Farmacogenómica asociada a CYP2C19 y CYP2D6: respuesta a los antidepresivos

Basulto Mena, Valeria Guadalupe; Fuentes Pech, Jessica Cassandra; Moo Pech, Gladys Monserrat; Ortegón López, David.

Universidad Marista de Mérida. Licenciatura Médico Cirujano

Antecedentes

Los antidepresivos presentan una respuesta variable entre los pacientes debido a factores genéticos que influyen en su metabolismo y tolerabilidad. Las enzimas *CYP2C19* y *CYP2D6* del citocromo P450, participan en la biotransformación de diversos antidepresivos. Los polimorfismos en los genes que codifican estas enzimas pueden modificar la velocidad de metabolización y la concentración de los fármacos. La metabolización lenta se asocia con mayor exposición y riesgo de efectos adversos, mientras que la ultrarrápida puede reducir la eficacia terapéutica.

Objetivo

Describir la relación entre los polimorfismos de *CYP2C19* y *CYP2D6* y la respuesta al tratamiento con antidepresivos para correlacionar la efectividad terapéutica y la aparición de efectos adversos.

Metodología

Revisión bibliográfica descriptiva y retrospectiva en PubMed, con publicaciones de 2000 a 2026.

Criterios de inclusión: Estudios sobre polimorfismos de *CYP2C19* y *CYP2D6*, fenotipos metabolizadores y respuesta terapéutica a los antidepresivos sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina y fluvoxamina.

Criterios de exclusión: Estudios con patologías concomitantes que pudieran influir en los resultados y publicaciones no pertinentes al objetivo.

Análisis de los artículos seleccionados: Revisión de los hallazgos sobre variantes genéticas, fenotipos metabolizadores, antidepresivos y efectos adversos.

Comparación descriptiva de los resultados sobre efectividad terapéutica y efectos adversos asociados a *CYP2C19* y *CYP2D6*.

Resultados

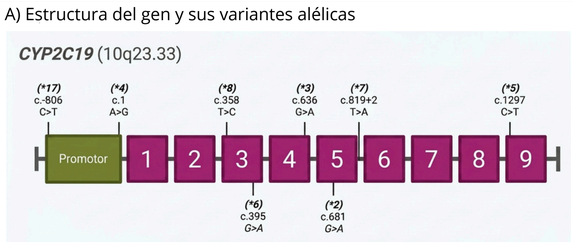
Polimorfismos de *CYP2C19* y su relación con efectos adversos

El gen ***CYP2C19*** presenta variantes genéticas que modifican su actividad y dan lugar a distintos fenotipos metabolizadores: lentos, intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos (fig. 1)[1,2]. El fenotipo metabolizador puede influir en la aparición de efectos adversos y, en algunos casos, llevar a la suspensión del tratamiento (fig. 2). Los metabolizadores lentos presentan un mayor riesgo de efectos adversos debido a una mayor exposición al fármaco, mientras que los ultrarrápidos pueden alcanzar concentraciones plasmáticas insuficientes para lograr la respuesta terapéutica esperada debido a su metabolismo acelerado (fig. 3)[2].

Polimorfismos de *CYP2D6* y su relación con efectos adversos

Las variaciones genéticas de ***CYP2D6*** pueden modificar la exposición a determinados antidepresivos y, como consecuencia, influir en su efectividad terapéutica y en la aparición de efectos adversos. Los fenotipos metabolizadores pueden ser: lentos, intermedios, normales, y ultrarrápidos (fig. 4)[1]. La actividad de *CYP2D6* influye en la exposición a los antidepresivos, aunque su efecto varía según las vías metabólicas de cada fármaco. Una menor actividad de *CYP2D6* puede favorecer una mayor exposición a determinados antidepresivos y, con ello, aumentar la probabilidad de presentar reacciones adversas (fig. 5)[2,3].

A) Estructura del gen y sus variantes alélicas



B) Diplotipos de *CYP2C19*

- PM: *2/*2, *2/*3, *2/*37, *2/*4, *2/*8
- IM: *1/*2, *1/*3, *1/*37, *1/*4, *1/*8, *17/*37, *2/*37, *2/*17, *2/*38, *3/*17, *3/*38, *4/*17, *4/*38, *8/*17, *8/*38
- EM: *1/*1, *1/*38, *38/*38
- RM: *1/*17, *17/*38
- UM: *17/*17

C) *Frecuencia de los fenotipos metabolizadores de los polimorfismos de CYP2C19*

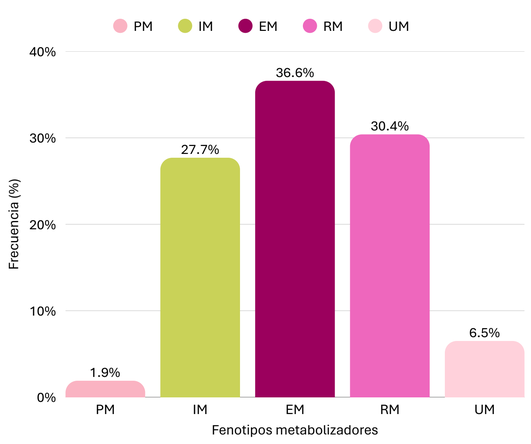
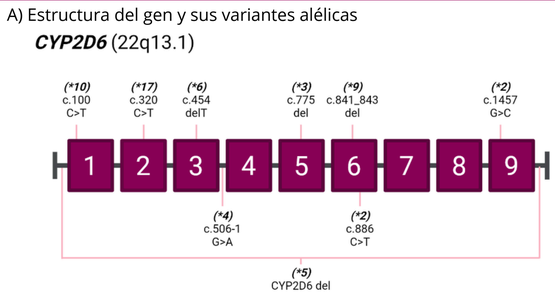


Figura 1. Estructura génica de *CYP2C19*, variantes alélicas principales y distribución de frecuencias fenotípicas. *(canva.com)*
A. Representación esquemática del promotor y los exones del gen *CYP2C19*.
B. Relación entre los diplotipos de *CYP2C19* y el fenotipo metabolizador.
C. Distribución de la frecuencia de los metabolizadores lentos (PM), metabolizadores intermedios (IM), normometabolizadores (EM), metabolizadores rápidos (RM), y metabolizadores ultrarrápidos (UM) (Modificado de Cacabelos, 2015) .

A) Estructura del gen y sus variantes alélicas



B) Diplotipos de *CYP2D6*

- PM: *4/*5, *1xN/*4, *1/*4
- IM: *4/*4, *1xN/*2, *1xN/*1
- EM: *3/*6, *1/*6, *1/*1
- UM: *4/*6, *1xN/*5, *1/*3

C) *Frecuencia de los fenotipos metabolizadores de los polimorfismos de CYP2D6*

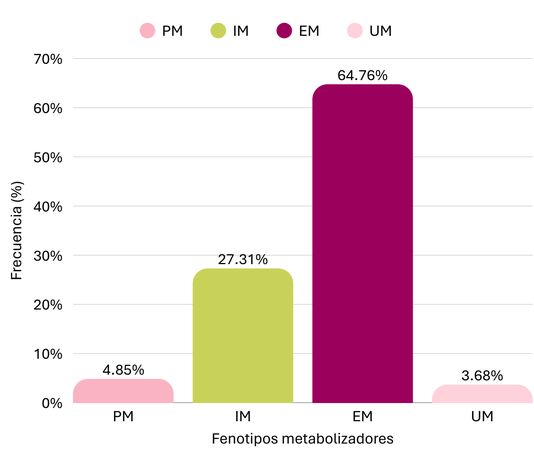


Figura 4. Estructura génica de *CYP2D6*, variantes alélicas principales y distribución de frecuencias fenotípicas. *(canva.com)*
A. Representación esquemática de los exones del gen *CYP2D6*.
B. Relación entre los diplotipos de *CYP2D6* y el fenotipo metabolizador.
C. Distribución de la frecuencia de los metabolizadores lentos (PM), metabolizadores intermedios (IM), normometabolizadores (EM), metabolizadores rápidos (RM), y metabolizadores ultrarrápidos (UM) (Modificado de Cacabelos, 2015) .

Frecuencia de efectos adversos relacionados a polimorfismos de CYP2C19

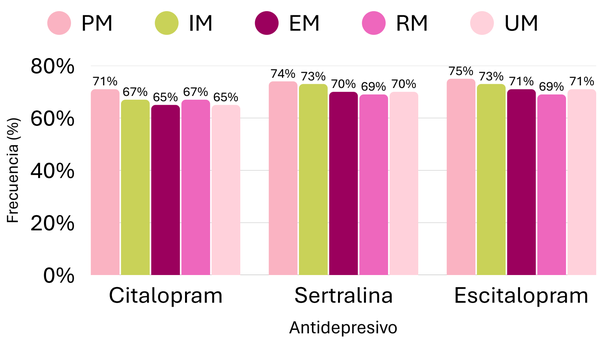


Figura 2. Frecuencia de efectos adversos relacionados a polimorfismos de *CYP2C19*. *(canva.com)*
Distribución de la frecuencia de efectos adversos relacionados a los metabolizadores lentos (PM), metabolizadores intermedios (IM), normometabolizadores (EM), metabolizadores rápidos (RM), y metabolizadores ultrarrápidos (UM) (Modificado de Kariis *et al.* 2025)

Efectos adversos relacionados a fenotipos metabolizadores lentos de CYP2C19

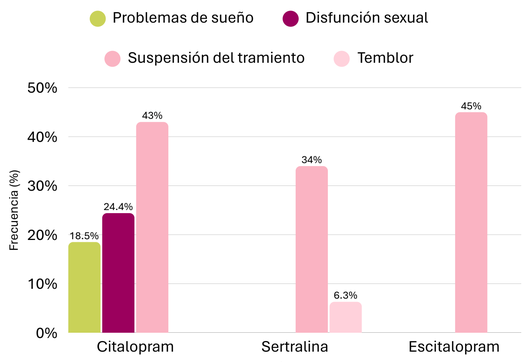


Figura 3. Frecuencia de efectos adversos relacionados a fenotipos metabolizadores lentos de *CYP2C19*. *(canva.com)*
Distribución de la frecuencia de efectos adversos y suspensión del tratamiento relacionados a los metabolizadores lentos (Modificado de Kariis *et al.* 2025; Eijsbouts *et al.*, 2026)

Efectos adversos relacionados relacionados a fenotipos metabolizadores lentos de CYP2D6

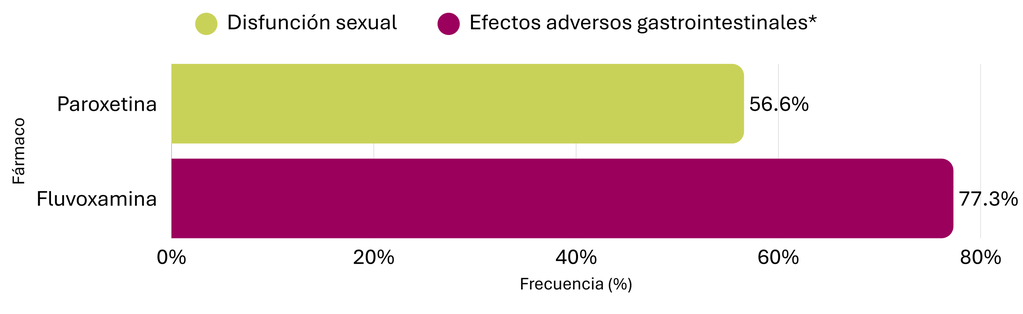


Figura 5. Frecuencia de efectos adversos relacionados a fenotipos metabolizadores lentos de *CYP2D6*. (*canva.com*)
Distribución de la frecuencia de efectos adversos relacionados a los metabolizadores lentos. Los efectos adversos gastrointestinales incluyen: náuseas, vómitos, disminución del apetito, diarrea y dolor abdominal. Los efectos adversos relacionados con la disfunción sexual incluyen: problemas de erección, disminución de la lubricación vaginal, dificultades para alcanzar el orgasmo, retraso de la eyaculación y disminución del deseo sexual (Modificado de Žourková & Hadašová, 2002; Suzuki *et al.*, 2006)

Discusión

Los polimorfismos de *CYP2C19* y *CYP2D6*, enzimas que metabolizan al 38% y al 85% de los antidepresivos[1], generan fenotipos lentos, intermedios, normales y ultrarrápidos según la combinación de alelos. Los metabolizadores lentos eliminan el fármaco con lentitud, lo que aumenta su exposición, los efectos adversos y la suspensión del tratamiento; los ultrarrápidos tienen menos efectos adversos, pero pueden tener menor respuesta terapéutica[2]. Con paroxetina, los lentos de *CYP2D6* alcanzaron concentraciones 2.50 veces mayores que los normales y los ultrarrápidos 0.39 veces. Con escitalopram y citalopram, los lentos de *CYP2C19* tuvieron 50% más de efectos adversos que los ultrarrápidos[2]; con sertralina, más temblor en los metabolizadores lentos; con paroxetina, disfunsión sexual; y con fluvoxamina, efectos gastrointestinales[3]. Así la farmacogenética permite elegir el fármaco y ajustar la dosis.

Conclusión

La evidencia revisada permitió identificar una relación entre los polimorfismos de *CYP2C19* y *CYP2D6* y la aparición de efectos adversos asociados al tratamiento con antidepresivos, debido a variaciones en su metabolismo. Estos hallazgos destacan la importancia de la farmacogenómica como herramienta potencial para personalizar la selección y dosificación de los antidepresivos, favoreciendo tratamientos individualizados. Sin embargo, es necesario considerar otros factores clínicos y farmacológicos para comprender integralmente la respuesta de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Cacabelos R. Pharmacogenomics of Antidepressants. Psychiatry, Depression & Anxiety. 2015 Sept 15;1(1):1–42.
2. Kariis HM, Särg D, Krebs K, Jõeloo M, Kõiv K, Sirts K, et al. Genetic influences on antidepressant side effects: A CYP2C19 gene variation and polygenic risk study in the Estonian biobank. European Journal of Human Genetics. 2025 June 27.
3. Suzuki Y, Sawamura K, Toshiyuki Someya. Polymorphisms in the 5-Hydroxytryptamine 2A receptor and CytochromeP4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. 2006 Apr 1;31(4):825–31.