación al permitir el desarrollo del presente estudio. Al Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica, USAC, Hospital Roosevelt y su equipo de farmacéuticos por su asesoría. A Biofarn, S.A. por su apoyo científico y su colaboración en el uso de equipo para el análisis de muestras. A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC por el apoyo en el uso de equipo e instalaciones del Laboratorio de Farmacogenética. El desarrollo del análisis de muestras fue posible gracias al equipo de laboratorio adquirido por SENACYT en proyecto FD24-2013. Esta investigación fue cofinanciada por el fondo de investigaciones Digi-Usac-2017, Proyecto: 4.8.63.1.01

10. Referencias

- Altar, C. A., Hornberger, J., Shewade, A., Cruz, V., Garrison, J., & Mrazek, D. (2013). Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 25(5), 509–33. doi: 10.3109/09540261.2013.825579
- Barak, Y., Swartz, M., & Baruch, Y. (2011). Venlafaxine or a second SSRI: Switching after treatment failure with an SSRI among depressed inpatients: A retrospective analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(7), 1744–1747. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.06.007
- Baye, T. M., & Wilke, R. A. (2010). Mapping genes that predict treatment outcome in admixed populations. *The Pharmacogenomics Journal*, 10(6), 465–77. doi: 10.1038/tpj.2010.71
- Cabrera, J. (2007). *Implementación del servicio de consulta terapéutica y toxicológica del Hospital Roosevelt, SECOTT* (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Guatemala.
- Céspedes-Garro, C., Naranjo, M., Ramírez, R., Serrano, V., Fariñas, H., Barrantes, R., & Lerena, A. L. (2015). Pharmacogenetics in Central American healthy volunteers: Interethnic variability. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 30(1), 19-31. doi: 10.1515/dmdi-2014-0025
- Chang, K.-L., Weitzel, K., & Schmidt, S. (2015). Pharmacogenetics: Using Genetic Information to Guide Drug Therapy. *American Family Physician*, 92(7), 588–94.
- Crews, K. R. (2011). Development and Implementation of a Pharmacist-Managed. *American*

Journal of Health-System Pharmacy, 68(2), 143–150.

doi:10.2146/ajhp100113.Development

Funk, K. A., & Bostwick, J. R. (2013). A Comparison of the Risk of QT Prolongation Among SSRIs. *Annals of Pharmacotherapy*, 47(10), 1330–1341. doi: 10.1177/1060028013501994

Gaitán, E., & Cerna, L. (2009). *Implementación del programa de farmacovigilancia en el servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica -SECOTT- en el Hospital Roosevelt* (Tesis de maestría). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Guatemala.

Garrido, C., Santizo, V. G., Müllers, P., Soriano, D. R., Avila, G. B., Dean, M., & Jimenez-Morales, S. (2013). Frequency of thiopurine S-methyltransferase mutant alleles in indigenous and admixed Guatemalan patients with acute lymphoblastic leukemia. *Medical Oncology*, 30(7). doi: 10.1007/s12032-013-0474-2

Hampton, L. M., Daubresse, M., Chang, H.-Y., Alexander, G. C., & Budnitz, D. S. (2014). Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. *JAMA Psychiatry*, 30329(9), 1–9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436

Hicks, J. K., Bishop, J. R., Sangkuhl, K., Müller, D. J., Ji, Y., Leckband, S. G., ... Gaedigk, A. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 98(2), 127. doi: 10.1002/cpt.147

Hodgson, K., Tansey, K., Dernovsek, M. Z., Hauser, J., Henigsberg, N., Maier, W., ... McGuffin, P. (2014). Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(2), 133–41. doi: 10.1177/0269881113512041

- Huezo-Diaz, P., Perroud, N., Spencer, E. P., Smith, R., Sim, S., Viriding, S., ... Aitchison, K. J. (2012). CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP. *Journal of Psychopharmacology*, 26(3), 398–407. doi: 10.1177/0269881111414451
- Juárez, H., Orellana, H., & Bendfeldt, A. (2016). *Seguimiento del programa de farmacovigilancia dirigido a pacientes que utilizan medicamentos para enfermedades mentales (Fase III)* (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Guatemala.
- Jureidini, I. D., Chamseddine, N., Keleshian, S., Naoufal, R., Zahed, L., & Hakime, N. (2011). Prevalence of CYP2C19 polymorphisms in the Lebanese population. *Molecular Biology Reports*, 38(8), 5449–5452. doi:10.1007/s11033-011-0700-y
- Jukiá, M. M., Opel, N., Ström, J., Carrillo-Roa, T., Miksys, S., Novalen, M., ... Ingelman-Sundberg, M. (2017). Elevated CYP2C19 expression is associated with depressive symptoms and hippocampal homeostasis impairment. *Molecular Psychiatry*, 22(8), 1155–1163. doi: 10.1038
- Kaneko, A., Bergqvist, Y., Taleo, G., Kobayakawa, T., Ishizaki, T., & Bjorkman, A. (1999). Proguanil disposition and toxicity in malaria patients from Vanuatu with high frequencies of CYP2C19 mutations. *Pharmacogenetics*, 9(3), 317–26. doi: 10.1097/00008571-199906000-00006
- Kudzi, W., Dodoo, A. N., & Mills, J. J. (2009). Characterisation of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in a Ghanaian population. *BMC Medical Genetics*, 10, 124. doi: 10.1186/1471-2350-10-124
- Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M.C., Baldwin, ... Szustakowki, J.

- (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 412(August), 860–921. doi: 10.1038/35057062
- Ohkubo, Y., Ueta, A., Ando, N., Ito, T., Yamaguchi, S., Mizuno, K., ... Togari, H. (2006). Novel mutations in the cytochrome P450 2C19 gene: A pitfall of the PCR-RFLP method for identifying a common mutation. *Journal of Human Genetics*, 51(2), 118–123. doi: 10.1007/s10038-005-0332-y
- Oscarson, M., & Ingelman-Sundberg, M. (2002). CYPalleles: A web page for nomenclature of human cytochrome P450 alleles. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 17(6), 491–495. doi: 10.2133/dmpk.17.491
- Peña, D. M., Herazo, M. I., & Calvo, J. M. (2009). Depresión en ancianos. *Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia*, 57(4), 347–355.
- Ravo-Villalta, H. V., Yamamoto, K., Nakamura, K., Bayá, A., Okada, Y., & Horiuchi, R. (2005). Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: An investigative and comparative study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61(3), 179–184. doi: 10.1007/s00228-004-0890-5
- Rosemary, J., & Adithan, C. (2007). The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Current Clinical Pharmacology*, 2, 93–109. doi: 10.2174/157488407779422302
- Scott, S. A., Sangkuhl, K., Stein, C. M., Hulot, J., Mega, J. L., Roden, D. M., ... Sabatine, M. S. (2013). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy : 2013 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 94(3), 317–323. doi: 10.1038/clpt.2013.105

- Sim, S. C., Risinger, C., Dahl, M. L., Aklillu, E., Christensen, M., Bertilsson, L., & Ingelman-Sundberg, M. (2006). A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 79(1), 103–113. doi: 10.1016/j.clpt.2005.10.002
- Tello, E. (2016). Farmacogenética I: Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermosifiliográficas*, 97(10), 623-629
- Tomalik-Scharte, D., Lazar, A., Fuhr, U., & Kirchheiner, J. (2008). The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. *The Pharmacogenomics Journal*, 8(1), 4–15. doi: 10.1038/sj.tpj.6500462
- Tutton, R. (2014). Pharmacogenomic biomarkers in drug labels: what do they tell us? *Pharmacogenomics*, 15(3), 297–304. doi.org/10.2217
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., ... Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(4), 414–7. doi: 10.1038/clpt.2012.96

11. Actividades de gestión, vinculación y divulgación

11.1 Actividades de gestión

Gestión de Avales Institucionales, Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas IIQB para contrataciones de equipo de investigación.

Gestión de contratación de coordinadora de proyecto, investigador titular y auxiliar de investigación en DIGI.

Gestión de recursos, entrega de órdenes de compra en Tesorería, revisión y asesoría para su realización (Febrero 2017)

Revisión de documentación de oferentes en evento Guatecompras para adjudicaciones de compras (Abril 2017)

Gestión de aprobación de proyecto en Hospital Roosevelt

Trámite de aprobación de proyecto por comité de Ética del Hospital Roosevelt

Gestión de espacio físico en la Consulta Externa de Medicina Interna en Hospital Roosevelt.

Gestiones para el uso de instalaciones de Laboratorio de Farmacogenética en Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, en departamento de Anatomía y Fisiología

Gestión de transferencia de renglones 1.21 al 1.22 y del 2.44 al 1.96.

Revisión de Cotización de insumos médico quirúrgicos en departamento de Compras (junio 2017)

Gestión de almacenamiento de reactivos en laboratorio de farmacogenética. (Junio 2017)

Gestión en tesorería de contratos y ejecución de vacaciones de contratos que finalizaron en junio.

Seguimiento de la gestión de documentos e información (insertos) con proveedores, de los reactivos que ingresaron al laboratorio en junio.

11.2 Actividades de vinculación

Departamento de Medicina Interna, Hospital Roosevelt:

Aprobación de proyecto por departamento de docencia e investigación de Medicina Interna, HR.

Gestiones de aprobación de proyecto por comité de Ética del Hospital Roosevelt

Gestión de espacio físico en la Consulta Externa de Medicina Interna en Hospital Roosevelt, presentación de proyecto con Jefe de Departamento de Medicina Interna y demás médicos del servicio, previo al inicio de su ejecución.

Desarrollo de fase de muestreo, reuniones de trabajo con el equipo en clínicas de COEX en HR.

Aumento de la demanda del servicio, Clínica de Salud Mental del Hospital Roosevelt

Coordinación de actividades de divulgación con los médicos del Departamento de Medicina Interna del Hospital.

Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica Hospital Roosevelt Secott:

Gestión de espacio físico, uso de equipo de cómputo, almacenamiento de insumos y muestras.

Reuniones con equipo de trabajo, seguimiento de toma de muestras. Trabajo de análisis de resultados por paciente y elaboración de intervenciones farmacéutico-médico.

Centralización de la información de resultados del proyecto.

Laboratorio Farmacogenética Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Usac:

Gestiones para el uso de instalaciones de Laboratorio de Farmacogenética en Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, en departamento de Anatomía y Fisiología, USAC, para el desarrollo de la fase de análisis de muestras.

11.3 Actividades de divulgación

Se realizaron las siguientes actividades de divulgación durante las fases previas al proyecto, durante su ejecución, y presentación de resultados:

Previo a la ejecución, se realizaron actividades de difusión del proyecto en el Hospital Roosevelt, con la presentación del proyecto y de la conferencia titulada “Farmacogenética Clínica Aplicada” en:

Subcomité de Farmacovigilancia HR

Reunión ordinaria de médicos en Departamento de Medicina Interna HR

Departamento de Estomatología Hospital Roosevelt

Invitación Unidad de Nefrología de Adultos en Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios

Posterior a esto, durante el período de ejecución se realizaron las siguientes actividades:

Presentación de la conferencia titulada: “Farmacogenética Aplicada” en Capacitación de Profesionales del Colegio de Químicos y Farmacéuticos de Guatemala., 19 de abril 2017.

Presentación de proyecto en “II Curso de Actualización en Geriátría del Hospital Roosevelt, 1 de junio 2017”

Al concluir la investigación, el día martes 28 de noviembre 2017, se realizó la presentación preliminar de resultados en las instalaciones del Hospital Roosevelt, Salón Fajardo, de 9:00 a 11:00 horas, contando para ello con la presencia de 25 personas, incluyendo médicos jefes de departamento de Medicina Interna, Consulta Externa, Clínica del Adulto Mayor, médicos residentes y profesionales farmacéuticos del departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt, así como profesionales docentes de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

En el mes de diciembre, se recibió invitación para presentación del estudio en el XXXVI Congreso Nacional de Medicina Interna 2018, al cual se postuló con un resumen para su participación.

Participación en concurso Póster científico de trabajos libres en XXXVI Congreso Nacional de Medicina Interna 2018. Guatemala, 21-22 de marzo 2018.

12. Orden de pago**Listado de todos los integrantes del equipo de investigación**

| Contratados por contraparte y colaboradores | |
|---|--|
| 1. Licda. Lesly Xajil | Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC |
| 2. Br. Abigail Orellana | Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC |
| 3. Licda. Dulce Saldaña | Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC |
| 4. Licda. Eleonora Gaitán | Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC |
| 5. Dr. Miguel Luna Aguilera | Clínica del Adulto Mayor, Consulta Externa de Medicina Interna, Hospital Roosevelt |
| 6. Lic. Rudy Higueros | BIOFARN, S.A. |
| 7. Lic. Rodrigo Vargas | BIOFARN, S.A. |

Contratados por la Dirección General de Investigación

| Nombre | Categoría | Registro de Personal | Pago | |
|--|------------------------------|----------------------|------|----|
| | | | SI | NO |
| Licda. Lesly Yanira Xajil Ramos | Coordinador de Proyecto | 20160165 | X | |
| Br. Lourdes Abigail Orellana Tablas | Auxiliar de Investigación II | 20161056 | | X |
| Licda. Dulce Genoveva Saldaña Santiago | Investigador Titular I | 20150749 | | X |

| Nombre | Firma |
|--|-------|
| Licda. Lesly Yanira Xajil Ramos | |
| Br. Lourdes Abigail Orellana Tablas | |
| Licda. Dulce Genoveva Saldaña Santiago | |

Licda. Lesly Xajil
Coordinador de Proyecto

Firma

Dra. Hilda Elena Valencia de Abril
Vo.Bo. Coordinador del Programa Universitario

Firma

Ing. Agr. MARN. Julio Rufino Salazar
Vo.Bo. Coordinador General de Programas

Firma