



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

FARMACOGENÉTICA DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2025

Autora: María Campello Martínez

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Tutor/es: Javier Muriel Serrano

AGRADECIMIENTOS

Tras un camino largo de 5 años de mucho aprendizaje, experiencias y momentos vividos, me gustaría dedicar unas palabras a todas y a cada una de las personas que me han acompañado en esta etapa de mi vida y que gracias a ellos y su apoyo incondicional todo esto ha sido posible.

En primer lugar, dar las gracias a mis padres por ser los pilares de mi vida, porque siempre han confiado más en mí que yo misma, creyendo hasta el último momento de lo capaz que podía llegar a ser. Gracias por enseñarme que rendirse nunca es una opción y que este momento podría llegar. Y gracias una vez más, por haber estado a mi lado cuando más lo he necesitado. Nunca nadie dijo que iba ser fácil.

Mi hermana, por ser siempre como eres y regalarme cada sonrisa en los momentos más duros. Gracias por haberme acompañado en este camino, que sabes que no ha sido nada fácil aguantarme estos años.

A mis abuelos y mis yayos, porque incondicionalmente me han enseñado y nutrido de conocimientos necesarios para esta formación. Pepe, Matilde, aunque ya no estéis, espero que os podáis sentir tan orgullosos como se sienten la yaya y el abuelo de tener una nieta farmacéutica.

A mi familia, tíos y primos porque ellos también me conocen muy bien y han sido los primeros en estar cuando más lo he necesitado.

A mis amigos, porque sois muchos los que me habéis acompañado hasta el final y también aquellos que me he encontrado por el camino (en Trieste). Pero sobre todo a aquellas 4 personas que estuvieron en el día a día de los primeros años de la etapa de la universidad, sin vosotros nada hubiese sido igual. Agradecida de corazón.

A Pablo, por tu paciencia infinita a mi lado, por ser uno hasta en los momentos más difíciles. Por cada abrazo que he necesitado en el momento oportuno, porque sabes que una parte de esto no hubiese sido posible sin tu apoyo. Gracias por celebrar cada paso juntos y creer que mis logros son tuyos también.

A mi tutor, Javier, por dedicar todo tu tiempo en mí aun estando en una etapa muy bonita de tu vida. Por animarme en cada mensaje a seguir adelante. Gracias por tu paciencia y tu gran labor de haber guiado este trabajo.

Y, por último, a mí porque si miro hacia atrás no podría imaginarme estar escribiendo esto. Por todo el tiempo y toda la dedicación mostrada por y para esta etapa tan dura y bonita de mi vida. Por llegar a superar cosas que pensaba que no podría llegar a hacer nunca, el camino no fue fácil, pero ya puedo decir lo logré.

Este título tiene un pedacito de cada uno de vosotros. Os quiero.

RESUMEN

El trastorno depresivo es un trastorno mental que se puede tratar con psicoterapia o incluso con tratamiento farmacológico con los llamados fármacos antidepresivos. Las distintas variaciones genéticas podrían alterar la respuesta del fármaco entre los diferentes individuos.

Los distintos objetivos de este estudio son comprobar si la evidencia científica demuestra la implicación de los distintos metabolizadores del gen *CYP2C19* sobre el tratamiento farmacológico de la depresión, en concreto con el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina: escitalopram, viendo su eficacia y seguridad, así como otros objetivos secundarios como identificar las posibles asociaciones con otros polimorfismos genéticos o ver otros fármacos antidepresivos que puedan verse afectados por el gen *CYP2C19*.

Para ello, se diseña un estudio que incluye el análisis crítico de los trabajos recuperados mediante una revisión sistemática de los artículos disponibles en dos principales bases de datos de ciencias de la salud (MEDLINE) vía PubMed y Scopus.

Se obtuvieron 12 resultados tanto para la implicación de las distintas variantes del *CYP2C19*, de su eficacia, seguridad, así como también la influencia de otros genes distintos en el escitalopram y, por último, estudios en cuanto a la influencia de las variantes de *CYP2C19* en el otros Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Se concluye que todavía no hay estudios completos y con más muestras que puedan concretar al 100% la efectividad de hacer un tratamiento individualizado con pruebas farmacogenéticas del *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP3A4* en pacientes en tratamiento de la depresión mayor con los distintos inhibidores de la recaptación de serotonina.

PALABRAS CLAVE

CYP2C19, ISRS, farmacogenética, respuesta farmacológica, citalopram, escitalopram.

ABSTRACT/KEYWORDS

Depressive disorder is a mental disorder that can be treated with psychotherapy or even with pharmacological treatment using so-called antidepressant drugs. Different genetic variations may alter the drug response among individuals.

The various objectives of this study are to determine whether scientific evidence demonstrates the involvement of different metabolizers of the *CYP2C19* gene in the pharmacological treatment of depression—specifically with the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) escitalopram—by assessing its efficacy and safety, as well as secondary objectives such as identifying possible associations with other genetic polymorphisms or examining other antidepressant drugs that may be affected by the *CYP2C19* gene.

To this end, a study was designed that includes a critical analysis of the works retrieved through a systematic review of the articles available in two major health science databases (MEDLINE via PubMed and Scopus).

12 results were obtained regarding the involvement of the different *CYP2C19* variants, their efficacy and safety, as well as the influence of other genes on escitalopram. Finally, studies were also reviewed concerning the influence of *CYP2C19* variants on other selective serotonin reuptake inhibitors.

It is concluded that there are still no comprehensive studies with larger samples that can fully confirm the effectiveness of conducting individualized treatment using pharmacogenetic testing of *CYP2C19*, *CYP2D6*, and *CYP3A4* in patients with major depressive disorder treated with different selective serotonin reuptake inhibitors.

Keywords: *CYP2C19*, SSRI, pharmacogenetics, drug response, citalopram, escitalopram.

ÍNDICE

Listado de abreviaturas

1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Trastorno Depresivo Mayor: bases clínicas y relevancia sanitaria.....	7
1.2. Estrategias terapéuticas en la depresión: de la psicología a los fármacos antidepresivos...	8
1.3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: el caso clínico del escitalopram....	9
1.4. Gen CYP2C19: el papel de su genotipo sobre el metabolismo de escitalopram.....	10
1.5. Más allá del CYP2C19: otros marcadores farmacogenéticos en la depresión.....	11
2. OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGÍA.....	14
3.1. Fuentes de obtención de datos.....	14
3.2. Estrategia de búsqueda.....	14
3.3. Criterios de selección de artículos.....	14
3.4. Proceso de análisis y síntesis de la información.....	15
4. RESULTADOS.....	16
4.1. Variantes del gen CYP2C19 que influyen en la concentración plasmática/farmacocinética del escitalopram/citalopram.....	20
4.2. Variantes del gen CYP2C19 que influyen en la efectividad del escitalopram/citalopram....	21
4.3. Variantes del gen CYP2C19 que influyen en la seguridad del escitalopram/citalopram.....	22
4.4. Otros genes que puedan influir en la respuesta a escitalopram/citalopram.....	23
4.5. Otros ISRS que pudieran verse influidos por CY2C19.....	24
5. DISCUSIÓN.....	26
5.1. Concentración plasmática.....	26
5.2. Efectividad.....	27
5.3. Seguridad.....	27
5.4. Otros genes.....	28
5.5. Otros ISRS.....	29
6. CONCLUSIONES.....	31
7. BIBLIOGRAFÍA.....	32
8. ANEXO.....	35

LISTADO DE ABREVIATURAS

ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	HTR2A	Receptor 2ª de 5-hidroxitriptamina
IRSN	Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina	C/D	Concentración Dosis
IMAO	Inhibidores de la Monoaminooxidasa	Cl/F	Aclaramiento
TDM	Trastorno Depresivo Mayor	HAMD	Escala de Depresión de Hamilton
CYP2C19	Citocromo P450 2C19	MÅDRS	Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg
CYP2D6	Citocromo P450 2D6	CGI	Escala de Impresión Clínica Global
CYP2B6	Citocromo P450 2B6	5-HT	Serotonina
CYP3A4	Citocromo P450 3A4	EM	Metabolizadores Extensivos
UM	Metabolizadores Ultrarrápidos	SM	“Metabolizadores lentos”
RM	Metabolizadores Rápidos	FM	“Metabolizadores rápidos”
NM	Metabolizadores Normales	PREPARE	<i>PREemptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug Reactions</i>
IM	Metabolizadores Intermedios	PGx	Farmacogenómica
PM	Metabolizadores Pobres	GI	Gastrointestinales
CPIC	<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>	SNC	Sistema Nervioso Central
SLC6A4	<i>Solute Carrier Family 6 Member 4</i>		

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Trastorno Depresivo Mayor: bases clínicas y relevancia sanitaria

Según la Organización Mundial de la Salud “el trastorno depresivo (o depresión) es un trastorno mental común. Implica un estado de ánimo deprimido o la pérdida del placer o el interés por actividades durante largos períodos de tiempo” (1).

Esta enfermedad puede afectar a todo tipo de persona, edad, sexo o raza, y pueden verse implicados distintos entornos de la vida, ya sean personales, laborales, en el colegio, entre otras. Puede aparecer por diversos sucesos que le ocurren al paciente como situaciones complicadas (*bullying*, violaciones, pérdidas), así como etapas de estrés. También puede causarse por síntomas relacionados con la toma de otros fármacos.

Se sabe que esta enfermedad se puede ver pronunciada por varios factores como son genéticos, ambientales, psicológicos y biológicos.

Hoy en día, la depresión es un problema grave, ya que cada vez hay más casos diagnosticados. Gracias a las recientes investigaciones, se conoce que las mujeres son capaces de desarrollar la enfermedad con mayor frecuencia que los hombres (2). Si hablamos de prevalencia en la depresión, se observa que el 3,8% de la población en general sufre esta enfermedad, lo que representa aproximadamente 280 millones de personas, de entre las cuales es un 50% más frecuente en mujeres (1).

Los síntomas más característicos son: un estado de tristeza o sensación de vacío, sentimiento de desesperanza, irritabilidad, impotencia, pérdida del placer o del interés por algo. Además, se puede presentar sentimiento de culpa, pensamiento suicida, estrés o nerviosismo, entre otros. A nivel físico, puede empeorar o hacer que aparezcan algunas patologías relacionadas como cardiovasculares, cáncer o diabetes. De forma inversa, incluso estas ser la causa de sufrir depresión, por el impedimento que algunas de ellas provocan en la vida cotidiana.

Para prevenir esta enfermedad existen programas en muchos de los ámbitos, así como para mejorar y reducir muchos de los síntomas. Entre otras opciones, el ejercicio físico representa otra vía de escape eficaz.

Para saber si una persona tiene depresión, se debe observar los distintos síntomas que presenta, así como la frecuencia de aparición. Esto no es del todo relativo, ya que varía mucho dependiendo de las personas, las situaciones y la gravedad de cada uno de ellos. Aquellos pacientes que creen padecer esta enfermedad deben acudir y recibir atención médica, psicológica o psiquiátrica, donde le evaluarán y le darán las pautas para comenzar su tratamiento (2).

Los tipos principales de depresión son: depresión mayor (TDM) y trastorno depresivo persistente (dura 2 años pero con síntomas menos graves). Además, existen otros tipos como la depresión postparto (sentimiento deprimido de una mujer después de dar a luz), el trastorno disfórico premenstrual (síntomas deprimentes antes de la semana de menstruación, desaparecen cuando esta termina), el trastorno afectivo estacional (relacionado con las distintas estaciones del año, más frecuente en otoño e invierno), la TDM con características

psicóticas (síntomas de la depresión en combinación con los de la psicosis) y el trastorno bipolar (depresión combinada con estados de manía) (3).

La TDM, la patología en la que se centra este trabajo, se considera cuando los síntomas de tristeza, pérdida de interés, etc., persiste durante al menos 2 semanas e incluso en tiempos mucho más prolongados que afecta a las acciones de la vida normal (4).

1.2. Estrategias terapéuticas en la depresión: de la psicología a los fármacos antidepresivos

Para tratar a un paciente que padezca esta patología se debe de utilizar psicoterapia. Más tarde, si requiere de un tratamiento farmacológico se le pueden administrar antidepresivos. En caso de que la enfermedad ya sea grave en el momento de diagnóstico, se valorará rápidamente al tratamiento con fármacos.

La psicoterapia es una herramienta muy valiosa con profesionales formados para ello. Los pacientes acuden a sus consultas donde gracias al diálogo se les puede reconducir a llevar otros tipos de pensamientos positivos, pensar de distinta forma o cambiar algunos de sus hábitos, hablar de sus sentimientos y poder abrirse. Este tipo de tratamiento psicológico puede hacerse en grupo o individual y hoy en día se puede ver tanto de manera presencial como telemáticamente. Hay muchos tipos de terapia psicológica, como el caso de la terapia cognitivo-conductual, la terapia interpersonal o la terapia de grupo (2).

Además, otras opciones que se pueden considerar para pacientes con TDM sería la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcraneal o fototerapia.

En cambio, si hablamos de tratamiento farmacológico, se utilizan aquellos fármacos llamados antidepresivos, a los que podemos englobar en tres grandes familias con base a su mecanismo de acción sobre las monoaminas (4).

- Inhibidores de la recaptación de monoaminas: aumentan la disponibilidad sináptica de neurotransmisores como serotonina y noradrenalina al bloquear su recaptación.
 - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aquí se encuentra el fármaco con el que vamos a tratar y además podemos encontrar el Citalopram (efecto inhibitorio potente y selectivo de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5)).
 - Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN): La Duloxetina inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos (6)).
 - Antidepresivos Tricíclicos: como el caso de la Amitriptilina (evita la recaptación y, por lo tanto, la inactivación de la noradrenalina y la serotonina en las terminaciones nerviosas y en efectos bloqueantes sobre los canales iónicos del sodio, el potasio y el NMDA, tanto a nivel central como medular (7)).
- Inhibidores del metabolismo de monoaminas (IMAO): Tranilcipromina (Inhibe de forma irreversible la monoaminoxidasa aumentando la concentración de epinefrina, norepinefrina y serotonina (8)).
- Moduladores de receptores monoaminérgicos Incluyen antagonistas de receptores 5-HT₂ (trazodona, nefazodona), antagonistas α ₂-adrenérgicos con acción dual (mirtazapina) la Mirtazapina (una de las más utilizadas, antagonista central α ₂

presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central (9)).

1.3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: el caso clínico del escitalopram

En este caso, trabajamos sobre Escitalopram, es uno de los fármacos más empleados en el grupo de ISRS, este se une al sitio primario de la proteína transportadora de serotonina (5-HT), impidiendo la recaptación de 5-HT, produciendo un bloqueo más general. La 5-HT es un neurotransmisor que en humanos puede llegar a regular algunos procesos como el estado de ánimo, memoria, miedo, respuesta del estrés, adicción, entre otros.

Se trata de un fármaco muy eficiente y rápido. Escitalopram es el enantiómero farmacológicamente activo del citalopram (S), como se puede ver representado en la Figura 1 (10).

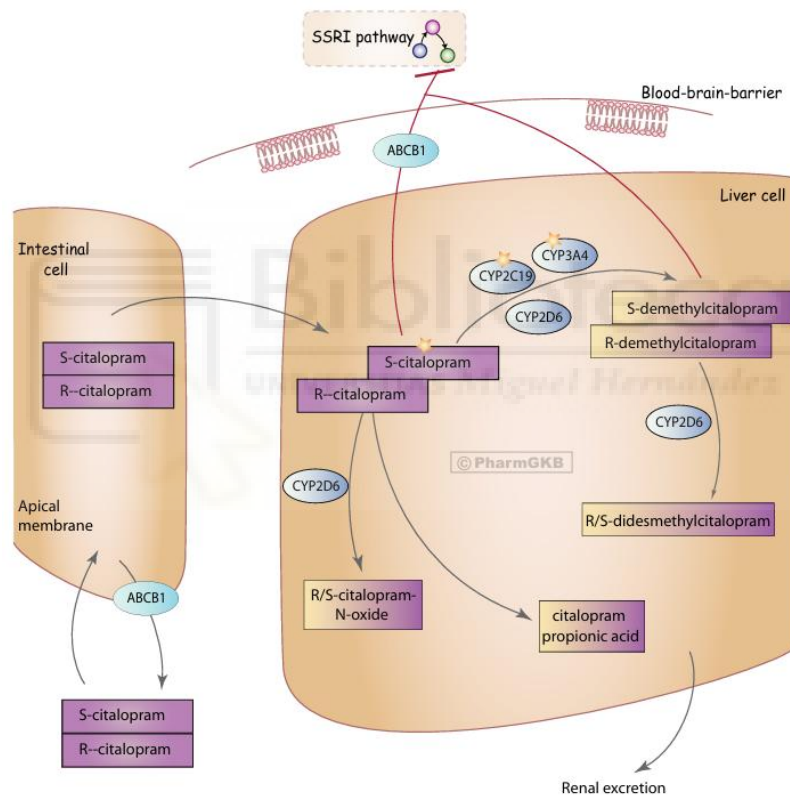


Figura 1. Mecanismo de acción del Citalopram. Extraída de Katrin Sangkuhl, et al. 2011 (11).

Además de utilizarse para TDM, puede estar indicado en otro tipo de trastornos como la ansiedad social, obsesivo-compulsivo, pánico, estrés postraumático, disfórico premenstrual y síntomas vasomotores de la menopausia.

En relación su farmacocinética se observa que la absorción no varía en cuanto a los alimentos que se ingieren. Normalmente la concentración plasmática máxima se alcanza a las 5 horas y en estado estacionario en una o dos semanas. El volumen de distribución es de 12l/kg y la unión a proteínas es baja (56%). Se sabe que este fármaco tiene un metabolismo hepático a través de CYP3A4 y CYP2C19 produciendo S-desmetil-citalopram y S-didesmetil-citalopram. La

semivida de este fármaco varía de 27 a 33 horas y es eliminado en orina, al igual que sus metabolitos.

Se dispone de dos formas farmacéuticas distintas, bien como solución oral o en comprimidos. Normalmente la dosis inicial es de 10 mg/día (tanto en adultos como en pediatría) y se puede tomar con o sin alimentos.

Entre los efectos adversos más frecuentes que se pueden encontrar en los ISRS son insomnio, disfunción sexual, náuseas, mayor sudoración, fatiga y somnolencia. Uno de los efectos adversos más grave, pero menos frecuentes es el aumento del intervalo QT y el síndrome serotoninérgico (10).

1.4. Gen *CYP2C19*: el papel de su genotipo sobre el metabolismo de escitalopam

Se habla de farmacogenética como la rama de la farmacología que estudia las variables genéticas que pueden variar la respuesta de los fármacos. En el genoma humano tenemos múltiples tipos de genes donde nos podemos encontrar las isoenzimas del sistema oxidativo microsomal P450 (de las cuales vamos a destacar las que se van a ver a continuación, como *CYP2C19* y *CYP2D6*), cuya función principal es el metabolismo de xenobióticos (12).

El gen *CYP2C19* contiene 9 exones y se localiza en el cromosoma 10q23.33, junto con los miembros de la familia *CYP2C*. Se trata de un gen polimórfico que presenta más de 35 halotipos funcionales que se suelen llamar “alelos estrella/asterisco (*)”, asignando un número a cada halotipo conocido. Los halotipos más característicos que afectan a fármacos conocidos son *CYP2C19*1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* (estos dos últimos son alelos variantes no funcionales) y *CYP2C19*17* (este es alelo con ganancia de función).

A través de la configuración genética del *CYP2C19*, se puede estimar el fenotipo metabolizador de un individuo, pudiéndose clasificar como metabolizador ultrarrápido (UM), rápido (RM), normal (NM), intermedio (IM) o lento (PM). Estos perfiles se diferencian en como de rápido metabolizan un fármaco (13). Entre los fármacos que pueden verse afectados por este son; Inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos y antiepilépticos, entre otros (14). En la Tabla 1 se pueden observar los principales diplotipos con su fenotipo indicado y las consecuencias que pueden obtener.

Los estudios genéticos nos ayudan a obtener dosis ajustadas en cada paciente, es decir, a tener tratamientos individualizados para disminuir los efectos adversos y mejorar la adherencia.

Tabla 1. Asignación del fenotipo *CYP2C19* según el genotipo. Modificada de la tabla de Craig R. Lee et al. 2022 (15).

Diplotipos <i>CYP2C19</i>	Fenotipo estimado <i>CYP2C19</i>	Consecuencia
*17/*17	Metabolizador ultrarrápido	Individuo con dos alelos de función aumentada
*1/*17	Metabolizador rápido	Individuo con un alelo de función normal y un alelo de función aumentada
*1/*1	Metabolizador normal	Individuo con dos alelos de función normal
*1/*9, *9/*17, *9/*9	Probable metabolizador intermedio	Individuo con un alelo de función normal y uno de función disminuida o uno de función aumentada y uno de función disminuida o dos de función disminuida
*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17	Metabolizador intermedio	Individuo con un alelo de función normal y uno sin función o uno con función aumentada y uno sin función
*2/*9, *3/*9	Probable metabolizador lento	Individuo con un alelo de función disminuida y uno sin función
*2/*2, *3/*3, *2/*3	Metabolizador lento	Individuo con dos alelos sin función
*1/*12, *2/*12, *12/*14	Metabolizador indeterminado	Individuo con uno o dos alelos de función incierta

Se ha visto que las concentraciones séricas del fármaco podrían ser distintas, lo que sugeriría que en la práctica, la respuesta terapéutica fuese distinta entre pacientes. Las concentraciones podrían ser menores en UM y RM comparadas con las de PM, pudiendo provocar tener un índice mayor de fracaso terapéutico. También, se han podido observar más efectos adversos en aquellos que tienen PM, como los efectos neurológicos, entre ellos nerviosismo e inquietud, además de síntomas gastrointestinales (GI), esto se justifica con una menor velocidad de metabolización (16).

A pesar del alto nivel de evidencia “Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium” CPIC y PharmGKB, el test farmacogenético para *CYP2C19* y escitalopram no está incluido aún en la cartera de servicios del SNS aprobado en 2023. En este contexto, es importante realizar estudios de revisión que aporten evidencia adicional acerca de esta asociación fármaco-gen así como su efectividad clínica en población real, su impacto en seguridad, de forma que se puedan optimizar el uso de recursos sanitarios.

1.5. Más allá del *CYP2C19*: otros marcadores farmacogenéticos en la depresión

A parte del gen nombrado, destaca la influencia del *CYP2D6*, que se encuentra en el cromosoma 22. Este gen también presenta distintos halotipos y fenotipos, de forma similar al *CYP2C19* (17). También se han podido estudiar otros genes que pudiesen influenciar en la respuesta del escitalopram como *SLC6A4* y *HTR2A*, pero no han mostrado nada de evidencia en afectar a la respuesta (18). Según el estudio realizado por Pari Faraj, et al. en el año 2024, el genotipo *CYP2D6* tiene una gran influencia en cuanto a la concentración dosis (C/D) del

fármaco, donde se ve una disminución al tener PM, NM e IM, por ello concluye diciendo que el tratamiento individual de cada paciente sería más preciso si se valoraba ambos genes a la vez, tanto *CYP2C19* como *CYP2D6* (19). Aunque la evidencia de alteraciones debidos al gen *CYP3A4* afecte a la respuesta del fármaco antidepresivo no exista, se debe de tener en cuenta, ya que es una coenzima que participa en menor grado en el metabolismo del escitalopram (20).

A parte de los nombrados se puede encontrar otros ISRS con otros genes como ejemplo de ellos, son la Sertralina con gen marcador como *CYP2C19* y *CYP2B6* (21). Paroxetina con genes como *CYP2D6* (22). Y por último, Fluoxetina con *CYP2D6* (23).



2. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia científica disponible sobre la influencia de las variantes genéticas del gen CYP2C19 sobre la respuesta farmacológica al escitalopram y su posible aplicación en la individualización del tratamiento antidepresivo.

Para ello, se analizan los estudios que evalúan la relación entre los distintos fenotipos metabolizadores (UM, NM, IM y PM) y las concentraciones plasmáticas del fármaco, su influencia tanto en la efectividad (dosis necesaria) y seguridad (manifestación de efectos adversos y posibles dependencias y/o toxicidad). Además, se evaluará la implicación de otros genes que puedan influir en la respuesta de escitalopram (CYP2D6 y CYP3A4), así como el papel de las variantes en el gen CYP2C19 sobre otros ISRS. Se reflexiona y discute sobre las implicaciones clínicas y la potencial aplicación de esta evidencia en la individualización del tratamiento farmacológico antidepresivo.



3. METODOLOGÍA

3.1. Fuentes de obtención de datos

Se ha realizado una búsqueda sistemática de artículos disponibles en distintas bases de datos de ciencias de la salud, tales como PubMed (MEDLINE) y Scopus. La búsqueda en ambas bases de datos se realizó en abril de 2025.

3.2. Estrategia de búsqueda

En ambas bases de datos, se utilizaron los siguientes descriptores MeSH: “CYP2C19”, “Citalopram” y “Escitalopram”. Pero se hizo una búsqueda directa/automática. En PubMed se utiliza la siguiente ecuación de búsqueda: ((escitalopram) OR (citalopram)) AND (CYP2C19) Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Humans, from 2010 – 2025. En el caso de Scopus obtenemos la siguiente ecuación: ((TITLE-ABS-KEY (escitalopram) OR TITLE-ABS-KEY (citalopram) AND TITLE-ABS-KEY (cytochrome AND p 450 cyp2c19)) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2026) AND (clinical AND study) AND (clinical AND trial) AND (human) AND (randomized AND controlled AND trial) .

3.3. Criterios de selección de artículos

Primeramente, se buscó en PubMed y se obtienen 202 resultados; al ser una búsqueda bastante amplia se refinó un poco más.

Seguidamente, se utilizaron los filtros más interesantes, ya que, lo que necesitamos es ver los máximos artículos posibles que sean ensayos clínicos y que estos se hayan hecho en humanos, ya que sabemos que hay evidencia científica sobre estos. Se filtró “clinical study”, “clinical trial”, “randomized controlled trial” y “humans”. Con esto se redujo a 33 artículos.

Tras estos filtros y para que la búsqueda fuera un poco más limitada, se redujo la antigüedad de los documentos a 15 años para que esta fuera lo más actualizada posible. Tras todas las limitaciones se obtuvo una búsqueda de 23 artículos.

Finalmente, se hizo una lectura de los artículos que contenían información que estuviera relacionada con la depresión mayor y se escogieron 5 que fueron los que más información abordaban para este trabajo.

Como se obtuvo pocos resultados se llegó a realizar una búsqueda en Scopus. En este caso inicialmente con los mismos descriptores y filtros se encontraron 90 artículos, por ello para refinar más la búsqueda se redujo a 5 años y nos daba 35 resultados de los cuáles 1 de ellos estaba también en PubMed.

Por último, se hizo una lectura de todos y se eligieron 7 que fueron aquellos que más nos interesaban, ya que se escogieron estudios clínicos con buen diseño que hablaban sobre depresión mayor y que estaban relacionados con nuestros objetivos.

El número total de artículos escogidos fueron 13 con el proceso que se sigue en la siguiente Figura 2.

Además, el artículo E.E. Tsermpini, et al. en el año 2020 se ha sustituido por el artículo donde se presentan los resultados del artículo original, en concreto, Maria Skokou, et al. en el año 2024.

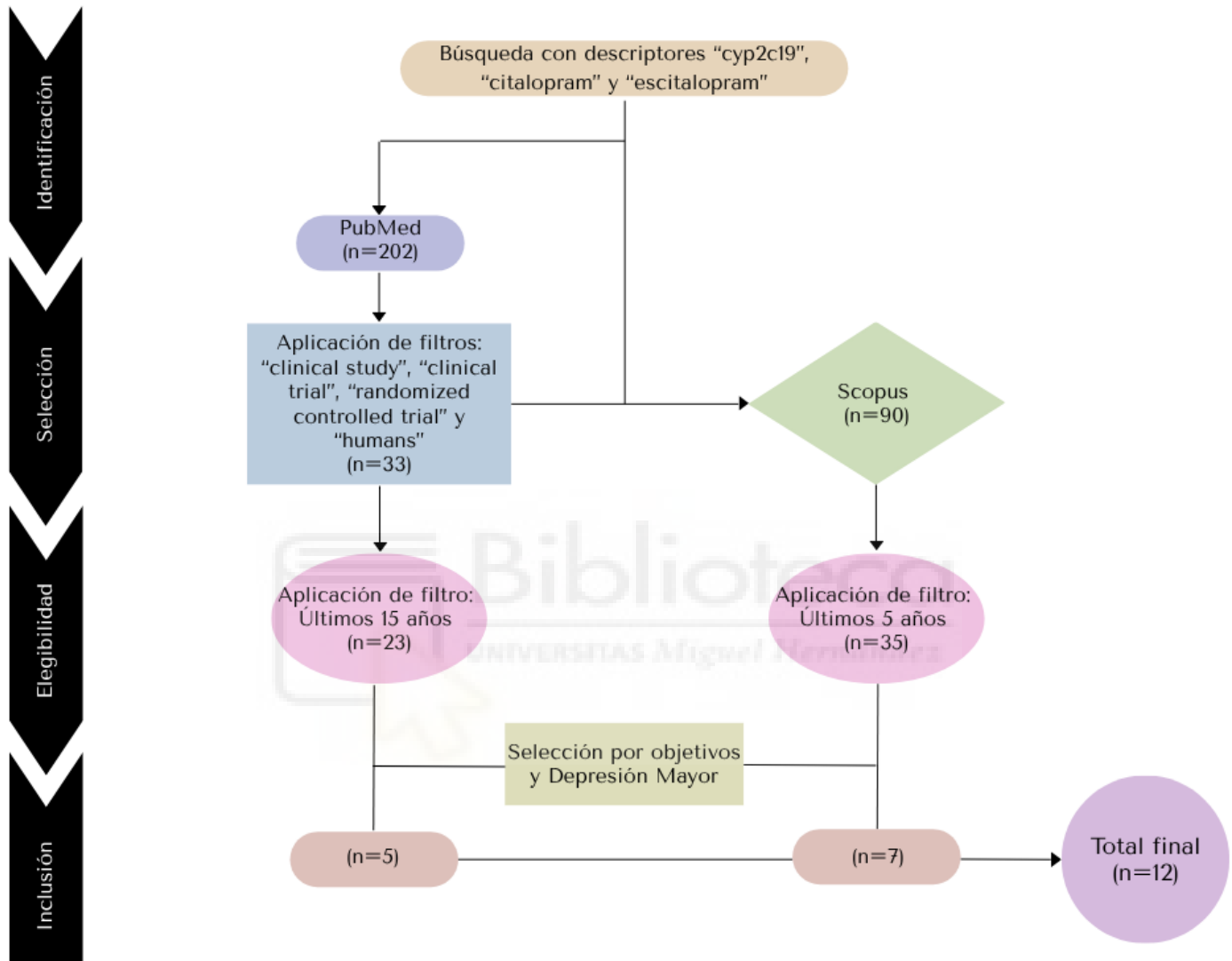


Figura 2. Diagrama de flujo donde se muestra la identificación y selección de artículos utilizados para la revisión.

3.4. Proceso de análisis y síntesis de la información

La clasificación de los distintos artículos escogidos ha sido realizada en base a qué objetivos responde cada uno, teniendo en cuenta los siguientes: farmacocinética, efectividad, seguridad o que hable también de otros ISRS. Varios de ellos dieron respuesta a más de uno de los objetivos.

4. RESULTADOS

Basándose en los resultados de los 13 artículos recuperados, se dividen en los siguientes apartados según en los objetivos del trabajo en los que se centra cada uno de ellos (Tabla 2):

- 1- Variantes del gen *CYP2C19* que influyen en la concentración plasmática/farmacocinética del escitalopram/citalopram;
- 2- Variantes del gen *CYP2C19* que influyen en la efectividad del escitalopram/citalopram;
- 3- Variantes del gen *CYP2C19* que influyen en la seguridad del escitalopram/citalopram;
- 4- Otros genes que puedan influir en la respuesta a escitalopram/citalopram
- 5- Otros ISRS que pudieran verse influidos por *CYP2C19*,

Tabla 2. Representación de los temas que abordan cada uno de los artículos seleccionados.

Apartados (nº explicado arriba)	(24)	(25)	(26)	(27)	(28)	(29)	(30)	(31)	(32)	(33)	(34)	(35)
1												
2												
3												
4												
5												

Las principales características de los artículos seleccionados, incluyendo el código PMID, autor/es, año de publicación, tipo de dolor, tamaño muestral, edad y sexo de la población a estudio, diseño del estudio, genes implicados y principales resultados se presentan de forma esquematizada a lo largo de la Tabla 3.

Tabla 3. Esquemas de las principales características de los artículos incluidos en la revisión.

PMID	Autor, año	Trastorno	N	País	Edad (años)	Sexo n (%)	Diseño	Genes	Resultados
24528284 (24)	Yuan Ji, et al. 2014	Depresión Mayor	435	Estados Unidos	51,5 ± 32,5	M=277 (64) H=158 (36)	Ensayo clínico	<i>CYP2C19</i> <i>CYP2D6</i>	Se observa la asociación que puede tener en todo el genoma tanto <i>CYP2C19</i> como <i>CYP2D6</i> con la concentración del escitalopram. También se vieron nuevos loci de replicación y validación funcional.
19841156 (25)	Yuyan Jin, et al. 2009	Depresión Mayor	172	Estados Unidos e Italia	39,5± 11,7 (20- 65)	M=118 (69) H=54 (31)	Ensayo clínico	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i> , la edad y el peso tuvieron un fuerte significado con los valores del aclaramiento aparente del escitalopram.
30983508 (26)	Natasha Petry., et al. 2019	Depresión o Ansiedad	507	Estados Unidos	64 ± 15,1	M=261 (52) H=246 (48)	Estudio Observacional Retrospectivo	<i>CYP2C19</i>	Para los PM se cambiaron los patrones de prescripción y para los IM no fue necesaria ninguna alerta.
38197945 (27)	Kristine Tveit, et al. 2024	Inespecífico	16652	Noruega	48,5 ± 16,5	M=10882 (65) H=5770 (35)	Estudio Observacional	<i>CYP2C19</i> <i>CYP2D6</i>	Cuanta más edad se ve un aumento mayor de la relación C/D. En el caso de escitalopram se observa que en las mujeres aumenta antes que en los hombres. En cuanto al genotipo no se observó nada.
38364700	Maria	Esquizofrenia,	1076	Grecia	49 ± 9	M=547 (51)	Estudio	<i>CYP2B6</i> ,	Para aquellos que se evaluaron

(28)	Skokou, et al. 2024	Depresión Mayor o Trastorno Bipolar				H=529 (49)	prospectivo y multicéntrico	<i>CYP3A5, SLCO1B1, VKORC1, CYP2D6, DPYD, CYP2C9, UGT1A1, CYP2C19, F5, TPMT y HLA-B</i>	su genética, se ha visto como ha habido menos reacciones adversas, hospitalizaciones, readmisiones, dosis, número de medicamentos, costos y un aumento de la mejora.
21192344 (29)	David A Mrazek, et al. 2011	Depresión Mayor	1503	Estados Unidos	46,5 ± 28,5	ND	Ensayo clínico (STAR*D)	<i>CYP2C19 CYP2D6</i>	Los genotipos de <i>CYP2C19</i> asociados a un PM tenían menos probabilidades de tolerar citalopram. No se encontraron resultados con <i>CYP2D6</i> .
39038621 (30)	Svenja Müller, et al. 2024	Depresión Mayor	481	Europa	40,8 ± 11,9	M=268 (56) H=213 (44)	Ensayo clínico	<i>CYP2C19 CYP2D6</i>	Se requiere de muestras más grandes del genoma para concluir mejor los resultados.
37490261 (31)	Reshma Ramaraj, et al. 2023	Depresión Mayor	15	Emiratos Árabes Unidos	36	M=6 (40) H=9 (60)	Estudio de viabilidad	<i>CYP2C19 CYP2D6</i>	Un tratamiento guiado por pruebas farmacogenéticas puede obtener beneficios en la respuesta clínica.
35385214 (32)	Heather D. Anderson, et al. 2022	Depresión Mayor	438534	Estados Unidos	43,2 ± 15,8	M=291772 (67) H=146762 (33)	Estudio retrospectivo	<i>CYP2C19 CYP2D6</i>	La farmacogenética no se utiliza mucho, pero se ve que es importante para el tratamiento de la depresión.

			1795		42,2 ± 14,3	M=1159 (65) H=636 (35)			
35398660 (33)	Danilo Joković, et al. 2022	Depresión Mayor	102	Serbia	47 ± 11	M=44 (43) H=58 (57)	Estudio retrospectivo	CYP2C19	Se observa menor eficacia en los PM, comparados con los NM. Se debe a la capacidad de metabolizar los fármacos.
35152032 (34)	Marco Calabrò, et al. 2022	Depresión Mayor	540 (Escitalopram y otros fármacos (T1))	Multicéntrico	52,3 ± 14,2	M=350 (65) H=190 (35)	Estudio transversal	CYP2C19	Muestra con los resultados que aquellos que tienen PM en CYP2C19 son mejores en cuanto a los síntomas y menor riesgo de resistencia al tratamiento que los que tienen NM. Además, PM tiene mayor incidencia de efecto secundarios autonómicos y neurológicos.
32485484 (35)	Richard C. Shelton, et al. 2020	Depresión Mayor	191	Estados Unidos	49,7 ± 14	M=137 (72) H=54 (28)	Ensayo clínico	CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4	La prueba combinatoria con los 3 genes da mucha más información, para conseguir una mejor adherencia y menores riesgos y efectos adversos.

M= Mujeres, H= Hombres, NONMEM= Modelo no lineal de efectos mixtos, STAR*D= *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*, C/D= concentración/dosis, ND= No disponible, PM= metabolizador lento, NM= metabolizador rápido, Fármacos (T1)= citalopram y sertralina

4.1. Variantes del gen *CYP2C19* que influyen en la concentración plasmática/farmacocinética del escitalopram/citalopram;

En este apartado se centran aquellos 5 artículos en los cuales se ve como *CYP2C19* está implicado en la farmacocinética del fármaco.

En el estudio llevado a cabo por Yuan Ji, et al. en el año 2014 (24), se recogieron muestras de plasma de 435 pacientes con TDM y se midieron las concentraciones plasmáticas de escitalopram y citalopram y, además, de sus respectivos metabolitos en muestras de sangre a las 4 y 8 semanas después. Del total de pacientes, 303 fueron tratados con el enantiómero S (escitalopram) y 132 con el citalopram.

Los resultados del estudio fueron que las concentraciones de fármaco y sus metabolitos eran crecientes cuando aumentaba la edad, eran mujeres o tomaban escitalopram. Se identificaron variaciones genéticas localizadas dentro o próximas a los genes *CYP2C19* (en el cromosoma 10 y con un valor de $P=4,1 \times 10^{-9}$) y *CYP2D6* (en el cromosoma 22 y con un valor de $P=2.0 \times 10^{-16}$), las cuales mostraron una relación significativa con los niveles en plasma de escitalopram y de su metabolito S-didesmetilcitalopram, respectivamente. Además, en el gen *CYP2C19* se encontraron nuevos loci en el cromosoma 20, 7 y 4, lo que sugiere la posible implicación de nuevos loci en la variabilidad del metabolismo de estos antidepresivos.

Otro trabajo centrado en este objetivo está realizado por Yuyan Jin, et al. en el año 2009 (25), se incluyeron 172 participantes (105 de EE.UU. y 67 de Italia) con TDM. Las dosis diarias utilizadas fueron 5, 10, 15 o 20 mg de escitalopram y se recogieron muestras en las semanas 4, 12, 24 y 36. Se genotiparon un total de 4 SNPs, que fueron, *CYP2C19**2 (rs4244285), *3 (rs4986893), *17 (rs12248560) y otro *2 (rs6583954).

En los resultados podemos diferenciar la clasificación en 5 RM, 77 metabolizadores extensivos (EM), 43 IM y 3 PM, además, hubo 44 pacientes de los que no se dispuso de muestras. Se ve como el aclaramiento (Cl/F) disminuye con forme aumenta la edad del paciente, en aquellos que tienen <30 años eliminan un 20,7% más rápido que aquellos que tienen de 30 a 51 años y un 42,7% más rápido que los mayores de 51, todo esto con un valor de $P=0,001$. RM/EM eliminan el fármaco un 33,7% más rápido que aquellos que tienen IM/PM con un valor $P=0,005$.

Otro estudio incluido, se presenta en el artículo de Kristine Tveit, et al. en el año 2024 (27), se incluyen 34777 pacientes con TDM, pero se dividen dependiendo del fármaco administrado, por lo tanto, aquellos que tomaron escitalopram fueron 16652.

En cuanto a los resultados sobre el fármaco de interés, se observa un cambio en C/D a partir de los 55 años, además, llegados a los 79 años vemos como ha duplicado la concentración, haciéndolo más rápido (incluido con el citalopram) que el resto de fármacos que llegan a duplicar el valor con la edad más avanzada. Este cambio con la edad y C/D se observa antes en mujeres que en hombres hasta los 55 años; a partir de esa edad el cambio es mayor en hombres que en mujeres. En cuanto a genotipado en este estudio se ve como hay una tendencia de aumento en relación C/D para aquellos que tienen IM y PM de *CYP2C19*.

El estudio llevado a cabo por David A Mrazek, et al. en el año 2011 (29), está basado en el diseño STAR*D. Tras varios criterios de exclusión e inclusión la muestra total para este estudio

fue de 1503 pacientes (con 3 subgrupos étnicos distintos), en los que se evaluaron las variantes genéticas de *CYP2C19* y *CYP2D6*.

Los resultados de este artículo muestran que los sujetos de raza blanca no hispanos con alelos inactivos del *CYP2C19* (*2/*4/*6/*8) tienden a ser menos tolerantes, es decir, pueden aparecer más efectos adversos y, por lo tanto, podrían suspender el tratamiento o cambiarlo. En conclusión, muestra que los que tienen alelos de mayor actividad se asocian que tienen más probabilidad de ser tolerantes.

El último estudio incluido en este apartado está redactado por Richard C. Shelton, et al. en el año 2020 (35), se trata de un ensayo donde había un total de 191 pacientes con TDM de los cuales 96 tomaban citalopram y 95 escitalopram. Además de estudiar el gen *CYP2C19*, también tiene en cuenta en este artículo los genes *CYP2D6* y *CYP3A4*.

En los resultados de este estudio, en cuanto al citalopram, se ve como aquellos con NM del *CYP2C19* en comparación con los UM tienen una disminución de un 42% en cuanto a la C/D, con un valor de $P=0,04$. Los que tienen IM tienden a un aumento de 40% de C/D comparado con los NM en la clasificación CPIC, con un valor de $P=0,001$. Además, no se encontró diferencia con los RM y NM (clasificados según el CPIC (36)).

4.2. Variantes del gen *CYP2C19* que influyen en la efectividad del escitalopram/citalopram;

En este apartado se centran aquellos 4 artículos en el cual se ven como *CYP2C19* puede llegar a influir en la efectividad del fármaco.

El estudio llevado a cabo por Svenja Müller, et al. en el año 2024 (30), se trata de un análisis secundario de un ensayo clínico controlado, aleatorizado y ciego (Tadić et al., 2010) donde había un total de 889 participantes con TDM. De los cuáles, 560 tenían el análisis del material genético disponible, y dentro de estos los que se incluyeron para este análisis fueron 481 participantes, donde se estudiaron los genes *CYP2C19* y *CYP2D6*.

En este estudio, las variantes genéticas que predice la respuesta a los antidepresivos no se encontraron diferencias entre aquellos pacientes que no respondieron bien al tratamiento y los que no mejoraron, es decir, no se detectaron asociaciones significativas entre variantes genéticas de estos genes y los resultados del tratamiento. Además, los grupos de metabolizadores de *CYP2C19* (PM, IM, NM, RM, UM) no mostraron diferencias en respuesta o mejoría temprana.

Otro estudio incluido, se encuentra en el artículo Reshma Ramaraj, et al. en el año 2023 (31), se incluye un estudio piloto longitudinal investigación a menor escala que se realiza para probar la viabilidad. En este hubo 15 participantes y se evaluaron las variantes genéticas de *CYP2C19* y *CYP2D6*.

El estudio se rige por Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MÅDRS), esta escala lo que hace es medir la gravedad de los síntomas de la depresión, al inicio este era de 21.53, es decir, de rango moderado. En cuanto a los resultados de la farmacogenética vemos que el 33% contienen ambos genes (*CYP2C19* y *CYP2D6*) con actividad NM y el resto (66%) contiene alguno de los dos alelos con actividad metabólica alterada. En base a los resultados genéticos siguiendo las recomendaciones CPIC, el 60% de los casos se llegó a modificar el fármaco o la

dosis, para hacer un subanálisis. En los resultados obtenidos hubo una reducción del 16% en la puntuación media del MÅDRS en la semana 8 y en el subanálisis hubo un cambio mayor en la puntuación del MÅDRS del 28%. A tener en cuenta, uno de los participantes remitió, ya que tuvo puntuación menor a 7 puntos en la escala de MÅDRS. Los cambios que se pudo observar, fueron en los UM de los genes se hizo un cambio de antidepressivo, mientras que en los PM o IM hubo una reducción de un 25-50% de dosis o incluso una sustitución por otro antidepressivo alternativo.

Otro trabajo centrado en este objetivo está realizado por Danilo Joković, et al. en el año 2022 (33), se trata de un estudio retrospectivo que incluye 102 participantes y se centra en el gen *CYP2C19*. Los participantes fueron clasificados según los alelos si eran NM, PM, IM, aunque al haber pocos pacientes en estos dos últimos se agruparon en la categoría compuesta de “metabolizador lento” (SM). Por último, el grupo de RM y UM que mostraron equivalencia se agruparon en el mismo grupo nombrado como “metabolizadores rápidos” (FM). Este estudio se rige por la Escala de Depresión de Hamilton (HAMD), esta evalúa los síntomas de la depresión. Además, está complementada con la Escala de Impresión Clínica Global (CGI), que evalúa la gravedad de la enfermedad, esta se encuentra dividida en dos CGI-I (la mejora del tratamiento desde el inicio) y CGI-S (mide la gravedad actual). Los pacientes fueron evaluados en 3 visitas distintas, al inicio (V0), a las dos semanas (V1) y entre las 4-6 semanas siguientes de haberle dado el alta (V2).

Los resultados de una reducción en la escala de HAMD fue un 43% y un 36% menos notorio en los pacientes SM que los NM en la V1 y V2, respectivamente. Al igual pasa en la respuesta al tratamiento. No se encontró diferencia en cuanto a CGI-S, pero en CGI-I los SM tuvieron puntuaciones más altas en V1 y V2 que los NM. En cuanto a los FM, no hubo diferencia alguna con NM.

El último estudio incluido en este apartado está redactado por Marco Calabrò, et al. en el año 2022 (34), en este se ve un ensayo clínico multicéntrico y transversal donde se incluyen dos grupos de fármacos distintos, en este caso nos centramos en los T1, es decir, Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina, Doxepina, Escitalopram, Imipramina, Sertralina y Trimipramina, en este hay un total de 540 pacientes. De todos ellos para este trabajo nos interesan los 64 que recibieron citalopram y los 250 con escitalopram. Se centra en el gen *CYP2C19*. Los pacientes también se dividieron según el metabolizador de este gen, es decir, PM, IM, NM, RM, y UM.

En los resultados observados se ve como los pacientes con PM respondieron mejor a los tratamientos (es decir, tuvieron mayor probabilidad de responder a los fármacos) con un valor de $P=0.023$, por lo tanto, hubo mayor mejoría que en aquellos con NM. Los demás grupos no mostraron diferencias significativas.

4.3. Variantes del gen *CYP2C19* que influyen en la seguridad del escitalopram/citalopram;

En este apartado se puede ver 3 artículos relacionados con las variantes del gen *CYP2C19* que influye en la seguridad del fármaco.

El primer artículo es un estudio llevado a cabo por Natasha Petry., et al. en el año 2019 (26), el cual tiene un diseño observacional y retrospectivo con un total de 507 pacientes con el gen

CYP2C19 y con tratamiento de un ISRS. Dentro de ellos vemos que el 71% tenía UM, RM y NM, 26,8% tenía IM y 2,2% tenía PM.

Para los resultados de este se extrajeron todos los datos relacionados con el intervalo QT del electrocardiograma. Aquellos con IM no tienen riesgo en cuanto a la prolongación de este intervalo QT, pero en aquellos con PM se recomienda cambiar de ISRS.

Otro trabajo centrado en este objetivo está realizado por Danilo Joković, et al. en el año 2022 (33) explicado en el apartado anterior.

Los efectos adversos en este estudio se evaluaron en V2 con puntuaciones de medidas de intensidad de la EET, donde fue significativamente mayor en SM que en NM, con un valor de $P=0,042$. En los SM se observaron un mayor promedio de intensidad en las reacciones adversas del Sistema Nervioso Central (SNC), sobre todo para el nerviosismo y mayor frecuencia de agitación. Además, también fue mayor para las reacciones adversas GI. Por último, se vio una fuerte correlación entre las reacciones adversas relacionadas con el SNC y la gravedad de la enfermedad al ingreso hospitalario medida con la puntuación HAMD basal, con un valor de $P<0,0001$, mientras que hubo una correlación moderada entre la intensidad de las reacciones adversas GI con un valor de $P<0,001$ y función sexual con un valor de $P=0,001$ y la gravedad de los síntomas. Es decir, los SM exhibieron una menor tolerabilidad del tratamiento que los NM, mientras que la tolerabilidad del tratamiento fue similar en los NM y FM.

El último estudio incluido en este apartado está redactado por Marco Calabrò, et al. en el año 2022 (34), explicado en el apartado 4.2.

En cuanto a la seguridad de este en los resultados se ve que donde más efectos secundarios hubo, tanto autonómicos (es decir, aquellos relacionados con la actividad del sistema nervioso autónomo) como neurológicos, fue en pacientes con PM con un valor P para ambos tipos de efectos adversos de 0,022.

4.4. Otros genes que puedan influir en la respuesta a escitalopram/citalopram

Dentro de este se encuentran 3 artículos relacionados con otros genes que pueden llegar a influir en el fármaco.

El estudio llevado a cabo por David A Mrazek, et al. en el año 2011 (29), explicado en el apartado 4.1.

Los resultados dicen que se ha detectado evidencia de efectos de interacción de los dos genes, *CYP2C19* y *CYP2D6*, y se creó una variable de “gen CYP combinado”. Se mostró que las tasas de remisión (es decir, tener una mejoría casi completa de los síntomas de la depresión) son más altas entre los pacientes con niveles intermedios de actividad enzimática en comparación con los niveles bajos, como los altos de capacidad metabólica que parecen estar asociados con tasas reducidas de remisión. Aunque estos análisis se deben de interpretar como datos no concluyentes, ya que este estudio se hizo adicional después de terminar el estudio principal, porque no estaban planeados originalmente en el protocolo inicial.

Otro trabajo centrado en este objetivo está realizado por Heather D. Anderson, et al. en el año 2022 (32), su diseño es un estudio de cohorte retrospectivo donde se estudian los genes

CYP2C19 y *CYP2D6*. La cantidad total de pacientes deprimidos sometidos a una prueba de *CYP2D6* o *CYP2C19* (n=1795).

En los resultados se observó cómo había cambios en los tratamientos de los pacientes después de valorar su genética. En cambio, otros siguieron con el mismo tratamiento o incluso llegaron a no llevar tratamiento antidepresivo. Aproximadamente la mitad de los pacientes siguieron llevando el mismo fármaco recetado antes de las pruebas, pero hubo cambios en un 14% de pacientes que pasaron de ISRS a ISRN, un 15% de ISRN a tricíclicos y aproximadamente un 30% de tetracíclicos o de nueva generación a ISRS. Por lo tanto, al haber cambios en algunos porcentajes de fármacos nos dice que las pruebas farmacogenéticas podrían influir en la optimización de la terapia.

Por último, encontramos el estudio realizado por Richard C. Shelton, et al. en el año 2020 (35), explicado el estudio en el apartado 4.1.

En los resultados se ve como hubo 17 combinaciones únicas de fenotipos *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP3A4*. La combinación más común fue NM en los tres genes y la otra mitad tenía fenotipos de PM, IM o UM en *CYP2D6* y/o *CYP3A4*. Se ve un incremento del metabolismo, con una reducción del 47% en la C/D, en aquellos pacientes que tienen UM *CYP2C19*, con un valor de $P=0,03$ y aquellos que tienen una disminución del metabolismo (PM), había un aumento del 54% de C/D, esto ocurría cuando había alteraciones combinadas en el fenotipo con un valor de $P=0,005$.

4.5. Otros ISRS que pudieran verse influidos por *CYP2C19*

En este apartado solo se encuentra un artículo relacionado con otros ISRS que pueda verse influido con *CYP2C19*.

Este estudio fue llevado a cabo por Maria Skokou, et al. en el año 2024 (28), este artículo se basa en un ensayo clínico, en el que se encuentra un estudio PREPARE (*PREemptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug Reactions*), es decir, un estudio prospectivo y multicéntrico. En este participan 1076 participantes, con diferentes patologías, entre ellas, Esquizofrenia, Depresión Mayor o Trastorno Bipolar. Los fármacos psiquiátricos incluidos en este análisis fueron Carbamazepina, Pimozida, Doxepina, Venlafaxina, Amitriptilina, Clomipramina, Haloperidol, Aripiprazol, Zuclopentixol, Sertralina, Escitalopram, Citalopram y Paroxetina (estos cuatro últimos son ISRS). Además, se evaluaron 12 genes distintos *CYP2B6*, *CYP3A5*, *SLCO1B1*, *VKORC1*, *CYP2D6*, *DPYD*, *CYP2C9*, *UGT1A1*, *CYP2C19*, *F5*, *TPMT* y *HLA-B*. Hicieron dos grupos los que estaban guiados por un tratamiento estándar y los que seguían tratamiento guiado por farmacogenómica (PGx) (aunque dentro de este grupo se encuentra un porcentaje de pacientes llamados *actionable patients*, en los que el médico podía ajustar más las dosis debido a la farmacogenética).

En los resultados se observó que hubo mayor porcentaje de reacciones adversas en aquellos pacientes con un tratamiento estándar que en los *actionable patients*, se ve como hay un 10,73% de la población de PGx que observan reacciones adversas contra un 19,05% en el grupo control, con un valor de $P=0,049$. En general, se indica un beneficio para los pacientes que reciben terapia guiada por PGx en comparación con el grupo control, en relación con las probabilidades de ser hospitalizados, con un porcentaje de pacientes de 20,11% y 35,25%,

respectivamente, con un valor de $P=0,001$. Aunque la duración de la hospitalización no se ve afectada. Además, se ve como hay una pequeña diferencia de pacientes del grupo control que están tomando más fármacos, es decir, reciben más fármacos antipsicóticos. En este estudio también evalúan la relación coste-efectividad del tratamiento y sobre todo en aquellos con TDM es donde se ve la diferencia, ya que los que portan tratamiento PGx contienen una reducción más notable de los costes que los del grupo control, los costes relacionados con el grupo control son de 2526€ y los del grupo de PGx son de 1302€, en este caso el valor de P no se incluye calculado.



5. DISCUSIÓN

Partiendo de los hallazgos presentados, la Discusión se estructura en bloques paralelos a los resultados, abordando de manera específica cada uno de los objetivos planteados (concentración plasmática, efectividad, seguridad, otros genes y otros ISRS).

5.1. Concentración plasmática

La posible influencia de las variantes genéticas sobre la concentración plasmática del escitalopram puede verse afectada como se ha tratado en los siguientes artículos seleccionados para este apartado.

La primera diferencia es la edad, muchos de los trabajos muestran que el aclaramiento del fármaco disminuye de manera significativa a medida que aumenta la edad del paciente, de forma paralela se muestra un incremento progresivo en relación C/D, especialmente a partir de los 55 años. Este patrón se puede explicar por varias causas como la reducción del metabolismo hepático y el aclaramiento renal (asociado a la edad avanzada), es por ello, que haya alteraciones en la distribución del fármaco.

En relación con el sexo, se muestra que en edades más jóvenes las mujeres tienen mayor C/D, hasta que a partir de los 55 años es cuando cambia y se nota un incremento mayor en hombres. Esto podría deberse a las variaciones hormonales de las mujeres menopáusicas que puedan llegar a afectar a la actividad del citocromo P450.

Si nos fijamos en la influencia de la genética, se ve como son relevantes los genes *CYP2C19* y *CYP2D6*. Además, se tiene muy en cuenta los tipos de metabolizadores que se encuentran en la genética de cada paciente, ya que, aquellos con UM o RM presentan un CI/F superior a pacientes con IM o PM, por lo tanto, contienen concentraciones plasmáticas más bajas.

Asimismo, se ha observado que los portadores de alelos inactivos del *CYP2C19* (*2, *4, *6, *8) presentan una menor tolerancia al tratamiento, con una mayor incidencia de efectos adversos y mayor probabilidad de abandono o cambio de medicación. Este hallazgo es especialmente evidente en poblaciones de raza blanca no hispana, lo que pone de manifiesto la importancia de las diferencias étnicas en la frecuencia y expresión de los polimorfismos. En cambio, los individuos con alelos de mayor actividad muestran una mayor tolerancia.

A pesar de contener concordancia entre todos los estudios escogidos, hay una pequeña diferencia en cuanto a los factores metodológicos como características de las muestras difieren entre trabajos: tamaño muestral, proporción de mujeres, distribución entre edades variable, así como diferencias en la composición étnica, métodos analíticos distintos para la cuantificación del fármaco, así como diferentes tiempos de muestreo o condiciones de equilibrio.

En su conjunto los estudios revisados apuntan todos a una misma dirección, es decir, son complementarios entre sí. Se muestran como los distintos genes, la edad, el sexo y en algunos estudios los distintos tipos de población pueden ser causas significativas de variabilidad de concentración del fármaco.

5.2. Efectividad

En el primer estudio (30) analizado en este apartado, los autores no encontraron asociaciones genéticas significativas claras que puedan llegar a tener un valor predictivo correcto, esto ocurre porque estuvo limitado por el tamaño de la muestra de los grupos de metabolizadores individuales. Además, se debería de explorarse más a fondo en terapias farmacológicas individualizadas en el genotipado de CYP 450 para comprobar mejor si pueden no tolerar o no responder al tratamiento farmacológico de forma adecuada.

El estudio de Ramaraj, et al. (31), a pesar de la ausencia de un grupo de control, la falta de aleatorización y el pequeño número de participantes, no se deben de pasar por alto los resultados que nos da. Este junto a otros estudios que observaron al concluir sus datos, vieron que un 70-80% de los pacientes con trastornos de salud mental portan deteriorado al menos un alelo de *CYP2C19* y/o *CYP2D6*, PM y/o UM del primer gen se detecta más en Medio Oriente y Asia y PM del segundo gen se observa más en Medio Oriente. Muestra que el uso de la farmacogenómica en el tratamiento de trastornos psiquiátricos comunes como TDM, podría ser una estrategia útil para ahorrar costos y podría tener un impacto más amplio en países tal como, Oriente Medio y el Norte de África que comparten una distribución étnica similar.

El tercer estudio de Joković, et al. (33) nos muestra como aquellos pacientes con SM tienen un resultado clínico peor que NM, esto podría deberse a que SM se asociara con un aumento en la exposición del fármaco y como consecuencia produjera reacciones adversas graves y una menor tolerabilidad por parte de los pacientes debido a incumplimientos del tratamiento o por las mismas reacciones adversas.

El último estudio (34) los resultados muestran una mayor mejora encontrada en los PM en comparación con los NM pero esto parece menos intuitivo. Una posible justificación es que en los PM tienen una inactivación más lenta del compuesto terapéutico, por lo tanto, conduce a una mayor probabilidad de alcanzar y mantener concentraciones terapéuticas, pero también de desarrollar RAM. A pesar de no tener un margen terapéutico estrecho en la mayoría de los fármacos para la depresión se asocian con algunos efectos secundarios comunes, como efectos GI, neurológicos o sexuales.

A pesar de las limitaciones que tienen los distintos estudios podemos concluir que el gen *CYP2C19* tiene un valor clínico predictivo en cuanto a la efectividad en la respuesta de este fármaco. Sería de gran avance hacer futuros estudios donde propongan confirmar la utilidad de hacer estudios farmacogenéticos en paciente con TDM para incluir la terapia individualizada. Estos estudios deberían de ser mucho más completos, es decir, con más población y duración.

5.3. Seguridad

El primer estudio que vemos en este apartado (26) se ve como los PM pueden alargar el intervalo QT del electrocardiograma. A pesar de poder observar esto se debe de tener en cuenta una limitación de este estudio; esta se basa en el tamaño de la muestra, ya que es muy pequeño porque es difícil recoger datos en pacientes con este tipo de reacciones adversas. Requiere definir mejor la interacción fármaco-gen en la eficacia de estos fármacos ISRS en

pacientes con enfermedades cardiovasculares, ya que estos pacientes tienen mayor frecuencia de padecer depresión y de tener falta de adherencia al tratamiento que le dan.

En el estudio de Joković, et al. (33) muestra como aquellos pacientes con SM tiene mayor probabilidad de tener reacciones adversas y, además, una menor tolerabilidad del tratamiento que los que tienen NM. Sin embargo, también se habla de algunas limitaciones respecto al estudio, como la falta de datos farmacocinéticos o el número insuficiente de pacientes con NM, PM y IM. Además, algunos pacientes ya estaban con el tratamiento iniciado antes de haber empezado el estudio y no se pudo controlar la duración de este. Contaban con una población reducida en hombres y de Asia oriental, por ello, es más difícil globalizar los datos. Asimismo, no se llegó a utilizar solamente un fármaco en concreto, sino varios antidepresivos distintos, y esto dificulta sacar conclusiones sobre las posibles interacciones fármaco-gen.

El último estudio de este apartado (34), en cuanto a la seguridad de los resultados dice que aquellos pacientes con PM tuvieron más reacciones adversas. Pero consta de algunas limitaciones en el estudio tales como la falta de información e investigación en el *CYP2D6*, ya que es una isoforma principal responsable del metabolismo de algunos antidepresivos. Sin embargo, una de las fortalezas de este, es que analizan por separado algunos fármacos, ahí es donde se ve mejor el problema en la farmacocinética. A pesar de ello, al ser un estudio transversal no pudieron tener en cuenta la tasa de abandono debido a los efectos adversos. Además, al durar ≥ 4 semanas si los pacientes hubieran tenido reacciones adversas graves lo hubiesen abandonado antes, por lo tanto, es posible que se incluyeran solo pacientes que toleraron bien el medicamento.

La evidencia que observamos en estos estudios es que sugiere una cierta relación entre aquellos pacientes con PM del *CYP2C19* y una mayor incidencia de las reacciones adversas, tanto GI como sobre todo cardíacas. Sin embargo, no se podría establecer una recomendación clínica clara, ya que esto se ha visto en número de pacientes reducido debido a que los estudios contaban con poca cantidad de pacientes de esta especie.

5.4. Otros genes

En el primer estudio del apartado (29), la evidencia indica como aquellos pacientes con PM pueden alcanzar niveles séricos altos del fármaco y, por lo tanto, pueden llegar a estar asociados con una menor tolerancia, esto puede hacer que se reduzcan las dosis o se suspenda el tratamiento, por ello, reduce la remisión. En cambio, los pacientes con UM pueden no alcanzar los niveles séricos y conducir a tasas de remisión bajas. En comparación con otros estudios, si obtuvieron datos parecido para el gen *CYP2C19*, pero no para el gen *CYP2D6*, ya que los otros estudios no probaron tantas combinaciones de genes como estos. Además, algunas de las limitaciones que se comentan en este estudio es que no todos los pacientes estaban genotipados, faltó control en cuanto a la medicación, niveles séricos y cumplimiento de tratamiento. Además se excluyeron aquellos pacientes que no toleraban previamente el citalopram.

En el estudio de Anderson, et al. (32), en los resultados vemos como en algunos casos después de realizar las pruebas de los genes que se identificaron, *CYP2C19* y *CYP2D6*, hubo cambios en los tratamientos. Algunas de las limitaciones que comporta este estudio son el número bajo de

participantes y la poca determinación en cuanto a la relación de la prescripción de los fármacos.

Por último, el estudio de Shelton, et al. (35), se dieron cuenta que pacientes con PM aumentaba la relación C/D y disminuía el metabolismo, al contrario pasaba en pacientes con UM. Muestra como las pruebas farmacogenómicas de *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP3A4*, son útiles para evaluar la relación fármaco-gen, ya que los tres genes están implicados en el metabolismo del citalopram, por lo tanto, la consideración de *CYP2C19* por sí sola perdería cualquier contribución relevante de estos genes. Aunque este estudio tuvo algunas limitaciones, tales como, nos impide una evaluación directa de si el rendimiento es superior en una prueba de genes combinada, nos da mejores resultados directamente de genes individuales. Además, a los pacientes se les permitió tomar medicamentos de venta libre, es por ello, que algunos pudieron haber tenido implicación en el metabolismo de los medicamentos.

Viendo los resultados de estos estudios se muestra evidencia de que no solo el *CYP2C19* está implicado en la respuesta del fármaco, sino que también pueden tener un peso importante los genes *CYP2D6* y *CYP3A4*, por ello sería recomendable estudiar y valorar los 3 genes juntos.

El uso de la farmacogenómica para personalizar el tratamiento puede mejorar la selección del tratamiento y, en última instancia, los resultados de los pacientes con TDM. Por lo tanto, se podría investigar más a fondo la farmacogenética con pruebas combinatorias de los genes *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP3A4*, ya que están los tres estrechamente implicados en el metabolismo del escitalopram. En cuanto a la información individual se ve como *CYP2C19* presenta un mayor número de estudios de investigación que el resto de genes, aunque con una evidencia más preliminar, insuficiente para poder proponer ajustar tratamientos individualizados. La evidencia de otros genes como *CYP3A4* es escasa y sería de interés realizar nuevos estudios que explores su posible influencia mediante análisis o modelos multigénicos.

5.5. Otros ISRS

En el único estudio de este apartado, de Skokou, et al. (28), se ve como aquellos pacientes con PGx tienen menos reacciones adversas, toman menos fármacos y el coste del tratamiento es inferior. Aunque este estudio también conlleva limitaciones tales como que solo se estudió el impacto del tratamiento en pacientes con PGx y se podría estudiar y ampliar para ver la eficacia de los fármacos en estos pacientes.

Por lo tanto, quiere decirse que no solo el escitalopram o el citalopram son capaces de producir mejoras en aquellos pacientes que se les hace un estudio genético y el tratamiento se basa en ello. Se deberían de hacer más estudios incluyendo el resto de ISRS para ver si se podría hacer una mejora de los tratamientos de estos pacientes y así obtener mejores resultados clínicos.

Basándose en los resultados, se podrían hacer más ajustes de dosis en aquellos pacientes PM o UM, disminuyendo o aumentando la dosis respectivamente, ya que PM suele tener y producir más reacciones adversas y UM no llegar a tener un efecto terapéutico deseado. En algunos casos, cuando este no funciona, se debería emplear otros ISRS que debido a la farmacogenética sea mejor considerado.

En general, estos hallazgos se encuentran limitados por no ser estudios grandes, es decir, con un número de pacientes elevados. Además, se debería de tener estudios más longitudinales, para así poder ver la evolución y obtener datos sobre las posibles reacciones adversas que puedan ir apareciendo a lo largo del estudio. Aún así, habiendo obtenido estos datos nos da la información suficiente para poder decir que son datos concluyentes y nos encontramos ante estudios preliminares, que recopilan la suficiente información y viabilidad de los datos para poder dar a conocer las nuevas técnicas de la farmacogenética y sus tratamientos individualizados para cada paciente. Todos estos estudios y datos son reproducibles para futuras investigaciones de genética aplicada en el área de la farmacología.



CONCLUSIONES

Tras analizar y revisar todos los estudios de forma exhaustiva se han alcanzado las distintas conclusiones:

- A pesar de las distintas características que vemos en cada estudio, la mayoría coincide que el gen *CYP2C19* llega a afectar en las concentraciones plasmáticas del escitalopram, nos muestra como aquellos con PM la tiene más baja. Además, se observa también que la edad, sexo o raza del paciente también se ven implicados.
- Sobre la efectividad y seguridad del gen en el fármaco se ve demostrado en los resultados de los estudios que los pacientes con PM, a pesar de poder llegar mejor a alcanzar mejores resultados clínicos, pueden desarrollar con más frecuencia reacciones adversas.
- En cuanto a la influencia de genes como *CYP3A4* y *CYP2D6* no está muy estudiada, pero se sabe que pueden llegar a estar sujetos a la idea de conseguir una mejor terapia individualizada en aquellos pacientes con TDM que toman escitalopram.
- Por último, el impacto que puede causar que los pacientes que tomen ISRS se hagan pruebas genéticas, es que tendrían menos reacciones adversas, tomarían menos fármacos y el coste del tratamiento sería inferior.
- A pesar de tener datos concluyentes de los distintos estudios, se deben de hacer estudios a plazos más largos y con más muestras para obtener una evidencia más justificada y concreta y poder llegar a individualizar los tratamientos para TDM con fármacos ISRS.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Depression. 2021. World Health Organization - News room.
2. Publicación de NIH Núm. 24-MH-8079S [Internet]. Depresión - National Institute of Mental Health (NIMH).
3. Depresión: MedlinePlus enciclopedia médica. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003213.htm>
4. Depresión mayor: MedlinePlus enciclopedia médica. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000945.htm>
5. CIMA FICHA TECNICA Citalopram Aristogen 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/88997/FT_88997.html
6. Vademecum Duloxetine. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
<https://www.vademecum.es/principios-activos-duloxetina-n06ax21>
7. CIMA FICHA TECNICA Amitriptilina hidrocloreuro Neuraxpharm 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/86624/FT_86624.html
8. Vademecum Tranilcipromina. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
<https://www.vademecum.es/principios-activos-tranilcipromina-n06af04-es>
9. CIMA FICHA TECNICA Mirtazapina cinfa 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67068/FT_67068.html
10. Landy K, Rosani A, Estevez R. Escitalopram. StatPearls. 10 de noviembre de 2023;
11. Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: citalopram pharmacokinetics pathway. Pharmacogenet Genomics Author manuscript. noviembre de 2011;21(11):772.
12. Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, García-Agúndez JA. Papel del polimorfismo genético CYP2C19 en los efectos adversos a fármacos y en el riesgo para diversas enfermedades. Med Clin (Barc). 1 de mayo de 2006;126(18):697-706.
13. Bonasser LSS, Silva CM de S, Fratelli CF, Gontijo BR, Seixas JMA, Barreto LCL de S, et al. CYP2C19 Genetic Variants and Major Depressive Disorder: A Systematic Review. Pharmaceuticals. 31 de octubre de 2024;17(11):1461.
14. Jude Children S, Hospital R. El citocromo P450 2C9 (CYP2C9) y los medicamentos. 2017;
15. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. Clin Pharmacol Ther. 1 de noviembre de 2022;112(5):959-67.
16. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and

- CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clin Pharmacol Ther. 29 de junio de 2015;98(2):134.
17. CYP2D6-ClinPGx and PharmGKB. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
<https://www.pharmgkb.org/gene/PA128>
 18. Escitalopram-ClinPGx and PharmGKB. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
<https://www.pharmgkb.org/chemical/PA10074/prescribingInfo>
 19. Faraj P, Haslemo T, Tran JP, Stingl J, Molden E, Hole K. Combined effect of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on escitalopram serum concentration and its metabolic ratio in a European patient population. Br J Clin Pharmacol. 26 de junio de 2024;90(10):2630-7.
 20. CIMA FICHA TÉCNICA Escitalopram Qualigen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72554/72554_ft.pdf
 21. Sertraline-ClinPGx and PharmGKB. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
<https://www.clinpgx.org/drug/PA451333/overview>
 22. Paroxetine-ClinPGx and PharmGKB. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
<https://www.clinpgx.org/drug/PA450801>
 23. Fluoxetine-ClinPGx and PharmGKB. [Ciatdo 23 de Noviembre de 2025]
<https://www.clinpgx.org/drug/PA449673/overview>
 24. Ji Y, Schaid DJ, Desta Z, Kubo M, Batzler AJ, Snyder K, et al. Citalopram and escitalopram plasma drug and metabolite concentrations: genome-wide associations. Br J Clin Pharmacol. 17 de febrero de 2014;78(2):383.
 25. Jin Y, Pollock BG, Frank E, Cassano GB, Rucci P, Müller DJ, et al. Effect of age, weight and CYP2C19 genotype on escitalopram exposure. J Clin Pharmacol. 19 de octubre de 2009;50(1):72.
 26. Petry N, Lupu R, Gohar A, Larson EA, Peterson C, Williams V, et al. CYP2C19 genotype, physician prescribing pattern, and risk for long QT on serotonin selective reuptake inhibitors. Pharmacogenomics. 15 de abril de 2019;20(5):351.
 27. Tveit K, Hermann M, Nilsen RM, Wallerstedt SM, Rongve A, Molden E, et al. Age of onset for increased dose-adjusted serum concentrations of antidepressants and association with sex and genotype: An observational study of 34,777 individuals. Eur J Clin Pharmacol. 10 de enero de 2024;80(3):444.
 28. Skokou M, Karamperis K, Koufaki MI, Tsermpini EE, Pandi MT, Siamoglou S, et al. Clinical implementation of preemptive pharmacogenomics in psychiatry. EBioMedicine. 1 de marzo de 2024;101:105009.
 29. Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, et al. CYP2C19 Variation and Citalopram Response. Pharmacogenet Genomics. enero de 2011;21(1):9.
 30. Müller S, Lieb K, Streit F, Awasthi S, Wagner S, Frank J, et al. Common polygenic variation in the early medication change (EMC) cohort affects disorder risk, but not the antidepressant treatment response. J Affect Disord. 15 de octubre de 2024;363:542-51.

31. Ramaraj R, Al-Mahayri ZN, Saleous R, Abdel Aziz K, Al-Mugaddam F, Al-Sabousi M, et al. The Utility of CYP2D6 and CYP2C19 Variants to Guide Pharmacological Treatment in Complex Unipolar Major Depression: A Pilot Longitudinal Study. *Psychiatric Quarterly*. 25 de julio de 2023;94(3):435-47.
32. Anderson HD, Thant TM, Kao DP, Crooks KR, Mendola ND, Aquilante CL. Pharmacogenetic testing among patients with depression in a US managed care population. *Clin Transl Sci*. 1 de julio de 2022;15(7):1644-53.
33. Joković D, Milosavljević F, Stojanović Z, Šupić G, Vojvodić D, Uzelac B, et al. CYP2C19 slow metabolizer phenotype is associated with lower antidepressant efficacy and tolerability. *Psychiatry Res*. 1 de junio de 2022;312:114535.
34. Calabrò M, Fabbri C, Kasper S, Zohar J, Souery D, Montgomery S, et al. Metabolizing status of CYP2C19 in response and side effects to medications for depression: Results from a naturalistic study. *European Neuropsychopharmacology*. 1 de marzo de 2022;56:100-11.
35. Shelton RC, Parikh S V., Law RA, Rothschild AJ, Thase ME, Dunlop BW, et al. Combinatorial Pharmacogenomic Algorithm is Predictive of Citalopram and Escitalopram Metabolism in Patients with Major Depressive Disorder. *Psychiatry Res*. 1 de agosto de 2020;290:113017.
36. CPIC- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.

