

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE FARMACIA

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

Título de la investigación:

“Aplicación de la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y su
contribución en la optimización farmacoterapéutica”

Nombre de la estudiante:

Mariana Cerna Delgado

Tutora:

Dra. Karen Kenton Paniagua

Sede Central

Setiembre, 2025

I. Resumen

La farmacogenómica ha emergido como una estrategia innovadora para optimizar la farmacoterapia en el TDM, al permitir la individualización del tratamiento en función de las características genéticas del paciente. Esta aproximación busca mejorar la eficacia terapéutica y reducir la aparición de efectos adversos, en un contexto donde la respuesta a los antidepresivos presenta una alta variabilidad interindividual.

El objetivo general de esta investigación fue analizar la aplicación de la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y su contribución en la optimización farmacoterapéutica, a partir de la evidencia científica disponible en el periodo comprendido entre 2020 y 2025.

Se desarrolló una revisión bibliográfica de tipo narrativa, basada en la recopilación y análisis de artículos científicos obtenidos de bases de datos académicas reconocidas. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión para la selección de la información, priorizando estudios recientes y de alto nivel de evidencia. Asimismo, los estudios fueron clasificados según niveles de evidencia, con el fin de garantizar la calidad y validez de los resultados analizados.

Los resultados evidencian que la aplicación de la farmacogenómica en la prescripción de antidepresivos se asocia con mejoras estadísticamente significativas en las tasas de respuesta y remisión, así como con una reducción en la incidencia de efectos adversos. En particular, se identificaron variantes genéticas en enzimas metabolizadoras, como las del sistema CYP450, y en genes relacionados con mecanismos farmacodinámicos, como SLC6A4 y HTR2A, que influyen directamente en la respuesta terapéutica. No obstante, el impacto clínico de estas estrategias, aunque favorable, presenta una magnitud moderada y su implementación aún enfrenta limitaciones relacionadas con costos, accesibilidad y estandarización de su uso en la práctica clínica.

En conclusión, la farmacogenómica constituye una herramienta prometedora para la optimización del tratamiento del trastorno depresivo mayor, al favorecer una medicina más personalizada y basada en evidencia. Sin embargo, su integración en los sistemas de salud requiere el fortalecimiento de la evidencia clínica, la estandarización de guías de aplicación

y el desarrollo de estrategias que faciliten su accesibilidad, especialmente en contextos como el sistema de salud costarricense.

II. Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a Dios, por haber sido mi sostén en los momentos en los que sentí que ya no podía continuar, por darme la fortaleza necesaria para seguir adelante y permitirme culminar esta etapa tan importante de mi vida.

Agradezco profundamente a los profesores que formaron parte de mi formación profesional, quienes con su conocimiento, exigencia y vocación contribuyeron significativamente a mi crecimiento académico. En especial, a la doctora Karen Kenton, por su acompañamiento, guía y apoyo constante durante la etapa final de este proceso, y al profesor Adam Amey, quien, a través de sus retos, me impulsó a superarme y me recordó en múltiples ocasiones que era capaz de lograrlo, incluso cuando yo misma lo dudaba.

Asimismo, agradezco a las personas que conocí a lo largo de mi paso por la universidad, en especial a Tania y Alejandra, quienes fueron un pilar fundamental en este camino. Su apoyo incondicional, compañía y palabras de aliento fueron esenciales en los momentos más difíciles, brindándome la fuerza necesaria para continuar.

Extiendo mi agradecimiento a todas aquellas personas que, de una u otra forma, estuvieron presentes a lo largo de este proceso, brindándome apoyo, compañía y motivación en los momentos en los que más lo necesité. A mi abuelita Zaida, mi tía Karla, mi hermana Ariela, Tati, Jenny y Luis, gracias por sus palabras de aliento y por creer en mí. A mis sobrinas, Mía y Sara, por ser una fuente constante de alegría y motivación, recordándome lo importante de seguir adelante.

Finalmente, agradezco a Jose David, por haber sido un pilar fundamental a lo largo de todo este proceso. Gracias por acompañarme desde el inicio de este camino, por estudiar conmigo, por explicarme una y otra vez cuando lo necesité, por impulsarme a seguir adelante y por no permitirme rendirme cuando sentía que no podía más. Tu apoyo constante, tu paciencia y tu confianza en mí fueron esenciales para alcanzar esta meta. Este logro también es reflejo de todo lo que construimos juntos.

III. Dedicatoria

A mi abuelita Zaida, por ser una mujer admirable y un ejemplo en mi vida. Por inspirarme con su forma de ser, por enseñarme a creer en mí, a ser independiente y a atreverme a construir mi propio camino.

A Marvin, quien, aunque hoy no se encuentra presente como me hubiera gustado, permanece en mi vida y en este logro. Gracias por su cuidado, por su compañía y por el cariño que siempre me brindó. Esta meta también es para él.

Y a todas aquellas personas que han tenido que esforzarse el doble, que han sentido dudas o que en algún momento pensaron que no podrían continuar. Que este logro sea un recordatorio de que, incluso cuando el camino presenta dificultades, sí es posible seguir adelante y alcanzar lo que nos proponemos.

IV. Tabla de Contenidos

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I. Resumen..... | ii |
| II. Agradecimientos | iii |
| III. Dedicatoria..... | iv |
| IV. Tabla de Contenidos..... | v |
| V. Lista de tablas | viii |
| VI. Lista de figuras..... | ix |
| VII. Lista de abreviaturas | ix |
| CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN..... | 11 |
| 1.1. Introducción..... | 12 |
| 1.2. Planteamiento del Problema | 14 |
| 1.3. Objetivos..... | 16 |
| 1.3.1. Objetivo General..... | 16 |
| 1.3.2. Objetivos específicos | 16 |
| 1.4. Justificación | 17 |
| 1.5. Antecedentes | 21 |
| 1.5.1. Antecedentes históricos | 21 |
| 1.5.2. Antecedentes internacionales..... | 28 |
| 1.5.3. Antecedentes nacionales | 39 |
| CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO..... | 42 |
| 2.1. Trastorno depresivo mayor: bases conceptuales..... | 43 |
| 2.1.1. Definición y criterios diagnósticos | 43 |
| 2.1.2. Epidemiología del trastorno depresivo mayor | 44 |
| 2.1.3. Fisiopatología del trastorno depresivo mayor..... | 47 |
| 2.1.4. Curso clínico y pronóstico del trastorno depresivo mayor | 50 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2. Abordaje terapéutico actual para el TDM..... | 52 |
| 2.2.1. Panorama general del abordaje terapéutico | 52 |
| 2.2.2. Tratamiento farmacológico del TDM: clases antidepresivas..... | 54 |
| 2.2.3. Limitaciones del tratamiento farmacológico actual..... | 57 |
| 2.2.4. Terapias no farmacológicas: evidencia actual y su integración con el tratamiento farmacológico | 59 |
| 2.3. Optimización farmacoterapéutica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor | 63 |
| 2.4. Fundamentos de la farmacogenómica aplicada a la psiquiatría..... | 64 |
| 2.4.1. Definición de farmacogenética y farmacogenómica | 64 |
| 2.4.2. Implicaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de la variabilidad genética | 65 |
| 2.4.3. Evolución histórica de la farmacogenómica en psiquiatría | 67 |
| 2.4.4. Relevancia de la farmacogenómica en el trastorno depresivo mayor..... | 69 |
| 2.5. Variantes genéticas relevantes en la respuesta a antidepresivos | 71 |
| 2.5.1. Genes farmacocinéticos | 72 |
| 2.5.2. Genes farmacodinámicos..... | 74 |
| 2.5.3. Genes emergentes y modelos poligénicos | 76 |
| 2.6. Limitaciones conceptuales de la farmacogenómica aplicada al TDM..... | 78 |
| 2.7. Consideraciones éticas y regulatorias de la farmacogenómica en psiquiatría | 80 |
| 2.8. Enfoques internacionales para la implementación de la farmacogenómica en el tratamiento del TDM..... | 82 |
| 2.8.1. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)..... | 82 |
| 2.8.2. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) | 82 |
| 2.8.3. U.S. Food and Drug Administration (FDA): biomarcadores farmacogenómicos | 83 |
| 2.8.4. Canada Health y consensos en psiquiatría..... | 83 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.8.5. Organización Mundial de la Salud (OMS) y recomendaciones globales | 83 |
| CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO..... | 85 |
| 3.1. Enfoque metodológico..... | 86 |
| 3.2. Tipo de investigación..... | 87 |
| 3.3. Fuentes de información..... | 87 |
| 3.4. Criterios de búsqueda..... | 88 |
| 3.5. Criterios de inclusión y exclusión..... | 90 |
| 3.6. Algoritmo..... | 91 |
| 3.7. Limitaciones de la búsqueda..... | 92 |
| 3.8. Clasificación según nivel evidencia..... | 93 |
| 3.9. Revisión filológica del manuscrito | 94 |
| CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS..... | 95 |
| 4.1. Identificar las variantes genéticas más relevantes involucradas en la respuesta terapéutica a antidepresivos en el TDM y su implicación en la individualización del tratamiento. | 97 |
| 4.1.1. Variantes genéticas asociadas al metabolismo de antidepresivos | 98 |
| 4.1.2. Variantes genéticas asociadas a la farmacodinamia de los antidepresivos . | 102 |
| 4.1.3. Alcance clínico y limitaciones de las variantes farmacogenómicas en la individualización del tratamiento antidepresivo | 106 |
| 4.2. Analizar estudios clínicos recientes que evalúan la eficacia y seguridad de esquemas farmacoterapéuticos ajustados por farmacogenómica en pacientes con trastorno depresivo mayor..... | 108 |
| 4.2.1. Magnitud y relevancia clínica del efecto terapéutico asociado a la prescripción guiada por farmacogenómica | 109 |
| 4.2.2. Consistencia temporal y robustez metodológica del efecto terapéutico | 111 |
| 4.2.3. Dinámica temporal del beneficio y carácter optimizador de la intervención farmacogenómica..... | 112 |

| | | |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.2.4. | Aplicabilidad selectiva y perfil de pacientes con mayor beneficio | 113 |
| 4.2.5. | Limitaciones estructurales de la evidencia farmacogenómica en el trastorno depresivo mayor..... | 114 |
| 4.2.6. | Subrepresentación étnica y riesgo de sesgo algorítmico en la farmacogenómica del TDM..... | 115 |
| 4.3. | Sintetizar los hallazgos más relevantes de la literatura revisada para valorar la contribución de la farmacogenómica a la optimización de la farmacoterapia antidepresiva en el TDM..... | 117 |
| 4.3.1. | Características generales de los estudios clínicos incluidos | 117 |
| 4.3.2. | Eficacia clínica de los esquemas farmacoterapéuticos ajustados por farmacogenómica..... | 118 |
| 4.3.3. | Seguridad y tolerabilidad de los esquemas farmacogenómicos..... | 120 |
| 4.3.4. | Valoración de la contribución de la farmacogenómica a la optimización de la farmacoterapia en el trastorno depresivo mayor..... | 122 |
| 4.3.5. | Limitaciones metodológicas y subgrupos de mayor beneficio | 123 |
| CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | | 129 |
| CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | | 137 |
| ANEXO A..... | | 152 |
| ANEXO B..... | | 181 |

V. Lista de tablas

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1. Evolución y características comparativas de los principales sistemas diagnósticos del trastorno depresivo mayor..... | 44 |
| Tabla 2. Criterios de búsqueda..... | 88 |
| Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión..... | 90 |
| Tabla 4. Clasificación de niveles de evidencia | 93 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabla 5. Comparación de desenlaces de seguridad en estudios clínicos de esquemas farmacogenómicos en TDM. | 121 |
| Tabla 6. Matriz de análisis de estudios incluidos en la revisión bibliográfica..... | 153 |

VI. Lista de figuras

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 1. Prevalencia estimada del TDM por continente. | 45 |
| Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de artículos incluidos en la revisión bibliográfica. | 92 |
| Figura 3. Gráfico de bosque del metaanálisis de remisión en pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con farmacogenómica versus tratamiento habitual. | 122 |

VII. Lista de abreviaturas

| Abreviatura | Concepto |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ATC | Antidepresivo Tricíclico |
| AVAD | Años de vida ajustados por discapacidad |
| BDNF | Factor neurotrófico derivado del cerebro |
| CCSS | Caja Costarricense de Seguro Social |
| CIE-10 | Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión |
| COMT | Catecol-O-metiltransferasa |
| CPIC | Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium |
| CYP2C19 | Citocromo P450 2C19 |
| CYP2D6 | Citocromo P450 2D6 |
| C y L | Corto y largo plazo |
| DeCS | Descriptores en Ciencias de la Salud |
| DPWG | Dutch Pharmacogenetics Working Group |
| DRD2 | Receptor de dopamina D2 |
| DRT | Depresión resistente al tratamiento |
| DSM-5 | Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición |
| EMA | European Medicines Agency |
| EMTr | Episodio depresivo mayor resistente |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GABA | Ácido gamma-aminobutírico |
| GWAS | Estudios de asociación del genoma completo |
| GxE | Interacción gen-ambiente |
| HPA | Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal |
| HTR1A | Receptor de serotonina 1A |
| HTR2A | Receptor de serotonina 2A |
| ICER | Incremental Cost-Effectiveness Ratio |

| | |
|---------|---------------------------------------------------------------------------|
| IIP-UCR | Instituto de Investigaciones Psicológicas de la Universidad de Costa Rica |
| IMAO | Inhibidores de la monoaminooxidasa |
| INRSN | Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina |
| ISRS | Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |
| MTF | Metilfenidato |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OPS | Organización Panamericana de la Salud |
| PGx | Farmacogenómica |
| QALYs | Años de vida ajustados por calidad |
| SERT | Transportador de serotonina |
| SLC6A4 | Gen del transportador de serotonina |
| SNPs | Polimorfismos de nucleótido único |
| TAU | Tratamiento habitual |
| TCC | Terapia cognitivo-conductual |
| TDM | Trastorno depresivo mayor |
| TEC | Terapia electroconvulsiva |
| TIP | Terapia interpersonal |

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno mental caracterizado por síntomas como cansancio, pérdida de peso y apetito. Estos signos, junto con apatía, falta de impulso, alteraciones del sueño, dificultades cognitivas y sentimientos de culpa, deben presentarse de forma continua durante al menos dos semanas para ser considerados clínicamente significativos. El TDM se reconoce como una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo^{1,2}.

La prevalencia del TDM continúa aumentando cada año. De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)², alrededor del 4 % de la población experimenta depresión, lo que corresponde al 5,7% de los adultos. Esta cifra se distribuye en un 4,6 % en hombres y 6,9 % en mujeres. Se estima mundialmente que aproximadamente 332 millones de personas sufren depresión. En Costa Rica, se estima que cerca del 5% de la población presenta síntomas asociados a depresión o ansiedad, y el país ha mostrado un crecimiento superior al promedio mundial en la incidencia de estos trastornos, según datos del Instituto de Investigaciones Psicológicas de la Universidad de Costa Rica (IIP-UCR)³.

A pesar de su alta prevalencia, en el ámbito clínico continúa siendo un desafío el diagnóstico del TDM debido a la ausencia de síntomas específicos y de marcadores objetivos. A pesar de los criterios diagnósticos establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5° edición (DSM-5) y la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10° edición (CIE-10), los cuales ofrecen una guía a los profesionales de salud, no siempre permiten una identificación temprana¹. La compleja fisiopatología de este trastorno se ha intentado explicar por medio de diversas hipótesis, que incluyen alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, disfunciones monoaminérgicas, procesos inflamatorios, factores genéticos y epigenéticos, remodelaciones cerebrales y aspectos psicosociales¹.

La etiología del trastorno depresivo mayor, por tanto, continúa siendo poco clara. Se cree que en su desarrollo intervienen múltiples factores biológicos y psicológicos. Además, se han identificado influencias genéticas, estrés social e incluso la presencia de enfermedades crónicas comunes. Esta complejidad imposibilita describir la causa del TDM desde una

perspectiva única, lo que lleva a entenderlo como el resultado de la interacción entre diversos elementos biológicos, psicológicos y sociales¹.

En la actualidad, existen diversas alternativas farmacológicas que logran aliviar los síntomas del TDM; sin embargo, las tasas de remisión completa siguen siendo limitadas. Un porcentaje importante de pacientes no responde de forma adecuada al tratamiento convencional, lo que se conoce como depresión resistente al tratamiento (DRT). Esta condición representa un reto clínico considerable para los profesionales de salud, tanto en el ámbito psiquiátrico como en la atención primaria⁴.

La DRT puede llegar a duplicar los gastos médicos, tanto directos como indirectos, durante un periodo de dos años en comparación con los pacientes cuyo TDM responde al tratamiento⁴. En ese contexto, la farmacogenómica se perfila como una herramienta de optimización terapéutica al estudiar la influencia de las variantes genéticas sobre la respuesta a los medicamentos, dado que la variación genética puede influenciar el metabolismo de los medicamentos, incluidos los antidepresivos. Estudios señalan que hasta un 42% de la variación del efecto terapéutico puede atribuirse a las diferencias genéticas⁵.

Por consiguiente, la farmacogenómica se posiciona como un enfoque clave para la individualización del tratamiento farmacológico mediante la detección de variantes genéticas implicadas en el metabolismo y la respuesta a fármacos⁵. Bajo esta perspectiva, la presente investigación pretende analizar la aplicación de la farmacogenómica en el TDM mediante una revisión bibliográfica, valorando su contribución a la optimización farmacoterapéutica. Se busca, además, identificar las variantes genéticas asociadas a la respuesta de los antidepresivos y examinar los estudios clínicos recientes que evalúan la seguridad y la eficacia de esquemas ajustados por farmacogenómica, con el fin de sintetizar los hallazgos y estimar su aplicabilidad en la práctica clínica.

1.2. Planteamiento del Problema

El TDM constituye una de las principales causas de discapacidad y mortalidad en la población joven y adulta. De acuerdo con los datos de la OMS para el año 2021, cerca de 727 000 personas se quitaron la vida en 2021, y el suicidio representó la tercera causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años². A pesar de la magnitud del problema, en los países de altos ingresos, únicamente un tercio de los pacientes recibe cuidados adecuados en salud mental, lo que evidencia una brecha en la cobertura terapéutica.

Según Cordero et al.⁶, la expresión del TDM está influenciada por factores genéticos, ambientales y socioculturales, lo que explica las diferencias observadas entre países y grupos étnicos. En Estados Unidos, por ejemplo, la prevalencia anual de depresión mayor en 2017 fue del 7,1 %, con diferencias según el grupo étnico: 5,4 % en hispanos y afroamericanos, 4,4 % en asiáticos y 7,9 % en caucásicos⁶. Estas variaciones reflejan la influencia del entorno y las desigualdades en el acceso a la atención en salud mental.

En Costa Rica, los datos epidemiológicos reflejan una carga significativa de trastornos depresivos, con predominio en mujeres y una distribución desigual según la edad y la región. De acuerdo con el Ministerio de Salud, durante la Semana Epidemiológica N.º 51 de 2021 se registraron 5854 notificaciones por depresión, de las cuales el 74% correspondieron a mujeres y el 26 % a hombres⁷. Las tasas más elevadas se observaron en mujeres de 15 a 19 años (232,7 por 100 000 habitantes) y en mayores de 50 años (244,9 por 100 000 habitantes), con incidencias particularmente altas en la Región Pacífico Central (277,7 por 100 000 habitantes), seguida de Brunca (165,1) y Chorotega (146,7). A nivel cantonal, destacan La Cruz (553,7) y Parrita (509,9) como los territorios con mayor incidencia reportada⁷.

Aunque estas cifras contemplan la depresión en sentido amplio y no distinguen el diagnóstico clínico de trastorno depresivo mayor, evidencian una tendencia ascendente y una alta concentración de casos en grupos vulnerables, especialmente en mujeres y adolescentes. Este panorama se refuerza con estimaciones del IIP-UCR, que indican que alrededor del 5 % de la población nacional presenta síntomas depresivos o ansiosos y que el país ha mostrado un crecimiento superior al promedio mundial en estos trastornos³.

Además, según reportes recientes de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), la depresión y la ansiedad constituyen actualmente los principales motivos de consulta

psicológica en el país, con una mayor afectación en jóvenes y mujeres, lo que refleja la creciente demanda de atención en salud mental⁸. De igual manera, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha señalado que el estigma y la discriminación continúan siendo barreras significativas para el diagnóstico oportuno y la continuidad del tratamiento en personas con trastornos mentales en Costa Rica, lo que agrava la carga social y clínica de estas enfermedades⁹.

A pesar de la disponibilidad de diversas alternativas farmacológicas, aproximadamente el 30% de los pacientes con TDM logra alcanzar la remisión completa de sus síntomas, mientras que cerca del 70% experimenta ausencia de respuesta o mejoría parcial sin llegar a la remisión. Esta condición se conoce como DRT⁵. La DRT tiene una etiología multifactorial y se vincula con factores como la coexistencia de otros trastornos psiquiátricos, la presencia de comorbilidades médicas y la edad avanzada.

La persistencia de la DRT evidencia las limitaciones de los tratamientos convencionales y subraya la necesidad de estrategias terapéuticas más personalizadas. En este contexto, la farmacogenómica surge como una herramienta prometedora para optimizar la selección y dosificación de antidepresivos, mediante la identificación de variantes genéticas que influyen en la respuesta terapéutica. Sin embargo, su aplicación clínica sigue siendo limitada y heterogénea, lo que hace necesario revisar sistemáticamente la literatura reciente para valorar su impacto real en la optimización de la farmacoterapia en el TDM⁵.

De esta manera, la pregunta de investigación que orienta este trabajo es: ¿De qué manera la aplicación de la farmacogenómica influye en la optimización de la farmacoterapia en pacientes con trastorno depresivo mayor, según la evidencia científica publicada entre 2020 y 2025?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

- Analizar la aplicación de la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor mediante una revisión bibliográfica, con el propósito de valorar su contribución a la optimización farmacoterapéutica.

1.3.2. Objetivos específicos

- Identificar las variantes genéticas más relevantes involucradas en la respuesta terapéutica a antidepresivos en el TDM y su implicación en la individualización del tratamiento.
- Analizar estudios clínicos recientes que evalúan la eficacia y seguridad de esquemas farmacoterapéuticos ajustados por farmacogenómica en pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Sintetizar los hallazgos más relevantes de la literatura revisada para valorar la contribución de la farmacogenómica a la optimización de la farmacoterapia antidepresiva en el TDM.

1.4. Justificación

El alcance del TDM se evidencia a través de estudios de base poblacional que permiten dimensionar su impacto en distintos países. En Estados Unidos, la prevalencia puntual se estima en 3% en hombres y entre 4,5% y 9,3% en mujeres, mientras que la prevalencia a 12 meses alcanza 7,2% en hombres y 13,4% en mujeres¹⁰. De forma consistente, una investigación poblacional en el Reino Unido con más de 17 000 adultos reportó una prevalencia de 7,5 % (IC 95 %: 7,0–8,0) de probable TDM, con síntomas leves en el 11,3 % y graves en el 3,3 %¹¹. Estas cifras, además de confirmar que la depresión constituye un problema de salud de gran alcance, destacan la importancia de examinar la eficacia de las terapias existentes y de explorar enfoques que permitan un manejo más individualizado.

El trastorno depresivo mayor tiene un impacto que trasciende el ámbito clínico, ya que se refleja en la carga económica y social que genera a escala global. Según estimaciones de la OMS², este trastorno se sitúa entre las enfermedades que más años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) representan. El costo asociado al TDM incluye tanto los gastos directos, que engloban hospitalizaciones, consultas médicas y tratamientos prolongados, como los gastos indirectos, relacionados con el ausentismo laboral, la reducción de la productividad y el deterioro de las relaciones interpersonales^{2,11}

Dentro de este enfoque, la DRT, además de su carga económica y funcional, se asocia con un mayor riesgo de mortalidad específica por suicidio. Estudios comparativos han evidenciado que los pacientes con DRT presentan una vulnerabilidad superior en relación con aquellos con TDM acompañado de antecedentes suicidas y con quienes padecen TDM sin tales antecedentes¹². Esta condición expone la urgencia de reducir el tiempo que transcurre hasta obtener una respuesta terapéutica, minimizar los efectos adversos e individualizar la farmacoterapia con el fin de prevenir desenlaces fatales. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de orientar las investigaciones hacia enfoques innovadores que optimicen la selección y el ajuste de antidepresivos desde el inicio del tratamiento¹².

La interacción compleja entre los factores ambientales y genéticos que afectan el trastorno depresivo mayor hace evidente la necesidad de enfoques más personalizados. Investigaciones sistemáticas señalan que los genes candidatos no actúan de manera independiente, sino que interactúan con variables como el estrés, las condiciones sociales y

experiencias negativas, lo cual determina diferentes perfiles de respuesta a la terapia y niveles de riesgo. Esta multiplicidad explica el motivo por el cual los tratamientos estandarizados no producen resultados uniformes en la población y por qué un mismo medicamento puede ser eficaz en algunos pacientes, pero ineficaz en otros ¹³.

Ante este escenario de multiplicidad, la farmacogenómica se perfila como una herramienta alentadora para guiar decisiones terapéuticas más precisas y personalizadas. Su propósito principal es reducir el modelo de ensayo y error, característico en el tratamiento de los trastornos depresivos, mediante la consideración de variantes genéticas que influyen directamente en la metabolización, eficacia y tolerancia de los antidepresivos⁵. Esta aproximación permite anticipar la respuesta individual a determinados fármacos, optimizando así la selección del tratamiento desde etapas tempranas.

Al integrar información genética en la toma de decisiones clínicas, se busca no solo mejorar los índices de respuesta, sino también minimizar los efectos adversos, acortar el tiempo de estabilización del paciente y, en consecuencia, aliviar con mayor rapidez el impacto emocional, funcional y social que conlleva este tipo de trastornos⁵. Si bien los beneficios clínicos asociados al uso de pruebas farmacogenómicas son prometedores, su implementación en la práctica médica enfrenta diversas limitaciones que han dificultado su aceptación¹⁴.

Entre los principales obstáculos se encuentran la falta de laboratorios accesibles y rentables, la falta de guías clínicas estandarizadas, y la escasez de profesionales con las habilidades necesarias para interpretar los resultados genéticos. Estos desafíos no solo ponen en peligro la integración exitosa de la farmacogenómica en los modelos terapéuticos, sino que también limitan la posibilidad de que los pacientes con TDM reciban un tratamiento más oportuno, seguro y verdaderamente personalizado¹⁴.

En el contexto costarricense, la depresión mayor es uno de los trastornos de salud mental más prevalentes y de mayor impacto social¹⁵. Aunque en el país no existen estudios poblacionales que establezcan una incidencia precisa, los registros del Ministerio de Salud evidencian una tendencia creciente en los últimos años: entre 2014 y 2017, la tasa de casos notificados fluctuó entre 1,08 % y 1,14 %, con un incremento de 51 451 a 56 563 casos reportados⁷. Este trastorno se presenta tres veces más en mujeres que en hombres, lo que

concuera con los hallazgos globales sobre diferencias de género en salud mental. A nivel geográfico, las provincias más urbanizadas —San José, Alajuela y Heredia— mostraron las tasas promedio más altas, mientras que las periféricas y rurales, como Cartago, Guanacaste y Limón, registraron incidencias menores⁷.

En el grupo de adultos mayores, la prevalencia de síntomas depresivos se ha estimado en 12,6%, lo que evidencia la vulnerabilidad de esta población. Asimismo, durante la pandemia por COVID-19, la sintomatología depresiva en Costa Rica experimentó un aumento significativo del 51% (de 10 % a 61 % entre marzo y octubre de 2020), superando el incremento promedio mundial⁷. Un estudio internacional corroboró esta tendencia, al reportar que los trastornos depresivos en el país aumentaron 35,2 % en 2021, una cifra 7,6 % superior al estimado global de 2,6 %⁷.

Estos datos evidencian que la depresión, y particularmente el trastorno depresivo mayor, representa un problema de salud pública en expansión, influido no solo por factores biológicos, sino también por condiciones psicosociales como el estrés laboral, la violencia, las inequidades de género y las dificultades económicas⁸. En conjunto, este panorama complejiza el abordaje terapéutico y subraya la necesidad de fortalecer la atención en salud mental y promover estrategias innovadoras que mejoren la eficacia del tratamiento⁸.

La respuesta del sistema de salud costarricense frente a la depresión mayor continúa centralizada en enfoques convencionales, sin incorporar de manera formal herramientas innovadoras como la farmacogenómica. Esta situación refleja un vacío de conocimiento y de aplicación clínica en el país, que limita la posibilidad de brindar intervenciones más personalizadas y eficaces. Por lo que resulta imprescindible promover investigaciones que aborden la viabilidad de trasladar avances internacionales al contexto nacional, con el fin de fortalecer la calidad de la atención en salud mental.

Para quienes viven con TDM, la incorporación de la farmacogenómica en la práctica clínica representa una esperanza tangible. Al adaptar los tratamientos a las características genéticas de cada paciente, se incrementan las posibilidades de lograr una remisión efectiva de los síntomas¹⁶. Además, se minimiza el riesgo de efectos secundarios, lo que impacta positivamente en su calidad de vida: menos sufrimiento emocional, mayor estabilidad en sus relaciones sociales y una mejor capacidad para desenvolverse en el ámbito laboral¹⁶.

Este enfoque también transforma la experiencia de los profesionales de la salud. Contar con evidencia científica clara y sistematizada les permite tomar decisiones más informadas, dejando atrás el modelo de ensayo y error que tantas veces genera frustración e incertidumbre. A nivel institucional, el sistema sanitario se beneficia al reducir hospitalizaciones, consultas repetidas y tratamientos ineficaces. En conjunto, esto no solo mejora los resultados clínicos, sino que también contribuye a la sostenibilidad de los servicios de salud mental¹⁶.

En síntesis, el TDM representa un desafío de gran magnitud tanto a nivel global como nacional, debido a su alta prevalencia, impacto funcional y carga económica^{2,15}. Su complejidad clínica, sumada a la variabilidad en la respuesta a los tratamientos convencionales, exige la exploración de enfoques terapéuticos más precisos y personalizados¹.

En este contexto, la farmacogenómica se perfila como una herramienta innovadora con el potencial de transformar la práctica clínica en psiquiatría, al permitir una selección más informada de medicamentos según el perfil genético de cada paciente¹⁷. No obstante, aunque su aplicación clínica ha mostrado beneficios en diversos estudios internacionales, persisten brechas de conocimiento, heterogeneidad metodológica y limitaciones en su estandarización que dificultan su implementación en la práctica clínica.

Desde esta perspectiva, no se identifica de manera clara en la literatura reciente una síntesis integradora, actualizada al período 2020–2025, que permita valorar de forma global el impacto clínico y farmacoterapéutico de la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor desde una perspectiva farmacéutica. Esta fragmentación de la evidencia limita la comprensión integral de su utilidad clínica y dificulta la toma de decisiones informadas en contextos asistenciales reales. Por ello, resulta pertinente analizar críticamente la evidencia científica disponible, con el fin de determinar en qué medida la farmacogenómica contribuye a optimizar la farmacoterapia en el trastorno depresivo mayor.

Frente a este panorama, la escasa integración de la farmacogenómica en el abordaje del TDM dentro del sistema de salud costarricense refuerza la necesidad de un análisis sistemático de la evidencia científica publicada entre 2020 y 2025. A través de una revisión bibliográfica, este estudio pretende valorar el impacto clínico y farmacoterapéutico de la

farmacogenómica en el tratamiento del TDM, así como examinar su potencial para orientar la toma de decisiones farmacéuticas y clínicas hacia esquemas más eficaces y personalizados.

En consecuencia, el presente trabajo aspira a fortalecer el conocimiento académico en el área de la medicina personalizada, al tiempo que abre la puerta a transformaciones significativas en la atención de la salud mental. Dichos cambios podrían beneficiar directamente a los pacientes, mejorar la toma de decisiones clínicas por parte de los profesionales y contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario en su conjunto.

1.5. Antecedentes

1.5.1. Antecedentes históricos

En 2002, Wong et al.¹⁶, en Estados Unidos, publicaron el capítulo *Pharmacogenomics of Major Depression and Antidepressant Treatment* dentro de la obra *Pharmacogenomics: The Search for Individualized Therapies*. El propósito de este trabajo fue presentar los fundamentos de la farmacogenómica aplicada al TDM y explorar cómo el conocimiento del genoma humano podía ser utilizado para personalizar la terapia antidepresiva.

El texto corresponde a una revisión académica que integró los avances iniciales en genética y neurociencia derivados del Proyecto Genoma Humano. Los autores destacaron genes candidatos clave, como el transportador de serotonina y las enzimas del citocromo P450, señalando su papel en la eficacia y seguridad de los antidepresivos. Entre sus principales conclusiones, plantearon que la variabilidad en la respuesta clínica tenía un fuerte componente genético y que el futuro del tratamiento del TDM debía orientarse hacia la clasificación biológica de la enfermedad en lugar de los modelos puramente sintomáticos¹⁶.

La relevancia de este estudio radica en que constituye un antecedente histórico dentro del campo de la farmacogenómica psiquiátrica. Su aporte a la investigación actual es mostrar cómo, desde sus inicios, la disciplina buscaba superar las limitaciones de los tratamientos convencionales y abrir el camino hacia una medicina más individualizada. Para el presente trabajo, este antecedente sirve como marco histórico que permite contextualizar los progresos

alcanzados en las dos décadas posteriores y evaluar su aplicabilidad en la práctica clínica contemporánea, especialmente en escenarios como el costarricense.

Posteriormente, en 2004, Ng et al.¹⁸ publicaron en el *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* el artículo titulado *The emerging role of pharmacogenetics: implications for clinical psychiatry*, cuyo objetivo principal fue examinar cómo la farmacogenética empezaba a consolidarse como una herramienta prometedora en la psiquiatría clínica. El artículo buscaba destacar el potencial de esta disciplina para explicar la variabilidad en la respuesta a los tratamientos antidepresivos y otros psicofármacos, así como para orientar estrategias más individualizadas¹⁸.

Los autores adoptaron un enfoque de revisión narrativa, reuniendo evidencia inicial sobre la relación entre polimorfismos genéticos y la eficacia o tolerabilidad de los tratamientos psiquiátricos. Se discutieron particularmente los avances vinculados a los transportadores de serotonina y a enzimas del citocromo P450, subrayando tanto las oportunidades como las limitaciones de trasladar esta información a la práctica clínica¹⁴. Se concluyó que la farmacogenética, aunque todavía en etapa temprana, representaba un campo con gran potencial para transformar la atención en salud mental, siempre que se resolvieran las limitaciones metodológicas y se fortalecieran los estudios clínicos a gran escala¹⁸.

Este antecedente constituye un punto de referencia valioso, ya que muestra cómo a inicios de los 2000 se reconocía la necesidad de pasar de un enfoque generalizado a uno más individualizado en el tratamiento de la depresión y otros trastornos psiquiátricos¹⁸. Además, ilustra la evolución progresiva del campo y brinda un marco histórico que refuerza la relevancia de la presente investigación, enfocada en evaluar los avances obtenidos en las últimas décadas y su aplicabilidad en el contexto nacional y regional.

En 2005, Wong¹⁹ publicó el capítulo *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics of Antidepressant Drug Action* en el libro *Biology of Depression: From Novel Insights to Therapeutic Strategies*. Este trabajo buscó ofrecer una síntesis sobre los fundamentos de la farmacogenética y la farmacogenómica en la acción de los fármacos antidepresivos, resaltando cómo los avances en genética podían abrir nuevas oportunidades para comprender la variabilidad en la respuesta terapéutica¹⁹.

El capítulo realizó un análisis exhaustivo de los conocimientos disponibles hasta ese momento, abordando tanto genes implicados en la farmacocinética como en la farmacodinámica de los antidepresivos, e integrando hallazgos provenientes de estudios clínicos y moleculares. Wong destacó la importancia de identificar biomarcadores genéticos capaces de predecir la eficacia y la tolerancia de los tratamientos, subrayando que la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento tenía un fuerte componente genético¹⁹.

De esta forma, se enfatiza que este antecedente constituye una referencia clave dentro de la evolución del campo, ya que sentó las bases para que investigaciones posteriores pudieran avanzar hacia la personalización de la terapia en depresión. Al igual que otros estudios fundacionales, ilustra cómo el conocimiento temprano en farmacogenética fue crucial para plantear la necesidad de integrar la genética en la práctica clínica, lo que refuerza la pertinencia de la presente investigación al actualizar y contextualizar los avances logrados en las últimas dos décadas¹⁹.

En 2005, Lee²⁰ publicó en *Drug Development Research* el artículo *The pharmacogenetics of antidepressant treatments for depressive disorders*. El autor buscó sintetizar la evidencia acumulada sobre la influencia de la genética en los tratamientos antidepresivos, destacando cómo las variaciones individuales podían modificar tanto la eficacia como la seguridad de estos fármacos²⁰.

El texto se estructuró como una revisión narrativa que exploró los principales genes estudiados en esa época, incluyendo transportadores de serotonina, receptores adrenérgicos y enzimas del citocromo P450. Lee subrayó que, si bien existían asociaciones prometedoras entre ciertos polimorfismos y la respuesta clínica, la investigación aún se encontraba en una fase inicial, con resultados fragmentados y limitaciones metodológicas que impedían su aplicación inmediata en la práctica médica²⁰.

Este antecedente resulta significativo porque ilustra el estado del conocimiento en un momento clave del desarrollo de la farmacogenética, cuando la disciplina aún buscaba consolidarse como herramienta clínica¹⁶. Para la investigación actual, aporta el contraste histórico necesario que permite valorar cuánto se ha avanzado desde entonces y por qué resulta relevante actualizar la revisión a los estudios publicados en la última década.

En 2008, Keh-Ming Lin et al.²¹ publicaron el artículo *Pharmacogenomic strategy for individualizing antidepressant therapy* en la revista *Dialogues in Clinical Neuroscience*. El propósito de este trabajo fue proponer un modelo estratégico para aplicar la farmacogenómica en la personalización del tratamiento antidepresivo, integrando hallazgos genéticos con criterios clínicos para mejorar la eficacia terapéutica.

Los autores revisaron evidencia sobre genes implicados en la metabolización de antidepresivos como CYP2D6 y CYP2C19 y en la modulación de neurotransmisores, destacando cómo las variantes genéticas podían influir en la respuesta clínica, la aparición de efectos adversos y la adherencia al tratamiento²¹. El artículo planteó que la implementación de pruebas farmacogenómicas debía ir acompañada de algoritmos clínicos que permitieran traducir los resultados genéticos en decisiones terapéuticas concretas²¹.

Este antecedente resulta significativo porque representó una propuesta temprana de trasladar el conocimiento genético al ámbito terapéutico mediante un enfoque sistemático. En ese sentido, se considera un aporte conceptual clave que anticipó la transición hacia la medicina personalizada en psiquiatría, proporcionando un punto de referencia histórico para evaluar los avances conseguidos en la última década²¹.

En 2010, Ji y colaboradores²² publicaron en la revista *Clinical Pharmacology & Therapeutics* el artículo titulado *Glycine and a Glycine Dehydrogenase (GLDC) SNP as Citalopram/Escitalopram Response Biomarkers in Depression: Pharmacometabolomics-Informed Pharmacogenomics*. El propósito de esta investigación fue explorar el potencial de los metabolitos y de un polimorfismo en el gen GLDC como biomarcadores predictivos de la respuesta clínica a los antidepresivos citalopram y escitalopram²².

El estudio se desarrolló bajo un enfoque innovador de farmacometabolómica integrada con farmacogenómica. A través del análisis de perfiles metabólicos en plasma y de variaciones genéticas en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, los autores identificaron asociaciones significativas entre los niveles de glicina, el SNP en GLDC y la eficacia terapéutica de los fármacos²². Los resultados sugirieron que tanto los metabolitos como los polimorfismos genéticos podían actuar como marcadores de

respuesta, aportando un enfoque más completo para comprender la heterogeneidad en los resultados clínicos²².

Este antecedente resulta especialmente relevante al constituir uno de los primeros intentos por integrar la farmacogenómica y la farmacometabólica en el abordaje del trastorno depresivo mayor. Su contribución a la presente investigación se manifiesta en dos dimensiones: por una parte, evidencia que el uso de biomarcadores puede mejorar significativamente la capacidad predictiva respecto a la respuesta terapéutica a los antidepresivos; por otra, promueve la adopción de enfoques multidisciplinarios que trascienden el análisis aislado de polimorfismos genéticos²². En este sentido, el estudio respalda la necesidad de examinar los avances más recientes para valorar el grado de validación de estas estrategias integradas y su potencial aplicación en escenarios clínicos como el costarricense²².

En 2012, Tsapakis, Curran et al.²³ publicaron el capítulo *Pharmacogenetics in Psychiatry* dentro del libro *Pharmacogenetics and Individualized Therapy*. Este trabajo tuvo como objetivo revisar los avances de la farmacogenética aplicados a la psiquiatría, con énfasis en su posible contribución al tratamiento individualizado de los trastornos depresivos y otros desórdenes mentales comunes.

El capítulo se fundamentó en una revisión de la evidencia disponible hasta ese momento, analizando tanto los determinantes farmacocinéticos como las enzimas metabolizadoras de fármacos, así como los farmacodinámicos incluidos receptores y transportadores de neurotransmisores²³. Los autores señalaron que, aunque algunos polimorfismos mostraban asociaciones consistentes con la respuesta a tratamientos, la evidencia seguía siendo heterogénea y limitada, lo que impedía una aplicación clínica inmediata. También resaltaron la importancia de considerar factores ambientales y clínicos que interactúan con la genética para explicar la variabilidad terapéutica²³.

Este antecedente subraya la relevancia de la farmacogenética como disciplina emergente que, en 2012, ya se proyectaba como una herramienta esencial para avanzar hacia la medicina personalizada en psiquiatría²³. Su aporte radica en ofrecer un punto de referencia histórico que permite entender las bases teóricas sobre las que se han desarrollado los

estudios más recientes, justificando así la necesidad de revisar la literatura de la última década para valorar su aplicabilidad en contextos específicos como el costarricense.

En 2013, Fabbri et al.²⁴ publicaron en la revista *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* el artículo titulado *Pharmacogenetics of antidepressant drugs: An update after almost 20 years of research*. El propósito de este trabajo fue compilar los avances obtenidos en casi dos décadas de investigación sobre farmacogenética aplicada a los antidepresivos, evaluando la consistencia de las evidencias acumuladas y señalando los principales desafíos que aún obstaculizan su implementación clínica²⁴.

El estudio se presentó como una revisión amplia de la literatura, en la cual se analizaron genes vinculados a la farmacocinética (como el sistema del citocromo P450) y a la farmacodinámica (principalmente los receptores y transportadores de serotonina)²⁴. Los autores destacaron que, si bien numerosos estudios habían mostrado asociaciones prometedoras entre ciertos polimorfismos y la respuesta a antidepresivos, los resultados eran todavía poco consistentes y heterogéneos. Concluyeron que la variabilidad en la respuesta al tratamiento debía entenderse desde un enfoque multigénico y multifactorial, incorporando tanto la genética como factores ambientales y clínicos²⁴.

Los hallazgos de este estudio pueden ser utilizados como una referencia crítica para comprender el estado de la farmacogenética tras casi dos décadas de investigación, evidenciando tanto sus avances como sus limitaciones. También ilustran cómo la falta de consistencia en los resultados ha dificultado la traslación clínica, y cómo la integración de enfoques multigénicos y multifactoriales se vuelve necesaria para superar estas barreras²⁴. Este antecedente resulta especialmente útil para la presente investigación, ya que refuerza la importancia de examinar la literatura más reciente con el fin de identificar qué progresos han permitido superar dichas limitaciones y valorar su aplicabilidad en el contexto costarricense.

En el mismo año, Reynolds et al.²⁵ publicaron en la revista *British Journal of Clinical Pharmacology* el artículo titulado *Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms*. El propósito de este estudio fue analizar la relevancia de las variaciones genéticas en receptores y transportadores de neurotransmisores

en la respuesta a los fármacos psiquiátricos, con especial atención a los antidepresivos utilizados en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo²⁵.

La investigación se planteó como una revisión crítica de los hallazgos acumulados hasta ese momento. Se exploraron los sistemas serotoninérgico, catecolaminérgico, glutamatérgico y GABAérgico, subrayando que los polimorfismos funcionales de ciertos genes podían influir tanto en la eficacia terapéutica como en la tolerancia a los medicamentos²⁵. No obstante, los autores señalaron que los resultados presentaban una marcada heterogeneidad entre estudios y que la comprensión del problema requería un abordaje más amplio, incorporando factores epigenéticos y la interacción de múltiples genes²⁵.

Este antecedente aporta a la investigación actual al evidenciar cómo, previo a la última década, ya se reconocía la complejidad genética detrás de la respuesta a los antidepresivos y la insuficiencia de los enfoques centrados en un solo gen. De esta manera, justifica la necesidad de revisar los estudios más recientes, en los que se busca superar estas limitaciones metodológicas y avanzar hacia un modelo de medicina personalizada aplicable en contextos como el costarricense²⁵.

En 2014, Moya²⁶ publicó en la Revista Chilena de Neuropsiquiatría el artículo titulado *Mini-revisión: Variantes genéticas del transportador de serotonina en trastornos neuropsiquiátricos*. El objetivo de este trabajo fue analizar el papel de las variantes genéticas del transportador de serotonina (5-HTTLPR) y su relación con la susceptibilidad y evolución clínica de distintos trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos la depresión mayor²⁶.

El estudio se desarrolló como una mini-revisión que recopiló la evidencia disponible sobre los polimorfismos funcionales del gen SLC6A4 y su influencia en la respuesta a tratamientos antidepresivos²⁶. Los hallazgos revisados indicaron que dichas variantes genéticas pueden contribuir a explicar la heterogeneidad observada en la eficacia de los fármacos serotoninérgicos, aunque también se resaltó la falta de uniformidad entre estudios y la necesidad de considerar factores ambientales para comprender mejor el fenómeno²⁶.

Este antecedente resulta especialmente relevante para la investigación actual porque refleja cómo en América Latina ya se reconocía la importancia de integrar los hallazgos en farmacogenética al análisis de los trastornos depresivos²⁶. Asimismo, muestra que la variabilidad genética en un solo gen de gran impacto, como el transportador de serotonina, fue considerada un punto de partida para avanzar hacia modelos más complejos, lo cual justifica la necesidad de revisar la literatura reciente que incorpora enfoques poligénicos y multifactoriales²⁶.

En 2017, García-González et al.²⁷ publicaron en la revista *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* el artículo titulado *Pharmacogenetics of antidepressant response: A polygenic approach*. El objetivo principal de esta investigación fue evaluar la utilidad de un enfoque poligénico para comprender la respuesta a los antidepresivos, superando la visión reduccionista de estudios centrados en genes individuales.

El trabajo se apoyó en un análisis que integró datos genéticos de múltiples cohortes internacionales, aplicando modelos estadísticos poligénicos para predecir la respuesta clínica a los antidepresivos²⁷. Los autores concluyeron que la agregación de variaciones genéticas en múltiples loci ofrecía una explicación más robusta de la heterogeneidad en la respuesta terapéutica que los modelos tradicionales centrados en un solo gen. No obstante, destacaron que la magnitud de predicción aún era limitada y que se requería ampliar las muestras y mejorar los métodos de integración genética y ambiental²⁷.

Este antecedente aporta a la investigación actual al evidenciar cómo la farmacogenética ha evolucionado hacia un paradigma poligénico que reconoce la complejidad de la respuesta al tratamiento²⁷. Además, ilustra la transición del campo hacia modelos predictivos más sofisticados, que no solo amplían el conocimiento científico, sino que también representan un paso clave hacia la implementación de estrategias de medicina personalizada, aplicables en la práctica clínica y en sistemas de salud como el costarricense.

1.5.2. Antecedentes internacionales

En el 2019, Weinstein et al.²⁸ publicaron el estudio *Perspectives of a pharmacist-run pharmacogenomic service for depression in interdisciplinary family medicine practices*, con el propósito de explorar las percepciones de profesionales de salud sobre la implementación de un servicio farmacogenómico liderado por farmacéuticos en el manejo del TDM. A través de entrevistas semiestructuradas, se recogieron opiniones de médicos, farmacéuticos y otros miembros del equipo interdisciplinario en entornos de atención primaria²⁸.

Los participantes expresaron una actitud favorable hacia la integración de la farmacogenómica en la práctica clínica, destacando beneficios como la optimización en la selección de antidepresivos, la reducción de efectos adversos y el fortalecimiento del trabajo colaborativo. No obstante, también se identificaron barreras operativas, como la necesidad de formación especializada, la disponibilidad de recursos y la coordinación entre disciplinas²⁸.

Este antecedente aporta una perspectiva cualitativa sobre los desafíos y oportunidades de implementar servicios farmacogenómicos en atención primaria. Su enfoque centrado en el rol del farmacéutico permite considerar modelos de integración que podrían adaptarse a sistemas de salud como el costarricense, donde la colaboración interdisciplinaria es clave para avanzar hacia una medicina personalizada.

En paralelo, durante los primeros meses de 2019, Greden et al.²⁹ llevaron a cabo el estudio *Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial*, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado, diseñado para evaluar el impacto de la farmacogenómica en los resultados clínicos de pacientes con TDM. La investigación comparó la eficacia del tratamiento antidepresivo guiado por pruebas genéticas frente al enfoque estándar, en una muestra amplia de pacientes²⁹.

Los resultados mostraron que el grupo tratado con base en información farmacogenómica presentó una mayor tasa de remisión y respuesta clínica, así como una reducción significativa en los efectos adversos. Además, se observó una mejora en la adherencia al tratamiento y en la calidad de vida de los pacientes²⁹.

De esta forma, se refuerza la utilidad de integrar herramientas farmacogenómicas en la práctica psiquiátrica, no solo para optimizar la eficacia terapéutica, sino también para reducir la carga clínica asociada al TDM y avanzar hacia modelos de atención más personalizados.

Más adelante ese mismo año, Kandors et al.³⁰ desarrollaron el estudio *A pharmacogenetic risk score for the evaluation of major depression severity under treatment with antidepressants*, con el objetivo de construir una puntuación de riesgo farmacogenético que permita predecir la gravedad del trastorno TDM en pacientes bajo tratamiento antidepresivo. Este trabajo representa una de las primeras aproximaciones cuantitativas para integrar múltiples variantes genéticas en un solo modelo predictivo, orientado a mejorar la evaluación clínica de la respuesta terapéutica³⁰.

La investigación se basa en datos genotípicos de pacientes tratados con diversos antidepresivos, combinando polimorfismos en genes relacionados con la farmacocinética y farmacodinámica³⁰. A través de análisis estadísticos multivariados, se propone una puntuación compuesta que correlaciona significativamente con la severidad de los síntomas depresivos. Los autores destacan que este enfoque podría facilitar la identificación de perfiles genéticos de alto riesgo y contribuir a la personalización del tratamiento desde etapas tempranas³⁰.

Este antecedente marca un punto de partida en la evolución de modelos farmacogenéticos aplicados a la psiquiatría, ofreciendo una herramienta cuantitativa que puede ser refinada y adaptada en investigaciones posteriores. Su aporte resulta relevante para contextualizar el desarrollo histórico de la farmacogenómica en TDM y valorar su potencial en sistemas de salud que buscan avanzar hacia una medicina más precisa.

En el 2020, el equipo de investigación liderado por Fawver et al.³¹ publicó el estudio *The association of COMT genotype with bupropion treatment response in the treatment of major depressive disorder*, cuyo propósito fue examinar la asociación entre variantes del gen COMT y la respuesta clínica al bupropión en pacientes con TDM. El estudio utilizó un diseño observacional con análisis genéticos y seguimiento clínico, evaluando cómo el polimorfismo Val158Met influye en la eficacia terapéutica del antidepresivo³¹.

Los resultados indicaron que los pacientes portadores del alelo Met presentaron una mejor respuesta al tratamiento, mientras que aquellos con el alelo Val mostraron menor remisión de síntomas. Esta diferencia sugiere que el genotipo COMT podría ser un marcador útil para personalizar la elección de antidepresivos y mejorar los resultados clínicos³¹.

La evidencia obtenida permite considerar la inclusión de marcadores genéticos como el COMT en protocolos de tratamiento individualizado, y plantea la necesidad de validar estos hallazgos en poblaciones más amplias³¹. Asimismo, se refuerza la importancia de integrar herramientas genéticas en la práctica psiquiátrica para optimizar la eficacia terapéutica y reducir la variabilidad en la respuesta a los antidepresivos.

En el 2021, McInnes et al.³² publicaron en la revista *Clinical Pharmacology & Therapeutics* la revisión titulada *Genomewide Association Studies in Pharmacogenomics*. El objetivo principal de este trabajo fue examinar el aporte de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) a la farmacogenómica, destacando su capacidad para identificar variantes genéticas relacionadas con la respuesta y la toxicidad a múltiples fármacos³².

El estudio se basó en una revisión detallada de GWAS publicados en distintas áreas terapéuticas, incluyendo psiquiatría, oncología, enfermedades cardiovasculares e inmunológicas, evaluando cómo estos enfoques han permitido descubrir loci previamente no asociados con la farmacorrespuesta³². A lo largo del artículo, se enfatizó que los GWAS representan un recurso clave para ampliar el conocimiento sobre los mecanismos moleculares implicados en la eficacia y seguridad de los medicamentos, aunque también se subrayan limitaciones como la necesidad de cohortes más grandes y la integración de datos clínicos y ambientales³².

Esta investigación proporciona un referente sólido sobre cómo el análisis genómico a gran escala puede guiar la medicina de precisión, constituyéndose en un antecedente relevante para el presente trabajo, al mostrar el potencial de estas herramientas para mejorar la personalización de los tratamientos antidepresivos en distintos contextos clínicos.

Más adelante ese mismo año, Papastergiou et al.³³ llevaron a cabo un ensayo clínico titulado *Pharmacogenomics guided versus standard antidepressant treatment in a*

community pharmacy setting, cuyo objetivo fue comparar la eficacia del tratamiento antidepresivo guiado por farmacogenómica frente al enfoque convencional, dentro del entorno de farmacias comunitarias³³.

Este estudio se distingue por trasladar la medicina personalizada fuera del ámbito hospitalario, evaluando su viabilidad en espacios accesibles para la población general. Los resultados mostraron que los pacientes tratados según perfiles genéticos presentaron una mejoría clínica más rápida, mayor adherencia terapéutica y menos efectos adversos. Además, se evidenció que los farmacéuticos pueden desempeñar un rol activo en la implementación de estrategias farmacogenómicas³³.

Este antecedente aporta una perspectiva práctica sobre la descentralización de la medicina personalizada, abriendo posibilidades para su integración en sistemas de salud como el costarricense, donde las farmacias comunitarias podrían convertirse en nodos estratégicos para mejorar la eficacia terapéutica en psiquiatría.

Posteriormente en 2021, Borczyk et al.³⁴ desarrollaron el estudio *Prospects for personalization of depression treatment with genome sequencing*, cuyo objetivo fue examinar el potencial de la secuenciación genómica como herramienta para personalizar el tratamiento del TDM. El enfoque se centró en identificar variantes genéticas relevantes para la respuesta a antidepresivos, considerando tanto genes relacionados con neurotransmisores como con rutas metabólicas.

La investigación analizó datos genómicos de pacientes con TDM, proponiendo que la secuenciación completa del genoma podría superar las limitaciones de los paneles farmacogenéticos convencionales. Sin embargo, los autores señalaron que su aplicación clínica aún enfrenta desafíos técnicos, éticos y económicos³⁴.

Los resultados obtenidos permiten considerar la secuenciación genómica como una vía prometedora para avanzar hacia tratamientos más precisos en psiquiatría. Asimismo, se subraya la necesidad de establecer marcos regulatorios claros y estrategias de interpretación clínica que acompañen el uso responsable de estas tecnologías³⁴.

A comienzos de 2022, Ramesh et al.³⁵ publicaron el estudio *Role of serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder*, con el objetivo de analizar cómo ciertas variantes genéticas influyen en la respuesta terapéutica a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes con TDM.

El estudio se centró en polimorfismos de los genes SLC6A4, HTR1A y HTR2A, evaluando su asociación con la eficacia clínica de los ISRS. Los resultados mostraron que algunas variantes específicas se correlacionan con una mejor respuesta al tratamiento, mientras que otras se vinculan con resistencia terapéutica o mayor incidencia de efectos adversos. Esta evidencia refuerza el papel de la farmacogenética en la selección personalizada de antidepresivos³⁵.

Este antecedente aporta una base molecular para comprender las diferencias individuales en la respuesta a los ISRS, destacando la relevancia de incorporar marcadores genéticos en la toma de decisiones clínicas³⁵. Su enfoque genético permite vincular directamente la variabilidad biológica con los resultados terapéuticos, lo que resulta clave para avanzar hacia una psiquiatría de precisión.

En el segundo semestre de ese mismo año, Oslin et al.³⁶ llevaron a cabo el ensayo clínico aleatorizado *Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder*, conocido como el estudio PRIME Care. Su objetivo fue evaluar si la provisión de pruebas farmacogenómicas para detectar interacciones gen-fármaco influía en la selección de antidepresivos y en la remisión de síntomas en pacientes con TDM.

El estudio incluyó a 1944 pacientes, comparando el tratamiento habitual con un enfoque guiado por farmacogenómica. Los resultados mostraron que el grupo intervenido recibió prescripciones con menor probabilidad de interacciones gen-fármaco (45% vs 18%), con una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, aunque se observó una mayor tasa de remisión a las 12 semanas (16.5% vs 11.2%), esta diferencia no se mantuvo a las 24 semanas³⁶.

Estos hallazgos sugieren que la farmacogenómica puede mejorar la selección inicial de antidepresivos al reducir interacciones potencialmente adversas, aunque sus efectos sobre la remisión sintomática podrían ser limitados en el tiempo. De esta forma, se plantea la necesidad de integrar estas herramientas dentro de modelos clínicos más amplios que consideren factores genéticos, clínicos y contextuales³⁶.

Posteriormente, en el 2022, Brown et al.³⁷ llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis titulada *Pharmacogenomic Testing and Depressive Symptom Remission*, centrada en evaluar el impacto clínico de las pruebas farmacogenómicas sobre la remisión de síntomas depresivos en pacientes con TDM. A diferencia de estudios centrados en diseño o implementación, este trabajo se enfoca en resultados terapéuticos concretos, analizando exclusivamente ensayos clínicos prospectivos y controlados.

La investigación sintetiza evidencia de múltiples estudios que comparan tratamientos antidepresivos guiados por farmacogenómica con abordajes estándar. Los hallazgos indican que los pacientes que recibieron terapia basada en perfiles genéticos presentaron tasas significativamente más altas de remisión sintomática. Además, se destaca la consistencia de estos resultados en distintos entornos clínicos, lo que refuerza la validez externa de las conclusiones³⁷.

Este antecedente aporta una base cuantitativa sólida para respaldar el uso clínico de la farmacogenómica en psiquiatría, especialmente en contextos donde la optimización terapéutica es prioritaria. Su enfoque en resultados clínicos permite vincular directamente la utilidad de las pruebas genéticas con mejoras tangibles en la salud mental de los pacientes.

En el 2023, Bishop et al.³⁸ publicaron en la revista *Journal of the American College of Clinical Pharmacy* el artículo *Pharmacogenomics to support mental health medication therapy management: Clinical practice considerations and a conceptual framework to enhance patient care*. El objetivo principal de esta investigación fue desarrollar un marco conceptual para integrar la farmacogenómica en la gestión de la farmacoterapia en salud mental, con el fin de optimizar la selección y el ajuste de medicamentos psiquiátricos en la práctica clínica.

El estudio consistió en una revisión aplicada de la literatura científica junto con la propuesta de un modelo de implementación para profesionales de farmacia clínica, donde se abordaron temas como la interpretación de pruebas genéticas, la comunicación con los pacientes y la colaboración interdisciplinaria³⁸. Los autores concluyeron que la incorporación sistemática de la farmacogenómica en la gestión de la farmacoterapia puede mejorar la seguridad, la eficacia y la adherencia de los tratamientos en salud mental³⁸.

Este trabajo proporciona un antecedente clave al resaltar cómo la farmacogenómica no solo debe considerarse como una herramienta de laboratorio, sino también como un componente estructural dentro de la atención clínica, ofreciendo un marco práctico que puede servir de referencia para futuras adaptaciones en otros contextos sanitarios, incluyendo América Latina.

En el 2024, López-Saavedra y Abad-Santos³⁹ llevaron a cabo el estudio *Cost-effectiveness of pharmacogenetic screening in the management of major depressive disorder in the Spanish Healthcare System*, cuyo objetivo fue evaluar la viabilidad económica de implementar pruebas farmacogenéticas en el tratamiento del TDM dentro del sistema sanitario español. El análisis, basado en un modelo probabilístico de Markov con microsimulación, comparó el tratamiento convencional frente a un enfoque guiado por farmacogenética.

Desde la perspectiva social, el tratamiento personalizado mostró mayor efectividad (2.84 años de vida ajustados por calidad [QALYs]) y menor costo promedio (1687.02 €) en comparación con la estrategia estándar (2.64 QALYs y 3172.85 €). También se observaron menores costos directos desde la perspectiva del proveedor sanitario (446.60 € vs 662.62 €), con un ICER negativo en ambos escenarios, lo que indica dominancia económica de la intervención³⁹.

Estos resultados respaldan la incorporación de pruebas farmacogenéticas como estrategia eficiente en sistemas públicos de salud, al combinar beneficios clínicos con optimización de recursos.

En el mismo año, Magistrali et al.⁴⁰ desarrollaron el estudio *Exome analysis on major depressive disorder patients to identify novel genetic variants associated with pharmacogenetic response*, cuyo objetivo fue identificar variantes genéticas asociadas a la respuesta farmacogenética en pacientes con TDM. El análisis se centró en la secuenciación del exoma completo, con especial atención a genes implicados en la farmacodinámica y farmacocinética de antidepresivos.

Los resultados permitieron detectar variantes potencialmente relevantes en genes vinculados al metabolismo de fármacos y a la modulación de neurotransmisores, lo que aporta evidencia sobre la utilidad de la secuenciación genómica como herramienta para personalizar el tratamiento del TDM⁴⁰.

Este enfoque contribuye a ampliar el conocimiento sobre los determinantes genéticos de la respuesta terapéutica, y refuerza el papel de la farmacogenómica como vía para optimizar la selección de antidepresivos en función del perfil molecular de cada paciente.

Por su parte, el estudio *The impact of pharmacogenomics on a pharmacy and therapeutic committee's formulary system management: An opinion of the pharmacokinetics/pharmacodynamics/pharmacogenomics practice and Research Network for the American College of Clinical Pharmacy* fue publicado en 2024 por Brown et al.⁴¹ con el objetivo principal de analizar cómo la farmacogenómica puede influir en la toma de decisiones dentro de los comités de farmacia y terapéutica, particularmente en la gestión de formularios institucionales.

El documento propone un marco conceptual que incorpora consideraciones clínicas, operativas y regulatorias para integrar la información genética en la selección y evaluación de medicamentos. Se identificaron obstáculos importantes, como la falta de estandarización en los criterios de inclusión de pruebas farmacogenómicas, la escasa capacitación del personal clínico y la necesidad de adaptar los sistemas de salud a modelos de medicina personalizada⁴¹.

Mediante la colaboración entre redes profesionales y comités institucionales, se busca establecer lineamientos que permitan incorporar la farmacogenómica en la gestión

terapéutica de manera ética, eficiente y basada en evidencia. Este estudio destaca cómo la integración de datos genéticos puede fortalecer la evaluación de medicamentos en contextos institucionales, optimizar la selección de tratamientos y favorecer decisiones más precisas en la práctica clínica contemporánea⁴¹.

En el mismo año, Ingelman-Sundberg y Molden⁴² publicaron el estudio *Therapeutic drug monitoring, liquid biopsies or pharmacogenomics for prediction of human drug metabolism and response*, con el objetivo de analizar y comparar tres enfoques emergentes para predecir la respuesta farmacológica en humanos: el monitoreo terapéutico de fármacos (MTF), las biopsias líquidas y la farmacogenómica. El artículo busca establecer cuál de estas estrategias ofrece mayor precisión y aplicabilidad clínica en la optimización de tratamientos, especialmente en contextos donde la variabilidad metabólica representa un desafío terapéutico.

En este caso, se emplea una metodología de revisión crítica que integra evidencia reciente sobre marcadores genéticos, perfiles metabólicos y técnicas de muestreo no invasivas⁴². Se discuten las ventajas y limitaciones de cada enfoque, destacando que la farmacogenómica permite anticipar la respuesta antes de iniciar el tratamiento, mientras que el MTF y las biopsias líquidas ofrecen información dinámica durante el curso terapéutico. Los autores proponen que la combinación de estas herramientas podría mejorar significativamente la personalización de la farmacoterapia⁴².

Este estudio destaca la relevancia de integrar múltiples estrategias para abordar la heterogeneidad en la respuesta a los medicamentos⁴². Además, plantea una visión prospectiva sobre cómo estas tecnologías pueden ser adaptadas a distintos sistemas de salud, incluyendo aquellos con recursos limitados, para avanzar hacia una medicina más precisa y segura.

En el 2025, Squassina et al.⁴³ publicaron en la revista *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* el estudio *A naturalistic retrospective evaluation of the utility of pharmacogenetic testing based on CYP2D6 and CYP2C19 profiling in antidepressants treatment in a cohort of patients with major depressive disorder*, cuyo objetivo fue evaluar la utilidad clínica de incorporar pruebas farmacogenéticas en la prescripción de antidepresivos a partir del perfilado de los citocromos CYP2D6 y CYP2C19.

El estudio se basó en un análisis retrospectivo de pacientes atendidos en Cerdeña, Italia, donde se comparó la respuesta clínica de los participantes con su perfil genético y la adecuación de su tratamiento a las guías del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)⁴³. Los resultados mostraron que los metabolizadores ultrarrápidos de CYP2C19 tenían una menor mejoría clínica, mientras que los metabolizadores pobres presentaban más efectos adversos que obligaban a modificar la terapia, en tanto que los perfiles de CYP2D6 no mostraron asociaciones significativas⁴³.

Esta investigación aporta evidencia reciente sobre cómo la farmacogenética puede guiar la selección de tratamientos en el trastorno depresivo mayor, aunque también subraya las limitaciones que persisten para su aplicación rutinaria en la práctica clínica, lo que la convierte en un antecedente relevante para explorar su aplicabilidad en sistemas de salud de Latinoamérica.

También en el 2025, Jackson et al.⁴⁴ publicaron el estudio *Quantifying Sample Representation in Global Pharmacogenomic Studies of Major Depressive Disorder*, cuyo objetivo fue evaluar la representatividad poblacional en los estudios farmacogenómicos aplicados al TDM. A través de una revisión sistemática, los autores identificaron patrones de concentración geográfica y étnica que evidencian una marcada exclusión de poblaciones latinoamericanas, africanas y del sudeste asiático⁴⁴.

La investigación se centra en el análisis de sesgos estructurales dentro de la literatura científica, más que en resultados clínicos o terapéuticos. Se examinan criterios de inclusión, distribución étnica y origen geográfico de las muestras, revelando que la mayoría de los estudios se basan en poblaciones de ascendencia europea o asiática. Esta limitación metodológica compromete la validez externa de los hallazgos y plantea desafíos para la implementación equitativa de la farmacogenómica en contextos diversos⁴⁴.

Este antecedente aporta una crítica necesaria al diseño de estudios farmacogenómicos, subrayando que la medicina personalizada no puede avanzar sin una representación adecuada de las poblaciones globales. Su enfoque permite reflexionar sobre la importancia de construir evidencia científica que responda a la diversidad genética y social,

especialmente en regiones como Centroamérica, donde la investigación en farmacogenómica aún está en desarrollo.

En paralelo, Grant et al.⁴⁵ publicaron el estudio *Comprehensive Characterization of Antidepressant Pharmacogenetics: A Systematic Review of Studies in Major Depressive Disorder*, con el objetivo de consolidar el conocimiento acumulado sobre la relación entre variantes genéticas y la respuesta a antidepresivos en pacientes con TDM. A diferencia de revisiones centradas en aspectos metodológicos o poblacionales, esta investigación ofrece una visión panorámica de los genes más estudiados, los diseños predominantes y las tendencias en la evidencia científica⁴⁵.

La revisión sistemática abarca más de dos décadas de literatura, identificando patrones consistentes en genes como CYP2D6, CYP2C19, SLC6A4 y HTR2A, así como en marcadores emergentes relacionados con la farmacodinámica⁴⁵. Los autores destacan la evolución de los enfoques analíticos, el aumento progresivo en el tamaño muestral y la diversificación de las poblaciones estudiadas. Además, se propone una clasificación funcional de los genes según su impacto clínico, lo que permite orientar futuras investigaciones y facilitar la traducción de hallazgos al entorno terapéutico.

Este estudio representa un esfuerzo por sistematizar el campo de la farmacogenética antidepressiva, ofreciendo una base sólida para el desarrollo de algoritmos clínicos y modelos de medicina personalizada⁴⁵. Su aporte resulta especialmente útil para contextualizar la evidencia internacional y valorar su aplicabilidad en sistemas de salud como el costarricense.

1.5.3. Antecedentes nacionales

En el contexto nacional, Arrieta-Bolaños et al.⁴⁶ publicaron en 2012 la revisión *Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica*, en la que se analiza el potencial de la farmacogenética como herramienta para optimizar la prescripción de medicamentos en el país. El artículo destaca la relevancia de los polimorfismos genéticos en la variabilidad de respuesta a fármacos, y plantea la necesidad de adaptar las estrategias terapéuticas al perfil genético de cada paciente⁴⁶.

Asimismo, se subraya la importancia de fortalecer la infraestructura científica y clínica para implementar este enfoque en el sistema de salud costarricense, reconociendo tanto sus beneficios como los desafíos éticos, económicos y logísticos que implica⁴⁶.

Este trabajo constituye una de las primeras aproximaciones locales al concepto de medicina personalizada, y establece las bases para futuras investigaciones orientadas a integrar la farmacogenética en la práctica clínica nacional.

Por su parte, en 2021, la investigación *La depresión mayor en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y psicobiológicos*, realizada por Cordero et al.⁶, tiene como propósito caracterizar los principales factores clínicos y biológicos asociados al TDM en la población costarricense. El análisis aborda la prevalencia del TDM, sus comorbilidades psiquiátricas y los mecanismos neurobiológicos implicados, con énfasis en la heterogeneidad clínica del trastorno. Se recopilaron datos epidemiológicos y se revisaron hallazgos psicobiológicos relevantes para el contexto nacional.

Se puede concluir que la alta carga de enfermedad, la variabilidad en la respuesta terapéutica y la complejidad sintomática del TDM en Costa Rica justifican la necesidad de avanzar hacia modelos de atención más personalizados⁶. Este análisis sienta las bases para considerar estrategias individualizadas en el manejo clínico del TDM, y proporciona un marco contextual que respalda la exploración de herramientas como la farmacogenética en el ámbito nacional.

Más recientemente, en 2024, el artículo *Influencia de la farmacogenómica en la farmacoterapia de los pacientes*, elaborado por Gómez-Vargas et al.⁴⁷, ofrece una revisión conceptual sobre el papel de la farmacogenómica en la optimización de tratamientos farmacológicos, con énfasis en su aplicabilidad clínica en Costa Rica. El texto recorre los fundamentos históricos del campo, desde los primeros registros de reacciones heredadas a medicamentos hasta los avances derivados del Proyecto Genoma Humano y el proyecto HapMap, que permitieron identificar variantes genéticas relevantes para la respuesta terapéutica.

Se describen los principales tipos de mutaciones y polimorfismos que influyen en la eficacia y seguridad de los fármacos, los métodos de recolección de muestras para pruebas farmacogenéticas, y ejemplos de aplicación en oncología, diabetes mellitus e hipertensión arterial⁴⁷. Asimismo, se reflexiona sobre las limitaciones actuales en infraestructura, interpretación clínica y bioética. Este aporte contribuye al fortalecimiento del enfoque personalizado en la formación académica nacional, y evidencia el creciente interés por integrar la farmacogenómica en el abordaje terapéutico del TDM⁴⁷.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1. Trastorno depresivo mayor: bases conceptuales

2.1.1. Definición y criterios diagnósticos

El TDM es una condición clínica caracterizada por la presencia de un estado de ánimo depresivo persistente y una pérdida marcada del interés o la capacidad para experimentar placer en la mayoría de las actividades diarias, acompañados de alteraciones cognitivas, neurovegetativas y funcionales que afectan significativamente el desempeño social, laboral y personal⁴⁸. Según la OMS², el TDM constituye una de las principales causas de discapacidad a nivel global y representa un problema prioritario de salud pública debido a su alta prevalencia, curso recurrente y carga socioeconómica asociada.

Los sistemas diagnósticos vigentes, específicamente el DSM-5-TR (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición revisada) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de la OMS, establecen criterios operativos que permiten delimitar el diagnóstico de TDM desde una perspectiva clínica estandarizada^{49,50}. El DSM-5-TR define el trastorno como la presencia de al menos cinco síntomas depresivos durante un periodo mínimo de dos semanas, de los cuales al menos uno debe ser estado de ánimo deprimido o anhedonia. Estos síntomas deben representar un cambio respecto al funcionamiento previo y no ser atribuibles a sustancias, condiciones médicas generales u otros trastornos psiquiátricos⁴⁹.

Por su parte, la CIE-11 adopta un enfoque dimensional, clasificando los episodios depresivos en leves, moderados o severos según la intensidad del cuadro clínico y el grado de deterioro funcional asociado⁵⁰. Este sistema incorpora además variaciones clínicas que permiten describir mejor la heterogeneidad del trastorno, reconociendo que su expresión sintomática puede diferir de forma relevante entre individuos⁵⁰.

Aunque la CIE-11 es la versión actualmente vigente, la CIE-10 continúa utilizándose en numerosos sistemas de salud a nivel internacional y representó durante más de dos décadas el marco diagnóstico principal para la depresión⁵⁰. Por este motivo, resulta pertinente incluirla en la comparación, ya que permite comprender la evolución histórica de los criterios diagnósticos del TDM y las diferencias conceptuales que persisten entre sistemas.

En la siguiente tabla se presentan las principales características comparativas entre el DSM-5-TR, la CIE-10 y la CIE-11, destacando sus diferencias en enfoque, criterios diagnósticos y clasificación de la gravedad del episodio depresivo:

Tabla 1. Evolución y características comparativas de los principales sistemas diagnósticos del trastorno depresivo mayor

| Característica | DSM-5-TR | CIE-10 | CIE-11 |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Enfoque diagnóstico | Categorico, basado en criterios clínicos definidos | Categorico, con grados de severidad | Dimensional, centrado en el impacto funcional |
| Duración mínima del episodio | ≥ 2 semanas | ≥ 2 semanas | ≥ 2 semanas |
| Síntomas principales requeridos | Estado de ánimo deprimido o pérdida de interés/placer | Igual que DSM | Igual que DSM |
| Número mínimo de síntomas | ≥ 5 | 4–6 según severidad | Variable según intensidad y deterioro funcional |
| Clasificación de gravedad | Leve, moderado o grave mediante especificadores | Leve, moderado o grave por número de síntomas | Leve, moderado o grave determinado principalmente por el deterioro funcional |
| Consideración de síntomas somáticos | Integrados en síntomas neurovegetativos | Diferencia formal entre síntomas somáticos y psicológicos | Integrados en el perfil sintomático sin distinción rígida |
| Subtipos / especificadores | Melancólico, mixto, ansioso, psicótico, estacional, etc. | No formalmente establecidos | Variaciones clínicas equivalentes |
| Énfasis funcional | Secundario al recuento de síntomas | Moderado | Primario: gravedad definida por impacto funcional |

Fuente: Adaptado de Gaynes ⁴⁹ y World Health Organization ⁵⁰.

2.1.2. Epidemiología del trastorno depresivo mayor

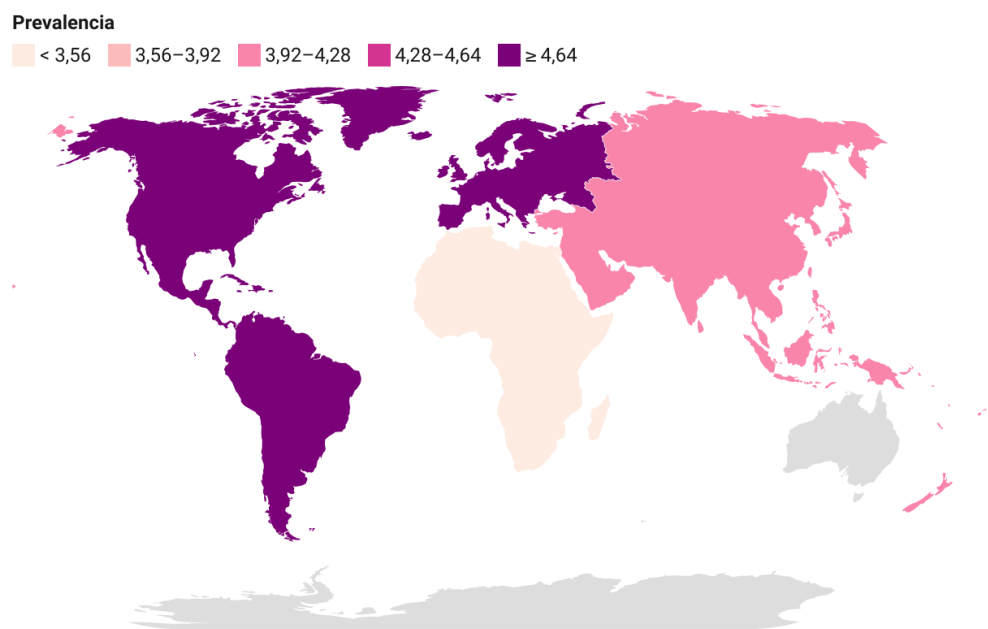
El TDM constituye una de las principales causas de discapacidad a nivel global y se mantiene como un problema creciente de salud pública. Las estimaciones de organismos internacionales indican que afecta a millones de personas en todas las regiones del mundo, con un impacto que trasciende los ámbitos individuales, familiares y laborales^{2,51}. Su carácter recurrente, la elevada carga de años vividos con discapacidad y su asociación con múltiples

comorbilidades explican por qué el TDM figura de forma constante entre las principales causas de morbilidad global.

La distribución epidemiológica del TDM muestra variaciones relevantes dependiendo del sexo, la edad, el nivel socioeconómico y el contexto geográfico. La prevalencia suele ser mayor en mujeres adultas, así como en personas expuestas a estrés crónico o condiciones adversas de salud física e inequidades sociales². A escala poblacional, el incremento sostenido de los casos ha llevado a considerar la depresión como una condición de alta prioridad en las agendas de los sistemas sanitarios.

En un análisis internacional reciente sobre la carga global de trastornos depresivos señalan que el TDM ha experimentado un crecimiento notable en prevalencia y años vividos con discapacidad en las últimas tres décadas. Estas estimaciones evidencian diferencias marcadas entre continentes y regiones, con tasas más elevadas en América y Europa, seguidas por Asia, mientras que regiones con menores recursos presentan tendencias posiblemente influenciadas por subdiagnóstico o limitaciones en los sistemas de información⁵². En la Figura 1 se presenta una síntesis gráfica de la distribución mundial, basada en estas estimaciones epidemiológicas ampliamente utilizadas como referencia internacional.

Figura 1. Prevalencia estimada del TDM por continente.



Fuente: Elaboración propia con base en Zhao et al. ⁵².

Las diferencias epidemiológicas también se observan entre grupos etarios. Las personas adultas mayores presentan tasas de depresión, ansiedad y estrés particularmente elevadas, favorecidas por la presencia de enfermedades crónicas, mayor dependencia funcional, soledad y barreras para acceder a servicios de salud mental⁵³. En paralelo, la carga de depresión en jóvenes ha aumentado de manera significativa, lo que se refleja en mayores tasas de ideación suicida, deterioro funcional y consulta por síntomas afectivos.

La evidencia muestra además que el TDM se relaciona de forma estrecha con el riesgo suicida, un fenómeno especialmente documentado en países asiáticos. Investigaciones recientes describen que una proporción considerable de personas con TDM presentan ideación o comportamiento suicida, influenciado por factores como desempleo, dificultades económicas, estigma y comorbilidad psiquiátrica⁵⁴. Este hallazgo subraya la gravedad clínica del trastorno y la necesidad de intervenciones oportunas.

Otra dimensión de relevancia epidemiológica es la DRT, identificada en cerca de un tercio de los pacientes con TDM en estudios poblacionales. Este subgrupo presenta mayor deterioro funcional, incremento del riesgo suicida y mayores costos para los sistemas de salud, lo que amplifica la carga global del trastorno⁵⁵. La persistencia de síntomas a pesar del tratamiento constituye además un elemento clave para considerar alternativas terapéuticas más específicas, como los enfoques basados en farmacogenómica.

La epidemiología del TDM también presenta variaciones relacionadas con factores ambientales. El trastorno afectivo estacional constituye un ejemplo ampliamente estudiado, especialmente en latitudes donde los cambios en el fotoperíodo modifican la fisiología circadiana y contribuyen a la aparición de síntomas depresivos durante los meses con menor exposición solar. Una revisión reciente resume cuatro décadas de investigación sobre este fenómeno, destacando cómo la interacción entre ambiente, vulnerabilidad biológica y regulación neuroendocrina modula la expresión del trastorno⁵¹.

En América Latina, la prevalencia de depresión supera de forma consistente el promedio global. Investigaciones regionales señalan que esta tendencia está asociada a desigualdad estructural, violencia, inseguridad, dificultades económicas, acceso limitado a servicios especializados y exposición crónica a factores estresantes⁵⁶. La región enfrenta,

además, un déficit en recursos de salud mental, lo que contribuye al subdiagnóstico y a la cronicidad de los cuadros depresivos.

En Costa Rica, los informes epidemiológicos recientes muestran que la depresión representa uno de los principales problemas de salud mental. Datos del Instituto de Investigaciones Psicológicas evidencian que el país ha experimentado un aumento en casos de depresión y ansiedad que incluso supera el crecimiento global, describiendo esta tendencia como “la otra epidemia”. Este incremento afecta particularmente a jóvenes, mujeres y personas en condiciones de vulnerabilidad social³.

Estudios clínicos nacionales reportan una incidencia en ascenso y una carga creciente para los servicios de salud, además de una prevalencia mayor en mujeres y una estrecha vinculación con factores psicosociales como estrés, violencia intrafamiliar, desempleo y dificultades económicas⁶. Asimismo, se reporta un subdiagnóstico significativo debido a barreras de acceso, estigma y limitaciones en la detección temprana, lo que prolonga el curso clínico del trastorno y aumenta el riesgo de recurrencia⁶.

En conjunto, la evidencia global, regional y nacional demuestra que el TDM es un trastorno altamente prevalente y heterogéneo, con impacto considerable en la calidad de vida y en los sistemas de salud. Las variaciones observadas entre continentes, regiones y grupos poblacionales refuerzan la importancia de comprender el TDM desde una perspectiva amplia que considere factores biológicos, sociales, ambientales y culturales. Esta heterogeneidad constituye, además, un fundamento clave para justificar el uso de estrategias terapéuticas más individualizadas, como la farmacogenómica, orientadas a mejorar la respuesta clínica y la eficiencia del tratamiento.

2.1.3. Fisiopatología del trastorno depresivo mayor

La fisiopatología del TDM se comprende actualmente como el resultado de la interacción entre procesos neurobiológicos, inmunológicos, neuroendocrinos, epigenéticos y genéticos, superando modelos reduccionistas centrados exclusivamente en las monoaminas. El avance de las neurociencias ha permitido identificar alteraciones en la plasticidad neuronal, en los circuitos cortico-límbicos, en la respuesta al estrés y en la actividad inflamatoria, así como mecanismos epigenéticos que modulan la vulnerabilidad al trastorno^{57,58}.

2.1.3.1. Disfunción monoaminérgica y circuitos cortico-límbicos

La hipótesis monoaminérgica planteaba que déficits en serotonina, noradrenalina y dopamina explicaban los síntomas depresivos. Sin embargo, esta teoría no es suficiente para describir la complejidad del TDM. Estudios de neuroimagen muestran alteraciones funcionales y estructurales en la corteza prefrontal medial, el hipocampo y la amígdala, regiones clave para la regulación emocional⁵⁷. Reducciones del volumen hipocampal y alteraciones en la conectividad cortico-límbica se observan especialmente en pacientes con depresión crónica y recurrente, sugiriendo un efecto neurotóxico del estrés prolongado⁵⁷.

2.1.3.2. Alteración del eje hipotalámico–hipofisario–adrenal (HPA)

La hiperactividad del eje HPA constituye uno de los mecanismos más consistentes del TDM. Los pacientes suelen presentar niveles elevados de cortisol, retroalimentación glucocorticoidea alterada y respuesta exagerada ante estímulos estresantes. Esta hiperactivación induce cambios estructurales, especialmente en el hipocampo, y contribuye a la disminución de la neurogénesis, la regulación afectiva deficitaria y la mayor vulnerabilidad a recaídas⁵⁸.

2.1.3.3. Neuroinflamación y la vía del triptófano–quinurenina

Diversas investigaciones han documentado un aumento sostenido de citocinas proinflamatorias —como IL-6, TNF- α y proteína C reactiva— en personas con TDM, tanto en fases agudas como recurrentes⁵⁹. Estas moléculas alteran la neurotransmisión y reducen la plasticidad neuronal. Un mecanismo central es la activación de la vía del triptófano–quinurenina, que desvía el triptófano hacia metabolitos neurotóxicos, reduciendo la disponibilidad de serotonina y afectando la función glutamatérgica⁶⁰. Este perfil “inflamatorio” es clínicamente relevante porque se asocia con resistencia terapéutica y peor pronóstico.

2.1.3.4. Disfunciones glutamatérgicas y GABAérgicas

El TDM involucra además alteraciones en la homeostasis del glutamato y una disminución de la inhibición mediada por GABA, lo que produce un desequilibrio excitatorio–inhibitorio en regiones frontolímbicas⁵⁸. Estos cambios afectan la plasticidad sináptica, promueven la rumia cognitiva y favorecen la hipersensibilidad al estrés. La eficacia

de tratamientos moduladores del glutamato, como la ketamina, respalda esta línea de evidencia.

2.1.3.5. Mecanismos epigenéticos y regulación génica

Los procesos epigenéticos explican cómo factores ambientales —trauma, estrés temprano, eventos adversos— producen cambios persistentes en la expresión génica. Alteraciones en la metilación del ADN, modificaciones en histonas y expresión de microARN regulan genes relacionados con neurotransmisión, inflamación, plasticidad y respuesta al estrés⁶¹. Estas modificaciones epigenéticas contribuyen a la cronicidad del TDM y podrían modular la respuesta terapéutica.

2.1.3.6. Factores genéticos y vulnerabilidad individual

Aunque la heredabilidad del TDM es moderada, estudios genómicos han identificado variantes asociadas a aumento de riesgo, peor evolución clínica o diferencias en la respuesta al tratamiento. Polimorfismos en genes relacionados con receptores serotoninérgicos, factores neurotróficos y en el metabolismo de neurotransmisores contribuyen a la variabilidad interindividual⁵⁸. Este componente genético fundamenta el interés actual por la farmacogenómica como herramienta para personalizar la terapia antidepresiva.

En conjunto, la evidencia fisiopatológica muestra que el TDM no puede comprenderse desde un único mecanismo, sino como un trastorno altamente complejo en el que convergen alteraciones en la neurotransmisión, la plasticidad neuronal, la respuesta al estrés, la actividad inmunitaria, los mecanismos epigenéticos y la susceptibilidad genética⁵⁷⁻⁶². Esta multiplicidad de procesos explica la heterogeneidad clínica del TDM, su curso variable y la respuesta desigual a los tratamientos antidepresivos convencionales.

La interacción entre vulnerabilidad biológica, experiencias adversas y cambios neuro adaptativos sostenidos, contribuye a la cronicidad del trastorno y a la aparición de subtipos fisiopatológicos diferenciados, algunos de ellos asociados con inflamación, disfunción sináptica o hiperactividad del eje HPA⁵⁷⁻⁶². La integración de estos mecanismos ofrece un marco sólido para comprender por qué las estrategias terapéuticas tradicionales resultan insuficientes en un porcentaje considerable de pacientes y fundamenta el creciente interés en enfoques personalizados, como la farmacogenómica, que buscan optimizar la respuesta terapéutica ajustándose a las características biológicas de cada individuo.

2.1.4. Curso clínico y pronóstico del trastorno depresivo mayor

El curso clínico del TDM se caracteriza por una notable heterogeneidad, reflejada en variaciones en la duración de los episodios, la presencia de síntomas residuales, la probabilidad de recaídas y la evolución funcional a largo plazo. Esta diversidad responde a la interacción compleja entre factores biológicos, genéticos, clínicos y psicosociales, que condicionan tanto la severidad del cuadro clínico como la respuesta terapéutica. Comprender estos aspectos es esencial para fundamentar la necesidad de estrategias terapéuticas más personalizadas, entre ellas la farmacogenómica, especialmente en un trastorno donde la respuesta al tratamiento estándar suele ser incierta y variable entre individuos.

2.1.4.1. Evolución natural del trastorno

El TDM presenta generalmente un curso episódico, con periodos de sintomatología que pueden prolongarse desde semanas hasta meses. En ausencia de intervención terapéutica, un episodio depresivo puede durar entre seis meses y un año; sin embargo, incluso con tratamiento adecuado, una proporción considerable de pacientes no logra una recuperación funcional completa⁴⁹. A nivel global, los análisis del *Global Burden of Disease* muestran que el TDM se mantiene entre las principales causas de discapacidad, reflejando su tendencia a la cronicidad y su impacto sostenido en la funcionalidad cotidiana⁵².

Esta tendencia se acentúa en poblaciones vulnerables, como adultos mayores, quienes experimentan una mayor persistencia sintomática asociada a comorbilidades médicas y menor respuesta farmacológica⁵³. Estos patrones de evolución subrayan la necesidad de intervenciones que consideren las diferencias individuales en mecanismos biológicos y respuesta terapéutica.

2.1.4.2. Remisión, recaída y recurrencia

El curso clínico del TDM se describe mediante tres conceptos fundamentales:

- Remisión: reducción significativa o desaparición de los síntomas.
- Recaída: reaparición de síntomas durante el mismo episodio depresivo.
- Recurrencia: inicio de un nuevo episodio tras un periodo de remisión completa.

Estudios longitudinales indican que hasta un tercio de los pacientes experimenta una recaída en el año posterior al primer episodio si no se mantiene un tratamiento adecuado⁴⁹.

Además, la probabilidad de recurrencia aumenta con el número de episodios previos, lo que explica por qué los pacientes con historia depresiva recurrente presentan un pronóstico más desfavorable y una evolución más resistente.

Un elemento crítico en este proceso es la presencia de síntomas residuales, tales como anhedonia parcial, insomnio, fatiga o deterioro cognitivo. Estos síntomas predicen recaídas tempranas y disminuyen la probabilidad de una remisión sostenida. Asimismo, un porcentaje relevante de pacientes progresa DRT, como lo describen Sharman Moser et al⁵⁵., caracterizada por menor respuesta a múltiples líneas farmacológicas, mayor cronicidad y necesidad de terapias más avanzadas. Este fenómeno constituye una de las principales limitaciones de los tratamientos estandarizados y un argumento clave para considerar enfoques personalizados.

2.1.4.3. Factores que modifican el pronóstico

Diversos factores clínicos, biológicos y psicosociales influyen en la evolución del TDM y determinan la probabilidad de alcanzar una remisión sostenida. Entre los factores con mayor relevancia para la farmacogenómica destacan:

Comorbilidad ansiosa

La coexistencia de ansiedad generalizada, ataques de pánico u otras condiciones ansiosas se asocia con mayor severidad clínica, episodios más prolongados y menor respuesta a antidepresivos estándar. Esta interacción compleja aumenta el riesgo de recaída y potencia la inestabilidad del curso clínico.

Inflamación sistémica

La elevación de marcadores inflamatorios —como IL-6, PCR y TNF- α — predice episodios más prolongados y menor probabilidad de remisión clínica. Estos perfiles inflamatorios se han asociado con resistencia a los ISRS y con una evolución más crónica^{59,60}.

Biomarcadores relacionados con estrés crónico

La exposición prolongada al estrés induce hiperactividad del eje hipotalámico–hipofisario–adrenal (HPA) y elevación sostenida de cortisol, un marcador vinculado con peor evolución clínica, recaídas frecuentes y una respuesta terapéutica menos predecible⁵⁹.

Factores genéticos vinculados a la respuesta terapéutica

Variantes en genes que regulan el metabolismo de fármacos (CYP2D6, CYP2C19), la neurotransmisión serotoninérgica (SLC6A4, HTR2A) o la regulación catecolaminérgica (COMT) modulan la eficacia farmacológica, la aparición de efectos adversos y la probabilidad de recaída⁴⁵. Estas diferencias explican por qué pacientes con características clínicas similares pueden presentar respuestas terapéuticas divergentes.

2.1.4.4. Impacto del curso clínico en la respuesta terapéutica

El curso clínico del TDM influye directamente en la eficacia de los tratamientos antidepressivos. Pacientes con episodios más prolongados, recurrencias tempranas o síntomas residuales persistentes presentan tasas significativamente menores de respuesta y remisión ante los esquemas farmacológicos convencionales⁴⁹. Asimismo, aquellos con evolución fluctuante o con historial de múltiples episodios muestran una mayor probabilidad de requerir cambios repetidos de medicación y combinaciones terapéuticas más complejas.

La evidencia indica que la variabilidad en la evolución clínica —incluyendo factores como comorbilidad ansiosa, episodios previos, duración prolongada del episodio actual y presencia de DRT— influye en la farmacodinámica de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y otros antidepressivos^{59,60}. Como resultado, dos pacientes con diagnósticos equivalentes pueden exhibir respuestas terapéuticas divergentes debido a diferencias en su trayectoria clínica, más que en la naturaleza del trastorno en sí.

Este conjunto de hallazgos demuestra que el curso clínico no solo describe la progresión temporal del TDM, sino que constituye un modulador clave de la respuesta al tratamiento⁴⁹. En consecuencia, la variabilidad interindividual en la evolución clínica refuerza la necesidad de integrar herramientas como la farmacogenómica, que permiten predecir qué pacientes tendrán una mejor respuesta, evitar ciclos de ensayo y error, y optimizar la selección de tratamiento desde el inicio.

2.2. Abordaje terapéutico actual para el TDM

2.2.1. Panorama general del abordaje terapéutico

El abordaje terapéutico del TDM se fundamenta en un modelo multimodal que integra intervenciones psicoterapéuticas, farmacológicas y biológicas, según lo proponen las

principales guías clínicas internacionales (APA, CANMAT, NICE). La elección del tratamiento depende de la severidad del episodio, la presencia de comorbilidades, el curso clínico previo y las preferencias del paciente. A nivel global, el tratamiento farmacológico constituye el pilar de primera línea, especialmente en episodios moderados a graves, mientras que la psicoterapia y las terapias de estimulación cerebral se emplean de manera complementaria o como alternativas en casos específicos^{49,54}.

Las intervenciones psicoterapéuticas, particularmente la terapia cognitivo-conductual y la terapia interpersonal, han demostrado eficacia en episodios leves a moderados y pueden potenciar los efectos de la farmacoterapia en casos más complejos. Sin embargo, su disponibilidad y adherencia suelen estar limitadas por barreras económicas, de acceso y por la severidad del cuadro clínico, lo que restringe su aplicación en ciertos contextos clínicos.

En contraste, las terapias biológicas —como la terapia electroconvulsiva (TEC), la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) y, más recientemente, el uso de ketamina o esketamina como antidepresivos de acción rápida— se reservan para pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento convencional o con sintomatología grave, como riesgo suicida o episodios resistentes. Chen et al.⁶³ han mostrado que estos agentes de acción rápida actúan mediante mecanismos glutamatérgicos y de neuroplasticidad que difieren de los antidepresivos tradicionales, ofreciendo alternativas prometedoras para subgrupos de pacientes con sintomatología severa o refractaria. No obstante, su acceso sigue siendo limitado y requieren supervisión estricta debido a posibles efectos adversos y al costo elevado.

A pesar de la diversidad terapéutica disponible, la realidad clínica evidencia que un porcentaje significativo de pacientes no alcanza remisión completa con los tratamientos estándar. Datos procedentes de cohortes internacionales indican que la DRT constituye un desafío frecuente, asociado a mayor discapacidad, peor calidad de vida y altos costos sanitarios. En Estados Unidos, Lin et al.⁶⁴ estimaron que la DRT incrementa de forma considerable los costos hospitalarios y el uso de recursos de salud en comparación con pacientes con respuesta adecuada. En Latinoamérica, Recco et al.⁶⁵ reportaron que, incluso bajo tratamiento habitual, los pacientes con DRT mantienen niveles elevados de deterioro

funcional y afectación laboral a un año de seguimiento, lo que subraya la magnitud del problema en la región.

La heterogeneidad en la respuesta terapéutica puede atribuirse a múltiples factores, entre ellos diferencias biológicas y clínicas entre individuos. Estudios recientes han mostrado que biomarcadores inflamatorios, como el receptor soluble de interleucina-6, pueden identificar perfiles de pacientes con mayor probabilidad de desarrollar TRD⁶⁶. Asimismo, se ha demostrado que existen variaciones significativas por sexo en la farmacocinética, farmacodinámica y tolerabilidad de los antidepresivos, lo que explica parte de la variabilidad observada en la práctica clínica⁶⁷.

Finalmente, la literatura especializada subraya que la respuesta antidepresiva está influenciada por múltiples factores genéticos que afectan la metabolización y acción de los fármacos. Singh⁶⁸ demostró que la incorporación de algoritmos basados en variantes farmacocinéticas puede mejorar las tasas de remisión en pacientes con TDM, lo que evidencia la relevancia de estos factores incluso dentro de esquemas terapéuticos convencionales.

En conjunto, el panorama terapéutico actual del TDM ofrece múltiples opciones, pero persiste una variabilidad considerable en la eficacia, seguridad y tolerabilidad entre pacientes. Este hecho, ampliamente documentado en poblaciones de distintos países, sustenta la necesidad de enfoques clínicos más personalizados que permitan optimizar la elección del tratamiento y mejorar los resultados terapéuticos. La farmacogenómica emerge como una herramienta clave para comprender y manejar esta variabilidad, especialmente en el contexto del tratamiento farmacológico, el cual constituye el eje de la siguiente sección.

2.2.2. Tratamiento farmacológico del TDM: clases antidepresivas

El tratamiento farmacológico constituye la intervención de primera línea para los episodios moderados y graves del TDM, según lo establecido por las principales guías clínicas internacionales y evidencia epidemiológica contemporánea^{49,54}. Aunque la eficacia promedio de los antidepresivos es comparable entre clases, la variabilidad en mecanismos de acción, tolerabilidad, velocidad de respuesta y metabolismo interindividual genera diferencias significativas en su desempeño clínico. Esta heterogeneidad explica por qué solo

una proporción limitada de pacientes responde al primer fármaco y por qué la personalización terapéutica es un eje central en el manejo actual del TDM.

2.2.2.1. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)

Los ISRS —como fluoxetina, sertralina, escitalopram, citalopram y paroxetina— constituyen el grupo de antidepresivos más prescrito a nivel mundial debido a su eficacia, seguridad y tolerabilidad. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del transportador de serotonina (SERT), lo cual incrementa la disponibilidad sináptica del neurotransmisor y modula circuitos frontolímbicos involucrados en la regulación afectiva⁴⁹.

Pese a su perfil favorable, efectos adversos como disfunción sexual, insomnio, síntomas gastrointestinales y ansiedad inicial pueden limitar la adherencia. La variabilidad interindividual en la respuesta a ISRS se asocia a polimorfismos en el gen SLC6A4 y a variaciones en el metabolismo hepático mediado por CYP2C19 y CYP2D6, lo cual influye en concentraciones plasmáticas y efectos adversos⁶⁷. Estas diferencias resaltan la relevancia clínica de la farmacogenómica en la selección y dosificación de ISRS.

2.2.2.2. Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN)

Los IRSN —incluyendo venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina— ejercen una inhibición dual de la recaptura de serotonina y noradrenalina, con efectos dependientes de la dosis. Su acción sobre vías noradrenérgicas los hace útiles en episodios depresivos moderados a graves y en pacientes con dolor neuropático o síntomas somáticos prominentes⁴⁹.

Entre sus limitaciones se encuentran aumentos de presión arterial, sudoración excesiva y síntomas de discontinuación, particularmente con venlafaxina. Aunque su eficacia es comparable a la de los ISRS, su perfil de efectos adversos demanda un seguimiento más estrecho⁵⁴.

2.2.2.3. Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Los ATC —como amitriptilina, imipramina y nortriptilina— fueron ampliamente utilizados antes de la aparición de los antidepresivos modernos y continúan siendo efectivos, especialmente en depresiones graves o con dolor crónico. Su mecanismo combina inhibición de la recaptura de serotonina y noradrenalina con antagonismo muscarínico, histaminérgico

y adrenérgico, lo cual explica su mayor carga de efectos adversos: sedación, hipotensión ortostática, estreñimiento, visión borrosa y riesgo de cardiotoxicidad⁴⁹.

El metabolismo de los ATC depende con intensidad de CYP2D6, por lo que metabolizadores ultrarrápidos o lentos presentan un riesgo elevado de toxicidad o falta de eficacia. Este grupo constituye uno de los ejemplos más claros de la importancia clínica de la farmacogenómica⁶⁷.

2.2.2.4. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Los IMAO —como fenelzina y tranilcipromina— inhiben la enzima responsable del metabolismo de serotonina, dopamina y noradrenalina. Aunque su uso ha disminuido debido a interacciones farmacológicas y restricciones dietéticas, continúan siendo especialmente eficaces en depresión atípica, caracterizada por hipersomnia, hiperfagia y reactividad emocional⁵¹. Su empleo se reserva para casos resistentes o cuando otros antidepresivos no han sido efectivos.

2.2.2.5. Antidepresivos multimodales y de acción específica

Fármacos como vortioxetina y vilazodona combinan la inhibición de recaptura con la modulación de receptores serotoninérgicos, lo que amplía su efecto farmacodinámico. La vortioxetina ha mostrado beneficios sobre funciones cognitivas como memoria y flexibilidad cognitiva, un aspecto relevante para pacientes cuyo TDM presenta deterioro cognitivo asociado⁴⁹. Su perfil de efectos adversos es favorable, con menor incidencia de disfunción sexual en comparación con otras clases.

2.2.2.6. Terapias de acción rápida: ketamina y esketamina

La introducción de ketamina intravenosa y esketamina intranasal ha transformado el manejo del TDM refractario. Estos agentes actúan modulando la neurotransmisión glutamatérgica mediante inhibición del receptor NMDA y potenciación de la plasticidad sináptica, permitiendo una reducción rápida de síntomas depresivos severos y de la ideación suicida⁶⁶. Se utilizan exclusivamente en contextos supervisados debido a efectos disociativos, riesgo de abuso y costos elevados.

2.2.2.7. Terapia adyuvante con antipsicóticos atípicos

En pacientes con respuesta insuficiente a múltiples estrategias antidepresivas, antipsicóticos atípicos como aripiprazol, quetiapina o brexpiprazol se emplean como agentes potenciadores. Un metaanálisis reciente demostró que estas intervenciones aumentan significativamente las tasas de remisión en depresión resistente al tratamiento⁶². Los riesgos metabólicos y extrapiramidales obligan a un uso cuidadoso y monitorizado.

A pesar de la diversidad de clases antidepresivas disponibles, la respuesta terapéutica presenta una marcada variabilidad entre individuos. Factores como el metabolismo hepático mediado por CYP2D6 y CYP2C19, la presencia de inflamación sistémica (p. ej., PCR o IL-6 elevadas), diferencias por sexo biológico y comorbilidades médicas influyen de manera significativa en la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos^{65,68}.

Esta heterogeneidad contribuye a que un número considerable de pacientes no logre la remisión con el primer antidepresivo, lo que prolonga los ciclos de ensayo–error y aumenta el riesgo de progresión hacia depresión resistente^{63,64}. Estos hallazgos subrayan la necesidad de integrar estrategias personalizadas como la farmacogenómica para optimizar la selección terapéutica.

En conjunto, la evidencia indica que la elección farmacológica en el TDM no puede sostenerse sobre modelos uniformes. La diversidad de mecanismos y la variabilidad interindividual justifican la transición hacia enfoques que incorporen información genética para mejorar la predicción de respuesta, minimizar efectos adversos y aumentar la probabilidad de remisión clínica sostenida.

2.2.3. Limitaciones del tratamiento farmacológico actual

A pesar de la amplia disponibilidad de antidepresivos y del progreso en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas, el tratamiento farmacológico del TDM presenta limitaciones importantes que influyen tanto en la eficacia clínica como en la seguridad y la sostenibilidad del tratamiento a largo plazo. Estas limitaciones explican en gran medida la persistencia de alta variabilidad interindividual en la respuesta, las bajas tasas de remisión completa y la elevada prevalencia de DRT, un fenómeno ampliamente documentado en la literatura reciente^{4,63,64}.

2.2.3.1. Tasa limitada de remisión con el tratamiento inicial

La evidencia demuestra que solo un porcentaje reducido de pacientes logra remisión con el primer antidepresivo administrado. Estudios poblacionales muestran que la efectividad del tratamiento disminuye con cada cambio farmacológico, y que la probabilidad de alcanzar remisión tras dos o más intentos terapéuticos se reduce de manera progresiva⁶³.

Este patrón de ensayo–error retrasa la respuesta clínica, aumenta el riesgo de cronificación y deteriora la funcionalidad del paciente, lo cual constituye uno de los problemas centrales del manejo farmacológico del TDM.

2.2.3.1. Aparición de efectos adversos y problemas de tolerabilidad

Aunque muchos antidepresivos presentan perfiles de seguridad aceptables, los efectos adversos siguen siendo una causa frecuente de abandono terapéutico. La presencia de síntomas como disfunción sexual, aumento de peso, sedación, alteraciones gastrointestinales o efectos cardiovasculares impacta negativamente en la adherencia y reduce la probabilidad de remisión sostenida⁴⁹.

Las diferencias en metabolismo hepático y variaciones genéticas, particularmente en vías mediadas por CYP2D6 y CYP2C19, influyen de manera significativa en la tolerabilidad del tratamiento, contribuyendo al fracaso terapéutico en un subconjunto de pacientes⁶⁵.

2.2.3.3. Depresión resistente al tratamiento

La DRT —definida como la falta de respuesta adecuada tras al menos dos tratamientos antidepresivos correctamente administrados— constituye una de las expresiones más claras de las limitaciones del abordaje farmacológico convencional⁴. El consenso de expertos canadienses destaca que la DRT no es un fenómeno homogéneo, sino un conjunto de subfenotipos influenciados por factores neurobiológicos, genéticos, inflamatorios y clínicos que dificultan la predicción de respuesta⁴.

Estudios latinoamericanos recientes muestran que la DRT se asocia con una disminución considerable en calidad de vida, mayor discapacidad funcional, mayor ausentismo laboral y síntomas depresivos persistentes incluso tras múltiples intervenciones farmacológicas⁶⁴.

2.2.3.4. Incremento del riesgo suicida en pacientes con respuesta deficiente

La falta de respuesta terapéutica no solo deteriora la funcionalidad, sino que se asocia con un incremento significativo en el riesgo suicida. Un estudio reciente evidenció que los pacientes con DRT presentan tasas de mortalidad específicas por suicidio considerablemente superiores a las personas con TDM sin antecedentes de ideación o intentos previos¹². Este hallazgo subraya la urgencia de identificar tempranamente a los pacientes con mayor vulnerabilidad biológica y clínica, para adecuar estrategias terapéuticas más precisas.

El modelo terapéutico tradicional continúa basado en la selección empírica de antidepresivos, sin herramientas objetivas para predecir:

- qué tratamiento será más eficaz,
- qué paciente tendrá efectos adversos,
- quién desarrollará DRT,
- quién está en riesgo elevado de recaída o suicidio.

Esto prolonga los periodos de tratamiento ineficaz y aumenta la carga clínica, emocional y económica para pacientes y sistemas de salud⁶³.

Las limitaciones descritas evidencian que los abordajes farmacológicos tradicionales no permiten predecir con precisión la respuesta terapéutica. Esta realidad justifica la transición hacia enfoques personalizados que integren biomarcadores clínicos, parámetros inflamatorios y, especialmente, información farmacogenómica, con el objetivo de mejorar la selección del tratamiento, reducir el ensayo–error y optimizar los desenlaces clínicos del TDM.

2.2.4. Terapias no farmacológicas: evidencia actual y su integración con el tratamiento farmacológico

Las terapias no farmacológicas constituyen un componente esencial del abordaje multimodal del TDM, especialmente en los casos donde la respuesta a los antidepresivos es parcial, nula o clínicamente insuficiente. Las guías clínicas internacionales recomiendan la integración de intervenciones psicológicas, neuroestimulativas y conductuales como parte del tratamiento estándar, tanto por su eficacia comprobada como por su aporte en áreas donde la farmacoterapia presenta limitaciones relevantes, como síntomas residuales, riesgo suicida

o presencia de comorbilidades^{1,11}. Estas modalidades adquieren un papel particularmente relevante en el contexto de la DRT, donde las estrategias convencionales basadas en reajuste o cambio de antidepresivos suelen resultar insuficientes⁴.

A continuación, se describen las principales terapias no farmacológicas con evidencia consolidada para el manejo del TDM, destacando su integración con el tratamiento farmacológico y su pertinencia en casos de respuesta subóptima.

2.2.4.1. Terapias psicológicas basadas en la evidencia

Terapia cognitivo-conductual (TCC)

La TCC es una de las intervenciones psicológicas con mayor respaldo empírico para el tratamiento del TDM. Su eficacia se fundamenta en la identificación y modificación de patrones de pensamiento disfuncionales, así como en la implementación de estrategias conductuales orientadas a la activación y la resolución de problemas. Estudios clínicos demuestran que la TCC es eficaz como monoterapia en episodios leves a moderados y como coadyuvante de la farmacoterapia en casos moderados o graves, contribuyendo a reducir síntomas residuales y mejorar las tasas de remisión¹¹. Además, su impacto en la prevención de recaídas es significativo, ya que promueve habilidades duraderas que reducen la vulnerabilidad cognitiva característica del trastorno.

Terapias interpersonales y de tercera generación

La terapia interpersonal (TIP) y las intervenciones basadas en mindfulness han mostrado utilidad adicional en pacientes cuya sintomatología se asocia con conflictos relacionales, estrés crónico o rumiación persistente. Estas modalidades complementan la farmacoterapia actuando sobre componentes psicobiológicos que los antidepresivos no abordan directamente, como patrones de evitación, regulación emocional y estrategias de afrontamiento¹.

2.2.4.2. Terapias neuroestimulativas

Las terapias neuroestimulativas han emergido como alternativas terapéuticas de alto impacto, especialmente en el contexto de DRT. Su uso se justifica ante la evidencia que demuestra alteraciones en la conectividad cerebral, la neuroplasticidad y la actividad de redes

frontolímbicas en el TDM, mecanismos que pueden ser modulados mediante estimulación cerebral focalizada^{1,4}.

Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr)

La EMTr se basa en la aplicación de pulsos magnéticos dirigidos a la corteza prefrontal dorsolateral, lo cual modula la actividad de circuitos implicados en la regulación emocional. Ensayos clínicos muestran mejoras significativas en pacientes que no responden a uno o más antidepresivos, con un perfil de seguridad favorable y sin necesidad de hospitalización⁴. Su eficacia es especialmente relevante en TDM con síntomas persistentes, anergia o patrones cognitivos rígidos, donde contribuye a restaurar la plasticidad neuronal.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

La TEC es la intervención neurobiológica con mayor eficacia comprobada para depresiones graves, psicóticas o con riesgo suicida inminente. Su mecanismo, asociado a la modulación de sistemas monoaminérgicos, neurotróficos y neuroinflamatorios, permite una respuesta más rápida que los antidepresivos convencionales¹¹.

En poblaciones con DRT, la TEC continúa siendo un recurso de primera elección. La evidencia demuestra que la TEC reduce de manera significativa la mortalidad por suicidio, particularmente en pacientes con antecedentes de intentos previos o con sintomatología refractaria¹².

Estimulación cerebral profunda y otras modalidades emergentes

Aunque aún en fases experimentales, la estimulación cerebral profunda y otras técnicas de neuromodulación ofrecen un marco prometedor para subgrupos específicos de pacientes, especialmente aquellos con alteraciones neurocircuitales marcadas que no responden a EMTr o TEC¹.

2.2.4.3. Intervenciones conductuales y somáticas complementarias

Ejercicio físico estructurado

El ejercicio regular modula rutas inflamatorias, favorece la neurogénesis y mejora la regulación del eje HPA, elementos que contribuyen a su eficacia antidepresiva. Su

integración en el tratamiento del TDM ha mostrado beneficios en síntomas somáticos, comorbilidades metabólicas y reducción del estrés crónico¹.

Terapia de luz brillante

Especialmente útil en la depresión con patrón estacional, la terapia luminosa influye sobre la regulación melatoninérgica y los ritmos circadianos. La evidencia demuestra mejorías clínicas comparables a las obtenidas con ISRS en este subtipo¹.

2.2.4.4. Pertinencia de las terapias no farmacológicas en depresión resistente e inflamatoria

La integración de terapias no farmacológicas es particularmente relevante en fenotipos depresivos caracterizados por inflamación sistémica, alteraciones neuroendocrinas o curso clínico refractario. La evidencia sugiere que estos subtipos presentan una menor respuesta a antidepresivos estándar debido a mecanismos fisiopatológicos no monoaminérgicos, como activación inmunitaria y disfunción de redes frontolímbicas¹⁵.

Por esta razón, intervenciones como EMTr, TEC, psicoterapia intensiva y ejercicio físico estructurado desempeñan un papel clave para modular rutas que la farmacoterapia tradicional no logra corregir.

Las terapias no farmacológicas constituyen un pilar fundamental del manejo del TDM, tanto por su eficacia demostrada como por su capacidad para complementar las limitaciones de los tratamientos farmacológicos tradicionales. En pacientes con depresión resistente, riesgo suicida, inflamación persistente o alteraciones neurocircuitales, estas intervenciones representan estrategias terapéuticas esenciales para mejorar la respuesta clínica y promover la remisión sostenida.

Esta evidencia refuerza la necesidad de enfoques personalizados que integren características clínicas, biológicas y conductuales del paciente. En este contexto, la farmacogenómica emerge como un componente complementario indispensable, ya que permite optimizar la selección farmacoterapéutica y reducir la variabilidad interindividual que frecuentemente impulsa la necesidad de terapias no farmacológicas.

2.3. Optimización farmacoterapéutica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor

La optimización farmacoterapéutica en el tratamiento del TDM se refiere al proceso sistemático de ajuste y selección del tratamiento farmacológico con el objetivo de maximizar los beneficios clínicos y minimizar los riesgos asociados, considerando las características individuales de cada paciente. En el contexto de la farmacogenómica, este concepto adquiere una dimensión particular, al incorporar información genética relevante que permite orientar la toma de decisiones terapéuticas hacia un enfoque más preciso y personalizado³⁸.

Desde una perspectiva conceptual, la optimización farmacoterapéutica no se limita únicamente a la mejora de la eficacia del tratamiento, sino que abarca un conjunto de dimensiones clínicas interrelacionadas. Entre estas se incluyen el aumento de la probabilidad de respuesta y remisión, la reducción de la incidencia y severidad de los efectos adversos, la disminución del tiempo necesario para alcanzar una respuesta terapéutica adecuada y el fortalecimiento de la adherencia al tratamiento. Estas dimensiones reflejan un abordaje integral del paciente, en el que la elección del fármaco y su dosificación se ajustan de manera dinámica según la variabilidad biológica y clínica individual³⁸.

En este sentido, la farmacogenómica contribuye a la optimización farmacoterapéutica mediante la identificación de variaciones genéticas en genes implicados tanto en la farmacocinética como en la farmacodinámica de los antidepresivos. La caracterización de fenotipos metabolizadores asociados a enzimas como CYP2D6 y CYP2C19 permite anticipar diferencias en la exposición al fármaco, mientras que las variaciones en sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico, pueden influir en la respuesta terapéutica. La integración de esta información facilita la selección más adecuada del tratamiento y la individualización de la dosis, reduciendo la necesidad de ajustes empíricos y contribuyendo a un uso más racional de los medicamentos³⁸.

Asimismo, la optimización farmacoterapéutica puede entenderse como un proceso orientado a mejorar resultados clínicos relevantes en la práctica, más allá de la simple elección del fármaco. En este contexto, diversos estudios han señalado que la incorporación de herramientas farmacogenómicas en la toma de decisiones terapéuticas se asocia con mejoras en la respuesta clínica, mayores tasas de remisión y una mejor tolerabilidad del

tratamiento, lo que respalda su utilidad como estrategia para optimizar la farmacoterapia en pacientes con TDM⁴.

En conjunto, la optimización farmacoterapéutica en el TDM representa un enfoque integrador que combina principios de medicina de precisión con la práctica clínica, orientado a lograr intervenciones más eficaces, seguras y adaptadas a las necesidades individuales. Este concepto constituye un elemento fundamental para comprender el valor de la farmacogenómica en la psiquiatría contemporánea y proporciona el marco conceptual necesario para interpretar su impacto en los resultados terapéuticos.

2.4. Fundamentos de la farmacogenómica aplicada a la psiquiatría

2.4.1. Definición de farmacogenética y farmacogenómica

La farmacogenética y la farmacogenómica son disciplinas clave dentro del enfoque de medicina personalizada. Ambas buscan entender cómo las diferencias genéticas entre individuos influyen en la forma en que responden a los medicamentos, con el objetivo de mejorar la eficacia del tratamiento y reducir la aparición de efectos adversos. Su aplicación clínica cobra especial relevancia en patologías como el trastorno depresivo mayor, donde la variabilidad en la respuesta terapéutica plantea desafíos persistentes.

La farmacogenética se centra en el estudio de la relación entre variantes genéticas específicas —generalmente en un solo gen— y la respuesta a un determinado medicamento. Tradicionalmente, esta área se ha enfocado en polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en genes que codifican enzimas metabolizadoras, transportadores o receptores farmacológicos, como los del sistema del citocromo P450 (CYP)¹⁴. Su aplicación ha permitido identificar a pacientes con metabolización lenta o rápida de ciertos fármacos, optimizando la dosis y minimizando riesgos de toxicidad o ineficacia.

Por otro lado, la farmacogenómica representa un enfoque más amplio que abarca el análisis del genoma completo y su interacción con el entorno. Esta disciplina estudia la influencia combinada de múltiples genes y vías moleculares sobre la farmacocinética y la farmacodinamia, incorporando tecnologías como la secuenciación masiva y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS). De acuerdo con Abellán et al.¹⁴, la

farmacogenómica constituye la base científica de la medicina de precisión, la cual busca adaptar el tratamiento médico a las características biológicas y genéticas de cada individuo.

En el campo de la psiquiatría, la integración de estas herramientas ha cobrado un papel cada vez más relevante. Los trastornos mentales, entre ellos el TDM, presentan una marcada heterogeneidad biológica que explica la variabilidad interindividual en la respuesta a los psicofármacos. Según María et al.¹⁶, la farmacogenética en psiquiatría se utiliza para predecir la eficacia y tolerancia de antidepresivos y antipsicóticos mediante la identificación de variantes genéticas en genes como CYP2D6, CYP2C19, SLC6A4 y HTR2A. Esta información permite personalizar los tratamientos desde la prescripción inicial, reduciendo el modelo de ensayo y error y mejorando la adherencia terapéutica.

Asimismo, los avances en farmacogenómica aplicada han trascendido el ámbito hospitalario hacia entornos más accesibles, como la atención farmacéutica comunitaria. En un ensayo clínico aleatorizado, Papastergiou et al.³³ demostraron que la incorporación de pruebas farmacogenómicas en farmacias comunitarias mejoró significativamente los índices de respuesta y remisión en pacientes con depresión tratados con antidepresivos, en comparación con el manejo estándar. Este estudio refuerza la utilidad práctica de la farmacogenómica como herramienta de apoyo clínico, capaz de orientar al profesional de salud hacia la selección más apropiada del medicamento y la dosis, en función del perfil genético del paciente³³.

En conjunto, la farmacogenética y la farmacogenómica representan un cambio de paradigma en la psiquiatría moderna. Su implementación permite avanzar hacia una medicina verdaderamente personalizada, en la cual la elección del tratamiento no se basa únicamente en la sintomatología, sino también en las particularidades genéticas que determinan la respuesta terapéutica. Este enfoque no solo optimiza los resultados clínicos, sino que también promueve un modelo más humano, eficiente y racional en el manejo del trastorno depresivo mayor^{14,16}.

2.4.2. Implicaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de la variabilidad genética

Las diferencias interindividuales en la respuesta a los antidepresivos pueden explicarse, en gran medida, por la variabilidad genética que afecta tanto los procesos farmacocinéticos como los farmacodinámicos. Desde el punto de vista farmacocinético, las

variaciones en los genes que codifican enzimas del citocromo P450 (como CYP2D6, CYP2C19 y CYP3A4) determinan la velocidad con que los fármacos son metabolizados, clasificando a los individuos en metabolizadores lentos, intermedios, extensos o ultrarrápidos⁶⁵. Estas diferencias modifican las concentraciones plasmáticas alcanzadas, afectando la eficacia y la aparición de efectos adversos. Por ejemplo, los metabolizadores lentos pueden experimentar toxicidad con dosis estándar, mientras que los ultrarrápidos pueden no alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas.

En cuanto al componente farmacodinámico, la variabilidad genética influye en los sitios de acción de los antidepresivos, como los receptores serotoninérgicos (HTR1A, HTR2A), los transportadores de serotonina (SLC6A4) y los receptores dopaminérgicos y noradrenérgicos³⁵. Estas variaciones modifican la sensibilidad y la afinidad de los fármacos por sus dianas moleculares, impactando directamente la eficacia del tratamiento. Así, la respuesta clínica al mismo medicamento puede diferir ampliamente entre individuos con distintos polimorfismos, lo que explica la falta de uniformidad observada en los ensayos clínicos y en la práctica clínica cotidiana³⁵.

Además, factores biológicos como el sexo pueden modular la expresión y la actividad de estas enzimas y receptores. De acuerdo con Sramek et al.⁶⁷, las mujeres tienden a presentar concentraciones plasmáticas más elevadas de ciertos antidepresivos tricíclicos y de los inhibidores ISRS, debido a diferencias hormonales y en la composición corporal que afectan el volumen de distribución y el metabolismo hepático. Estas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, cuando se combinan con la variabilidad genética, explican la necesidad de ajustar las estrategias terapéuticas de manera personalizada según el perfil genético y biológico del paciente⁶⁷.

En este sentido, la comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes a la farmacocinética y farmacodinámica de los antidepresivos constituye la base científica de la farmacogenómica aplicada a la psiquiatría. Esta disciplina busca integrar la información genética en la toma de decisiones terapéuticas, permitiendo optimizar las dosis, reducir los efectos adversos y mejorar las tasas de remisión en pacientes con trastorno depresivo mayor³⁵.

2.4.3. Evolución histórica de la farmacogenómica en psiquiatría

2.4.3.1. Primeros enfoques en farmacogenómica psiquiátrica

El desarrollo de la farmacogenómica aplicada a la psiquiatría tuvo sus primeros avances significativos a comienzos del siglo XXI, cuando las investigaciones empezaron a explorar cómo las variaciones genéticas podían explicar la amplia heterogeneidad en la respuesta a los antidepresivos. En 2002, Wong et al.¹⁷ publicaron uno de los textos pioneros en el campo, donde propusieron que la farmacogenómica podría transformar el tratamiento de la depresión al identificar marcadores genéticos que predijeran la eficacia y la tolerancia a los fármacos antidepresivos. Su trabajo subrayó que los genes relacionados con el sistema serotoninérgico particularmente el transportador de serotonina (SLC6A4) y las enzimas del citocromo P450 desempeñaban un papel crucial en la variabilidad interindividual observada en la práctica clínica¹⁷.

Poco después, Ng et al.¹⁸ ampliaron este enfoque, destacando la relevancia de los estudios farmacogenéticos en la psiquiatría clínica y su potencial para optimizar la selección de tratamientos. Estos autores señalaron que las diferencias genéticas no solo afectaban el metabolismo de los fármacos, sino también los mecanismos de acción en el sistema nervioso central. Además, enfatizaron que la implementación de la farmacogenética requería superar importantes desafíos éticos y metodológicos, como la interpretación de resultados genéticos y la necesidad de estandarizar los protocolos de estudio en poblaciones diversas¹⁸.

En 2005, Wong¹⁹ desarrolló una revisión exhaustiva en la obra *Biology of Depression*, donde analizó los mecanismos moleculares implicados en la respuesta a los antidepresivos y propuso la integración de la farmacogenómica como herramienta para desarrollar terapias más racionales. En su planteamiento, introdujo la noción de que la depresión debía ser comprendida como una enfermedad con una base biológica compleja, donde los factores genéticos interactúan con los ambientales para determinar la respuesta terapéutica¹⁹.

Ese mismo año, Lee²⁰ reforzó esta perspectiva al examinar la farmacogenética de los tratamientos antidepresivos y su aplicación en el manejo clínico del trastorno depresivo mayor. Su trabajo sintetizó los avances obtenidos en la identificación de genes candidatos y en la validación de biomarcadores farmacogenéticos. No obstante, Lee subrayó que, aunque

los resultados preliminares eran prometedores, la mayoría de los hallazgos aún carecían de consistencia estadística y reproducibilidad, lo que limitaba su aplicación clínica²⁰.

Estos primeros estudios sentaron las bases conceptuales y metodológicas de la farmacogenómica moderna, marcando una transición del enfoque de “ensayo y error” hacia la idea de tratamientos guiados por el perfil genético del paciente. Si bien las investigaciones iniciales enfrentaron limitaciones tecnológicas y de tamaño muestral, su valor histórico radica en haber establecido el fundamento científico para la integración progresiva de la genética en la práctica psiquiátrica.

2.4.3.2. Consolidación clínica y expansión del enfoque personalizado

Durante la última década, la farmacogenómica en psiquiatría ha pasado de ser un campo de exploración experimental a consolidarse como una herramienta con aplicaciones clínicas concretas. La integración de pruebas genéticas en la toma de decisiones terapéuticas ha permitido optimizar la selección de antidepresivos, reducir los efectos adversos y acortar el tiempo hasta la remisión de los síntomas. Un ejemplo de esta transición se observa en los servicios farmacéuticos interdisciplinarios, donde la participación del farmacéutico clínico ha sido clave para la implementación de programas de farmacogenómica aplicada. Weinstein et al.²⁸ demostraron que la creación de servicios farmacogenómicos dentro de prácticas de medicina familiar no solo facilitó la interpretación de resultados genéticos, sino que también promovió una atención más coordinada entre psiquiatras, farmacéuticos y médicos de atención primaria, contribuyendo a la personalización terapéutica y al fortalecimiento del rol del farmacéutico en la salud mental.

A partir de 2020, el campo experimentó una expansión significativa gracias al avance en la secuenciación del genoma completo y la identificación de variantes poligénicas asociadas con la respuesta antidepresiva. Bocznyk et al.³⁴ señalaron que el uso de la secuenciación genómica de alta resolución ofrece una oportunidad sin precedentes para comprender la interacción entre múltiples genes que determinan la eficacia terapéutica y el riesgo de efectos secundarios. Este enfoque multigénico ha permitido superar las limitaciones de los estudios basados en un solo gen, facilitando la creación de perfiles predictivos más robustos que podrían integrarse en la práctica clínica para guiar la prescripción individualizada de antidepresivos³⁴.

En paralelo, los ensayos clínicos aleatorizados más recientes han demostrado evidencia concreta sobre el impacto clínico de las pruebas farmacogenómicas. Oslin et al.³⁶ evaluaron los efectos del testeo genético en pacientes con trastorno depresivo mayor, demostrando que los participantes cuyos tratamientos fueron guiados por farmacogenómica, presentaron tasas significativamente más altas de remisión en comparación con aquellos que recibieron tratamiento estándar. Este hallazgo consolidó la utilidad clínica del testeo farmacogenético, reforzando su papel en la reducción de la latencia terapéutica y en la mejora de los resultados globales de los pacientes.

Además del impacto clínico, en los últimos años se ha comenzado a analizar la viabilidad económica de incorporar las pruebas farmacogenéticas dentro de los sistemas de salud. López-Saavedra y Abad-Santos³⁹ evaluaron la relación costo-efectividad del cribado farmacogenético en pacientes con trastorno depresivo mayor dentro del sistema sanitario español, concluyendo que su implementación resulta rentable a mediano plazo, al disminuir hospitalizaciones, visitas médicas recurrentes y abandono de tratamiento. Estos resultados apoyan la inclusión de la farmacogenómica como una herramienta sostenible dentro de la práctica psiquiátrica contemporánea.

Finalmente, Brown et al.⁴¹ destacaron que la farmacogenómica ha comenzado a influir incluso en la gestión institucional de medicamentos, transformando las decisiones de los comités farmacoterapéuticos encargados de la selección de fármacos en los formularios hospitalarios. Los autores enfatizan que la integración de información farmacogenómica en la toma de decisiones clínicas y administrativas, permite una gestión más racional de los recursos y un enfoque más alineado con los principios de la medicina de precisión.

En conjunto, los avances de esta década evidencian un cambio de paradigma en la psiquiatría clínica: la farmacogenómica ya no se limita a la investigación molecular, sino que se consolida como un componente esencial de la práctica médica moderna. Su expansión hacia los ámbitos clínico, económico y organizacional sienta las bases para una atención verdaderamente personalizada y sustentable en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

2.4.4. Relevancia de la farmacogenómica en el trastorno depresivo mayor

El trastorno TDM se caracteriza por una alta variabilidad en la respuesta a los antidepresivos, lo que ha impulsado el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la

farmacogenómica. Desde sus primeras aplicaciones, este enfoque ha buscado adaptar el tratamiento farmacológico a las particularidades genéticas del paciente, superando el modelo tradicional de ensayo y error que predomina en la psiquiatría¹⁹. El propósito fundamental consiste en optimizar la eficacia terapéutica, minimizar los efectos adversos y acortar el tiempo hasta la remisión, a través del uso de información genética sobre los genes implicados en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos¹⁹.

Las investigaciones iniciales evidenciaron que las variaciones en los genes del citocromo P450 especialmente CYP2D6 y CYP2C19 desempeñan un papel determinante en el metabolismo de los antidepresivos, afectando directamente las concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica. Estudios posteriores, como el de Van der Auwera et al.¹³, ampliaron esta perspectiva al evaluar la interacción entre factores genéticos y ambientales en la expresión del TDM. Su análisis sistemático de genes candidatos reveló que los polimorfismos asociados al metabolismo de serotonina, dopamina y noradrenalina influyen significativamente en la vulnerabilidad a la depresión y en la respuesta terapéutica, lo que refuerza la necesidad de adoptar un enfoque integrador que considere simultáneamente la genética y el entorno¹³.

La aplicación de la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor ha demostrado aportar beneficios clínicos tangibles, más allá de su valor teórico o experimental⁴. La integración de los perfiles genéticos en la toma de decisiones terapéuticas permite ajustar la selección y dosificación de los antidepresivos según la variabilidad individual en la respuesta farmacológica, lo que se traduce en una mayor tasa de respuesta y remisión clínica, así como en una menor incidencia de efectos adversos. Este enfoque ha mostrado especial utilidad en pacientes con depresión resistente al tratamiento, en quienes la eficacia de los esquemas convencionales suele ser limitada⁴.

El análisis de variaciones genéticas en enzimas metabolizadoras, como CYP2D6 y CYP2C19, representa uno de los pilares de la aplicación clínica de la farmacogenómica en el trastorno depresivo mayor⁴¹. La identificación de pacientes con metabolismo lento o ultrarrápido facilita la selección de antidepresivos y dosis más adecuadas, reduciendo los cambios repetitivos de medicación y favoreciendo la adherencia terapéutica. Estos avances consolidan la utilidad de las pruebas farmacogenéticas como herramienta de apoyo para la

individualización del tratamiento y la optimización de los resultados clínicos en la depresión mayor⁴¹.

La incorporación de la farmacogenómica en el abordaje del trastorno depresivo mayor representa un giro significativo en la forma de entender y tratar esta condición. Al dejar atrás modelos empíricos y avanzar hacia una medicina más personalizada, se abre la posibilidad de construir intervenciones terapéuticas que respondan no solo a la biología única de cada paciente, sino también a su contexto clínico y ambiental. Esta integración permite no solo mejorar la eficacia del tratamiento, sino también reducir los efectos adversos, acortar los tiempos de respuesta y aliviar la carga emocional, económica y social que el TDM impone tanto al individuo como al sistema de salud.

En síntesis, la farmacogenómica provee un marco robusto para personalizar la farmacoterapia del TDM, al identificar variantes genéticas que influyen en la respuesta terapéutica, optimizar la selección de antidepresivos y reducir el ensayo-error. Estos avances fundamentan la necesidad de incorporar herramientas genómicas en la práctica clínica contemporánea y justifican su papel dentro de un modelo de medicina de precisión. En este sentido, y considerando que la optimización farmacoterapéutica constituye un eje central de este enfoque, resulta pertinente delimitar conceptualmente este término en el contexto del tratamiento del trastorno depresivo mayor, así como definir sus principales dimensiones clínicas.

2.5. Variantes genéticas relevantes en la respuesta a antidepresivos

La variabilidad en la respuesta a los antidepresivos se relaciona estrechamente con diferencias genéticas que influyen en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ng et al.¹⁸ destacan que los polimorfismos en genes metabolizadores y en receptores o transportadores pueden modificar el metabolismo, la eficacia clínica y el riesgo de efectos adversos, permitiendo explicar por qué pacientes con el mismo diagnóstico y tratamiento presentan respuestas terapéuticas heterogéneas¹⁸.

En este sentido, resulta pertinente distinguir entre genes farmacocinéticos, principalmente aquellos que codifican enzimas del citocromo P450 responsables del metabolismo oxidativo de numerosos antidepresivos, y genes farmacodinámicos, vinculados con los receptores y transportadores que median los efectos del fármaco en el sistema

nervioso central. Esta diferenciación permite ordenar las variantes más relevantes y comprender su contribución en la optimización farmacoterapéutica del trastorno depresivo mayor¹⁸.

2.5.1. Genes farmacocinéticos

Los genes farmacocinéticos agrupan variantes que afectan la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los antidepresivos. Entre ellos, las isoenzimas del citocromo P450, representan los biomarcadores más relevantes, ya que múltiples antidepresivos dependen de estas vías para su biotransformación. Las diferencias alélicas pueden modificar la velocidad metabólica, influir en la concentración plasmática alcanzada y, en consecuencia, alterar la respuesta terapéutica y el riesgo de efectos adversos ¹⁸.

Dado que cada isoenzima del sistema CYP presenta patrones específicos de variación genética y participa en la metabolización de diferentes antidepresivos, resulta necesario describirlas de manera individual. Esto permite analizar las diferencias funcionales entre ellas, los alelos clínicamente relevantes y su relación con los distintos fenotipos metabolizadores que influyen en la eficacia y seguridad del tratamiento. Bajo esta lógica, se detallan a continuación las principales isoenzimas implicadas.

2.5.1.1. CYP2D6

El gen CYP2D6, localizado en el cromosoma 22q13.1, codifica una enzima responsable del metabolismo de aproximadamente el 25% de los fármacos clínicamente utilizados, incluyendo numerosos antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina) y algunos inhibidores duales (venlafaxina, duloxetina). Se han descrito más de un centenar de alelos para este gen, generando fenotipos funcionales que se clasifican como metabolizador lento, intermedio, extenso o ultrarrápido, según la actividad enzimática residual²¹.

Las variantes que reducen la función enzimática, como CYP2D6 4 o 10, se asocian con un metabolismo lento, lo que produce concentraciones plasmáticas elevadas y mayor probabilidad de efectos adversos, entre ellos somnolencia o toxicidad anticolinérgica. Por el contrario, las duplicaciones génicas, como CYP2D6 1xN, aumentan la velocidad metabólica

y reducen la exposición al fármaco, con el consiguiente riesgo de falta de respuesta terapéutica. La identificación del fenotipo metabólico mediante pruebas genéticas permite ajustar la dosis o seleccionar medicamentos menos dependientes de esta vía metabólica, mejorando la seguridad y eficacia del tratamiento²⁵.

2.5.1.2.CYP2C19

El gen CYP2C19, ubicado en el cromosoma 10q24.1–q24.3, participa activamente en la biotransformación de antidepresivos como citalopram, escitalopram y sertralina. Al igual que CYP2D6, presenta variantes genéticas que determinan distintos niveles de actividad enzimática. Los alelos CYP2C19 2 y 3 se relacionan con una pérdida o reducción significativa de la función, mientras que CYP2C19 17 confiere una actividad metabólica aumentada¹⁸.

Los pacientes con fenotipo metabolizador lento presentan un mayor riesgo de acumulación del fármaco y de eventos adversos como somnolencia, mareo o prolongación del intervalo QT. En cambio, los metabolizadores ultrarrápidos pueden experimentar niveles subterapéuticos que limitan la eficacia del tratamiento. El análisis genético de CYP2C19 permite optimizar la farmacoterapia antidepresiva mediante la elección del fármaco y la dosis más apropiados según el perfil metabólico del paciente, favoreciendo un abordaje terapéutico individualizado²¹.

2.5.1.3. CYP1A2 y otros genes secundarios

El gen CYP1A2, localizado en el cromosoma 15q24.1, codifica una enzima involucrada en el metabolismo de antidepresivos tricíclicos, fluvoxamina y duloxetina. Aunque su contribución global a la variabilidad farmacocinética es menor que la de CYP2D6 o CYP2C19, su expresión puede verse influida por factores ambientales como el tabaquismo, la dieta o la exposición a hidrocarburos aromáticos, lo que pone de manifiesto la interacción entre los determinantes genéticos y ambientales en la respuesta farmacológica¹¹.

Además de las enzimas del citocromo P450, otros genes también participan en la modulación de la biodisponibilidad de los antidepresivos. Entre ellos destacan ABCB1, que codifica la glicoproteína P encargada del transporte activo a través de la barrera hematoencefálica, y SLC6A4, implicado en la recaptación sináptica de serotonina. Las

variaciones en estos genes pueden modificar la concentración intracerebral de los fármacos y, en consecuencia, su eficacia clínica²⁵.

En conjunto, el conocimiento de las variaciones genéticas en estos genes farmacocinéticos representa la base para la individualización de la farmacoterapia antidepressiva. La identificación de polimorfismos clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450 y en los transportadores de membrana permite anticipar la respuesta terapéutica, minimizar reacciones adversas y promover un tratamiento más seguro, eficaz y personalizado en pacientes con trastorno depresivo mayor^{18,25}.

2.5.2. Genes farmacodinámicos

La farmacodinámica de los antidepressivos está determinada por la interacción de estos fármacos con sus dianas moleculares, principalmente los transportadores y receptores involucrados en la neurotransmisión monoaminérgica. Las variaciones genéticas en los genes que codifican estas proteínas pueden alterar la afinidad, eficacia y regulación de los antidepressivos, generando diferencias significativas en la respuesta clínica y la aparición de efectos adversos. Entre los principales genes farmacodinámicos implicados en el trastorno depresivo mayor destacan SLC6A4, HTR2A y aquellos asociados al sistema dopaminérgico y a los factores neurotróficos⁶⁷⁻⁶⁹.

2.5.2.1. SLC6A4 (transportador de serotonina)

El gen SLC6A4 codifica el transportador de serotonina (5-HTT), una proteína esencial para la recaptación del neurotransmisor en la hendidura sináptica. La variación más estudiada de este gen corresponde al polimorfismo 5-HTTLPR, localizado en la región promotora y caracterizado por la presencia de dos alelos principales: el corto (C) y el largo (L). El alelo corto se asocia con una menor transcripción del transportador, lo que reduce la recaptación de serotonina y genera una mayor vulnerabilidad al estrés y una menor respuesta terapéutica a los ISRS⁶⁷.

Diversos estudios han demostrado que los individuos portadores del alelo corto presentan menores tasas de remisión clínica y una mayor incidencia de efectos adversos al tratamiento, en comparación con los portadores del alelo largo. Estas diferencias genotípicas

han permitido establecer al SLC6A4 como un marcador farmacodinámico relevante para la predicción de la respuesta terapéutica y la tolerabilidad, consolidando su papel como una de las variantes más estudiadas en la farmacogenómica del trastorno depresivo mayor⁶⁷.

2.5.2.2. HTR2A (receptor de serotonina)

El gen HTR2A codifica el receptor serotoninérgico tipo 2A, una diana importante para múltiples clases de antidepresivos, incluidos los ISRS, IRSN y los antidepresivos tricíclicos. Polimorfismos como rs6311 y rs7997012 han mostrado asociaciones significativas con la respuesta clínica, la remisión y la tolerancia al tratamiento. Estas variantes pueden modificar la densidad o la sensibilidad del receptor, influyendo en la eficacia de la señalización serotoninérgica y, por ende, en el resultado terapéutico⁶⁹.

La evidencia reciente destaca que ciertas combinaciones genéticas en HTR2A pueden correlacionarse con una mayor probabilidad de respuesta favorable y un menor riesgo de discontinuación por efectos adversos. En este sentido, la evaluación del perfil genético de HTR2A se considera un componente esencial en el análisis farmacogenómico de la depresión, ya que permite anticipar patrones de eficacia y seguridad de forma más precisa que el análisis farmacocinético aislado⁶⁹.

2.5.2.3. Otros receptores implicados (dopaminérgicos y neurotróficos)

Además de los sistemas serotoninérgicos, se ha evidenciado la participación de otros mecanismos moleculares en la respuesta farmacodinámica a los antidepresivos. Entre ellos destacan los genes dopaminérgicos, como DRD2 y COMT, los cuales modulan la disponibilidad y transmisión de dopamina, un neurotransmisor clave en la regulación del estado de ánimo, la motivación y el control cognitivo. Las variaciones en estos genes pueden alterar la actividad sináptica dopaminérgica y contribuir a la heterogeneidad en la respuesta terapéutica observada entre los pacientes con trastorno depresivo mayor⁶⁹.

Asimismo, los genes neurotróficos, particularmente BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), se asocian con procesos de neuroplasticidad y con la eficacia del tratamiento antidepresivo. Polimorfismos como Val66Met se han relacionado con una menor liberación de BDNF y una respuesta reducida al tratamiento farmacológico. La interacción

de estos genes con los factores serotoninérgicos y dopaminérgicos refuerza la naturaleza poligénica de la respuesta terapéutica en la depresión, subrayando la necesidad de modelos integrativos que combinen múltiples marcadores genéticos en la predicción de resultados clínicos⁶⁹.

En conjunto, el estudio de los genes farmacodinámicos permite comprender de manera más profunda las bases biológicas de la variabilidad terapéutica en el trastorno depresivo mayor. La identificación de polimorfismos funcionales en SLC6A4, HTR2A y en otros genes dopaminérgicos o neurotróficos contribuye al desarrollo de estrategias de tratamiento más precisas, seguras y ajustadas al perfil genético de cada paciente⁶⁷⁻⁶⁹.

2.5.3. Genes emergentes y modelos poligénicos

El estudio de los determinantes genéticos del TDM ha evolucionado hacia un enfoque integrador que contempla múltiples variantes génicas de pequeño efecto. A diferencia de la farmacogenética tradicional, centrada en genes candidatos, los modelos actuales reconocen la naturaleza poligénica y multifactorial de la respuesta a los antidepresivos. En este contexto, las herramientas genómicas de alta resolución, como los estudios de asociación genómica amplia (GWAS), han permitido identificar nuevas regiones del genoma implicadas en la farmacorrespuesta, así como comprender la interacción entre factores genéticos y ambientales que influyen en la eficacia terapéutica⁷⁰⁻⁷².

2.5.3.1. Aportes de GWAS

Los GWAS han transformado el entendimiento de la farmacogenómica en psiquiatría, al analizar simultáneamente millones de variantes genéticas a lo largo del genoma para detectar asociaciones con fenotipos clínicos específicos. En el caso del TDM, estos estudios han identificado loci y polimorfismos relacionados con la respuesta y tolerancia a los antidepresivos, así como con la predisposición a efectos adversos. El avance de los GWAS ha permitido trascender la hipótesis de genes candidatos, aportando evidencia de que la variabilidad terapéutica resulta de la suma de múltiples variantes genéticas de pequeño efecto, integradas en modelos poligénicos de predicción⁷.

Los hallazgos derivados de estos análisis han sentado las bases para la generación de puntuaciones de riesgo poligénico (Polygenic Risk Scores, PRS), que cuantifican la contribución acumulativa de las variantes genéticas a la probabilidad de respuesta

farmacológica. Dichas puntuaciones representan un paso crucial hacia la medicina personalizada, al posibilitar la estratificación de pacientes según su susceptibilidad genética y el ajuste del tratamiento con base en su perfil molecular. De igual forma, la integración de datos de transcriptómica y epigenómica ha ampliado la comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes, identificando rutas moleculares involucradas en la neuroplasticidad y la regulación sináptica⁶⁷.

Complementariamente, el análisis de expresión génica a gran escala mediante tecnologías de microarreglos ha proporcionado una visión funcional de los mecanismos implicados en la acción antidepresiva. Estos estudios han demostrado que los cambios en la expresión génica en respuesta al tratamiento reflejan adaptaciones neuronales que podrían servir como biomarcadores de eficacia terapéutica y pronóstico clínico. En conjunto, la combinación de GWAS y estudios transcriptómicos ofrece una aproximación integral para comprender la base genética y molecular de la respuesta a los antidepresivos⁶⁸.

2.5.3.2. Interacción gen–ambiente

La expresión fenotípica del TDM y la respuesta a los antidepresivos no dependen únicamente de la información genética, sino también de la interacción entre el genoma y el ambiente. Este modelo de interacción gen–ambiente (G×E) explica cómo las experiencias vitales —en especial el estrés crónico y los eventos adversos tempranos— pueden modular la expresión de genes implicados en la neurotransmisión, la plasticidad sináptica y la regulación del eje hipotalámico–hipofisario–adrenal (HPA). Los factores ambientales actúan como moduladores epigenéticos, capaces de alterar la metilación del ADN o la expresión de microARN, modificando así la respuesta fisiológica y farmacológica del organismo^{70–72}.

Diversas revisiones han demostrado que los sistemas biológicos dependientes de la experiencia, como los ejes neuroendocrino, inmunológico y neurotrófico, son particularmente sensibles a los efectos del entorno. En este sentido, la metilación de genes como SLC6A4, BDNF, FKBP5 y NR3C1 constituye un ejemplo paradigmático de cómo el ambiente puede alterar la regulación del estrés y la eficacia terapéutica⁷⁰. Asimismo, el metaanálisis realizado por Wang et al.⁷¹ confirmó que las variantes funcionales del gen FKBP5, combinadas con la exposición a experiencias adversas en la infancia, incrementan

el riesgo de desarrollar TDM y de presentar una disfunción del eje HPA, evidenciando un vínculo directo entre vulnerabilidad genética y exposición ambiental⁷¹.

La evidencia más reciente refuerza esta perspectiva al demostrar que los individuos con antecedentes de trauma temprano o estrés psicosocial prolongado exhiben patrones epigenéticos alterados que afectan la respuesta a los antidepresivos. Estos hallazgos consolidan el modelo multifactorial del TDM, en el cual la interacción gen–ambiente se erige como un determinante esencial tanto de la susceptibilidad a la enfermedad como de la eficacia terapéutica, subrayando la necesidad de enfoques clínicos personalizados basados en el perfil genético y ambiental del paciente⁷².

En síntesis, la farmacogenómica representa un componente central dentro del modelo contemporáneo de medicina de precisión aplicado al trastorno depresivo mayor. Su capacidad para identificar variantes genéticas involucradas en la farmacocinética y la farmacodinamia de los antidepresivos aporta una base científica sólida para explicar la marcada variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica.

Asimismo, la incorporación de puntajes poligénicos, estudios genómicos amplios y ensayos clínicos guiados por perfiles genéticos ha demostrado mejoras significativas en la selección del tratamiento, la reducción de eventos adversos y el aumento de las tasas de remisión, especialmente en poblaciones con trayectorias clínicas complejas o con falla terapéutica previa. Los avances descritos en esta sección sustentan la pertinencia de integrar herramientas farmacogenómicas en la práctica clínica del TDM y establecen el fundamento teórico necesario para comprender su contribución a la optimización farmacoterapéutica, eje central de esta investigación.

2.6. Limitaciones conceptuales de la farmacogenómica aplicada al TDM

A pesar de los avances significativos en la comprensión genética de la respuesta a los antidepresivos, la farmacogenómica aplicada al TDM presenta limitaciones conceptuales importantes que deben ser consideradas antes de su adopción plena en la práctica clínica. Fabbri et al²⁴ señalan que, aunque los biomarcadores farmacocinéticos y farmacodinámicos han permitido explicar una fracción de la variabilidad terapéutica, su capacidad predictiva continúa siendo parcial y heterogénea entre distintas poblaciones, reflejando la complejidad poligénica del trastorno.

En primer lugar, la respuesta a los antidepresivos no depende de variantes aisladas, sino de la interacción entre múltiples genes de pequeño efecto. Paribello et al.⁷⁰ destacan que la regulación monoaminérgica involucra redes moleculares extensas y dinámicas, lo que impide atribuir un valor clínico suficiente a polimorfismos individuales como predictores de eficacia. Otros estudios afirman que la respuesta terapéutica resulta de la suma combinada de factores farmacocinéticos, farmacodinámicos y epigenéticos, por lo que los modelos basados únicamente en uno o dos genes tienen utilidad limitada. Como alternativa, los modelos poligénicos han mostrado mayor poder explicativo; sin embargo, todavía requieren validación reproducible en diversas poblaciones y entornos clínicos⁷⁰⁻⁷².

Otro aspecto crítico es la influencia moduladora del ambiente. Factores como el estrés crónico, los eventos adversos tempranos y los procesos epigenéticos pueden alterar la expresión de genes clave en la respuesta farmacológica, incluyendo SLC6A4, FKBP5 y BDNF. Estudios recientes han demostrado que estos cambios epigenéticos no se capturan adecuadamente mediante pruebas genéticas estáticas, lo que limita la capacidad predictiva de los paneles farmacogenómicos tradicionales⁷⁰⁻⁷².

Asimismo, gran parte de la evidencia disponible proviene de poblaciones europeas y norteamericanas, lo que restringe su aplicabilidad en regiones con mayor heterogeneidad genética, como América Latina. Este sesgo poblacional puede comprometer la precisión de los algoritmos clínicos basados en variantes genéticas identificadas en otras regiones del mundo, dificultando la extrapolación de resultados a contextos como el costarricense^{32,70}.

Desde la perspectiva clínica, Abellán et al.¹⁴ subrayan que la farmacogenómica no sustituye el juicio clínico, ya que no incorpora elementos esenciales como comorbilidades, interacciones farmacológicas, adherencia, contexto psicosocial o historia clínica completa. Por ello, la información genética debe considerarse como un complemento dentro de una evaluación integral del paciente, no como un determinante exclusivo de las decisiones terapéuticas.

Finalmente, existen limitaciones inherentes a las plataformas comerciales disponibles. Los paneles genéticos difieren significativamente en la selección de variantes, la metodología analítica, los criterios de clasificación y la interpretación clínica, lo que puede generar recomendaciones divergentes entre pruebas distintas^{24,71}. Esta variabilidad evidencia

la necesidad de desarrollar estándares internacionales, validación transnacional y regulaciones claras que aseguren la calidad y consistencia de las pruebas farmacogenómicas.

En síntesis, las limitaciones conceptuales descritas evidencian que la farmacogenómica, aunque prometedora, aún enfrenta desafíos científicos, clínicos y poblacionales que condicionan su precisión y aplicabilidad. Estos elementos obligan a interpretar los hallazgos genéticos dentro de marcos clínicos amplios y contextualizados, reforzando la necesidad de modelos de medicina personalizada que integren información genética junto con factores ambientales, psicobiológicos y sociales.

A partir de este panorama, resulta indispensable examinar los aspectos éticos, legales y regulatorios asociados al uso de datos genómicos en psiquiatría, dado que la implementación de la farmacogenómica en el TDM no solo depende de su validez científica, sino también del cumplimiento de principios de protección de datos, confidencialidad y equidad en el acceso. Estos elementos se abordan en la siguiente sección.

2.7. Consideraciones éticas y regulatorias de la farmacogenómica en psiquiatría

El uso de información genética en el TDM introduce desafíos éticos y regulatorios relevantes, dada la sensibilidad de los datos genómicos y su potencial impacto en la privacidad, la autonomía y la equidad en el acceso a servicios de salud. La OMS enfatiza que la información genética requiere marcos reforzados de protección debido a su carácter heredable y su capacidad de revelar información no solo sobre el paciente, sino también sobre familiares biológicos². En consecuencia, la implementación clínica de pruebas farmacogenómicas en psiquiatría exige lineamientos claros respecto al manejo, almacenamiento, divulgación y uso terapéutico de los datos.

En este contexto, el consentimiento informado constituye un pilar ético fundamental. Abellán et al.¹⁴ destacan que los pacientes deben comprender la finalidad de la prueba, los genes analizados, las limitaciones técnicas, la posibilidad de resultados inciertos y los mecanismos de control sobre la información generada. La complejidad inherente a la interpretación genética implica que el consentimiento debe ser específico, detallado y acompañado de asesoramiento profesional adecuado, evitando malentendidos sobre la utilidad diagnóstica o terapéutica de la prueba.

Otro aspecto crítico es la confidencialidad y protección de datos genéticos. La ausencia de marcos regulatorios específicos en muchos países latinoamericanos, incluida Costa Rica, genera riesgos potenciales relacionados con el acceso no autorizado, la reutilización de datos con fines comerciales y la discriminación genética en ámbitos laborales o de seguros. La OMS y la OPS han advertido sobre la necesidad de fortalecer normativas que garanticen la calidad analítica, la validez clínica y la supervisión ética de tecnologías emergentes, incluyendo las pruebas farmacogenómicas⁹.

Asimismo, la farmacogenómica introduce dilemas relativos a la equidad en el acceso, dado que las pruebas genéticas suelen asociarse con costos elevados y disponibilidad limitada en sistemas de salud públicos. Esta desigualdad puede profundizar brechas preexistentes, especialmente en trastornos como el TDM, donde la carga de enfermedad afecta de manera desproporcionada a grupos socioeconómicos más vulnerables. Abellán et al. señalan que la medicina personalizada solo puede considerarse éticamente aceptable si su implementación garantiza un acceso justo y no amplía inequidades¹⁴.

Un elemento adicional es la interpretación clínica responsable. Dado que los resultados genéticos no constituyen determinantes absolutos de respuesta terapéutica, su uso debe complementarse con la historia clínica, comorbilidades, condiciones psicosociales y preferencias del paciente. Shalimova et al.⁷¹ han subrayado que un uso inadecuado o sobreinterpretado de resultados genéticos puede conducir a decisiones terapéuticas incorrectas. Por ello, la formación profesional en farmacogenómica es indispensable para asegurar una implementación segura.

Finalmente, el rápido crecimiento del mercado de pruebas genéticas directas al consumidor plantea retos relacionados con la veracidad de la información, la falta de supervisión regulatoria y el riesgo de interpretación errónea por parte de usuarios sin acompañamiento clínico. Este fenómeno refuerza la necesidad de regulaciones específicas que controlen la calidad de las pruebas y aseguren que la información genética utilizada en psiquiatría provenga de plataformas validadas.

En conjunto, las consideraciones éticas y regulatorias constituyen un componente esencial para comprender los alcances y limitaciones de la farmacogenómica en el TDM. Su análisis permite garantizar que la integración de herramientas genómicas se realice

respetando los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, pilares imprescindibles en la práctica clínica moderna.

2.8. Enfoques internacionales para la implementación de la farmacogenómica en el tratamiento del TDM

La incorporación de la farmacogenómica (PGx) en el tratamiento del TDM ha sido objeto de desarrollo progresivo por parte de organismos regulatorios, consorcios científicos y sociedades clínicas internacionales. Estas entidades han establecido lineamientos técnicos orientados a estandarizar la interpretación de variantes genéticas relevantes, garantizar la calidad analítica de las pruebas y promover su uso clínico seguro. A diferencia de los estudios de eficacia clínica —que se abordan en capítulos posteriores—, los enfoques internacionales descritos en esta sección constituyen marcos conceptuales y normativos fundamentales para comprender cómo se estructura la aplicación de la PGx a nivel global.

2.8.1. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)

El CPIC es una de las organizaciones más influyentes en el desarrollo de guías clínicas basadas en farmacogenómica. Su propósito principal es traducir la información genética en recomendaciones terapéuticas concretas, independientemente de cómo se haya obtenido el genotipo. Reynolds et al.²⁵ destacan que el CPIC representa el estándar internacional en la interpretación de variantes farmacogenéticas, particularmente en genes metabolizadores como CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 y transportadores como ABCB1.

Las guías CPIC clasifican las variantes según su funcionalidad e indican ajustes de dosis, selección de alternativas terapéuticas o recomendaciones de monitorización. Aunque no evalúan si debe realizarse la prueba, sí establecen cómo actuar una vez que se dispone del resultado genético, lo que facilita la integración clínica en psiquiatría²⁵.

2.8.2. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)

El DPWG, dependiente de la Real Asociación Farmacéutica de los Países Bajos, ha desarrollado estándares que complementan y amplían las guías CPIC. Este grupo ofrece recomendaciones específicas para antidepresivos como amitriptilina, nortriptilina, venlafaxina, citalopram y escitalopram, basadas en la actividad metabólica de enzimas del citocromo P450. Según Fabbri et al.²⁴, las guías DPWG proporcionan instrucciones más

explícitas respecto al ajuste de dosis, lo que las convierte en un referente para servicios de salud europeos.

2.8.3. U.S. Food and Drug Administration (FDA): biomarcadores farmacogenómicos

La FDA mantiene una lista oficial de biomarcadores farmacogenómicos incluidos en el etiquetado de medicamentos aprobados. Esta lista identifica fármacos cuyo metabolismo, eficacia o riesgo de efectos adversos puede verse influenciado por variaciones genéticas. En el caso de los antidepresivos, la FDA reconoce la relevancia clínica de genes como CYP2D6 y CYP2C19 en la metabolización de fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram y amitriptilina. McInnes et al.³² destacan que esta clasificación regulatoria ha contribuido a formalizar el uso de biomarcadores en la toma de decisiones terapéuticas.

Aunque la FDA no exige pruebas PGx para la mayoría de los antidepresivos, sí señala variantes que pueden modificar la respuesta o incrementar el riesgo de toxicidad, lo cual orienta tanto a médicos como farmacéuticos en el proceso de selección farmacológica³².

2.8.4. Canada Health y consensos en psiquiatría

En Canadá, diversos grupos de expertos han elaborado consensos que respaldan el uso de la farmacogenómica, especialmente en DRT. Rybak et al.⁴ enfatizan que la PGx puede ser útil para reducir ciclos prolongados de ensayo–error, minimizar efectos adversos y facilitar la elección de antidepresivos más adecuados según el perfil metabólico del paciente. Este enfoque ha promovido la incorporación gradual de pruebas PGx en servicios de psiquiatría y medicina familiar⁴.

2.8.5. Organización Mundial de la Salud (OMS) y recomendaciones globales

Aunque la OMS aún no ha emitido lineamientos específicos dedicados exclusivamente a la farmacogenómica en psiquiatría, sí ha subrayado la importancia emergente de la medicina personalizada en enfermedades crónicas y trastornos de salud mental. De acuerdo con su marco ético para tecnologías genómicas, la OMS² recomienda asegurar confidencialidad genética, evitar inequidades en el acceso a pruebas, promover regulación basada en evidencia, garantizar calidad analítica de laboratorios, capacitar al personal de salud.

Estas recomendaciones constituyen el fundamento conceptual que guía la adopción segura y ética de tecnologías genómicas en países de ingresos medios, incluidos los de América Latina.

Los enfoques internacionales descritos constituyen la base conceptual que orienta el uso clínico de la farmacogenómica en el TDM. Las guías CPIC y DPWG proveen recomendaciones técnicas sobre interpretación genética; la FDA respalda la relevancia regulatoria de biomarcadores; Canadá ha desarrollado consensos clínicos aplicados a depresión resistente; y la OMS establece principios éticos y de calidad. Este panorama global permite comprender los marcos teóricos y normativos que sustentan la implementación de la PGx y prepara el terreno para analizar su aplicabilidad en contexto latinoamericano, tema que se aborda en la siguiente sección.

En conjunto, el marco teórico presentado permite comprender la complejidad multidimensional del trastorno depresivo mayor y la heterogeneidad de su respuesta terapéutica, así como las bases científicas que sustentan el uso de herramientas farmacogenómicas para optimizar la farmacoterapia. La revisión de los mecanismos fisiopatológicos, las opciones terapéuticas disponibles, los determinantes genéticos y los elementos éticos y regulatorios evidencia un escenario clínico en el que la medicina personalizada emerge como una estrategia prometedora, pero aún en desarrollo. Estas consideraciones establecen la necesidad de analizar críticamente la evidencia científica reciente sobre la aplicación de la farmacogenómica en el TDM, con el fin de clarificar su utilidad clínica, sus limitaciones y su relevancia en el contexto costarricense. A partir de este fundamento conceptual, el siguiente capítulo detalla la metodología utilizada para la identificación, selección y análisis de la literatura científica que orienta esta investigación.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se presenta la metodología empleada para la elaboración de la presente revisión bibliográfica, cuyo propósito es analizar la aplicación clínica de la farmacogenómica en el manejo del TDM, con el fin de valorar su contribución a la optimización farmacoterapéutica.

Se describen el enfoque, el tipo de estudio y las estrategias metodológicas utilizadas para la búsqueda, selección y análisis de la literatura científica. Esta revisión adopta un diseño documental, orientado al análisis crítico y descriptivo de los hallazgos teóricos y clínicos reportados en la literatura, sobre la relación entre variantes genéticas y respuesta terapéutica a antidepresivos.

A través del análisis de artículos científicos, revisiones y reportes institucionales publicados entre 2020 y 2025, se pretende identificar las principales evidencias relacionadas con la eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica de la farmacogenómica en el manejo del TDM, así como las implicaciones que estos avances representan para la práctica farmacéutica contemporánea.

3.1. Enfoque metodológico

El enfoque metodológico de este estudio se basa en un diseño documental, el cual, según Hernández-Sampieri et al.⁸¹ se fundamenta en la revisión, análisis e interpretación de información proveniente de fuentes secundarias. Este tipo de enfoque permite examinar materiales ya elaborados tales como artículos científicos, revisiones y documentos institucionales, con el propósito de comprender y contextualizar un fenómeno a partir del conocimiento existente.

En el caso de esta revisión, el diseño documental facilita el análisis de estudios clínicos, revisiones bibliográficas y reportes especializados que abordan la relación entre variantes genéticas y respuesta terapéutica a antidepresivos en el TDM. Este enfoque permite integrar hallazgos, reconocer tendencias y describir aportes relevantes para la optimización farmacoterapéutica.

Finalmente, el trabajo adopta una revisión bibliográfica de tipo narrativo, modalidad que, de acuerdo con Hernández-Sampieri et al.¹⁸, consiste en identificar, organizar y sintetizar críticamente la información publicada sobre un tema, permitiendo describir el estado actual

del conocimiento y las conexiones conceptuales necesarias para la interpretación del fenómeno estudiado.

3.2. Tipo de investigación

El presente trabajo corresponde a una investigación documental o bibliográfica, desarrollada mediante una revisión bibliográfica de tipo narrativa con enfoque analítico, basada en la revisión, análisis e interpretación de fuentes secundarias relacionadas con el objeto de estudio. Según Hernández-Sampieri et al.⁸¹ este tipo de investigación se sustenta en el examen de materiales previamente elaborados —tales como artículos científicos, revisiones y documentos institucionales— con el fin de comprender, organizar y comparar el conocimiento existente sobre un fenómeno determinado.

Asimismo, el estudio se enmarca en un diseño no experimental, dado que no implica manipulación de variables ni intervención sobre sujetos, sino la integración de hallazgos teóricos provenientes de la literatura científica disponible. Desde esta perspectiva, el enfoque adoptado permite describir las principales tendencias identificadas en la evidencia publicada y analizar las relaciones entre variantes genéticas, respuesta terapéutica y eficacia de los tratamientos antidepresivos personalizados, sin generar datos primarios ni aplicar técnicas empíricas de recolección.

3.3. Fuentes de información

Se utilizaron fuentes primarias y secundarias con el fin de obtener una visión integral, actualizada y validada del tema. Las fuentes primarias incluyeron artículos científicos originales que presentan datos empíricos o resultados clínicos inéditos sobre la aplicación de la farmacogenómica en pacientes con TDM.

Estas publicaciones aportaron evidencia directa acerca de la relación entre polimorfismos genéticos y respuesta terapéutica a antidepresivos. Las fuentes secundarias comprendieron revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías técnicas elaboradas por organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA), que interpretan y sintetizan la evidencia científica disponible.

Las bases y repositorios consultados fueron: PubMed, ScienceDirect, Scopus, SpringerLink, Wiley Online Library, SciELO y Redalyc, seleccionadas por su

reconocimiento, arbitraje y alcance en ciencias biomédicas. En concordancia con la clasificación metodológica propuesta por Hernández-Sampieri⁸⁰, esta distinción entre fuentes primarias y secundarias permitió integrar tanto la evidencia científica directa como la interpretación crítica derivada de investigaciones consolidadas, fortaleciendo la validez y actualidad del análisis bibliográfico realizado.

3.4. Criterios de búsqueda

Para la localización y selección de información se establecieron criterios específicos de búsqueda que orientaron la recopilación de fuentes actualizadas y relevantes para los objetivos del estudio.

Los términos se formularon con base en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y el Medical Subject Headings (MeSH), utilizando operadores booleanos (AND, OR, NOT) para combinar términos y delimitar los resultados. Se priorizaron estudios publicados entre 2020 y 2025 en los idiomas español e inglés.

Tabla 2. Criterios de búsqueda

| Objetivo | Descriptores | Motores de búsqueda | Período de estudio | Idioma |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|
| Identificar las variantes genéticas más relevantes involucradas en la respuesta terapéutica a antidepresivos y su implicación en la individualización del tratamiento. | <ul style="list-style-type: none"> • Pharmacogenomics AND Major Depressive Disorder • Pharmacogenetics AND Antidepressants • CYP2D6 AND CYP2C19 AND SLC6A4 AND SSRIs • CYP2D6 OR CYP2C19 AND Tricyclic Antidepressants • “Pharmacogenomic testing” AND “Treatment response” • “Genetic polymorphisms” AND “Drug | PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, Scopus, SciELO, Redalyc. | 2020–2025 | Español / Inglés |

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------|------------------|
| | metabolism” AND MDD | | | |
| Analizar estudios clínicos recientes que evalúan la eficacia y seguridad de esquemas farmacoterapéuticos ajustados por farmacogenómica en pacientes con TDM. | <ul style="list-style-type: none"> • “Pharmacogenomic-guided therapy” AND “Depression” • “PGx-guided treatment” AND “Antidepressant response” • “CYP2D6*1/*4 genotype” AND “Escitalopram” OR “Paroxetine” • “Clinical outcomes” AND “Pharmacogenomic testing” • “Pharmacogenetic panel” AND “Treatment-resistant depression” | PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, SciELO. | 2020–2025 | Español / Inglés |
| Sintetizar los hallazgos más relevantes de la literatura revisada para valorar la contribución de la farmacogenómica a la optimización de la farmacoterapia antidepresiva en el TDM. | <ul style="list-style-type: none"> • “Clinical implementation” AND “Pharmacogenomics” • “Pharmacy practice” AND “Pharmacogenetic testing” • “Pharmacogenomic decision support” AND “Psychiatry” • “Pharmacogenomic interpretation” AND “Clinical utility” • “Pharmacogenomic testing” AND “Cost-effectiveness” • “Health outcomes” AND “Precision psychiatry” | PubMed, ScienceDirect, Scopus, Redalyc, Google Scholar. | 2020–2025 | Español / Inglés |

Fuente: Elaboración propia, 2025

3.5. Criterios de inclusión y exclusión

Para asegurar la validez de la información y la pertinencia de los estudios seleccionados, se establecieron los criterios que se muestran a continuación.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Artículos publicados entre enero de 2020 y diciembre de 2025, en los idiomas inglés o español. | Artículos anteriores a 2020 o posteriores a 2025, o en idiomas distintos al inglés y español. |
| Estudios realizados en humanos adultos diagnosticados con TDM u otros trastornos depresivos tratados con antidepresivos. | Estudios realizados en modelos animales, ensayos in vitro o en poblaciones sin diagnóstico clínico de TDM. |
| Estudios que analicen la relación entre variantes genéticas y la respuesta terapéutica, remisión, efectos adversos o costo-efectividad de tratamientos antidepresivos. | Estudios que no evalúen respuesta clínica o farmacoterapéutica, o que se enfoquen únicamente en mecanismos moleculares, riesgo genético o epigenética. |
| Investigaciones que incluyan genes o paneles farmacogenómicos relacionados con la respuesta a antidepresivos (CYP2D6, CYP2C19, SLC6A4, HTR2A, COMT, MTHFR, u otros paneles combinatorios). | Estudios que no contemplen genes o biomarcadores farmacogenómicos asociados a la eficacia o seguridad del tratamiento antidepresivo. |
| Diseños metodológicos de tipo ensayo clínico aleatorizado (ECCA), estudio de cohorte, estudio observacional, evaluación de costo-efectividad, revisión sistemática o metaanálisis centrados en farmacogenómica terapéutica. | Revisiones narrativas o artículos teóricos sin diseño metodológico definido, ni evidencia empírica aplicable al ámbito terapéutico. |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Publicaciones con acceso a texto completo y datos verificables sobre la intervención o análisis farmacogenómico. | Publicaciones sin acceso al texto completo, resúmenes de congresos, cartas al editor o documentos no revisados por pares. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

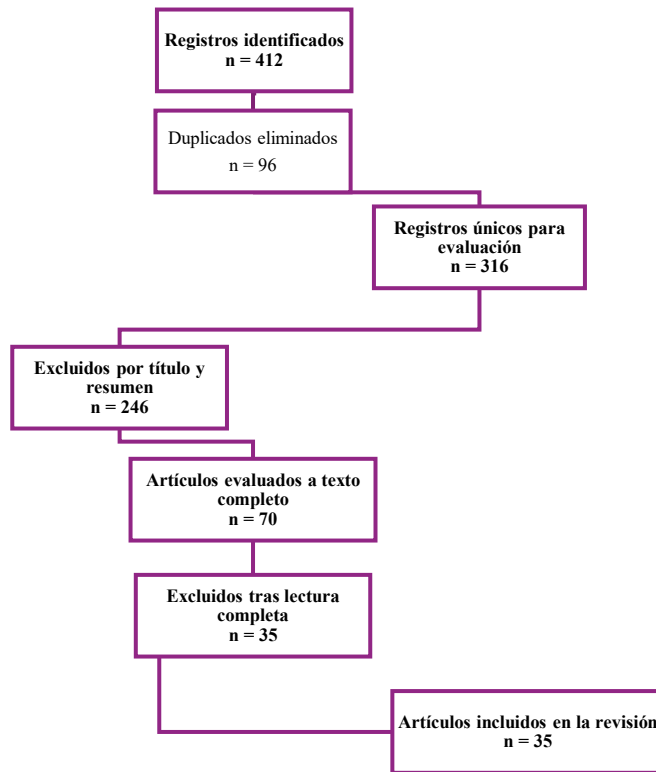
Fuente: Elaboración propia, 2025

3.6. Algoritmo

Con el fin de sistematizar el proceso de identificación, cribado y selección de la literatura científica incluida en esta investigación, se elaboró un diagrama de flujo que resume de manera secuencial las diferentes etapas del proceso de búsqueda bibliográfica. En la Figura 2 se ilustra el procedimiento seguido para la identificación inicial de registros en bases de datos científicas, la eliminación de duplicados, el cribado por título y resumen, la evaluación de los artículos a texto completo y la selección final de los estudios incluidos en la revisión.

El uso de este diagrama permitió representar de forma clara y transparente el proceso metodológico aplicado, asegurando la trazabilidad de la selección de la evidencia y su coherencia con los criterios de inclusión y exclusión definidos previamente, así como con los objetivos de la investigación.

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de artículos incluidos en la revisión bibliográfica.



Fuente: Elaboración propia, 2025

Como resultado de este proceso, se incluyeron 35 artículos científicos publicados entre 2020 y 2025, los cuales conforman el corpus final de la revisión bibliográfica y se describen en detalle en el Anexo A.

3.7. Limitaciones de la búsqueda

La estrategia de búsqueda bibliográfica empleada en el presente estudio presentó ciertas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados obtenidos. En primer lugar, aunque se utilizaron bases de datos reconocidas y de alto rigor científico, como PubMed, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, SciELO y Redalyc, es posible que algunos estudios relevantes no hayan sido identificados por no encontrarse indexados en estos repositorios o por estar disponibles en literatura gris.

Asimismo, la delimitación temporal establecida entre los años 2020 y 2025, si bien permitió enfocar el análisis en evidencia reciente y clínicamente pertinente, pudo haber excluido investigaciones previas que aportaran información relevante sobre la evolución del uso de la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Adicionalmente, la estrategia de búsqueda se basó en descriptores específicos derivados de los sistemas MeSH y DeCS, combinados mediante operadores booleanos, lo que pudo haber limitado la identificación de estudios que abordaran la temática mediante terminología distinta o enfoques indirectos.

Por otra parte, la inclusión de publicaciones únicamente en idioma inglés y español pudo haber restringido la consideración de evidencia disponible en otros idiomas. Finalmente, se reconoció la posibilidad de sesgo de publicación, dado que los estudios con resultados positivos tienden a ser publicados con mayor frecuencia, lo cual pudo haber influido en la interpretación global del impacto de la farmacogenómica en la práctica clínica.

3.8. Clasificación según nivel evidencia

La clasificación del nivel de evidencia de los artículos incluidos se realizó utilizando el sistema del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), con el propósito de estimar la solidez metodológica y el peso científico de cada fuente. Este sistema jerarquiza la evidencia en función del diseño del estudio y de la validez de los resultados, abarcando desde revisiones sistemáticas y ensayos clínicos hasta estudios observacionales, comparativos y revisiones narrativas. En la Tabla 4 se presenta la distribución de los 35 artículos seleccionados según su nivel de evidencia.

Tabla 4. Clasificación de niveles de evidencia

| Nivel de evidencia | Tipo de estudio o diseño | N.º de referencias |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1a | Revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. | 5, 37,45, 83, 84, 87, 90, 91, 92, 93, 94, 95 |
| 1b | Ensayos clínicos aleatorizados individuales con resultados clínicos validados. | 29, 33, 82, 85 |
| 2a | Estudios comparativos o de costo-efectividad con desenlaces clínicos. | 39, 89, 96, 97 |
| 2b | Estudios de cohorte u observacionales prospectivos con aplicación terapéutica. | 30, 31, 35, 98, 99, 100, 101 |

| | | |
|-----------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 3a | Revisiones sistemáticas de estudios observacionales o genéticos. | 34, 61, 69, 86,88, 102, 103, 104, 105 |
|-----------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

Fuente: Elaboración propia, 2025

La mayoría de los estudios incluidos presentan niveles de evidencia altos (1a–2b), correspondientes a revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos controlados, lo que aporta consistencia metodológica y relevancia clínica a la revisión.

Los estudios de niveles intermedios y bajos complementan el análisis al proporcionar contexto teórico y evidencia aplicada sobre la implementación de la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. La descripción individual de cada estudio, con sus objetivos, metodología, genes analizados y principales hallazgos, se presenta en el Anexo A.

3.9. Revisión filológica del manuscrito

Como parte del proceso de aseguramiento de la calidad del manuscrito final, la presente investigación fue sometida a una revisión filológica, con el propósito de garantizar la corrección gramatical, la coherencia discursiva y el cumplimiento de las normas formales de redacción académica.

Esta revisión fue realizada por un profesional en filología, quien evaluó integralmente el contenido del trabajo y efectuó las correcciones pertinentes en aspectos lingüísticos y de estilo, contribuyendo a mejorar la claridad, precisión y consistencia del texto.

Dicho proceso se encuentra debidamente validado mediante la certificación filológica que se presenta en el Anexo B.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

El presente capítulo desarrolla el análisis de los resultados derivados de la revisión bibliográfica de la literatura científica relacionada con la aplicación de la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. El análisis se orienta a integrar y evaluar críticamente los principales hallazgos reportados en estudios clínicos, revisiones narrativas y documentos de consenso, con el fin de valorar su contribución a la optimización farmacoterapéutica y a la toma de decisiones clínicas.

El análisis de resultados se estructura a partir de tres ejes temáticos directamente vinculados con los objetivos específicos de la investigación. En primer lugar, se analizan las variantes genéticas con mayor relevancia clínica documentadas en la literatura en relación con la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los fármacos antidepresivos. En segundo lugar, se examinan las estrategias clínicas descritas para la aplicación de la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Finalmente, se sintetizan las implicaciones de estos hallazgos para la individualización del tratamiento farmacoterapéutico, en concordancia con los modelos de prescripción personalizada reportados en la evidencia científica.

A partir de la evidencia disponible sobre la utilidad clínica de las pruebas farmacogenómicas, se evalúan los genes de mayor impacto clínico y su asociación con los antidepresivos más comúnmente utilizados en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, así como los beneficios y limitaciones señalados en la literatura reciente. El análisis se apoya en una selección crítica de artículos científicos, guías clínicas y documentos de referencia, priorizando fuentes con respaldo metodológico reconocido y relevancia clínica, sin pretender una exhaustividad propia de revisiones sistemáticas.

Esta aproximación permite valorar no solo la coherencia y consistencia de los resultados reportados en la literatura, sino también su potencial utilidad en la práctica clínica real. De esta manera, el capítulo busca ofrecer una visión integrada de las oportunidades y desafíos que representa la incorporación de la farmacogenómica en el abordaje farmacoterapéutico del trastorno depresivo mayor, desde una perspectiva farmacéutica contextualizada a la realidad sanitaria de Costa Rica.

4.1. Identificar las variantes genéticas más relevantes involucradas en la respuesta terapéutica a antidepresivos en el TDM y su implicación en la individualización del tratamiento.

En el contexto del tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor, la variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica y en la aparición de reacciones adversas constituye uno de los principales desafíos clínicos. La evidencia científica revisada coincide en señalar que una proporción significativa de esta variabilidad no puede explicarse únicamente por factores clínicos o ambientales, sino que se encuentra influenciada por determinantes genéticos que afectan tanto la farmacocinética como la farmacodinamia de los antidepresivos.

Para efectos del presente análisis, se consideran variantes genéticas clínicamente relevantes aquellas que han demostrado una asociación consistente con la eficacia, seguridad o tolerabilidad de los fármacos antidepresivos, respaldada por evidencia clínica reproducible y, en algunos casos, por su incorporación en guías de implementación farmacogenómica o sistemas de apoyo a la decisión clínica. Este enfoque permite priorizar aquellas variantes con mayor potencial de aplicación práctica en la individualización del tratamiento, evitando una enumeración indiscriminada de polimorfismos sin impacto clínico claro.

La evidencia científica revisada indica que los genes implicados en el metabolismo de los fármacos antidepresivos concentran el mayor grado de consistencia clínica en relación con la variabilidad de la respuesta terapéutica. En particular, los polimorfismos funcionales en los genes CYP2D6 y CYP2C19 se identifican de manera recurrente como los determinantes genéticos de mayor relevancia clínica, no solo por su alta frecuencia de estudio, sino por su impacto directo y predecible sobre la exposición sistémica de múltiples antidepresivos ^{91,93,95}.

Esta relación farmacocinética se ha asociado de forma consistente con diferencias clínicamente significativas en eficacia y tolerabilidad, traduciéndose en un mayor riesgo de fallos terapéuticos o eventos adversos según el fenotipo metabólico del paciente, lo que confiere a estas variantes un carácter particularmente accionable dentro de la individualización del tratamiento ^{91,93,95}.

Además de los determinantes farmacocinéticos, la literatura revisada ha explorado de forma extensa variantes genéticas asociadas a la farmacodinamia de los antidepresivos, particularmente aquellas vinculadas a transportadores y receptores de neurotransmisores. Sin embargo, a diferencia de las variantes metabolizadoras, los genes SLC6A4 y HTR2A presentan una evidencia menos consistente y una mayor heterogeneidad entre estudios, lo que limita su capacidad para guiar decisiones terapéuticas de manera directa ^{102,104}.

En términos clínicos, estas variantes aportan un mayor valor explicativo que predictivo, ya que pueden contribuir a interpretar diferencias interindividuales en la respuesta, pero no permiten definir con suficiente certeza ajustes de dosis o selección de fármacos. En consecuencia, su aplicabilidad se restringe principalmente a un rol complementario dentro de enfoques farmacogenómicos integrales, en lugar de constituir determinantes primarios de la individualización del tratamiento ^{102,104}.

En conjunto, estos hallazgos sustentan que la identificación de variantes genéticas relevantes constituye un elemento clave para la individualización del tratamiento antidepresivo, al permitir anticipar diferencias en la respuesta y tolerabilidad, y orientar decisiones terapéuticas como el ajuste de dosis, la selección del principio activo o la necesidad de un monitoreo clínico más estrecho en pacientes con trastorno depresivo mayor.

4.1.1. Variantes genéticas asociadas al metabolismo de antidepresivos

Dentro de la literatura revisada, las variantes genéticas que afectan el metabolismo de los fármacos antidepresivos concentran la evidencia clínica más consistente en relación con la variabilidad en la respuesta terapéutica en el trastorno depresivo mayor. En este contexto, los genes CYP2D6 y CYP2C19, pertenecientes a la familia del citocromo P450, son identificados de manera recurrente como determinantes clave de la eficacia y seguridad de múltiples antidepresivos, debido a su papel central en la biotransformación de estos fármacos⁹⁰. Este hallazgo refleja un patrón convergente en la evidencia disponible, en el cual las diferencias interindividuales en la capacidad metabólica explican una proporción relevante de la variabilidad observada en la respuesta clínica y en la aparición de efectos adversos, en comparación con otros determinantes genéticos evaluados⁹¹.

Diversos estudios coinciden en que los polimorfismos funcionales en el gen CYP2D6 particularmente aquellos asociados a actividad enzimática reducida o nula, como los alelos

CYP2D6 4, 10 y 17, se relacionan con diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica a antidepresivos metabolizados por esta vía. Estas variantes condicionan una disminución de la capacidad metabólica, lo que se traduce en mayores concentraciones plasmáticas del fármaco y, en consecuencia, en un mayor riesgo de efectos adversos; mientras que, en fenotipos con actividad aumentada, puede observarse una exposición subterapéutica^{91,93}.

El impacto clínico de esta variabilidad adquiere mayor relevancia en escenarios específicos del tratamiento, como la presencia de reacciones adversas tempranas o una respuesta terapéutica insuficiente al esquema inicial. Aunque la disminución del metabolismo asociada a ciertos fenotipos de CYP2D6 puede conducir a concentraciones plasmáticas elevadas, esto no garantiza una mayor eficacia clínica. La relación entre concentración y respuesta en antidepresivos no es estrictamente lineal; niveles excesivos pueden incrementar la probabilidad de efectos adversos sin traducirse en un beneficio terapéutico proporcional. En estos casos, la intolerancia temprana puede llevar a reducción de dosis, discontinuación o baja adherencia, configurando un escenario de fracaso terapéutico aparente pese a la sobreexposición farmacológica⁹⁵.

Por otra parte, en metabolizadores ultrarrápidos, la eliminación acelerada del fármaco puede generar concentraciones subterapéuticas que sí se manifiestan directamente como falta de respuesta clínica. En ambos extremos del espectro metabólico, la información farmacogenómica asociada a CYP2D6 permite interpretar de manera más precisa la causa subyacente de la ineficacia o intolerancia y evitar intensificaciones empíricas potencialmente inapropiadas, reduciendo así la incertidumbre en la toma de decisiones terapéuticas^{91,93,95}.

La relevancia clínica de estas asociaciones se ve respaldada por metaanálisis y revisiones de alto nivel que han evaluado la incorporación de información farmacogenómica relacionada con CYP2D6 en la toma de decisiones terapéuticas. No obstante, el análisis crítico de estos estudios indica que las mejoras observadas en los desenlaces clínicos, particularmente la reducción de eventos adversos y el aumento en la probabilidad de respuesta terapéutica, se concentran en escenarios clínicos específicos, como pacientes con antecedentes de intolerancia o respuesta subóptima al tratamiento convencional.

Este patrón puede explicarse, en parte, por factores metodológicos, dado que una proporción significativa de los estudios incluidos selecciona poblaciones con mayor complejidad clínica, en las cuales el impacto de la variabilidad metabólica resulta más evidente. Adicionalmente, desde un punto de vista clínico, estos pacientes presentan una mayor probabilidad de que las alteraciones en la actividad enzimática condicionen concentraciones plasmáticas inadecuadas, lo que explica que el beneficio de la información farmacogenómica sea más marcado en este subgrupo^{94,95}.

Con base en los hallazgos descritos, la consideración del fenotipo metabólico incluyendo metabolizadores lentos, intermedios, normales y ultrarrápidos permite optimizar la relación beneficio–riesgo del tratamiento, más que garantizar una respuesta clínica superior de forma generalizada. La evidencia analizada muestra que los metabolizadores lentos presentan una mayor exposición sistémica al fármaco, lo que incrementa el riesgo de eventos adversos, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos pueden alcanzar concentraciones sub-terapéuticas asociadas a una menor eficacia clínica.

De este modo, la utilidad clínica de la información farmacogenómica radica en anticipar desviaciones relevantes en la exposición al medicamento y ajustar el tratamiento para evitar toxicidad o ineficacia, más que en asegurar una mejora uniforme de la respuesta terapéutica en todos los pacientes. Estos hallazgos refuerzan el papel de la farmacogenómica como herramienta de apoyo a la toma de decisiones clínicas, complementaria al juicio farmacoterapéutico, y no como un sustituto de este^{94,95}.

El impacto clínico de las variantes en CYP2C19 adquiere particular relevancia en el manejo farmacoterapéutico de antidepresivos como citalopram y escitalopram, los cuales dependen en gran medida de esta vía metabólica. En la literatura revisada, polimorfismos funcionales asociados a actividad enzimática reducida o nula, como los alelos CYP2C19 2 y 3, así como variantes asociadas a actividad aumentada, como CYP2C19 17, se relacionan con diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica a estos fármacos^{91,93}.

Desde un enfoque farmacocinético, los metabolizadores lentos presentan una disminución en la depuración del fármaco, lo que se traduce en concentraciones plasmáticas elevadas y un mayor riesgo de eventos adversos dependientes de concentración, incluyendo efectos neurológicos y cardiovasculares. Por el contrario, en metabolizadores ultrarrápidos,

la mayor capacidad metabólica puede dar lugar a exposición sub-terapéutica, comprometiendo la eficacia clínica del tratamiento ^{91,93}.

Esta variabilidad resulta clínicamente relevante en la práctica, ya que puede conducir a ajustes empíricos de dosis o a cambios de tratamiento ante la aparición de efectos adversos o una respuesta insuficiente, sin que necesariamente se identifique la causa subyacente. En este contexto, la información farmacogenómica asociada a CYP2C19 permite comprender y anticipar estas diferencias en la respuesta clínica, contribuyendo a un manejo farmacoterapéutico más racional en pacientes seleccionados^{91,93}.

En este contexto, la identificación del fenotipo metabólico asociado a CYP2C19 contribuye a una individualización más racional de la farmacoterapia, particularmente en pacientes con antecedentes de intolerancia, respuesta subóptima, comorbilidades clínicas o exposición concomitante a otros fármacos, al permitir identificar perfiles de riesgo en los que las estrategias convencionales de titulación podrían resultar inadecuadas. No obstante, esta información genética no sustituye la evaluación clínica integral, sino que actúa como un elemento de apoyo para optimizar la toma de decisiones terapéuticas ^{91,93}.

La consistencia de estos hallazgos ha favorecido la incorporación de CYP2D6 y CYP2C19 como los genes más frecuentemente incluidos en guías de implementación farmacogenómica y sistemas de apoyo a la decisión clínica para el manejo del trastorno depresivo mayor, reflejando su mayor grado de validación clínica y su potencial de aplicabilidad en la práctica asistencial. No obstante, un análisis crítico de la literatura evidencia que la magnitud del beneficio clínico asociado a su utilización no es uniforme, sino que depende de múltiples factores, entre ellos el diseño de los estudios, la heterogeneidad genética y clínica de las poblaciones evaluadas y los criterios empleados para definir respuesta terapéutica^{92,95}.

Estas variaciones condicionan que el impacto de la farmacogenómica se manifieste con mayor claridad en determinados subgrupos de pacientes, lo que subraya la necesidad de interpretar los resultados genéticos dentro de un marco clínico integral que contemple la evaluación farmacoterapéutica individual, en lugar de aplicar recomendaciones de manera estandarizada o descontextualizada^{92,95}.

Con base en la evidencia revisada, la incorporación de información genética relacionada con CYP2D6 y CYP2C19 permite sustentar estrategias de tratamiento antidepresivo más racionales y dirigidas, particularmente en escenarios de mayor complejidad clínica. Desde la perspectiva de la individualización farmacoterapéutica, los resultados analizados indican que estas variantes metabolizadoras aportan información relevante en distintas etapas del manejo del tratamiento, incluyendo la selección inicial del fármaco, la anticipación temprana de problemas de tolerabilidad y la identificación de posibles fallos terapéuticos asociados a exposición sub-terapéutica.

En este sentido, la evidencia sugiere que la principal contribución clínica de la farmacogenómica no radica en garantizar una mayor tasa de respuesta global, sino en reducir la incertidumbre asociada al proceso de ensayo-error, especialmente en pacientes con antecedentes de respuesta subóptima, intolerancia temprana o necesidad de ajustes repetidos de dosis. Al permitir anticipar desviaciones relevantes en la exposición sistémica, la información derivada de CYP2D6 y CYP2C19 favorece un ajuste farmacoterapéutico más precoz y fundamentado, así como la priorización de un seguimiento clínico más estrecho en aquellos pacientes con mayor riesgo de eventos adversos o ineficacia.

En conjunto, estos hallazgos respaldan que las variantes metabolizadoras constituyen los determinantes genéticos con mayor aplicabilidad clínica inmediata dentro del abordaje farmacogenómico del trastorno depresivo mayor, al contribuir de manera concreta a la optimización del proceso de individualización del tratamiento, sin sustituir la valoración clínica integral ni el juicio farmacoterapéutico.

4.1.2. Variantes genéticas asociadas a la farmacodinamia de los antidepresivos

A diferencia de las variantes genéticas implicadas en el metabolismo de los antidepresivos, cuya relevancia clínica se encuentra ampliamente respaldada por la literatura y por recomendaciones estandarizadas, las variantes asociadas a la farmacodinamia han mostrado resultados más heterogéneos y una aplicabilidad clínica menos consistente en el TDM. No obstante, diversos estudios han explorado el papel de genes relacionados con los sistemas de neurotransmisión particularmente aquellos involucrados en la señalización serotoninérgica como posibles moduladores de la respuesta terapéutica.

Entre las variantes farmacodinámicas más estudiadas se encuentra el polimorfismo funcional 5-HTTLPR del gen SLC6A4, caracterizado por la presencia de un alelo corto (S) y un alelo largo (L), asociados a diferencias en la expresión del transportador de serotonina (SERT) a nivel presináptico. El alelo S se ha vinculado con una menor expresión del transportador, lo que reduce la capacidad de recaptación basal de serotonina y puede incrementar transitoriamente su disponibilidad en el espacio sináptico^{92,95}.

Sin embargo, esta mayor disponibilidad basal no implica necesariamente una mejor respuesta a los ISRS. Dado que estos fármacos ejercen su efecto bloqueando el propio transportador SERT, una menor expresión del blanco farmacológico podría limitar la magnitud del efecto inducido por el fármaco. En términos farmacodinámicos, esto introduce una relación no lineal entre genotipo y respuesta clínica, ya que el impacto del alelo S depende de la interacción dinámica entre expresión del transportador, los mecanismos compensatorios y los procesos de adaptación neuronal a largo plazo^{92,95}.

Esta variabilidad funcional intrínseca ayuda a explicar por qué los metaanálisis han mostrado resultados heterogéneos respecto a la asociación entre 5-HTTLPR y respuesta a ISRS. Si bien algunos estudios han identificado diferencias en probabilidad de respuesta, velocidad de mejoría sintomática o aparición de efectos adversos tempranos, los resultados globales muestran una considerable variabilidad entre poblaciones y diseños metodológicos^{100,102}. Factores como diferencias étnicas, criterios no homogéneos de definición de respuesta, duración variable del tratamiento y la influencia concomitante de otros determinantes genéticos y clínicos han sido señalados como elementos que limitan la consistencia y reproducibilidad de las asociaciones observadas^{88,100}.

Hallazgos similares se han descrito en relación con variantes en genes que codifican receptores serotoninérgicos, particularmente HTR1A y HTR2A, los cuales han sido objeto de múltiples revisiones y metaanálisis. En HTR1A, el polimorfismo funcional -1019C/G (rs6295) se ha asociado con alteraciones en la expresión del receptor, mientras que en HTR2A se han estudiado variantes como 102T/C (rs6313) y -1438A/G (rs6311), que podrían modificar la sensibilidad postsináptica a la serotonina y, en consecuencia, influir en la respuesta farmacodinámica a determinados antidepresivos^{103,104}.

No obstante, el análisis conjunto de la evidencia indica que la magnitud del efecto clínico atribuible a estas variantes es generalmente modesta. En múltiples metaanálisis, las asociaciones entre polimorfismos en genes como HTR1A, HTR2A y BDNF y la eficacia de los antidepresivos no han mostrado significancia estadística consistente o han evidenciado tamaños de efecto pequeños, lo que reduce su capacidad de predicción clínica individual^{91,103}. Cuando la contribución de una variante genética al desenlace terapéutico es limitada, el genotipo por sí solo no permite anticipar con suficiente certeza la probabilidad de respuesta o la aparición de efectos adversos, restringiendo su utilidad como criterio decisional independiente.

A esta limitación cuantitativa se suma la naturaleza multifactorial del TDM. La respuesta al tratamiento antidepresivo resulta de la interacción de múltiples determinantes biológicos, psicológicos y sociales, así como de variables clínicas como el tipo específico de fármaco utilizado, la duración del tratamiento y las comorbilidades presentes^{69,91}. En este contexto, la evaluación aislada de un único polimorfismo diluye su capacidad explicativa y contribuye a la heterogeneidad observada entre estudios.

Desde la perspectiva de la validez clínica, la interpretación de estos hallazgos requiere distinguir entre significancia estadística y relevancia decisional. Si bien algunos análisis han reportado valores predictivos positivos para variantes asociadas a la respuesta antidepresiva en rangos que oscilan entre 0.36 y 0.66, estos valores reflejan una capacidad predictiva moderada y no necesariamente suficiente para sustentar modificaciones terapéuticas independientes^{34,61,86}. En términos prácticos, un VPP de este rango implica que una proporción considerable de pacientes portadores del marcador no experimentará la respuesta esperada, lo que mantiene un grado relevante de incertidumbre clínica.

Adicionalmente, la heredabilidad estimada del TDM aproximadamente 30–40% sugiere que una fracción significativa de la variabilidad en la respuesta terapéutica está determinada por factores no genéticos, incluyendo variables ambientales, psicológicas y epigenéticas^{34,61}. Este contexto limita la capacidad de cualquier marcador farmacodinámico individual para alcanzar un umbral de predictibilidad que justifique su implementación como criterio decisional aislado. En contraste, las variantes farmacocinéticas como CYP2D6 y CYP2C19 cuentan con recomendaciones estandarizadas que traducen directamente el

genotipo en ajustes de dosis o selección de fármaco, lo que evidencia una diferencia sustancial en el nivel de accionabilidad clínica.

Bajo un criterio de consistencia metodológica, la evidencia disponible en farmacodinamia presenta limitaciones adicionales que condicionan su aplicabilidad clínica. Si bien se han identificado numerosas variantes asociadas tanto a la susceptibilidad al TDM como a la respuesta a antidepresivos, la mayoría de estas asociaciones han sido confirmadas por un único estudio independiente^{34,61,86}. Los análisis sistemáticos reportan que únicamente un número reducido de variantes aproximadamente 31 relacionadas con susceptibilidad y 18 con respuesta terapéutica, han logrado replicarse en al menos dos cohortes distintas, lo que subraya la fragilidad de gran parte de los hallazgos iniciales.

La replicación constituye un criterio fundamental para establecer la validez externa de un marcador genético. Cuando una asociación no puede reproducirse en poblaciones independientes, su utilidad clínica se ve comprometida, ya que aumenta la probabilidad de que el hallazgo responda a sesgos de selección, tamaño muestral insuficiente o factores de confusión no controlados. En el contexto del TDM, la heterogeneidad clínica, la variabilidad ambiental y la influencia de variantes raras individuales contribuyen a dificultar la replicación consistente de resultados a gran escala^{34,61}.

Este patrón contrasta con el caso de las variantes farmacocinéticas, particularmente CYP2D6 y CYP2C19, cuya replicabilidad robusta en múltiples poblaciones ha permitido su incorporación en guías clínicas de prescripción. En consecuencia, la limitada reproducibilidad observada en las variantes farmacodinámicas refuerza la conclusión de que su valor actual es predominantemente explicativo, más que decisional, dentro de la práctica farmacoterapéutica.

Considerando el alcance de los resultados, la extrapolación de hallazgos obtenidos predominantemente en poblaciones europeas hacia contextos latinoamericanos, plantea interrogantes adicionales sobre la aplicabilidad clínica de las variantes farmacodinámicas. La mayoría de los estudios analizados se han desarrollado en cohortes europeas o asiáticas específicas, con escasa representación de poblaciones latinoamericanas o hispanas^{37,83}. Esta subrepresentación limita la generalización de los resultados, particularmente en un campo

donde la frecuencia alélica y la expresión fenotípica pueden variar significativamente según la ancestría genética.

La evidencia disponible sugiere que una proporción sustancial de la variabilidad en la respuesta a antidepresivos puede estar influida por variantes raras e individuales, cuya distribución es dependiente del trasfondo poblacional³⁷. En ausencia de estudios de validación en poblaciones latinoamericanas, la implementación clínica de estos marcadores farmacodinámicos implicaría asumir que las asociaciones observadas en cohortes europeas mantienen la misma magnitud y dirección del efecto en contextos genéticamente distintos, lo cual no ha sido demostrado de forma consistente.

Esta limitación refuerza la necesidad de estudios de replicación y validación en poblaciones diversas antes de considerar la incorporación sistemática de variantes farmacodinámicas en la práctica clínica regional. En contraste, la evidencia farmacocinética ha logrado mayor robustez multicohorte y validación internacional, lo que ha permitido su traducción en recomendaciones clínicas aplicables en distintos contextos poblacionales.

En conjunto, estos elementos explican por qué, a diferencia de las variantes farmacocinéticas cuyo efecto sobre la exposición sistémica del fármaco es más directo y cuantificable, las variantes farmacodinámicas presentan una menor accionabilidad clínica. Su principal aporte radica en ampliar la comprensión biológica de la respuesta antidepresiva y en contextualizar ciertos patrones de respuesta o tolerabilidad, más que en permitir ajustes terapéuticos concretos y estandarizados. Esta diferencia en el grado de aplicabilidad respalda la jerarquización de los determinantes farmacocinéticos como ejes prioritarios dentro de la individualización farmacogenómica del tratamiento del trastorno depresivo mayor^{88,91,103}.

4.1.3. Alcance clínico y limitaciones de las variantes farmacogenómicas en la individualización del tratamiento antidepresivo

El análisis integrado de la evidencia revisada muestra que las variantes farmacogenómicas no presentan un impacto clínico homogéneo en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, sino que su utilidad depende del mecanismo biológico implicado y del contexto clínico en el que se aplican. Las variantes asociadas a la farmacocinética, particularmente en los genes CYP2D6 y CYP2C19, muestran una relación más directa y reproducible entre el genotipo, la exposición sistémica al fármaco y la aparición de eventos

adversos o falta de eficacia terapéutica^{33,83,90}. Esta consistencia mecanística explica su mayor grado de accionabilidad clínica y su incorporación en recomendaciones de prescripción estandarizadas^{33, 105}.

En contraste, las variantes farmacodinámicas analizadas incluyendo SLC6A4, HTR1A y HTR2A, han mostrado resultados heterogéneos, con magnitudes de efecto generalmente modestas y una fuerte dependencia del contexto poblacional y metodológico^{88,91,100,103}. Aunque aportan información relevante para comprender los mecanismos neurobiológicos de la respuesta antidepresiva, su capacidad para orientar decisiones terapéuticas de forma independiente es limitada. En consecuencia, su utilidad clínica se describe predominantemente en términos explicativos o complementarios, más que como herramientas predictivas robustas^{88,104}.

Trascendiendo la división técnica entre farmacocinética y farmacodinamia, la evidencia revisada sugiere que el valor clínico de la farmacogenómica no radica en su aplicación universal, sino en su rendimiento diferencial según el perfil del paciente^{5,33}. Diversos estudios coinciden en que los beneficios clínicos se concentran con mayor consistencia en pacientes con respuesta subóptima al tratamiento inicial, antecedentes de múltiples cambios terapéuticos o intolerancia significativa a esquemas previos. En estos escenarios, la información farmacogenómica permite reinterpretar la falta de respuesta o la aparición de efectos adversos desde una base biológica, reduciendo la dependencia del modelo empírico basado en ensayo y error⁵.

En pacientes con depresión moderada a grave o con mayor complejidad terapéutica, incluso mejoras modestas en la probabilidad de remisión adquieren relevancia clínica, ya que pueden acortar el tiempo hasta alcanzar una respuesta adecuada, disminuir la exposición acumulativa a tratamientos ineficaces y reducir la carga sintomática prolongada. Aunque la magnitud del efecto reportada en algunos ensayos presenta heterogeneidad metodológica y riesgo de sesgo, la dirección del beneficio tiende a favorecer los esquemas guiados por farmacogenómica en subgrupos seleccionados, lo que sugiere un impacto clínico contextual más que universal^{5,83}.

Desde la perspectiva de la práctica farmacéutica, estos hallazgos refuerzan el rol del farmacéutico como profesional clave en la interpretación e integración de la información

farmacogenómica dentro del proceso de individualización terapéutica^{33,39}. La priorización de variantes metabolizadoras permite anticipar alteraciones en la exposición al fármaco, identificar causas farmacocinéticas de respuesta subóptima o de eventos adversos tempranos y apoyar ajustes racionales del tratamiento en coordinación con el equipo de salud. No obstante, la farmacogenómica no debe interpretarse como un determinante aislado, sino como una herramienta que alcanza su mayor utilidad cuando se integra sistemáticamente con la historia farmacológica, la presencia de comorbilidades, la polifarmacia y las características clínicas del paciente^{33,39}.

Adicionalmente, persisten limitaciones prácticas que condicionan su implementación rutinaria, tales como la variabilidad en los paneles genéticos disponibles, la necesidad de capacitación especializada para la interpretación de resultados y la ausencia de validación robusta en todas las poblaciones. Estas consideraciones refuerzan la necesidad de una aplicación estratégica y focalizada^{5,83}.

En conjunto, la evidencia analizada permite concluir que la individualización farmacogenómica del tratamiento antidepresivo debe sustentarse prioritariamente en determinantes farmacocinéticos con mayor grado de accionabilidad clínica, incorporando las variantes farmacodinámicas como elementos complementarios dentro de un enfoque integral^{33,90,105}. Esta jerarquización no implica desestimar el aporte biológico de las variantes farmacodinámicas, sino reconocer su papel contextual dentro de un modelo de decisión clínica basado en la integración de evidencia genética y evaluación clínica individualizada.

4.2. Analizar estudios clínicos recientes que evalúan la eficacia y seguridad de esquemas farmacoterapéuticos ajustados por farmacogenómica en pacientes con trastorno depresivo mayor.

En respuesta al segundo objetivo específico de esta investigación, el presente apartado analiza la evidencia clínica reciente relacionada con la eficacia y seguridad de esquemas farmacoterapéuticos ajustados por farmacogenómica en pacientes con trastorno depresivo mayor. A diferencia del objetivo previo, centrado en la identificación y relevancia clínica de variantes genéticas específicas, esta sección se enfoca en evaluar los desenlaces clínicos reportados en estudios que comparan estrategias de tratamiento guiadas por

farmacogenómica frente al abordaje convencional, con el fin de valorar su impacto real en la práctica clínica.

4.2.1. Magnitud y relevancia clínica del efecto terapéutico asociado a la prescripción guiada por farmacogenómica

La evidencia derivada de revisiones sistemáticas, metaanálisis comparativos y una *umbrella review* indica que la prescripción antidepresiva guiada por farmacogenómica se asocia con incrementos estadísticamente significativos en las tasas de respuesta y remisión frente al tratamiento habitual ^{95,89,37,84}. No obstante, el análisis conjunto de los tamaños de efecto obliga a matizar la interpretación de su alcance clínico.

En relación con la respuesta terapéutica, los metaanálisis reportan riesgos relativos entre 1.23 y 1.29 a las 8 y 12 semanas ⁸⁹, lo que implica un aumento aproximado del 23% al 29% en la probabilidad de responder al tratamiento bajo un esquema guiado por farmacogenómica. De manera concordante, los odds ratios oscilan entre 1.32 y 1.36 en el mismo periodo⁸⁴. En términos clínicos, estos valores indican que los pacientes tratados mediante estrategias guiadas por farmacogenómica presentan aproximadamente entre un 32% y un 36% mayor probabilidad de alcanzar una respuesta terapéutica en comparación con aquellos que reciben tratamiento habitual.

Aunque la magnitud del efecto se considera moderada, su relevancia clínica debe interpretarse dentro del contexto del tratamiento del trastorno depresivo mayor, en el cual la selección del antidepresivo suele implicar múltiples ajustes terapéuticos basados en ensayo y error. En este sentido, la integración de información genética en la toma de decisiones farmacológicas podría facilitar una selección inicial más congruente del tratamiento, reduciendo la probabilidad de prescripciones ineficaces o mal toleradas. Este planteamiento se refuerza con los hallazgos de congruencia terapéutica reportados en algunos estudios, donde la prescripción guiada por farmacogenómica mostró una probabilidad significativamente mayor de seleccionar medicamentos compatibles con el perfil genético del paciente.

Asimismo, los análisis temporales indican que el beneficio clínico tiende a observarse principalmente entre las 8 y 12 semanas de tratamiento, periodo en el que se registran las diferencias más consistentes en tasas de respuesta frente al tratamiento habitual. Sin embargo,

algunos autores señalan que la magnitud del efecto puede disminuir en seguimientos más prolongados, lo que sugiere que la farmacogenómica podría tener un impacto particularmente relevante en las etapas iniciales del proceso de ajuste farmacológico, más que en el resultado final del tratamiento a largo plazo.

Para remisión sintomática, los incrementos son ligeramente superiores, con riesgos relativos entre 1.37 y 1.41^{37,89} y odds ratios que alcanzan valores entre 1.58 y 2.23 en algunos análisis intermedios⁸⁴. Estos resultados confirman la consistencia del efecto tanto en dirección como en significación estadística, evidenciando que la farmacogenómica puede contribuir a mejorar los desenlaces clínicos del tratamiento antidepresivo.

Sin embargo, aunque los valores relativos pueden parecer cuantitativamente relevantes, la literatura especializada coincide en calificarlos como beneficios modestos pero clínicamente significativos^{95,37}. Esta aparente tensión entre significación estadística y magnitud moderada del efecto refleja que la farmacogenómica no transforma radicalmente las tasas globales de éxito terapéutico, sino que incrementa de manera probabilística la probabilidad de alcanzar respuesta o remisión dentro de un rango limitado de mejora clínica..

El análisis por subgrupos aporta un matiz adicional de relevancia clínica. Diversos estudios muestran que el efecto tiende a amplificarse en pacientes con mayor gravedad inicial o antecedentes de múltiples fracasos terapéuticos^{37,89}, lo que sugiere que la utilidad de la farmacogenómica no es homogénea, sino dependiente del perfil clínico. Esta observación refuerza la hipótesis de que su aplicación óptima podría ser selectiva más que universal.

Por otra parte, la evidencia disponible no respalda de forma concluyente una implementación indiscriminada en todos los pacientes con trastorno depresivo mayor. Los análisis acumulativos señalan que la expansión progresiva de los paneles genéticos muestra rendimientos decrecientes, con una meseta en la magnitud del beneficio clínico^{89,95}, lo que introduce consideraciones de racionalidad clínica y costo-efectividad en la toma de decisiones sanitarias. Asimismo, persisten incertidumbres respecto a la sostenibilidad del efecto más allá de las primeras 12 semanas⁸⁴.

En conjunto, la evidencia permite concluir que la prescripción guiada por farmacogenómica constituye una estrategia de optimización incremental del tratamiento

antidepresivo. Su contribución no radica en alterar de forma disruptiva el curso terapéutico del trastorno depresivo mayor, sino en aumentar de manera consistente, aunque moderada, la probabilidad de éxito clínico, particularmente en escenarios de mayor complejidad terapéutica ^{95,37}.

4.2.2. Consistencia temporal y robustez metodológica del efecto terapéutico

Los distintos metaanálisis coinciden en la dirección del efecto: la prescripción antidepresiva guiada por farmacogenómica es consistentemente superior al tratamiento habitual en términos de probabilidad de respuesta y remisión ^{95,89,37,84}. En conjunto, los estudios reportan incrementos relativos en la respuesta que oscilan aproximadamente entre 20% y 49%, así como aumentos en la probabilidad de remisión que pueden situarse entre 41% y 78%, dependiendo del modelo estadístico y del punto temporal analizado. Esta concordancia en la dirección del beneficio fortalece la validez interna de la evidencia.

No obstante, la consistencia temporal del efecto muestra matices relevantes. A las 8 semanas, existe un consenso sólido: los análisis reportan diferencias estadísticamente significativas tanto en respuesta como en remisión a favor del tratamiento guiado por farmacogenómica ^{89,84}. En este punto intermedio, la herramienta parece optimizar de manera más clara la probabilidad de alcanzar objetivos terapéuticos.

A las 12 semanas, aunque la mayoría de los estudios mantiene una superioridad en respuesta (por ejemplo, OR \approx 1.36) ^{84,89}, los resultados en remisión muestran mayor variabilidad. Mientras algunos análisis reportan incrementos significativos (OR hasta 2.23) ⁸⁴, otros metaanálisis más recientes indican que la remisión no alcanza significancia estadística debido a intervalos de confianza amplios (RR 1.56; IC 95 %: 0.93–2.61) y elevada heterogeneidad ⁸⁹. Esta discrepancia no invalida la tendencia general, pero introduce incertidumbre sobre la estabilidad del efecto en determinados desenlaces.

En cuanto a la evolución temporal más amplia, la evidencia sugiere que el beneficio de la farmacogenómica se concentra en el periodo intermedio del tratamiento. A las 4 semanas no se observan diferencias significativas entre grupos ⁸⁴, y a las 24 semanas las tasas de respuesta y remisión tienden a converger ⁸⁴. Esto indica que la principal contribución clínica de la farmacogenómica podría residir en acelerar la obtención de respuesta más que en modificar de manera sostenida las tasas finales de remisión.

La heterogeneidad constituye un elemento crítico para la interpretación de estos hallazgos. La variabilidad entre paneles genéticos, diferencias en la selección de genes y alelos, y discrepancias en los algoritmos de recomendación farmacológica generan amplitud en los tamaños de efecto y reducen la precisión de las estimaciones agrupadas ^{95,89}. En algunos análisis, valores de I^2 elevados (por ejemplo, 72 % en remisión a 12 semanas) limitan la confianza en la magnitud exacta del beneficio. Así, aunque la dirección del efecto es consistente, la robustez cuantitativa del tamaño del efecto debe interpretarse con cautela.

En síntesis, la evidencia demuestra coherencia en la superioridad del tratamiento guiado por farmacogenómica, pero revela que su impacto es temporalmente más marcado en el periodo intermedio y está condicionado por una heterogeneidad metodológica significativa. Este patrón refuerza la idea de que su contribución clínica es real, pero dependiente del contexto y del diseño de las pruebas utilizadas.

4.2.3. Dinámica temporal del beneficio y carácter optimizador de la intervención farmacogenómica

El análisis conjunto de la evidencia indica que el beneficio asociado a la prescripción guiada por farmacogenómica no se manifiesta de manera inmediata en las primeras semanas de tratamiento, sino que adquiere significación estadística en un intervalo intermedio. A las 4 semanas, los metaanálisis no evidencian diferencias significativas en las tasas de respuesta ni de remisión entre el grupo guiado y el tratamiento habitual ⁸⁴. Este hallazgo sugiere que la farmacogenómica no modifica de forma temprana la latencia inherente al efecto terapéutico de los antidepresivos.

Sin embargo, entre las semanas 8 y 12, el efecto se vuelve consistente y estadísticamente significativo. En este periodo, los pacientes tratados bajo esquemas guiados presentan mayores probabilidades de alcanzar respuesta y remisión frente al tratamiento convencional^{89,84}. Este patrón temporal refuerza la hipótesis de que la farmacogenómica optimiza el proceso inicial de selección terapéutica, facilitando una trayectoria clínica más eficiente durante la fase de consolidación de la respuesta.

A largo plazo, particularmente a las 24 semanas, las diferencias tienden a desaparecer y no se observan divergencias significativas entre grupos ⁸⁴. Esto sugiere que, con el paso del tiempo, el tratamiento habitual logra resultados comparables mediante ajustes sucesivos

basados en la evolución clínica. En consecuencia, el impacto de la farmacogenómica no parece residir en alterar estructuralmente el curso del trastorno depresivo mayor, sino en reducir el periodo de ensayo y error y acelerar el acceso a esquemas terapéuticos congruentes con el perfil metabólico del paciente.

Adicionalmente, se ha documentado una mayor congruencia entre el perfil genético y la medicación prescrita durante los primeros 30 días en los grupos guiados⁹⁵, lo que respalda la interpretación de la farmacogenómica como herramienta de optimización temprana más que como intervención transformadora del pronóstico a largo plazo.

En conjunto, la evidencia sugiere que la principal contribución clínica de la farmacogenómica consiste en mejorar la eficiencia del proceso terapéutico inicial, acortando el tiempo hasta alcanzar respuesta o remisión, más que en modificar las tasas finales de éxito cuando se evalúan horizontes prolongados.

4.2.4. Aplicabilidad selectiva y perfil de pacientes con mayor beneficio

La magnitud del beneficio no es homogénea en todas las poblaciones con trastorno depresivo mayor. Los análisis por subgrupos indican que el efecto es más evidente en pacientes con depresión difícil de tratar, mayor gravedad inicial o antecedentes de múltiples fracasos terapéuticos^{37,89}. En estos perfiles clínicos complejos, se han reportado mejoras estadísticamente significativas tanto en respuesta ($RR \approx 1.30$) como en remisión ($RR \approx 1.44$) a las 8 semanas⁸⁹, lo que sugiere una mayor sensibilidad al enfoque guiado.

En contraste, en poblaciones donde la gravedad no está claramente definida o en muestras más heterogéneas, los tamaños de efecto son menores y, en algunos análisis, no alcanzan significación estadística⁸⁹. Asimismo, se han identificado diferencias regionales, con beneficios más pronunciados en determinadas poblaciones asiáticas en comparación con cohortes no asiáticas⁸⁹, lo que pone de manifiesto la influencia de la variabilidad genética poblacional en la expresión del efecto terapéutico.

Estos hallazgos introducen una consideración estratégica relevante: la farmacogenómica parece ofrecer mayor rendimiento clínico cuando se emplea en escenarios de mayor complejidad terapéutica. Desde esta perspectiva, la implementación selectiva, priorizando pacientes con depresión resistente o con antecedentes de respuesta subóptima, podría representar una estrategia más racional que su uso universal indiscriminado.

Además, la evidencia señala que la ampliación de paneles genéticos no siempre se traduce en beneficios proporcionales, alcanzando una meseta en la magnitud del efecto ^{89,95}. Este fenómeno refuerza la necesidad de optimizar la relación costo-beneficio y de definir criterios clínicos claros para su indicación.

En síntesis, la farmacogenómica no actúa como una herramienta homogéneamente superior en todos los pacientes con trastorno depresivo mayor, sino como una estrategia de mayor impacto en perfiles clínicos específicos. Su valor parece radicar en la capacidad de acortar el periodo de ineficacia terapéutica en pacientes complejos, más que en sustituir de manera generalizada el modelo convencional de ajuste progresivo del tratamiento.

4.2.5. Limitaciones estructurales de la evidencia farmacogenómica en el trastorno depresivo mayor

A pesar de los beneficios clínicos observados, la farmacogenómica aplicada al tratamiento del trastorno depresivo mayor presenta limitaciones estructurales que condicionan la solidez y generalización de sus hallazgos. Uno de los principales desafíos radica en la baja replicabilidad de numerosas asociaciones farmacogenéticas reportadas en la literatura. La revisión exhaustiva de estudios clínicos y genéticos evidencia que muchas variantes inicialmente descritas como predictoras de respuesta, no mantienen una consistencia robusta al evaluarse en cohortes independientes ⁴⁵. Esta situación sugiere que parte de las señales genéticas identificadas podrían estar influenciadas por efectos específicos de determinadas muestras, por variables mediadoras no controladas o por fluctuaciones estadísticas inherentes a estudios con tamaños muestrales limitados.

La comparabilidad entre estudios se ve adicionalmente comprometida por la heterogeneidad en la definición de desenlaces clínicos. Las categorías de “respuesta” y “remisión” no siempre se operacionalizan de manera uniforme, y los regímenes terapéuticos, escalas clínicas y criterios de seguimiento, varían entre ensayos ^{45,83}. Esta falta de estandarización metodológica dificulta la integración cuantitativa de resultados y reduce la precisión con la que pueden interpretarse los tamaños de efecto agregados.

Otro aspecto crítico es la ausencia de uniformidad en los genes, alelos y algoritmos analíticos empleados. Aunque variantes en CYP2D6 y CYP2C19 cuentan con respaldo más consolidado y han sido incorporadas en guías clínicas, existe una amplia diversidad en los

genes evaluados en estudios individuales frente a aquellos incluidos en paneles comerciales^{34,45}. Además, los enfoques metodológicos oscilan entre análisis de variantes candidatas individuales y modelos multivariantes más complejos que integran aprendizaje automático y datos biológicos complementarios. Los estudios que emplean estos modelos integradores han mostrado asociaciones más consistentes que los análisis de un solo gen⁴⁵, lo que sugiere que la arquitectura genética de la respuesta antidepresiva es probablemente poligénica y no reducible a marcadores aislados.

La validez externa constituye otra limitación relevante. La representatividad poblacional en estudios farmacogenómicos globales es desigual: aproximadamente el 57.3% de los participantes son de ascendencia blanca y el 36.4% asiática, mientras que las poblaciones negras (1.7%) e hispanas/latinas (3.5%) se encuentran marcadamente subrepresentadas⁹⁷. Esta distribución introduce un riesgo de sesgo algorítmico y limita la aplicabilidad clínica de los modelos predictivos en regiones como América Latina, donde las frecuencias alélicas y la estructura genética poblacional pueden diferir sustancialmente. La extrapolación automática de datos derivados de poblaciones europeas o asiáticas a contextos latinoamericanos debe, por tanto, realizarse con cautela.

En conjunto, estos elementos sugieren que la farmacogenómica en el trastorno depresivo mayor se encuentra en una fase de transición. Si bien existen ejemplos de evidencia relativamente consolidada como el papel de CYP2D6 y CYP2C19 en la metabolización de antidepresivos, gran parte del campo continúa apoyándose en asociaciones con replicación limitada y alta heterogeneidad metodológica^{34,45}. En consecuencia, más que una herramienta completamente estabilizada, la farmacogenómica actual puede entenderse como una estrategia en desarrollo, cuyo potencial clínico es promisorio, pero cuya implementación universal requiere mayor estandarización, validación poblacional y consolidación metodológica.

4.2.6. Subrepresentación étnica y riesgo de sesgo algorítmico en la farmacogenómica del TDM

La subrepresentación étnica constituye uno de los desafíos estructurales más relevantes para la equidad en la implementación de la farmacogenómica en el trastorno depresivo mayor. El análisis sistemático de 390 estudios globales de farmacogenética

evidencia que el 57.3 % de los participantes corresponde a individuos de ascendencia blanca y el 36.4 % a poblaciones asiáticas, mientras que solo el 3.5 % se identifica como hispano o latino, y el 1.7 % como perteneciente a poblaciones negras ⁹⁷. Además, únicamente el 16.2% de los estudios incluyó pacientes latinos o negros, lo que revela una concentración geográfica de la investigación en Europa, Asia Oriental y América del Norte.

Esta distribución limita la validez externa de los modelos farmacogenómicos. La extrapolación directa de hallazgos derivados de poblaciones europeas hacia contextos latinoamericanos, carece de validación local suficiente, especialmente considerando que la arquitectura genética y las frecuencias alélicas incluidas variantes en CYP2D6 y CYP2C19 pueden diferir entre grupos poblacionales ^{34,97}. Asimismo, la evidencia sugiere que variantes raras e individuales contribuyen de manera sustancial a la variabilidad en la respuesta antidepressiva, lo que refuerza la necesidad de incluir diversidad genética real en las bases de datos utilizadas para el desarrollo de algoritmos predictivos ³⁴.

La falta de representación no solo constituye una limitación científica, sino también un riesgo clínico. Los modelos de inteligencia artificial y aprendizaje automático entrenados predominantemente con datos de ascendencia europea, pueden generar predicciones menos precisas en poblaciones subrepresentadas, fenómeno conocido como sesgo algorítmico ^{45,97}. En la práctica, esto implica que una herramienta diseñada para individualizar el tratamiento, podría funcionar adecuadamente en pacientes de ascendencia blanca, pero mostrar menor capacidad predictiva en pacientes latinoamericanos, indígenas o afrodescendientes.

Este desequilibrio introduce un problema de equidad en salud: mientras la medicina de precisión avanza en poblaciones ampliamente estudiadas, los grupos subrepresentados pueden quedar relegados a modelos menos ajustados a su perfil genético. En consecuencia, la farmacogenómica actual presenta un carácter predominantemente eurocéntrico, con participación significativa de Asia Oriental, pero con escasa integración de la diversidad genética latinoamericana ⁹⁷.

La literatura revisada no identifica iniciativas consolidadas orientadas específicamente a validar de manera sistemática estas herramientas en poblaciones latinoamericanas, lo que evidencia una brecha crítica entre el desarrollo tecnológico y la aplicabilidad global. Por tanto, la consolidación de la farmacogenómica como estrategia

verdaderamente equitativa, requiere no solo estandarización metodológica, sino también una expansión deliberada de la diversidad poblacional en la investigación.

4.3. Sintetizar los hallazgos más relevantes de la literatura revisada para valorar la contribución de la farmacogenómica a la optimización de la farmacoterapia antidepresiva en el TDM.

En atención al tercer objetivo específico de esta investigación, el presente apartado integra y sintetiza los principales hallazgos derivados de la literatura previamente analizada, con el propósito de valorar de manera crítica la contribución real de la farmacogenómica a la optimización de la farmacoterapia antidepresiva en el trastorno depresivo mayor. A diferencia de la sección anterior, centrada en el examen individual de estudios clínicos y en la comparación de desenlaces entre estrategias guiadas y no guiadas, esta sección adopta un enfoque integrador y reflexivo, orientado a interpretar el significado clínico global de la evidencia disponible.

Más allá de la descripción de resultados estadísticos, el análisis que se presenta a continuación busca determinar si los beneficios observados constituyen mejoras clínicamente relevantes, en qué contextos terapéuticos adquieren mayor pertinencia y cuáles son sus límites estructurales. De esta forma, se pretende establecer si la farmacogenómica representa una herramienta de transformación paradigmática en el manejo del trastorno depresivo mayor o, por el contrario, una estrategia de optimización incremental cuyo valor depende del perfil clínico del paciente y del marco asistencial en el que se implementa.

4.3.1. Características generales de los estudios clínicos incluidos

La evidencia analizada para este objetivo comprende estudios clínicos primarios y síntesis de alto nivel que evaluaron la aplicación de esquemas antidepresivos ajustados por farmacogenómica, en comparación con el tratamiento habitual. Entre los estudios primarios se incluye un ensayo clínico aleatorizado realizado en el ámbito de la farmacia comunitaria, en el cual se comparó un modelo de tratamiento PGx-guided frente a tratamiento usual (TAU), con seguimiento longitudinal mediante instrumentos validados de severidad depresiva, ansiedad, discapacidad y satisfacción terapéutica.³³

De forma complementaria, se integraron revisiones sistemáticas, metaanálisis y una *umbrella review* que sintetizan ensayos clínicos controlados y prospectivos, lo que permite valorar la consistencia de los hallazgos sobre desenlaces clínicos principales (respuesta y remisión) y desenlaces relacionados con seguridad/tolerabilidad.^{5,37,83,84,89,93-95}

En términos metodológicos, los estudios incluidos difieren en aspectos que condicionan la comparabilidad y explican parte de la heterogeneidad reportada: (1) el tipo de intervención farmacogenómica (paneles, recomendaciones clínicas y/o sistemas de apoyo a la decisión),⁹² (2) la población analizada (pacientes con distinta severidad, historia de tratamientos previos y complejidad clínica),^{37,89} y (3) el horizonte temporal de evaluación, que varía entre estudios y puede influir en la magnitud del efecto observado sobre remisión o respuesta.^{84,95}

Estas diferencias justifican que el análisis de la evidencia para este objetivo no se presente como una simple enumeración de resultados por artículo, sino como una síntesis crítica organizada por: (i) características del modelo PGx-guided, (ii) eficacia clínica, (iii) seguridad y tolerabilidad, y (iv) limitaciones y subgrupos donde el beneficio parece más consistente. En particular, la evidencia de alto nivel sugiere que los efectos clínicos suelen ser modestos y dependientes del contexto, al tiempo que algunos trabajos resaltan que la utilidad de la farmacogenómica no necesariamente se expresa como mejora uniforme de desenlaces en todos los pacientes, sino como optimización del proceso terapéutico en escenarios clínicos específicos.^{83,93,95}

4.3.2. Eficacia clínica de los esquemas farmacoterapéuticos ajustados por farmacogenómica

La evidencia clínica revisada muestra que los esquemas farmacoterapéuticos ajustados por farmacogenómica se asocian con mejoras modestas, pero consistentes en determinados desenlaces de eficacia, particularmente cuando se comparan con el tratamiento habitual en poblaciones con mayor complejidad clínica. En conjunto, los ensayos clínicos y metaanálisis analizados coinciden en que el beneficio de la farmacogenómica no se expresa como una mejora uniforme de la respuesta en todos los pacientes, sino como un efecto diferencial condicionado por las características de la población y el momento de intervención.

Diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas han reportado una mayor probabilidad de respuesta clínica y remisión en los grupos tratados mediante esquemas guiados por farmacogenómica, en comparación con el abordaje convencional; sin embargo, la magnitud del efecto observado suele ser pequeña a moderada y presenta una variabilidad considerable entre estudios^{5,93,95}. Esta variabilidad se explica, en parte, por diferencias en los criterios de respuesta, las escalas clínicas empleadas y la duración del seguimiento, lo que limita la extrapolación de los resultados a todos los contextos clínicos.

El análisis por subgrupos aporta información clave para interpretar estos hallazgos. Estudios que han incorporado metarregresión y análisis acumulativos indican que los beneficios de la farmacogenómica tienden a ser más evidentes en pacientes con mayor severidad basal del trastorno depresivo mayor, así como en aquellos con historia de tratamientos previos fallidos^{37,89}. En contraste, en poblaciones con menor complejidad clínica o pacientes naïve, los efectos sobre la remisión y la respuesta clínica suelen ser menos consistentes, lo que refuerza la noción de que la utilidad de estos esquemas no es universal.

Otro aspecto relevante es el horizonte temporal en el que se evalúan los desenlaces de eficacia. Algunos metaanálisis sugieren que las diferencias a favor de los esquemas guiados por farmacogenómica son más apreciables en evaluaciones tempranas o intermedias del tratamiento, como a las 8 o 12 semanas, mientras que en seguimientos más prolongados las diferencias tienden a atenuarse⁸⁴. Este patrón sugiere que la principal contribución de la farmacogenómica podría residir en acelerar la optimización inicial del tratamiento, más que en garantizar una superioridad sostenida a largo plazo.

Desde una perspectiva integradora, los resultados de los ensayos clínicos y síntesis analizadas indican que la farmacogenómica puede mejorar la eficiencia del proceso terapéutico, al reducir el tiempo necesario para alcanzar una respuesta clínica adecuada en subgrupos específicos de pacientes. No obstante, la evidencia disponible no respalda su uso como estrategia destinada a maximizar la respuesta clínica en todos los pacientes con trastorno depresivo mayor, sino como una herramienta que potencia la individualización del tratamiento en contextos donde el abordaje empírico convencional muestra limitaciones^{33,37,89,95}.

4.3.3. Seguridad y tolerabilidad de los esquemas farmacogenómicos

En relación con la seguridad, la evidencia disponible sugiere que los esquemas farmacoterapéuticos guiados por farmacogenómica pueden reducir de manera significativa la incidencia de eventos adversos asociados al tratamiento antidepresivo, particularmente cuando la intervención se centra en variantes metabolizadoras como CYP2D6 y CYP2C19.

El metaanálisis realizado por Santenna et al.⁹⁴ reportó una reducción relativa del 35% en el riesgo de eventos adversos a medicamentos (ADEs) en el grupo guiado por farmacogenómica en comparación con el tratamiento habitual (RR = 0.65; IC 95%: 0.52–0.82), con heterogeneidad nula ($I^2 = 0\%$), lo que indica una alta consistencia entre los estudios incluidos. Este hallazgo constituye uno de los datos cuantitativos más robustos en términos de seguridad clínica.

De manera complementaria, Wang et al.⁸⁴ evaluaron la congruencia de la medicación a los 30 días, encontrando que los pacientes en el grupo PGx-guided presentaron más del doble de probabilidad de recibir un medicamento compatible con su perfil genético (OR = 2.07; IC 95%: 1.69–2.54). Si bien esta variable no representa directamente un desenlace clínico adverso, la mejora en la congruencia terapéutica se asocia indirectamente con una menor probabilidad de toxicidad o ineficacia relacionada con metabolismo alterado.

Otros estudios y revisiones sistemáticas enfatizan que la utilidad de la farmacogenómica en términos de seguridad se concentra principalmente en la optimización del metabolismo farmacológico, más que en la predicción de eventos adversos complejos mediados por farmacodinamia. No obstante, varios autores señalan la necesidad de investigaciones adicionales que evalúen eventos adversos a largo plazo y la relación costo-beneficio de paneles multigénicos ampliados frente a pruebas enfocadas exclusivamente en enzimas metabolizadoras.

Con el fin de sintetizar los principales resultados reportados en la literatura respecto a los desenlaces de seguridad asociados a la farmacoterapia guiada por farmacogenómica en el trastorno depresivo mayor, en la Tabla 5 se presenta una comparación de los hallazgos más relevantes reportados en los estudios analizados.

Tabla 5. Comparación de desenlaces de seguridad en estudios clínicos de esquemas farmacogenómicos en TDM.

| Estudio | Métrica de Seguridad / Variable Analizada | Resultado Concreto de Seguridad | Conclusión sobre Seguridad |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Santenna et al. | Riesgo de Eventos Adversos a Medicamentos (ADEs) | RR = 0.65 (IC 95%: 0.52-0.82) | El riesgo de sufrir efectos adversos fue significativamente menor (un 35% menos) en el grupo guiado por farmacogenómica. |
| Wang et al. | Congruencia de la medicación (a los 30 días) | OR = 2.07 (IC 95%: 1.69-2.54) | Hubo una mejora significativa en la elección de medicamentos adecuados según el perfil genético, lo que reduce el riesgo de prescripciones incompatibles. |
| Zhang et al. | Optimización de eficacia y minimización de efectos adversos | Datos numéricos no detallados en el resumen. | Define el tratamiento guiado por PGx como una herramienta para minimizar efectos adversos, aunque su análisis principal se centra en la respuesta y remisión. |
| Tesfamicael et al. | Eficacia y seguridad general de la prescripción guiada | Datos de seguridad no especificados en el extracto. | Concluye que la guía mejora el tratamiento, pero señala que la magnitud del beneficio varía según el panel de pruebas utilizado. |

Fuente: Elaboración propia con base en 5,37,83,84,89,93-95.

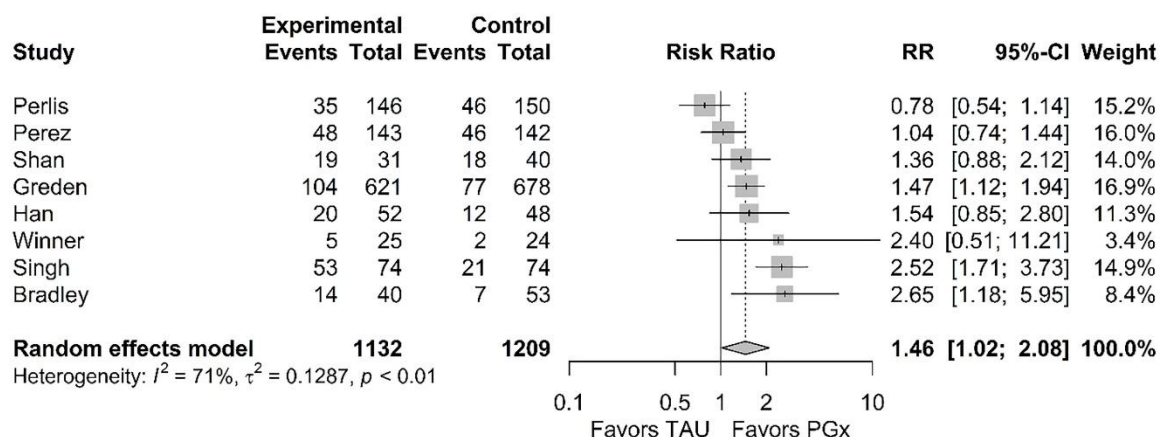
El análisis comparativo presentado en la Tabla 5 evidencia que, aunque no todos los estudios reportan métricas cuantitativas de seguridad, la tendencia general de la literatura coincide en que la implementación de pruebas farmacogenómicas contribuye a optimizar la selección del tratamiento antidepresivo y a reducir la probabilidad de eventos adversos asociados al metabolismo farmacológico. En particular, los resultados del metaanálisis de Santenna et al.⁹⁴ constituyen la evidencia más sólida al demostrar una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de eventos adversos, mientras que estudios como el de Wang et al.⁸⁴ refuerzan este beneficio al mostrar una mayor congruencia entre la medicación prescrita y el perfil genético del paciente.

4.3.4. Valoración de la contribución de la farmacogenómica a la optimización de la farmacoterapia en el trastorno depresivo mayor

La evidencia analizada sugiere que la farmacogenómica contribuye a la optimización de la farmacoterapia en el trastorno depresivo mayor, principalmente al mejorar la precisión en la selección del tratamiento y reducir la variabilidad en la respuesta clínica. Los metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados indican que los esquemas guiados por farmacogenómica se asocian con incrementos en las tasas de respuesta y remisión en comparación con el tratamiento habitual^{5,93}.

En este sentido, Bunka et al.⁵ reportan un metaanálisis que evalúa la probabilidad de remisión en pacientes tratados con farmacogenómica frente al tratamiento habitual, cuyos resultados se presentan en la Figura 3.

Figura 3. Gráfico de bosque del metaanálisis de remisión en pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con farmacogenómica versus tratamiento habitual.



Fuente: Imagen obtenida de la referencia⁵.

Como se observa en la Figura 3, la mayoría de los estudios incluidos muestran estimaciones que favorecen a la intervención farmacogenómica, aunque con distinta magnitud de efecto. El análisis global evidencia un riesgo relativo de 1.46 (IC 95%: 1.02–2.08), lo que indica una mayor probabilidad de alcanzar la remisión en comparación con el tratamiento habitual. No obstante, se identifica un nivel de heterogeneidad considerable ($I^2 = 71\%$), lo que sugiere variabilidad entre los estudios incluidos y limita la uniformidad del efecto observado.

Asimismo, los análisis de sensibilidad reportados indican que, al excluir estudios con mayor riesgo de sesgo, la significancia estadística de los resultados disminuye, lo que sugiere que la robustez del efecto observado puede verse influenciada por la calidad y tamaño de los estudios incluidos.

En este sentido, más que representar un cambio radical en los resultados clínicos, la farmacogenómica parece optimizar el proceso terapéutico al reducir el enfoque de ensayo y error característico del manejo del trastorno depresivo mayor. La posibilidad de anticipar diferencias en la respuesta farmacológica, a partir de la información genética, permite orientar la selección del tratamiento hacia opciones potencialmente más eficaces y mejor toleradas desde etapas tempranas, lo que favorece una toma de decisiones más informada en la práctica clínica^{5,93,102}.

No obstante, la evidencia también indica que este beneficio debe interpretarse dentro de un enfoque multifactorial, en el que intervienen variables clínicas, ambientales y de adherencia. En este sentido, la utilidad de la farmacogenómica tiende a ser más relevante en pacientes con antecedentes de respuesta inadecuada, efectos adversos significativos o trayectorias terapéuticas complejas, donde la optimización del tratamiento resulta especialmente necesaria^{5,93}.

En conjunto, los hallazgos permiten interpretar que la farmacogenómica contribuye a la optimización de la farmacoterapia en el trastorno depresivo mayor de manera incremental, al mejorar la eficiencia del proceso de prescripción y apoyar la toma de decisiones clínicas, más que transformar completamente los resultados terapéuticos. Esto refuerza su papel como una herramienta complementaria dentro de un abordaje integral del paciente con depresión mayor^{5,93}.

4.3.5. Limitaciones metodológicas y subgrupos de mayor beneficio

El análisis de la eficacia y seguridad de los esquemas farmacoterapéuticos guiados por farmacogenómica debe complementarse con una evaluación crítica de las limitaciones metodológicas que condicionan la interpretación de los resultados, así como de los subgrupos de pacientes en los que el beneficio parece ser más consistente. La variabilidad en los diseños de estudio, la composición de los paneles genéticos y las características clínicas de las poblaciones incluidas influyen de manera significativa en la magnitud y estabilidad de los

efectos observados. En este contexto, resulta necesario examinar los factores que explican la heterogeneidad reportada y delimitar los escenarios clínicos donde la utilidad de la farmacogenómica se manifiesta con mayor claridad.

4.3.5.1 Heterogeneidad e inconsistencia entre estudios

La heterogeneidad estadística constituye una de las principales limitaciones de la evidencia disponible sobre esquemas farmacoterapéuticos guiados por farmacogenómica en el trastorno depresivo mayor. En los metaanálisis revisados, el estadístico I^2 muestra variabilidad considerable dependiendo del desenlace evaluado y del horizonte temporal de seguimiento.

En el caso de la remisión a las 12 semanas, se han reportado niveles elevados de heterogeneidad, con valores de I^2 que alcanzan el 86% en el metaanálisis de Santenna et al. y el 72% en el análisis de Zhang et al., lo que indica una inconsistencia sustancial entre estudios y amplía los intervalos de confianza de los efectos estimados^{89,94}. Esta variabilidad contribuye a que, pese a una dirección favorable del efecto, la significancia estadística pueda perderse en algunos análisis agregados.

En contraste, los desenlaces de seguridad muestran una consistencia notable. El análisis del riesgo de eventos adversos a medicamentos reportó una heterogeneidad nula ($I^2=0\%$), lo que sugiere una mayor estabilidad inter-estudios en los efectos relacionados con tolerabilidad⁹⁴. Este patrón indica que la evidencia sobre reducción de eventos adversos es metodológicamente más robusta que la evidencia sobre remisión clínica.

La heterogeneidad observada puede explicarse por múltiples factores. En primer lugar, existe una marcada variabilidad en la composición de los paneles genéticos utilizados, que van desde pruebas centradas exclusivamente en enzimas metabolizadoras como CYP2D6 y CYP2C19 hasta paneles multigénicos más amplios con diferentes algoritmos de recomendación clínica^{83,95}. En segundo lugar, la población incluida en los estudios difiere en severidad basal, número de tratamientos previos y complejidad clínica, lo que influye en la magnitud del efecto observado^{37,89}. Asimismo, la falta de estandarización en la definición de remisión y en las escalas clínicas empleadas incrementa la variabilidad cuando los resultados se combinan en análisis agregados^{83,95}.

Esta variabilidad metodológica sugiere que las estimaciones agregadas deben interpretarse como tendencias generales y no como magnitudes de efecto universalmente aplicables. En consecuencia, la farmacogenómica no puede considerarse una intervención uniforme, sino una estrategia cuya efectividad depende del contexto clínico, la composición del panel genético y la adecuada estratificación de la población analizada. La elevada heterogeneidad observada en algunos desenlaces obliga a interpretar los tamaños de efecto con cautela y refuerza la necesidad de estudios futuros con diseños más homogéneos y criterios de evaluación estandarizados.

4.3.5.2 Subgrupos con mayor consistencia de beneficio

A pesar de la heterogeneidad global, los análisis por subgrupos permiten identificar escenarios donde el beneficio del tratamiento guiado por farmacogenómica muestra mayor estabilidad estadística.

En el subgrupo de estudios realizados en países asiáticos, la heterogeneidad fue inexistente ($I^2 = 0\%$) tanto para la tasa de respuesta como para la remisión a las 8 semanas, con una magnitud de efecto superior en comparación con poblaciones no asiáticas (RR 1.51 frente a RR 1.17 para respuesta)⁸⁹. Estos hallazgos sugieren que la variabilidad en la distribución alélica y en los perfiles metabolizadores podría influir en la consistencia del beneficio observado, aunque los autores advierten que estos resultados requieren validación adicional.

De manera similar, en pacientes con depresión difícil de tratar o con antecedentes de múltiples fracasos terapéuticos, la heterogeneidad desaparece ($I^2 = 0\%$) tanto para respuesta (RR 1.30) como para remisión (RR 1.44) a las 8 semanas, en contraste con poblaciones donde la severidad no está especificada, en las que la heterogeneidad alcanza valores elevados ($I^2 \approx 68\%$)⁸⁹. Este patrón sugiere que la farmacogenómica podría tener mayor rendimiento clínico en contextos de mayor complejidad terapéutica.

En relación con la seguridad, la reducción del riesgo de eventos adversos (RR 0.65) presenta una consistencia particularmente robusta, con heterogeneidad nula ($I^2 = 0\%$)⁹⁴, lo que posiciona este desenlace como el resultado más estable y reproducible entre los estudios analizados.

4.3.5.3 Implicaciones clínicas y relación costo-beneficio de los paneles genéticos

Los análisis acumulativos incluidos en las revisiones recientes han identificado un efecto de meseta (plateau) en los paneles genéticos multigénicos, en el que la incorporación progresiva de genes adicionales no se traduce en incrementos proporcionales en la magnitud del beneficio clínico ⁹⁵. Este hallazgo sugiere que la ampliación indiscriminada de paneles podría no aportar mejoras sustanciales en comparación con pruebas centradas en variantes con mayor evidencia clínica, particularmente CYP2D6 y CYP2C19.

Desde una perspectiva de costo-beneficio, este fenómeno implica que la optimización del número y tipo de genes incluidos en los paneles, constituye un elemento clave para maximizar la eficiencia terapéutica sin generar costos innecesarios. La evidencia disponible indica que el mayor rendimiento clínico se concentra en subgrupos específicos y en la reducción de eventos adversos, lo que refuerza la necesidad de una implementación selectiva y contextualizada.

En conjunto, estos elementos evidencian que la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor no debe entenderse como una estrategia universal, sino como una herramienta de optimización dirigida, cuyo beneficio es más consistente en determinados perfiles clínicos y cuando se priorizan variantes con sólida evidencia metabólica y se integran los resultados genéticos dentro de un proceso clínico estructurado que considere severidad, historia terapéutica y perfil de riesgo del paciente.

En síntesis, la evidencia clínica revisada muestra que los esquemas farmacoterapéuticos ajustados por farmacogenómica pueden generar beneficios clínicos modestos pero consistentes en determinados desenlaces, particularmente en la optimización temprana de la respuesta y en la reducción del riesgo de eventos adversos ^{89,94,95}. No obstante, la magnitud del efecto varía entre estudios y poblaciones, lo que refleja la influencia de factores metodológicos y clínicos en los resultados observados.

El análisis desarrollado en este apartado permite cumplir el tercer objetivo específico al demostrar que la farmacogenómica tiene un impacto clínico real, aunque contextual y dependiente de la estratificación adecuada de los pacientes. Su mayor rendimiento se observa en escenarios de mayor complejidad terapéutica y cuando las recomendaciones se integran dentro de un proceso clínico estructurado. Esta valoración crítica de la evidencia constituye

el fundamento para el siguiente apartado, orientado a integrar los hallazgos desde la perspectiva de su aplicabilidad farmacéutica.

4.3.5.4 Valoración integradora de la contribución farmacogenómica en la optimización de la farmacoterapia del trastorno depresivo mayor

El análisis integrado de la evidencia disponible permite establecer que la farmacogenómica aplicada al tratamiento del trastorno depresivo mayor constituye una herramienta de optimización terapéutica con impacto clínico real, aunque de magnitud moderada y dependiente del contexto. Los metaanálisis y revisiones de mayor nivel metodológico confirman una superioridad estadísticamente significativa frente al tratamiento habitual, particularmente en el incremento de la probabilidad de respuesta y remisión en el intervalo de 8 a 12 semanas, así como en la reducción del riesgo de eventos adversos^{95,89,37,84}.

No obstante, la magnitud del efecto no es homogénea ni transformadora. Si bien los riesgos relativos y odds ratios reportados reflejan una mejora consistente en dirección, los propios autores coinciden en calificar estos incrementos como modestos o moderados^{95,37}. El beneficio tiende a amplificarse en pacientes con mayor complejidad clínica, como aquellos con depresión difícil de tratar o con antecedentes de múltiples fracasos terapéuticos, mientras que en poblaciones generales sin estratificación específica los tamaños de efecto son más discretos^{37,89}. Asimismo, la evidencia sugiere que el impacto se concentra en el periodo intermedio del tratamiento y tiende a atenuarse a largo plazo⁸⁴.

A estas consideraciones se suman limitaciones estructurales relevantes, entre ellas la heterogeneidad metodológica, la variabilidad en la composición de los paneles genéticos y la baja replicabilidad de algunas asociaciones farmacogenéticas^{45,83,95}. La subrepresentación étnica constituye otro desafío crítico, dado que la mayoría de los estudios se han desarrollado en poblaciones de ascendencia europea y asiática, con escasa inclusión de pacientes latinoamericanos⁹⁷. Esta situación limita la validez externa de los algoritmos predictivos y obliga a interpretar con cautela su aplicabilidad universal.

En este contexto, la farmacogenómica no debe entenderse como un reemplazo del modelo clínico tradicional, sino como un complemento estratégico que permite reducir el periodo de ensayo y error, optimizar la selección inicial de fármacos y mejorar la congruencia terapéutica en determinados perfiles de pacientes. Su valor radica en incrementar la eficiencia

del proceso farmacoterapéutico más que en modificar estructuralmente la historia natural del trastorno depresivo mayor.

Desde la perspectiva costarricense, estas conclusiones adquieren particular relevancia. La composición genética mestiza de la población y la ausencia de estudios farmacogenómicos validados localmente sugieren que la eventual implementación de estas pruebas debería realizarse de manera prudente, priorizando pacientes con mayor complejidad terapéutica y acompañándose de evaluación clínica progresiva. La integración de la farmacogenómica en el sistema de salud nacional requeriría no solo respaldo científico sólido, sino también criterios claros de indicación y análisis de costo-beneficio adaptados al contexto asistencial.

En síntesis, la contribución de la farmacogenómica a la optimización de la farmacoterapia antidepressiva puede definirse como incremental, selectiva y condicionada por la calidad metodológica de la evidencia y por su adecuada contextualización clínica. Su consolidación como herramienta de uso amplio dependerá de una mayor estandarización, validación poblacional y fortalecimiento de la evidencia en entornos diversos.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

En relación con el primer objetivo específico, orientado a identificar las variantes genéticas más relevantes involucradas en la respuesta terapéutica a antidepresivos en el trastorno depresivo mayor, se concluye lo siguiente:

- La evidencia científica sugiere que la farmacogenómica constituye un componente fundamental de la medicina personalizada, ya que permite comprender cómo las variaciones genéticas individuales influyen en la respuesta a los medicamentos. En el contexto del trastorno depresivo mayor, esta disciplina ha permitido explicar parte de la variabilidad observada en la eficacia terapéutica y en la aparición de efectos adversos asociados al uso de antidepresivos. La integración de la información genética en la práctica clínica contribuye a mejorar la comprensión de los mecanismos que determinan la respuesta farmacológica en cada paciente.
- La literatura científica indica que entre los factores genéticos más relevantes asociados con la respuesta a los antidepresivos se encuentran las variantes en genes relacionados con el metabolismo de los medicamentos, especialmente aquellos que codifican enzimas del sistema citocromo P450, como CYP2D6 y CYP2C19. Las variaciones en estos genes determinan diferentes fenotipos metabólicos que influyen en la velocidad de biotransformación de diversos antidepresivos, lo que puede repercutir en la concentración plasmática del medicamento y, en consecuencia, en su eficacia terapéutica y perfil de seguridad.
- La evidencia disponible sugiere que entre las variantes genéticas vinculadas con mecanismos farmacodinámicos relevantes en la respuesta a los antidepresivos, se encuentran aquellas asociadas al sistema serotoninérgico, particularmente SLC6A4, que codifica el transportador de serotonina, y HTR2A, relacionado con receptores serotoninérgicos. Estas variantes pueden modificar la sensibilidad de los receptores y transportadores involucrados en la neurotransmisión, lo que influye en la eficacia terapéutica y en la aparición de efectos adversos frente a determinados antidepresivos. En conjunto, estos hallazgos evidencian que la respuesta al tratamiento antidepresivo constituye un fenómeno multifactorial en el que intervienen tanto factores genéticos como variables clínicas y ambientales, lo que respalda el potencial de la farmacogenómica como herramienta para la individualización de la farmacoterapia.

- La evidencia científica sugiere que la caracterización de determinantes genéticos ha permitido avanzar hacia modelos terapéuticos más individualizados, en los que la selección del medicamento y el ajuste de la dosis pueden basarse en el perfil genético del paciente. Este enfoque representa un cambio importante respecto al modelo tradicional de prescripción, que se ha basado principalmente en la experiencia clínica y en protocolos generales de tratamiento.

En relación con el segundo objetivo específico, enfocado en analizar estudios clínicos recientes sobre la eficacia y seguridad de esquemas terapéuticos ajustados mediante farmacogenómica, se concluye lo siguiente:

- La incorporación de pruebas farmacogenómicas en la toma de decisiones terapéuticas puede contribuir a mejorar la selección inicial de medicamentos antidepresivos mediante la identificación de variantes genéticas relevantes que influyen en el metabolismo y la respuesta farmacológica. Este enfoque permite orientar la prescripción hacia alternativas terapéuticas más adecuadas para cada paciente, favoreciendo así la individualización de la farmacoterapia y reduciendo la necesidad de múltiples cambios de tratamiento asociados al enfoque tradicional de ensayo y error. Este aspecto resulta particularmente relevante en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, donde la respuesta al primer tratamiento farmacológico es frecuentemente variable.
- La literatura científica sugiere que la utilización de paneles farmacogenómicos puede mejorar las tasas de respuesta y remisión en pacientes con trastorno depresivo mayor. El uso de la información genética para guiar el tratamiento ha evidenciado mejores resultados clínicos en comparación con aquellos tratados bajo los esquemas convencionales de prescripción.
- La evidencia disponible sugiere que la implementación de la farmacogenómica también se ha asociado con una reducción en la incidencia de efectos adversos relacionados con los antidepresivos, especialmente aquellos vinculados con alteraciones en el metabolismo de los medicamentos. Al identificar previamente a pacientes con metabolización lenta o ultrarrápida, es posible ajustar las dosis o seleccionar alternativas terapéuticas más adecuadas, lo que contribuye a mejorar la seguridad del tratamiento.

- No obstante, los estudios analizados también evidencian ciertas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados clínicos. Entre ellas destacan la heterogeneidad en los diseños metodológicos, la variabilidad en los paneles genéticos utilizados y las diferencias en los criterios de evaluación de los resultados clínicos. Estas limitaciones ponen de manifiesto la necesidad de continuar desarrollando investigaciones que permitan fortalecer la evidencia científica disponible. Asimismo, se identifica una limitada disponibilidad de estudios en poblaciones específicas, particularmente en contextos latinoamericanos, lo que puede restringir la generalización de los hallazgos y resalta la necesidad de ampliar la investigación en estos grupos.
- Los estudios clínicos recientes sobre farmacogenómica aplicada al trastorno depresivo mayor evidencian diferencias importantes en cuanto a su diseño, tamaño muestral, metodologías de evaluación y paneles genéticos utilizados, lo cual influye en la consistencia y generalización de los resultados reportados. A pesar de estas variaciones, una proporción significativa de los estudios analizados sugiere que la prescripción guiada por farmacogenómica puede asociarse con mejoras en las tasas de respuesta y remisión terapéutica. No obstante, la diversidad metodológica observada resalta la importancia de continuar desarrollando investigaciones clínicas con diseños más estandarizados que permitan fortalecer la validez y aplicabilidad de la evidencia en la práctica clínica.

Finalmente, en relación con el tercer objetivo específico, orientado a sintetizar los hallazgos de la literatura para valorar la contribución de la farmacogenómica a la optimización farmacoterapéutica del trastorno depresivo mayor, se concluye lo siguiente:

- La evidencia científica sugiere que la farmacogenómica representa una estrategia prometedora para mejorar la individualización del tratamiento antidepresivo, ya que permite orientar la selección de medicamentos y el ajuste de dosis en función de las características genéticas del paciente. Esta aproximación contribuye a reducir la variabilidad en la respuesta terapéutica y favorece una mayor precisión en el manejo farmacológico del trastorno depresivo mayor.
- Durante la última década se ha observado un incremento significativo en la investigación relacionada con la aplicación clínica de la farmacogenómica en

psiquiatría, lo que ha permitido desarrollar guías clínicas y recomendaciones internacionales que orientan la interpretación de los resultados genéticos en la prescripción de antidepresivos. Estas iniciativas representan un paso importante hacia la incorporación progresiva de la farmacogenómica en la práctica clínica.

- La evidencia disponible indica que, a pesar de los avances observados, la implementación de la farmacogenómica en los sistemas de salud aún enfrenta diversos desafíos. Entre ellos destacan el acceso limitado a pruebas genéticas en muchos países, los costos asociados a estas tecnologías, la necesidad de capacitación de los profesionales de la salud y la integración de la información genética en los sistemas de historia clínica electrónica.
- En contextos como el de Costa Rica y otros países de América Latina, la incorporación de la farmacogenómica en el manejo del trastorno depresivo mayor podría representar una oportunidad para mejorar la calidad de la atención farmacoterapéutica. Sin embargo, su implementación requerirá el fortalecimiento de la infraestructura tecnológica, el desarrollo de políticas de salud orientadas a la medicina personalizada y la formación de profesionales capaces de interpretar y aplicar la información farmacogenómica en la práctica clínica.
- En conjunto, la evidencia científica revisada sugiere que la farmacogenómica tiene el potencial de transformar el abordaje terapéutico del trastorno depresivo mayor al permitir una mayor personalización del tratamiento farmacológico. No obstante, para consolidar su aplicación clínica será necesario continuar fortaleciendo la investigación científica, ampliar el acceso a pruebas genéticas y promover la integración de la farmacogenómica en los sistemas de salud y en la formación de los profesionales sanitarios.

5.3. Recomendaciones

- Fortalecer la formación de los profesionales de la salud, particularmente médicos y farmacéuticos, en el campo de la farmacogenómica aplicada a la psiquiatría. La comprensión de los principios básicos de esta disciplina permitiría interpretar adecuadamente los resultados de las pruebas genéticas y utilizarlos como una herramienta complementaria en la selección y ajuste de tratamientos antidepresivos.
- Promover la inclusión de contenidos relacionados con farmacogenómica y medicina personalizada en los programas académicos de las carreras del área de la salud, especialmente en farmacia y medicina. La incorporación de estos conocimientos durante la formación universitaria contribuiría a preparar a los futuros profesionales para la integración de estas herramientas en la práctica clínica.
- Favorecer el desarrollo de guías clínicas que integren recomendaciones farmacogenómicas para el uso de antidepresivos, tomando como referencia las guías internacionales desarrolladas por organizaciones como el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) y el Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). La adaptación de estas guías al contexto del sistema de salud costarricense podría facilitar su implementación en la práctica clínica.
- Fomentar el desarrollo de estudios clínicos adicionales que evalúen la utilidad de la farmacogenómica en poblaciones diversas, con el fin de fortalecer la evidencia científica disponible sobre su impacto en la respuesta terapéutica y en la seguridad del tratamiento antidepresivo. La realización de estudios con muestras más amplias y metodologías estandarizadas permitiría generar evidencia más robusta para respaldar su aplicación clínica.
- Impulsar el desarrollo de investigaciones orientadas a evaluar el impacto clínico y económico de la implementación de pruebas farmacogenómicas en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en el contexto del sistema de salud costarricense, particularmente en la CCSS. Estos estudios permitirían analizar la relación costo-beneficio de estas herramientas en el ámbito nacional y facilitarían la toma de decisiones informadas en materia de políticas públicas y planificación sanitaria.
- Incentivar la colaboración entre instituciones académicas, centros de investigación y entidades del sector salud costarricense, incluyendo la CCSS y centros de atención

privados, para el desarrollo de proyectos de investigación en farmacogenómica aplicada a la psiquiatría. La generación de evidencia científica en contextos locales contribuiría a comprender mejor la aplicabilidad de estas herramientas en diferentes poblaciones.

- Promover la implementación progresiva y la ampliación del uso clínico de pruebas farmacogenómicas en el sistema de salud costarricense, particularmente en la CCSS, como una herramienta complementaria para la toma de decisiones terapéuticas en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Esta implementación debería realizarse de forma gradual, priorizando aquellos casos en los que exista mayor riesgo de fracaso terapéutico o de aparición de efectos adversos.
- Promover la incorporación de la farmacogenómica dentro de las estrategias de medicina personalizada por parte de las autoridades sanitarias y de los responsables de la formulación de políticas públicas en salud en Costa Rica, con el fin de mejorar la eficiencia de los tratamientos farmacológicos y optimizar el uso de los recursos disponibles en el sistema de salud.
- Fortalecer el desarrollo de infraestructura tecnológica y de sistemas de información que permitan gestionar y utilizar adecuadamente los resultados de pruebas farmacogenómicas en la práctica clínica. A medida que estas pruebas se utilicen con mayor frecuencia en el país, dichos sistemas podrían facilitar su incorporación en las historias clínicas electrónicas, permitiendo que la información genética relevante esté disponible durante el proceso de prescripción farmacológica y contribuyendo a mejorar la seguridad y eficacia de los tratamientos.
- Promover programas de capacitación dirigidos a profesionales de la salud sobre la interpretación clínica de los resultados farmacogenómicos y su aplicación en la práctica terapéutica. La adecuada interpretación de estos resultados es fundamental para garantizar el uso seguro y eficaz de estas herramientas en la práctica clínica.
- Fomentar el desarrollo de proyectos piloto orientados a evaluar la implementación de la farmacogenómica en el manejo del trastorno depresivo mayor en el sistema de salud costarricense, particularmente en instituciones públicas como la CCSS. Este tipo de iniciativas permitiría analizar la factibilidad clínica, operativa y económica de incorporar pruebas farmacogenómicas en la práctica médica, así como evaluar su

impacto en la respuesta terapéutica, la adherencia al tratamiento y la reducción de eventos adversos asociados al uso de antidepresivos.

- Fortalecer el rol del profesional farmacéutico en la interpretación y aplicación de la información farmacogenómica dentro del proceso de atención farmacoterapéutica. La participación del farmacéutico clínico en equipos multidisciplinarios podría contribuir significativamente a la interpretación de los resultados de pruebas genéticas, al ajuste de tratamientos farmacológicos y a la educación de los pacientes sobre el uso adecuado de los medicamentos, favoreciendo así una implementación más segura y efectiva de la farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.
- Continuar desarrollando investigaciones académicas orientadas a analizar el impacto de la farmacogenómica en la optimización de la farmacoterapia de diversas enfermedades, incluyendo el trastorno depresivo mayor. Este tipo de estudios contribuye al fortalecimiento del conocimiento científico en el área de la medicina personalizada y permite identificar nuevas oportunidades para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos.
- Promover, desde las instituciones académicas, centros de investigación y autoridades sanitarias, el desarrollo de iniciativas orientadas a la implementación progresiva de la farmacogenómica en la práctica clínica en Costa Rica. Estas iniciativas deberían favorecer la generación de evidencia científica, el fortalecimiento de las capacidades profesionales y la incorporación gradual de estas herramientas en el sistema de salud.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. Referencias

1. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2024 [consultado el 12 de septiembre de 2025];9(1). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10853571/>
2. World Health Organization. Trastorno depresivo (depresión) [Internet]. 2025 [consultado el 12 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Instituto de Investigaciones Psicológicas. Universidad de Costa Rica [Internet]. San José: IIP-UCR; 2020 [consultado el 13 de septiembre de 2025]. La otra epidemia: Costa Rica supera crecimiento mundial de casos por depresión y ansiedad [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.iip.ucr.ac.cr/es/noticias/la-otra-epidemia-costarica-supera-crecimiento-mundial-de-casos-por-depresion-y-ansiedad>
4. Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, Vila-Rodriguez F, Blumberger DM, Chan P, et al. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. *Depress Anxiety* [Internet]. 2021 [consultado el 15 de septiembre de 2025];38(4):456-467. DOI: 10.1002/da.23135
5. Bunka M, Wong G, Kim D, Edwards L, Austin J, Doyle-Waters MM, et al. Evaluating treatment outcomes in pharmacogenomic-guided care for major depression: A rapid review and meta-analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2023 [consultado el 16 de septiembre de 2025];321:115102. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115102
6. Cordero AS, Blanco-Vargas M, Brenes JC. La depresión mayor en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y psicobiológicos. *DOAJ* [Internet]. 2021 [consultado el 16 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://doaj.org/article/8881babe5336452c83f2dba1229f5461>
7. Ministerio de Salud [Internet]. San José: Ministerio de Salud; 2022 [consultado el 18 de septiembre de 2025]. Boletín Epidemiológico N.º 4 [4 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca/material-educativo/material-publicado/boletines/boletines-vigilancia-vs-enfermedades-de-transmission-vectorial/boletines-epidemiologicos-2022/5851-boletin-epidemiologico-n-4/file>

8. Universidad Fidélitas [Internet]. San José: Universidad Fidélitas; 2024 [consultado el 17 de septiembre de 2025]. Salud mental en Costa Rica: ansiedad y depresión son los síntomas más consultados. Disponible en: <https://ufidelitas.ac.cr/blog/ciencias-sociales/psicologia/salud-mental-en-costa-rica-ansiedad-y-depresion-son-los-sintomas-mas-consultados/>
9. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. San José: OPS; 2022 [consultado el 18 de septiembre de 2025]. Autoridades de salud de Costa Rica hacen llamado a reducir el estigma y la discriminación hacia las personas con trastornos mentales. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/7-10-2022-autoridades-salud-costa-rica-hacen-llamado-reducir-estigma-discriminacion-hacia>
10. De la Torre JA, Vilagut G, Ronaldson A, Dregan A, Ricci-Cabello I, Hatch SL, et al. Prevalence and age patterns of depression in the United Kingdom. A population-based study. *J Affect Disord* [Internet]. 2020 [consultado el 16 de septiembre de 2025];279:164-172. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.129
11. MacLean RL. Depression (Major depressive disorder). En: Ferri FF, editor. *Ferri's Clinical Advisor* 2026. 28a ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. p. 373-376.e1.
12. Kern DM, Canuso CM, Daly E, Johnson JC, Fu DJ, Doherty T, et al. Suicide-specific mortality among patients with treatment-resistant major depressive disorder, major depressive disorder with prior suicidal ideation or suicide attempts, or major depressive disorder alone. *Brain Behav* [Internet]. 2023 [consultado el 19 de septiembre de 2025];13(8). DOI: 10.1002/brb3.3171
13. Van der Auwera S, Peyrot WJ, Milaneschi Y, Hertel J, Baune B, Breen G, et al. Genome-wide gene-environment interaction in depression: a systematic evaluation of candidate genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2017 [consultado el 19 de septiembre de 2025];177(1):40-49. DOI: 10.1002/ajmg.b.32593
14. Abellán R, Ochoa D, García M, Saiz-Rodríguez M, Zubiaur P, Román M, et al. Farmacogenómica y medicina personalizada: hacia una medicina de precisión. *Rev Lab Clín*. 2018;11(3):143-152.
15. Daniel QAE. Depresión inflamatoria: un subtipo de depresión resistente al tratamiento, revisión bibliográfica [Internet]. 2022 [consultado el 20 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10669/88013>

16. María WNA, Mauricio MC, Lina OL. Uso de la farmacogenética como herramienta de precisión en psiquiatría: hacia una medicina personalizada. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 2022 [consultado el 20 de septiembre de 2025];33(2):163-173. DOI: 10.1016/j.rmclc.2022.03.007
17. Wong M, Alvarado I, Licinio J. Pharmacogenomics of major depression and antidepressant treatment. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2002 [consultado el 22 de septiembre de 2025];379-395. DOI: 10.1002/3527600752.ch19
18. Ng CH, Schweitzer I, Norman T, Eastal S. The emerging role of pharmacogenetics: implications for clinical psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004;38(7):502-510. DOI: 10.1111/j.1440-1614.2004.01400.x
19. Wong M-L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of antidepressant drug action. En: Licinio J, Wong M-L, editores. *Biology of Depression: From Novel Insights to Therapeutic Strategies*. Weinheim: Wiley-VCH; 2005. p. 697-718. DOI: 10.1002/9783527619672.ch34
20. Lee MS. The pharmacogenetics of antidepressant treatments for depressive disorders. *Drug Dev Res*. 2005;65(4):185-193. DOI: 10.1002/ddr.20020
21. Lin KM, Perils RH, Wan YJY. Pharmacogenomic strategy for individualizing antidepressant therapy. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2008 [consultado el 23 de septiembre de 2025];10(4):401-408. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3181891/>
22. Ji Y, Hebring S, Zhu H, Jenkins GD, Biernacka J, Snyder K, et al. Glycine and a glycine dehydrogenase (GLDC) SNP as citalopram/escitalopram response biomarkers in depression: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 [consultado el 23 de septiembre de 2025];89(1):97-104. DOI: 10.1038/clpt.2010.250
23. Tsapakis EM, Curran S, Ohlsen RI, Vyas NS, Aitchison KJ, Daly AK. Pharmacogenetics in psychiatry. En: Maitland-van der Zee AH, Daly AK, editores. *Pharmacogenetics and Individualized Therapy* [Internet]. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2012 [consultado el 24 de septiembre de 2025]. p. 157-177. DOI: 10.1002/9781118116494.ch7

24. Fabbri C, Di Girolamo G, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: an update after almost 20 years of research. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2013 [consultado el 24 de septiembre de 2025];162B(6):487-520. DOI: 10.1002/ajmg.b.32184
25. Reynolds GP, McGowan OO, Dalton CF. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 [consultado el 24 de septiembre de 2025];77(4):654-672. DOI: 10.1111/bcp.12312
26. Moya VP. Mini-revisión: variantes genéticas del transportador de serotonina en trastornos neuropsiquiátricos. *Rev Chil Neuropsiquiatr* [Internet]. 2014 [consultado el 25 de septiembre de 2025];52(2):115-122.
27. García-González J, Tansey KE, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, Mors O, et al. Pharmacogenetics of antidepressant response: a polygenic approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2017 [consultado el 25 de septiembre de 2025];75:128-134. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.01.011
28. Weinstein S, Carroll JC, Jukic S, McGivney MS, Klatt P. Perspectives of a pharmacist-run pharmacogenomic service for depression in interdisciplinary family medicine practices. *J Am Coll Clin Pharm* [Internet]. 2019 [consultado el 25 de septiembre de 2025];3(2):417-424. DOI: 10.1002/jac5.1175
29. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, Thase ME, Dunlop BW, DeBattista C, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: a large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2019 [consultado el 26 de septiembre de 2025];111:59-67. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.003
30. Kandors SH, Pisanu C, Bandstein M, Jonsson J, Castela E, Pistis G, et al. A pharmacogenetic risk score for the evaluation of major depression severity under treatment with antidepressants. *Drug Dev Res* [Internet]. 2019 [consultado el 26 de septiembre de 2025];81(1):102-113. DOI: 10.1002/ddr.21609
31. Fawver J, Flanagan M, Smith T, Drouin M, Mirro M. The association of COMT genotype with bupropion treatment response in the treatment of major depressive

- disorder. *Brain Behav* [Internet]. 2020 [consultado el 25 de septiembre de 2025];10(7). DOI: 10.1002/brb3.1692
32. McInnes G, Yee SW, Pershad Y, Altman RB. Genomewide association studies in pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2021 [consultado el 25 de septiembre de 2025];110(3):637-648. DOI: 10.1002/cpt.2349
 33. Papastergiou J, Quilty LC, Li W, Thiruchselvam T, Jain E, Gove P, et al. Pharmacogenomics guided versus standard antidepressant treatment in a community pharmacy setting: a randomized controlled trial. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2021 [consultado el 25 de septiembre de 2025];14(4):1359-1368. DOI: 10.1111/cts.12986
 34. Borczyk M, Piechota M, Parkitna JR, Korostynski M. Prospects for personalization of depression treatment with genome sequencing. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2021 [consultado el 25 de septiembre de 2025];179(17):4220-4232. DOI: 10.1111/bph.15470
 35. Ramesh V, Venkatesan V, Ramasamy B. Role of serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2022 [consultado el 25 de septiembre de 2025];37(4). DOI: 10.1002/hup.2830
 36. Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR, et al. Effect of pharmacogenomic testing for drug-gene interactions on medication selection and remission of symptoms in major depressive disorder. *JAMA* [Internet]. 2022 [consultado el 26 de septiembre de 2025];328(2):151. DOI: 10.1001/jama.2022.9805
 37. Brown LC, Stanton JD, Bharthi K, Maruf AA, Müller DJ, Bousman CA. Pharmacogenomic testing and depressive symptom remission: a systematic review and meta-analysis of prospective, controlled clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 [consultado el 26 de septiembre de 2025];112(6):1303-1317. DOI: 10.1002/cpt.2748
 38. Bishop JR, Schneiderhan ME, Butler T, Carpentier RM, Heins KM, Formea CM. Pharmacogenomics to support mental health medication therapy management: clinical practice considerations and a conceptual framework to enhance patient care. *J Am Coll Clin Pharm* [Internet]. 2023 [consultado el 26 de septiembre de 2025];6(1):64-77. DOI: 10.1002/jac5.1892

39. Lopez-Saavedra J, Abad-Santos F. Cost-effectiveness of pharmacogenetic screening in the management of major depressive disorder in the Spanish healthcare system. *J Affect Disord* [Internet]. 2024 [consultado el 26 de septiembre de 2025];365:597-605. DOI: 10.1016/j.jad.2024.08.154
40. Magistrali A, Bignotti S, Mazzarotto F, Lana B, Tura GB, Barlati S, et al. Exome analysis on major depressive disorder patients to identify novel genetic variants associated with pharmacogenetic response. *Neurosci Appl* [Internet]. 2024 [consultado el 26 de septiembre de 2025];3:104208. DOI: 10.1016/j.nsa.2024.104208
41. Brown JT, Goldwire M, Massmann A, Van Heukelom J, Pasternak A, Petry N, et al. The impact of pharmacogenomics on a pharmacy and therapeutic committee's formulary system management: an opinion of the pharmacokinetics/pharmacodynamics/pharmacogenomics practice and research network for the American College of Clinical Pharmacy. *J Am Coll Clin Pharm* [Internet]. 2024 [consultado el 26 de septiembre de 2025]. DOI: 10.1002/jac5.2057
42. Ingelman-Sundberg M, Molden E. Therapeutic drug monitoring, liquid biopsies or pharmacogenomics for prediction of human drug metabolism and response. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2025 [consultado el 26 de septiembre de 2025];91(6):1569-1579. DOI: 10.1111/bcp.16048
43. Squassina A, Congiu D, Costa M, Chillotti C, Ardau R, Del Zompo M. A naturalistic retrospective evaluation of the utility of pharmacogenetic testing based on CYP2D6 and CYP2C19 profiling in antidepressants treatment in a cohort of patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2025 [consultado el 26 de septiembre de 2025];123:110-118. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2025.01.011
44. Jackson L, Delaney K, Bobo J, Grant CW, Hassett L, Wang L, et al. Quantifying sample representation in global pharmacogenomic studies of major depressive disorder: a systematic review. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2025 [consultado el 26 de septiembre de 2025]. DOI: 10.1111/cts.70256
45. Grant CW, Delaney K, Jackson LE, Bobo J, Hassett LC, Wang L, et al. Comprehensive characterization of antidepressant pharmacogenetics: a systematic

- review of studies in major depressive disorder. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2025 [consultado el 26 de septiembre de 2025];18(6). DOI: 10.1111/cts.70255
46. Arrieta-Bolaños E, Alvarado-Ulate P, Baudrit-Carrillo O, Salazar-Sánchez L. Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica. *Acta Med Costarric* [Internet]. 2012 [consultado el 26 de septiembre de 2025];54(4):207-216. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022012000400003
47. Gómez-Vargas D, Ramos-Chaves MD, Zavaleta-Monestel E. Influencia de la farmacogenómica en la farmacoterapia de los pacientes. *Cron Cient* [Internet]. 2024 [consultado el 26 de septiembre de 2025];25(25). DOI: 10.55139/jubf8297
48. Ho TC, Gutman B, Pozzi E, Grabe HJ, Hosten N, Wittfeld K, et al. Subcortical shape alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA major depressive disorder working group. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2020 [consultado el 25 de septiembre de 2025];43(1):341-351. DOI: 10.1002/hbm.24988
49. Gaynes B. Approach to the adult patient with suspected depression [Internet]. UpToDate. Waltham (MA): Wolters Kluwer; 2025 [citado 2 de oct de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-suspected-depression>
50. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision) [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [citado 2 de oct de 2025]. Disponible en: <https://icd.who.int>
51. Rybakowski J. Forty years of seasonal affective disorder. *Psychiatr Pol*. 2024;58(2):123–132. doi:10.12740/PP/186721.
52. Zhao Y, Huang J, Li H, Wang Y, Meng Y, Liu J, et al. Global, regional, and national burden of depressive disorders from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Sci Rep* [Internet]. 2024 [citado 4 nov 2025];14(1):11223. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-62381-9>
53. Jalali A, Ziapour A, Karimi Z, et al. Global prevalence of depression, anxiety, and stress in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2024;24:5311. doi:10.1186/s12877-024-05311-8

54. Su Y, Ye C, Xin Q, Si T. Major depressive disorder with suicidal ideation or behavior in Chinese population: A scoping review of current evidence on disease assessment, burden, treatment and risk factors. *J Affect Disord.* 2023;340:732–742. doi:10.1016/j.jad.2023.08.106
55. Sharman Moser S, Chodick G, Gelerstein S, et al. Epidemiology of treatment resistant depression among major depressive disorder patients in Israel. *BMC Psychiatry.* 2022;22:541. doi:10.1186/s12888-022-04184-8
56. Buedo P, Daly T. A contextual understanding of the high prevalence of depression in Latin America. *Lancet Reg Health Am.* 2024;25:100717. doi:10.1016/j.lana.2024.100717
57. Belleau EL, Treadway MT, Pizzagalli DA. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. *Biol Psychiatry.* 2019;85(6):443–453. doi:10.1016/j.biopsych.2018.09.031
58. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(1):3–12. doi:10.1111/pcn.12604
59. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron.* 2020;107(2):234–256. doi:10.1016/j.neuron.2020.06.002
60. Poletti S, Mazza MG, Benedetti F. Inflammatory mediators in major depression and bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2024;14:2921. doi:10.1038/s41398-024-02921-z
61. Yuan M, Yang B, Rothschild G, Mann JJ, Sanford LD, Tang X, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:292. doi:10.1038/s41392-023-01519-z
62. Ji M, Feng J, Liu G. Efficacy and safety of aripiprazole or bupropion augmentation and switching in patients with treatment-resistant depression or major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2024;19(4):e0299020. doi:10.1371/journal.pone.0299020

63. Chen T, Cheng L, Ma J, Yuan J, Pi C, Xiong L, et al. Molecular mechanisms of rapid-acting antidepressants: new perspectives for developing antidepressants. *Pharmacol Res.* 2023;190:106837. doi:10.1016/j.phrs.2023.106837
64. Lin J, Szukis H, Sheehan JJ, Alphas L, Menges B, Lingohr-Smith M, Benson C. Economic burden of treatment-resistant depression among patients hospitalized for major depressive disorder in the United States. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2019;21(5):19m02550. doi:10.1176/appi.prcp.20190001
65. Recco K, Garcia Bonetto G, Lupo C, Nardi AE, Morales A, Becerra-Palars C, et al. Treatment-resistant depression in America Latina study: one-year follow-up of treatment resistant depression patients under standard of care reveals insights on quality of life, disability, work impairment, and depressive symptoms. *Front Psychiatry.* 2023;14:1221746. doi:10.3389/fpsy.2023.1221746
66. Yamasaki K, Hasegawa T, Takeda M. Serum level of soluble interleukin 6 receptor is a useful biomarker for identification of treatment-resistant major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2020;40(1):45–52. doi:10.1002/npr2.12100
67. Sramek JJ, Murphy MF, Cutler NR. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18(4):447–457. doi:10.31887/DCNS.2016.18.4/ncutler
68. Singh AB. Improved antidepressant remission in major depression via a pharmacokinetic pathway polygene pharmacogenetic report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015;13(2):150–156. doi:10.9758/cpn.2015.13.2.150
69. Fratelli C, Siqueira J, Silva C, Ferreira E, Silva I. 5HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Review. *Genes [Internet].* 2020 [consultado el 10 de octubre del 2025];11(11):1260. DOI: 10.3390/genes11111260
70. Paribello P, Manchia M, Pinna M, Contu M, Orrù D, Upali M, et al. Association of pharmacodynamic genes with treatment outcomes in major depressive disorder: results from a Sardinian cohort. *Psychiatric Genetics [Internet].* 2025 [consultado el 10 de octubre del 2025];35(1):1–10. DOI: 10.1038/s41397-025-00373-2
71. Shalimova A, Babasieva V, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB, Mwinyi J. Therapy response prediction in major depressive disorder: current and novel genomic markers influencing pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenomics*

- [Internet]. 2021 [consultado el 10 de octubre del 2025];22(9):573–587. DOI: 10.2217/pgs-2020-0157
72. Lin E, Lane H. Genome-wide association studies in pharmacogenomics of antidepressants. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2018 [consultado el 10 de octubre del 2025];19(7):555–568. DOI: 10.2217/pgs-2018-0013
 73. Lin E, Tsai S. Genome-wide microarray analysis of gene expression profiling in major depression and antidepressant therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2015 [consultado el 10 de octubre del 2025];58(1):1–7. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.02.008
 74. Holen B, Shadrin A, Icick R, Filiz T, Hindley G, Rødevand L, et al. Genome-wide analyses reveal novel opioid use disorder loci and genetic overlap with schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Addict Biol* [Internet]. 2023 [consultado el 10 de octubre del 2025];28(4):e13282. DOI: 10.1111/adb.13282
 75. Lopizzo N, Bocchio Chiavetto L, Cattane N, Plazzotta G, Tarazi F, Pariante C, et al. Gene–environment interaction in major depression: focus on experience-dependent biological systems. *Front Psychiatry* [Internet]. 2015 [consultado el 10 de octubre del 2025];6:68. DOI: 10.3389/fpsyt.2015.00068
 76. Wang Q, Shelton R, Dwivedi Y. Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 [consultado el 10 de octubre del 2025];225(1):422–428. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.066
 77. Zhao M, Song X, Ma J. Gene × environment interaction in major depressive disorder. *World J Clin Cases* [Internet]. 2021 [consultado el 10 de octubre del 2025];9(31):9368–9377. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i31.9368
 78. Hornberger J, Li Q, Quinn B. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for treatment-resistant major depressive disorder patients. *Am J Manag Care* [Internet]. 2015 [consultado el 10 de octubre del 2025];21(6):e357–e365. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247576>
 79. Manchia M, Pisanu C, Squassina A, Carpiniello B. Challenges and future prospects of precision medicine in psychiatry. *Pharmacogenomics Pers Med* [Internet]. 2020 [consultado el 10 de octubre del 2025];13:127–140. DOI: 10.2147/PGPM.S198225

80. van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, Jukić MM. Pharmacogenomics of antidepressant and antipsychotic treatment: how far have we got and where are we going? *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 [consultado el 10 de octubre del 2025];11:94. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00094
81. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio MP. Metodología de la investigación. 6ª ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2014.
82. Jarčušková D, Tkáč I, Hlaváčová N, et al. Serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and escitalopram treatment response in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2024 [citado 8 nov 2025]; 24:690. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12888-024-06162-8>
83. Khorassani F, Jermain M, Cadiz C. Pharmacogenomic testing to guide treatment of major depressive disorder: a systematic review. *Curr Treat Options Psych* [Internet]. 2024 [citado 8 nov 2025]; 11:123-140. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40501-024-00316-x>
84. Wang X, Wang C, Zhang Y, et al. Effect of pharmacogenomics testing guiding on clinical outcomes in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of RCT. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2023 [citado 8 nov 2025]; 23:334. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04756-2>
85. Saya S, Chondros P, Abela A, et al. The PRESIDE (Pharmacogenomics In Depression) trial: a double-blind randomised controlled trial of pharmacogenomic-informed prescribing of antidepressants on depression outcomes in patients with major depressive disorder in primary care. *Trials* [Internet]. 2023 [citado 8 nov 2025]; 24:342. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07361-6>
86. Singh P, Srivastava A, Guin D, et al. Genetic landscape of major depressive disorder: assessment of potential diagnostic and antidepressant response markers. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2023 [citado 8 nov 2025]; 26(10):692-738. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyad001>
87. Maruf AA, Poweleit EA, Brown LC, Strawn JR, Bousman CA. Systematic review and meta-analysis of L-methylfolate augmentation in depressive disorders. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2022 [citado 8 nov 2025]; 55(3):139-147. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/a-1681-2047>

88. Serretti A, Fabbri C, Porcelli S, et al. Serotonin transporter genetic variation and antidepressant response and tolerability: a systematic review and meta-analysis. *J Pers Med* [Internet]. 2021 [citado 8 nov 2025];11(12):1301. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jpm11121301>
89. Zhang Y, Gao Y, Zou Y, Ye Y, Jiang F, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of pharmacogenomic-guided versus unguided antidepressant treatment in major depressive disorder: new insights from subgroup and cumulative meta-analyses. *BMJ Ment Health* [Internet]. 2025 [citado 18 nov 2025];28(1):e301726. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjment-2025-301726>
90. Meerman JJ, Ter Hark SE, Janzing JGE, Coenen MJH. The potential of polygenic risk scores to predict antidepressant treatment response in major depression: a systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2022 [citado 28 dic 2025];303:1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.02.015>
91. Du D, Tang Q, Han Q, Zhang J, Liang X, Tan Y, et al. Association between genetic polymorphism and antidepressants in major depression: a network meta-analysis. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2020 [citado 28 dic 2025];21(17):1245–1258. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0037>
92. Skryabin V, Rozochkin I, Zastrozhin M, Lauschke V, Franck J, Bryun E, et al. Meta-analysis of pharmacogenetic clinical decision support systems for the treatment of major depressive disorder. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2022 [citado 28 dic 2025];22(6):372–381. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00295-3>
93. Arnone D, Omar O, Arora T, Östlundh L, Ramaraj R, Javaid S, et al. Effectiveness of pharmacogenomic tests including CYP2D6 and CYP2C19 genomic variants for guiding the treatment of depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2022 [citado 28 dic 2025];142:104965. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104965>
94. Santenna C, Shubham A, Ratinder J, Abhijit R, Tamonud M, Jitendra S, et al. Drug metabolizing enzymes pharmacogenetic variation-informed antidepressant therapy approach for common mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *J*

- Affect Disord [Internet]. 2024 [citado 28 dic 2025];348:56–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.09.041>
95. Tesfamicael KG, Zhao L, Fernández-Rodríguez R, Adelson DL, Musker M, Polasek TM, et al. Efficacy and safety of pharmacogenomic-guided antidepressant prescribing in patients with depression: an umbrella review and updated meta-analysis. *Front Psychiatry* [Internet]. 2024 [citado 28 dic 2025];15:1276410. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1276410>
 96. Patel MS, Cicali EJ, Orlando FA. Analyzing pharmacogenetics cost effectiveness and savings across common health conditions in the United States. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2025 [citado 28 dic 2025];25(4):18. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41397-025-00376-z>
 97. Jackson L, Delaney K, Bobo J, Grant CW, Hassett L, Wang L, et al. Quantifying sample representation in global pharmacogenomic studies of major depressive disorder: a systematic review. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2025 [citado 28 dic 2025];18(1):e70256. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cts.70256>
 98. Mitropoulou C, Yavorsky V, Athreya AP, et al. Machine learning, pharmacogenomics, and clinical psychiatry: predicting antidepressant response in patients with major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov* [Internet]. 2022 [citado 28 dic 2025];17(9):1123–1135. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2112949>
 99. Shao Y, Cai Y, Tang H, Liu R, Chen B, Chen W, et al. Association between polygenic risk scores combined with clinical characteristics and antidepressant efficacy. *J Affect Disord* [Internet]. 2024 [citado 28 dic 2025];356:45–54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.10.026>
 100. Ren F, Ma Y, Zhu X, Guo R, Wang J, He L. Pharmacogenetic association of bi- and triallelic polymorphisms of SLC6A4 with antidepressant response in major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2020 [citado 28 dic 2025];266:674–681. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.04.058>
 101. Wigmore EM, Hafferty JD, Hall LS, Howard DM, Clarke TK, Fabbri C, et al. Genome-wide association study of antidepressant treatment resistance in a population-based cohort using health service prescription data and meta-analysis with

- GENDEP. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2019 [citado 28 dic 2025];19(5):424–432. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0067-3>
102. Stein K, Al Maruf A, Müller DJ, Bishop JR, Bousman CA. Serotonin transporter genetic variation and antidepressant response and tolerability: a systematic review and meta-analysis. *J Pers Med* [Internet]. 2021 [citado 28 dic 2025];11(12):1334. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jpm11121334>
103. Wu HN, Zhu SY, Zhang LN, Shen BH, Xu LL. Association between 5-HTR1A gene C-1019G polymorphism and antidepressant response in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *World J Psychiatry* [Internet]. 2024 [citado 28 dic 2025];14(10):1573–1586. Disponible en: <https://doi.org/10.5498/wjp.v14.i10.1573>
104. Wan YS, Zhai XJ, Tan HA, Ai YS, Zhao LB. Associations between the 1438A/G, 102T/C, and rs7997012G/A polymorphisms of HTR2A and the safety and efficacy of antidepressants in depression: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2020 [citado 28 dic 2025];20(6):819–830. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41397-020-00197-2>
105. Singh P, Srivastava A, Guin D, Thakran S, Yadav J, Chandna P, et al. Genetic landscape of major depressive disorder: assessment of potential diagnostic and antidepressant response markers. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2023 [citado 28 dic 2025];26(3):183–198. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyad001>

ANEXO A

Tabla 6. Matriz de análisis de estudios incluidos en la revisión bibliográfica

| Autor / Revista / Año | N.º Ref. | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arnone D, Omar O, Arora T, Östlundh L, Ramaraj R, Javaid S, et al. <i>Neuroscience & Biobehavioral Reviews</i> , 2022. | [93] | Effectiveness of pharmacogenomic tests including CYP2D6 and CYP2C19 genomic variants for guiding the treatment of depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. | Revisión sistemática y metaanálisis de ECA. | 1a | Pacientes con trastornos depresivos tratados con antidepresivos metabolizados por CYP2D6 y CYP2C19. | Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la efectividad de pruebas farmacogenómicas para guiar la prescripción antidepresiva. Se analizaron desenlaces clínicos validados y tasas de respuesta y remisión. | La prescripción guiada por farmacogenómica mostró beneficios clínicos modestos pero significativos en comparación con el tratamiento convencional. Los autores concluyen que estas pruebas pueden contribuir a la optimización terapéutica, aunque su impacto clínico varía según el contexto y la población. |
| Bunka M. et al., <i>Psychiatry Research</i> , 2023 | [5] | Evaluating treatment outcomes in pharmacogenomic-guided care for major depression: A rapid review and meta-analysis | Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados | 1a | Pacientes adultos con TDM de moderado a grave en tratamiento farmacológico. | El estudio consistió en una revisión rápida y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) que evaluaban la efectividad del tratamiento guiado por farmacogenómica (PGx) en comparación con el tratamiento habitual (TAU) en pacientes con TDM. La | El metaanálisis evidenció que la atención guiada por farmacogenómica en adultos con depresión moderada a grave se asocia con una mayor probabilidad de remisión y respuesta clínica en comparación con el tratamiento habitual. Los <i>risk ratios</i> combinados fueron estadísticamente significativos, confirmando un efecto beneficioso modesto del uso de |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | <p>búsqueda se realizó en las bases de datos MEDLINE, Embase, PsycINFO y CENTRAL, incluyendo artículos en inglés publicados entre 2000 y 2021. Se seleccionaron diez RCTs para el análisis cuantitativo, aplicando criterios estandarizados de elegibilidad y extrayendo datos sobre tasas de remisión y respuesta clínica. El análisis estadístico se efectuó mediante el software R, utilizando modelos de efectos aleatorios para estimar los <i>risk ratios</i> agrupados.</p> | <p>PGx en la práctica clínica. No obstante, los autores advierten que la certeza de la evidencia es baja debido a la heterogeneidad de los estudios y al riesgo de sesgo. Se concluye que, pese a las limitaciones metodológicas, los resultados sugieren un potencial valor clínico y sistémico del uso de pruebas farmacogenómicas en el manejo de la depresión mayor, con posibles implicaciones para la eficiencia terapéutica y la toma de decisiones en salud pública.</p> |
| <p>Brown LC. et al., <i>Clinical Pharmacology & Therapeutics</i>, 2022</p> | [37] | <p>Pharmacogenomic Testing and Depressive Symptom Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis</p> | <p>Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos prospectivos controlados.</p> | 1a | <p>Pacientes adultos con TDM que recibieron tratamiento antidepresivo bajo prescripción</p> | <p>El estudio consistió en una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos prospectivos y controlados que evaluaron la eficacia de la prescripción</p> | <p>El metaanálisis mostró que la prescripción guiada por farmacogenómica se asoció con una mayor probabilidad de remisión de síntomas depresivos en comparación con el tratamiento habitual (RR = 1.41; IC 95%: 1.15–1.74; p = 0.001).</p> |

| | | | | | | | |
|--|--|---------------------------------------------|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | of Prospective, Controlled Clinical Trials. | | | <p>guiada por farmacogenómica (PGx) o tratamiento habitual no guiado (TAU). Los estudios incluidos abarcaron principalmente poblaciones con TDM moderado a severo, con antecedentes variables de tratamientos previos.</p> | <p>antidepresiva guiada por pruebas farmacogenómicas. Se incluyeron estudios que comparaban la remisión de síntomas depresivos entre el grupo con prescripción PGx y el grupo con tratamiento habitual. Se aplicaron criterios de elegibilidad predefinidos, y se extrajeron datos estandarizados de remisión, respuesta clínica y características de los pacientes. El análisis estadístico utilizó modelos de efectos aleatorios para estimar el riesgo relativo combinado (RR) y realizar metarregresiones relacionadas con antecedentes de tratamiento y gravedad clínica. El resultado principal fue la tasa de remisión de síntomas depresivos.</p> | <p>Las metarregresiones indicaron que el beneficio de PGx aumentaba en pacientes con mayor número de tratamientos previos ($\beta = 0.229$; $p = 0.026$) y en aquellos con mayor gravedad inicial de síntomas ($\beta = 0.115$; $p = 0.036$). Los autores concluyen que la prescripción guiada por PGx puede mejorar la respuesta terapéutica en TDM y favorecer la remisión sintomática, especialmente en pacientes con depresión más compleja o resistente. Sin embargo, advierten que la heterogeneidad entre estudios y los posibles conflictos de interés requieren interpretación cuidadosa de los resultados.</p> |
|--|--|---------------------------------------------|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Du D, Tang Q, Han Q, Zhang J, Liang X, Tan Y, et al. <i>Pharmacogenomics</i>, 2020.</p> | <p>[91]</p> | <p>Association between genetic polymorphism and antidepressants in major depression: a network meta-analysis.</p> | <p>Metaanálisis en red.</p> | <p>1a</p> | <p>Pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor tratados con diferentes clases de antidepressivos.</p> | <p>Metaanálisis en red que integró ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la asociación entre diversos polimorfismos genéticos y la eficacia de antidepressivos. Se compararon múltiples intervenciones farmacológicas de forma indirecta y directa, utilizando modelos estadísticos avanzados para estimar diferencias relativas en la respuesta clínica.</p> | <p>El estudio identificó asociaciones significativas entre determinados polimorfismos genéticos y la respuesta a antidepressivos específicos. Los autores concluyen que la farmacogenómica puede mejorar la selección del tratamiento antidepressivo, aunque destacan la necesidad de mayor estandarización genética antes de su implementación clínica generalizada.</p> |
| <p>Grant CW. et al., <i>Clinical and Translational Science</i>, 2025</p> | <p>[45]</p> | <p>Comprehensive Characterization of Antidepressant Pharmacogenetics: A Systematic Review of Studies in Major Depressive Disorder.</p> | <p>Revisión sistemática</p> | <p>1a</p> | <p>Poblaciones adultas (≥ 18 años) diagnosticadas con TDM y tratadas con antidepressivos. Se analizaron tanto estudios de eficacia terapéutica como investigaciones sobre eventos</p> | <p>El estudio consistió en una revisión sistemática exhaustiva de la literatura científica sobre farmacogenética de antidepressivos en TDM. A partir de un cribado inicial de 5,793 artículos, se seleccionaron 390 estudios que cumplieran criterios de inclusión relacionados con genética, respuesta</p> | <p>La revisión evidenció una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos, atribuida a diferencias en la definición de resultados clínicos, variabilidad en los regímenes farmacológicos, y discrepancias en la incorporación de covariables y factores mediadores. Las asociaciones farmacogenéticas mostraron baja replicabilidad, especialmente en estudios centrados en variantes únicas. La mayor parte de la evidencia se enfocó en resultados</p> |

| | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------|----------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | adversos, variantes genéticas y modelos predictivos relacionados con la farmacogenética. | farmacológica o eventos adversos. Los autores identificaron genes candidatos, variantes farmacogenéticas y enfoques metodológicos utilizados para vincular factores genéticos con resultados clínicos. Asimismo, compararon los hallazgos de la literatura con 34 paneles genéticos clínicos comercialmente disponibles para la prescripción de antidepresivos. Se evaluaron las metodologías predominantes, los tipos de datos utilizados (genéticos, clínicos y biológicos) y la consistencia de las asociaciones informadas. | de eficacia (respuesta y remisión), mientras que los estudios sobre eventos adversos fueron menos frecuentes. Un hallazgo clave fue que los enfoques metodológicos avanzados, como el aprendizaje automático y la integración de datos genómicos con otros tipos de datos biológicos, generaron asociaciones más robustas que los enfoques tradicionales basados en genes individuales. Los autores concluyen que el avance de la farmacogenética en TDM dependerá de modelos predictivos complejos y multivariados, lo que permitirá mejorar la precisión en la individualización del tratamiento antidepresivo y fortalecer la traducción clínica de los hallazgos genómicos. |
| Khorassani F. et al., Current Treatment Options in | [83] | Pharmacogenomic Testing to Guide Treatment of Major Depressive | Revisión sistemática | 1a | Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados con trastorno | Revisión sistemática registrada en PROSPERO y desarrollada conforme a la declaración PRISMA. | Los hallazgos mostraron que el uso rutinario y generalizado de pruebas PGx no genera mejoras significativas en los desenlaces clínicos (remisión, respuesta o |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Psychiatry, 2024 | | Disorder: Systematic Review A | | | depresivo mayor tratados con antidepressivos de distintas clases farmacológicas (ISRS, IRSN, ATC, IMAO y antidepressivos atípicos). | Se realizó una búsqueda en PubMed, Scopus, Web of Science y PsycINFO para artículos en inglés (2010–2022). De 2489 publicaciones identificadas, se incluyeron 22 estudios prospectivos, de los cuales 16 fueron ECCA. Los estudios compararon la prescripción guiada por farmacogenómica (PGx) con el tratamiento habitual (TAU). Se evaluó la calidad metodológica mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias. | puntuaciones en escalas de depresión) frente al TAU. Nueve de los 18 estudios comparativos reportaron diferencias significativas favorables al grupo PGx, aunque los ECCA más recientes y robustos no replicaron estos resultados. El ensayo PRIME Care, el RCT más amplio incluido, no encontró diferencias significativas en remisión, pero sí redujo las prescripciones con interacciones fármaco-gen y mejoró la respuesta terapéutica secundaria. La revisión concluye que las pruebas PGx pueden ser más útiles en subpoblaciones específicas (pacientes con TDM resistente o con fármacos metabolizados por CYP2C19, CYP2D6 y CYP2B6) y que las guías CPIC, FDA e ISPG respaldan su uso selectivo para estos casos. |
| Maruf A.A. et al., <i>Pharmacopsychiatry</i> , 2022 | [87] | Systematic Review and Meta-Analysis of L-Methylfolate Augmentation in | Revisión sistemática y meta-análisis | 1a | Adultos con TDM en tratamiento antidepressivo. La síntesis cualitativa incluyó 9 | Revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del aumento con L-metilfolato como terapia adyuvante en adultos con trastornos | La revisión cualitativa de 9 estudios (N = 6707) sugiere que el L-metilfolato como adyuvante mejora la respuesta al tratamiento antidepressivo. El metaanálisis categórico de tres estudios (N = 483) mostró un pequeño pero |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Depressive Disorders | | | estudios (N = 6707), y los metaanálisis entre 3 y 4 estudios (N = 483–507). | depresivos. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed hasta el 31 de diciembre de 2020, siguiendo las recomendaciones PRISMA. Se incluyeron estudios en inglés, revisados por pares, que examinaran L-metilfolato como coadyuvante de antidepresivos, con desenlaces clínicos en TDM. Se efectuaron metaanálisis de efectos fijos y aleatorios para desenlaces categóricos (respuesta según HAMD-17) y continuos (cambio en síntomas depresivos), y se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias. | significativo aumento en la respuesta clínica (RR 1.25; IC 95%: 1.08–1.46; p = 0.004). El metaanálisis de cuatro estudios (N = 507) con medidas continuas de síntomas mostró una diferencia media estandarizada de -0.38 (IC 95%: -0.59 a -0.17; p = 0.0003), compatible con un efecto modesto a favor del L-metilfolato. Los autores concluyen que el L-metilfolato adyuvante puede ofrecer un beneficio clínico moderado en TDM, a pesar de que su uso aún es escasamente considerado en las principales guías de práctica clínica, y señalan la necesidad de mayor investigación para definir mejor su rol dentro de la medicina personalizada en depresión. |
| Meerman JJ, Ter Hark SE, Janzing JGE, Coenen MJH. <i>Journal of Affective</i> | [90] | The potential of polygenic risk scores to predict antidepressant treatment response in | Revisión sistemática. | 1a | Pacientes adultos diagnosticados con trastorno depresivo mayor (TDM) | Revisión sistemática de estudios clínicos y genéticos que evaluaron la asociación entre <i>polygenic risk scores</i> (PRS) y la respuesta | Los resultados sugieren que los PRS presentan un potencial prometedor para predecir la respuesta al tratamiento antidepresivo; sin embargo, la evidencia actual es heterogénea y |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Disorders</i> , 2022. | | major depression: a systematic review. | | | tratados con antidepresivos. | terapéutica a antidepresivos. La búsqueda se realizó en bases de datos electrónicas internacionales, seleccionándose estudios publicados en inglés con criterios metodológicos definidos. Se realizó síntesis cualitativa de los hallazgos, considerando la heterogeneidad genética y clínica de las poblaciones incluidas. | limitada. Los autores concluyen que, aunque los PRS podrían contribuir a la individualización terapéutica en el TDM, se requieren estudios clínicos adicionales para su validación y aplicación rutinaria en la práctica clínica. |
| Santenna C, Shubham A, Ratinder J, Abhijit R, Tamonud M, Jitendra S, et al. <i>Journal of Affective Disorders</i> , 2024. | [94] | Drug metabolizing enzymes pharmacogenetic variation-informed antidepressant therapy approach for common mental disorders: a systematic review and meta-analysis. | Revisión sistemática y metaanálisis. | 1a | Pacientes con trastornos mentales comunes, incluyendo trastorno depresivo mayor. | Revisión sistemática y metaanálisis centrados en variantes genéticas de enzimas metabolizadoras de fármacos y su impacto en la respuesta al tratamiento antidepresivo. Se analizaron estudios clínicos con desenlaces terapéuticos. | El estudio respalda el uso de información farmacogenética para optimizar la selección y dosificación de antidepresivos. Los autores concluyen que la integración de estas pruebas puede mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento. |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skryabin V, Rozochkin I, Zastrozhin M, Lauschke V, Franck J, Bryun E, et al. <i>Pharmacogenomics Journal</i> , 2022. | [92] | Meta-analysis of pharmacogenetic clinical decision support systems for the treatment of major depressive disorder. | Metaanálisis. | 1a | Pacientes adultos con trastorno depresivo mayor sometidos a tratamiento antidepresivo guiado o no por farmacogenómica. | Metaanálisis de estudios clínicos que evaluaron sistemas de soporte a la decisión clínica basados en farmacogenética para guiar el tratamiento antidepresivo. Se compararon desenlaces clínicos entre grupos con prescripción guiada por pruebas farmacogenómicas y tratamiento habitual. | Los resultados mostraron una mejoría significativa en la respuesta clínica y la reducción de efectos adversos en los grupos con soporte farmacogenómico. Los autores concluyen que los sistemas de decisión clínica basados en farmacogenética representan una herramienta útil para optimizar la farmacoterapia en el TDM. |
| Tesfamicael KG, Zhao L, Fernández-Rodríguez R, Adelson DL, Musker M, Polasek TM, et al. <i>Frontiers in Psychiatry</i> , 2024. | [95] | Efficacy and safety of pharmacogenomic-guided antidepressant prescribing in patients with depression: an umbrella review and updated meta-analysis. | Umbrella review y metaanálisis. | 1a | Pacientes diagnosticados con depresión tratados con prescripción antidepresiva guiada por farmacogenómica. | Umbrella review que integró revisiones sistemáticas y metaanálisis previos, complementada con un metaanálisis actualizado para evaluar eficacia y seguridad de la prescripción guiada por farmacogenómica. | Los resultados confirman una mejora consistente en los desenlaces clínicos y en la seguridad del tratamiento cuando se utiliza farmacogenómica. Los autores concluyen que existe evidencia robusta para respaldar su implementación progresiva en la práctica clínica. |
| Wang X. et al., <i>BMC Psychiatry</i> , 2023 | [84] | Effect of pharmacogenomics testing guiding on clinical outcomes in | Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados | 1a | 5347 pacientes con TDM provenientes de once estudios clínicos | Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de RCT para evaluar la eficacia del tratamiento guiado por pruebas | El metaanálisis mostró que el tratamiento guiado por farmacogenómica incrementó significativamente las tasas de respuesta y remisión a corto y mediano plazo. En la semana 8, |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of RCT | | | aleatorizados. Los participantes fueron adultos diagnosticados con TDM, divididos en grupo guiado por farmacogenómica y grupo de atención habitual. | farmacogenómicas (PGx) en comparación con la atención estándar. La búsqueda se efectuó en PubMed, Embase y la Cochrane Library of Clinical Trials, abarcando publicaciones hasta agosto de 2022. Los análisis estadísticos calcularon razones de probabilidades (OR) e intervalos de confianza del 95%, empleando modelos de efectos fijos o aleatorios según la heterogeneidad. Los desenlaces primarios fueron la tasa de respuesta y remisión a las semanas 4, 8, 12 y 24; y como variable secundaria, la congruencia del tratamiento farmacológico dentro de los 30 días. | la respuesta fue superior en el grupo PGx (OR 1.32; 95%CI 1.15–1.53) y la remisión también aumentó (OR 1.58; 95%CI 1.31–1.92). En la semana 12, la respuesta (OR 1.36; 95%CI 1.15–1.62) y la remisión (OR 2.23; 95%CI 1.23–4.04) continuaron siendo significativamente mayores en el grupo guiado. No se observaron diferencias significativas en las semanas 4 ni 24. Los autores concluyen que el uso de pruebas PGx mejora temporalmente los resultados clínicos, especialmente en las primeras 12 semanas de tratamiento, aunque los efectos a largo plazo no fueron concluyentes. |
| Papastergiou J. et al., <i>Clinical and</i> | [33] | Pharmacogenomics guided versus standard | Ensayo clínico aleatorizado, | 1b | 213 pacientes ambulatorios diagnosticados | Ensayo clínico aleatorizado y prospectivo cuyo | Se observó una mejora significativa en todos los desenlaces clínicos a lo largo del |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Translational Science, 2021</i></p> | | <p>antidepressant treatment in a community pharmacy setting: A randomized controlled trial</p> | <p>prospectivo y ciego simple</p> | | <p>con TDM y/o trastorno de ansiedad generalizada (TAG), reclutados en tres farmacias comunitarias.</p> | <p>objetivo fue comparar el tratamiento antidepresivo guiado por farmacogenómica (PGx-guided) con el tratamiento estándar (TAU) en un entorno de farmacia comunitaria. Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos: tratamiento guiado (n=105) y tratamiento estándar (n=108). Los resultados se evaluaron a los 0, 1, 3 y 6 meses mediante instrumentos validados: PHQ-9 (depresión), GAD-7 (ansiedad), SDS (discapacidad) y SATMED-Q (satisfacción con el tratamiento). Se utilizaron modelos de efectos mixtos para analizar la interacción entre tiempo y grupo. El estudio subrayó el rol activo del farmacéutico en la interpretación de pruebas PGx y en la</p> | <p>tiempo en ambos grupos; sin embargo, la mejora fue superior en el grupo guiado por farmacogenómica para depresión, ansiedad y discapacidad, con interacciones significativas de tiempo por grupo. La satisfacción con el tratamiento mejoró de forma similar en ambos grupos. El estudio demostró que las intervenciones basadas en farmacogenómica en farmacias comunitarias pueden optimizar la efectividad terapéutica y potenciar la colaboración farmacéutico-médico. Los autores concluyen que la integración de las pruebas PGx en entornos comunitarios es factible, efectiva y representa un modelo escalable de atención personalizada en salud mental.</p> |
|-------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | comunicación de resultados con los médicos de atención primaria. | |
| Jarčušková D. et al., <i>BMC Psychiatry</i> , 2024 | [82] | Serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and escitalopram treatment response in patients with major depressive disorder | Estudio observacional prospectivo de cohorte | 1b | 88 pacientes adultos (hombres y mujeres) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor según criterios ICD-10 (F32.2 y F33.2), reclutados en clínicas psiquiátricas ambulatorias en Košice (Eslovaquia). | Estudio prospectivo diseñado para evaluar la influencia de polimorfismos genéticos en la respuesta terapéutica al escitalopram. Todos los pacientes recibieron 10 mg diarios durante 12 semanas. Se analizaron los genes 5-HTTLPR, HTR2A rs9316233, BDNF rs962369, CYP2C19 y CYP2D6. Las evaluaciones clínicas se realizaron a las semanas 0, 4, 8 y 12 mediante la escala HAMD-21. La respuesta se definió como una reducción ≥ 50 % en la puntuación HAMD-21 y la remisión como ≤ 7 puntos al final del estudio. Los análisis estadísticos incluyeron regresión logística | Tras 12 semanas de tratamiento, el 65 % de los pacientes fueron respondedores y el 35 % no respondió al escitalopram. Se identificó una asociación significativa entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la respuesta terapéutica: los portadores del alelo corto (S) presentaron una menor probabilidad de respuesta (OR 0.42; IC 95 % 0.20–0.85; p = 0.015). Este efecto persistió tras ajustar por los genotipos de CYP2C19 y CYP2D6. No se hallaron asociaciones significativas para HTR2A ni BDNF. Los autores concluyen que el genotipado de 5-HTTLPR puede tener valor predictivo clínico para optimizar la terapia con escitalopram en TDM, sugiriendo su utilidad en la selección personalizada de antidepresivos y la necesidad de validar estos hallazgos en cohortes más amplias. |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | múltiple ajustada por edad, sexo y fenotipos de metabolización (CYP2C19, CYP2D6), aplicando corrección de Bonferroni ($p = 0.017$). | |
| Saya S. et al., <i>Trials</i> , 2023 | [85] | The PRESIDE (PhaRmacogEnomicS In DEpression) Trial: a double-blind randomised controlled trial of pharmacogenomic-informed prescribing of antidepressants on depression outcomes in patients with major depressive disorder in primary care | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, protocolo de estudio | 1b | 672 pacientes adultos (18–65 años) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor y síntomas de moderados a graves, reclutados en consultas de médicos generales (GPs) en Victoria, Australia. | Protocolo de un ensayo clínico aleatorizado de diseño de superioridad, doble ciego y estratificado, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y costo-efectividad de la prescripción de antidepresivos informada por farmacogenómica (PGx) frente al tratamiento estándar basado en las Guías Terapéuticas Australianas. Los participantes son asignados al azar (1:1) a un grupo de tratamiento guiado por PGx o a un grupo control de tratamiento habitual. El desenlace primario es el cambio en los síntomas | Dado que el artículo corresponde al protocolo del ensayo, no se reportan resultados clínicos finales. El diseño busca determinar si la prescripción informada por farmacogenómica es superior al tratamiento estándar en la reducción de los síntomas depresivos en atención primaria. Los autores destacan la relevancia de generar evidencia robusta en este entorno, históricamente poco representado en estudios PGx, y prevén que los resultados del PRESIDE Trial orientarán futuras políticas nacionales e internacionales sobre el uso de pruebas farmacogenómicas en la selección y optimización de antidepresivos. |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | depresivos medido con el <i>Patient Health Questionnaire-9</i> (PHQ-9) a las 12 semanas. Los desenlaces secundarios incluyen remisión a las 12 semanas, evolución sintomática a las semanas 4, 8 y 26, adherencia terapéutica, efectos adversos, calidad de vida y análisis de costo-efectividad. | |
| Jackson L, Delaney K, Bobo J, Grant CW, Hassett L, Wang L, et al. <i>Clinical and Translational Science</i> , 2025. | [97] | Quantifying sample representation in global pharmacogenomic studies of major depressive disorder: a systematic review. | Estudio comparativo basado en revisión sistemática. | 2a | Estudios farmacogenómicos en pacientes con trastorno depresivo mayor a nivel global. | Revisión sistemática orientada al análisis comparativo de la representatividad poblacional en estudios farmacogenómicos sobre TDM. Se evaluaron características demográficas, distribución geográfica y diversidad genética de las muestras incluidas, con énfasis en su aplicabilidad clínica. | Los resultados evidenciaron una subrepresentación de poblaciones no europeas en los estudios farmacogenómicos de depresión. Los autores concluyen que esta limitación afecta la generalización de los resultados y destacan la necesidad de estudios más inclusivos para optimizar la implementación clínica de la farmacogenómica. |
| López-Saavedra J., | [39] | Cost-effectiveness of | Análisis económico de | 2a | Cohorte simulada de | Estudio de evaluación económica comparativa | Desde la perspectiva social, la estrategia PGx resultó más |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abad-Santos F., <i>Journal of Affective Disorders</i> , 2024 | | pharmacogenetic screening in the management of major depressive disorder in the Spanish Healthcare System | costo-efectividad con modelo probabilístico de Markov | | pacientes adultos que inician tratamiento antidepresivo para TDM dentro del Sistema Nacional de Salud Español (SNHS). | que analizó la costo-efectividad del cribado farmacogenético (PGx) previo al inicio del tratamiento antidepresivo frente a la estrategia sin cribado (No PGx). Se desarrolló un modelo probabilístico de Markov con microsimulación (1000 iteraciones) implementado en TreeAge Pro 2022, utilizando un horizonte temporal de tres años y dos perspectivas analíticas: social y del proveedor sanitario. Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo y se expresaron los resultados en costos y años de vida ajustados por calidad (QALYs). | efectiva (2.84 QALYs vs. 2.64 QALYs) y menos costosa (1687.02 € vs. 3172.85 €), con un ICER medio de -7820.56 €/QALY, indicando dominancia absoluta. Desde la perspectiva del proveedor, los costos medios también fueron inferiores (446.60 € vs. 662.62 €; ICER = -1130.16 €/QALY). El cribado PGx aumentó las tasas de respuesta y remisión, reduciendo tanto los costos sanitarios como los indirectos. Los autores concluyen que la implementación de pruebas farmacogenéticas en el manejo del TDM representa una estrategia dominante para el SNHS, al combinar mayor efectividad clínica con menor costo global, apoyando su integración en las políticas de salud pública y farmacoeconomía. |
| Patel MS, Cicali EJ, Orlando FA. | [96] | Analyzing pharmacogenetics cost | Estudio comparativo de | 2a | Pacientes con diversas condiciones de | Análisis comparativo de costo-efectividad que evaluó el impacto | El estudio demostró que la aplicación de farmacogenética puede generar ahorros |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Pharmacogenomics Journal</i> , 2025. | | effectiveness and savings across common health conditions in the United States. | costo-efectividad. | | salud, incluyendo trastornos depresivos, en el sistema de salud de Estados Unidos. | económico de la implementación de pruebas farmacogenéticas en diferentes condiciones clínicas. Se utilizaron modelos económicos para estimar costos directos, ahorros potenciales y beneficios clínicos asociados a la prescripción guiada por farmacogenómica frente a la práctica convencional. | significativos en costos de atención médica, particularmente en patologías crónicas como la depresión. Los autores concluyen que la farmacogenómica no solo tiene potencial clínico, sino también un impacto económico favorable que respalda su adopción en sistemas de salud. |
| Zhang Y. et al., <i>BMJ Mental Health</i> , 2025 | [89] | Comparative effectiveness of pharmacogenomic-guided versus unguided antidepressant treatment in major depressive disorder: new insights from subgroup and cumulative meta-analyses. | Revisión sistemática y metaanálisis comparativo. | 2a | Pacientes adultos diagnosticados con TDM incluidos en 13 ensayos controlados aleatorizados realizados entre 2013 y 2024, comparando tratamiento antidepresivo guiado por farmacogenóm | El estudio consistió en una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados que evaluaron la efectividad comparativa entre prescripción antidepresiva guiada por farmacogenómica (PGx) y tratamiento habitual (TAU). Se incluyeron 13 RCTs publicados entre 2013 y 2024. Los autores analizaron tasas de respuesta y remisión a | El metaanálisis mostró que el tratamiento guiado por farmacogenómica mejoró significativamente la eficacia clínica en comparación con el tratamiento habitual. A las 8 semanas, el tratamiento PGx-guiado presentó mayores tasas de respuesta (RR 1.23; IC 95%: 1.05–1.43) y remisión (RR 1.37; IC 95%: 1.19–1.57). A las 12 semanas, la respuesta continuó siendo significativamente superior (RR 1.29; IC 95%: 1.17–1.43), aunque la remisión no alcanzó significancia estadística. |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | ica (PGx) con tratamiento habitual no guiado (TAU). Los estudios abarcan poblaciones de distintos orígenes étnicos, con subgrupos asiáticos y no asiáticos, así como pacientes con diferentes niveles de gravedad. | las 8 y 12 semanas, realizaron metaanálisis acumulativos y llevaron a cabo análisis de subgrupos basados en etnicidad, gravedad del TDM y tamaño del panel genético. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para el cálculo de los riesgos relativos (RR) y se evaluó la robustez de los hallazgos mediante sensibilidad y análisis estratificados. | Los análisis de subgrupos indicaron que los pacientes de países asiáticos experimentaron beneficios más pronunciados que los de países no asiáticos, y que los pacientes con TDM difícil de tratar mostraron mejorías clínicamente relevantes bajo guía PGx. El análisis acumulativo evidenció que la ampliación del panel genético tiene beneficios crecientes pero limitados, sugiriendo rendimientos decrecientes en paneles muy extensos. Los autores concluyen que la guía farmacogenómica ofrece ventajas clínicas moderadas, especialmente en poblaciones específicas, y recomiendan explorar la rentabilidad y el impacto en resultados a largo plazo. |
| Kanders S., Preisig M., et al., <i>Drug Development Research</i> , 2020 | [30] | A pharmacogenetic risk score for the evaluation of major depression severity under treatment with antidepressants | Estudio observacional analítico basado en cohorte poblacional (PsyCoLaus) | 2b | 150 pacientes adultos diagnosticados con TDM bajo tratamiento regular con antidepressivos durante al | Investigación orientada a evaluar la gravedad de la depresión en función del efecto combinado de variantes genéticas asociadas con la respuesta antidepressiva. Se analizaron 44 SNPs vinculados previamente | El GRS se asoció significativamente con la severidad de la depresión (p=0.001) y con la ocurrencia de episodios depresivos (p=0.02), demostrando un poder predictivo superior al de los SNPs individuales. La variante HTR1A rs878567 se correlacionó con |

| | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | <p>menos seis meses, pertenecientes a la cohorte suiza PsyCoLaus.</p> | <p>a la respuesta farmacológica a antidepresivos, los cuales fueron clasificados mediante el método de bosque aleatorio (random forest). Los tres SNPs más relevantes (rs12248560, rs878567 y rs17710780) se integraron en una puntuación de riesgo genético (GRS) no ponderada. El GRS se incluyó en modelos de regresión lineal y logística para evaluar su asociación con la Escala de Depresión Corta del CES-D y con la ocurrencia de episodios depresivos mayores (MDE).</p> | <p>puntuaciones más bajas en CES-D ($p=0.02$), mientras que los homocigotos CC del CYP2C19 rs12248560 presentaron una probabilidad seis veces mayor de mantener terapia antidepresiva regular frente a los metabolizadores ultrarrápidos (TT; $p=0.03$). Los autores concluyen que la integración de variantes genéticas mediante un índice poligénico farmacogenético (GRS) ofrece un enfoque más fiable para predecir la gravedad de la depresión y la respuesta terapéutica que el análisis de marcadores aislados.</p> |
| <p>Fawver J., Flanagan M., Smith T., Drouin M., Mirro M., <i>Brain and</i></p> | <p>[31]</p> | <p>The association of COMT genotype with bupropion treatment response in the treatment of</p> | <p>Estudio observacional retrospectivo de correlación genotipo-respuesta</p> | <p>2b</p> | <p>241 pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de TDM según DSM-5, atendidos en</p> | <p>Se investigó la relación entre el genotipo COMT (Val158Met) y la respuesta clínica al bupropión. Los pacientes completaron el PHQ-9 en cada visita</p> | <p>Los resultados mostraron una interacción significativa entre dosis de bupropión y genotipo COMT: los portadores del alelo Val (Met/Val y Val/Val) obtuvieron puntuaciones PHQ-9 significativamente más bajas con</p> |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Behavior</i> , 2020 | | major depressive disorder | | | una clínica de psicofarmacología del Medio Oeste de EE. UU. entre febrero de 2016 y enero de 2017. Promedio de edad = 44,5 años; 85,9 % caucásicos. Los participantes fueron adherentes al tratamiento ≥ 2 meses tras la prueba genética. | (media = 3,8 visitas) y se registraron tres categorías de dosis (sin, baja < 200 mg/día, alta ≥ 200 mg/día). Se analizaron interacciones genotipo \times dosis mediante modelos lineales mixtos, controlando edad y sexo. | dosis altas de bupropión que con dosis bajas o sin bupropión ($p < 0,001$). En contraste, los sujetos Met/Met no mostraron beneficio con el aumento de dosis ($p = 0,04$ frente a portadores Val). El estudio concluye que las dosis altas de bupropión son más eficaces en portadores del alelo Val, lo que sugiere una interacción farmacodinámica dosis-dependiente mediada por la actividad de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Se recomienda replicar los hallazgos en estudios prospectivos para validar la utilidad clínica del genotipo COMT en la personalización de la terapia antidepressiva. |
| Mitropoulou C, Bobo WV, Van Ommeren B, Athreya AP, et al. <i>Expert Opinion on Drug Discovery</i> , 2022. | [98] | Machine learning, pharmacogenomics, and clinical psychiatry: predicting antidepressant response in patients with major depressive disorder. | Estudio observacional con aplicación de modelos predictivos. | 2b | Pacientes adultos diagnosticados con trastorno depresivo mayor tratados con antidepressivos. | Estudio observacional que integró datos clínicos y farmacogenómicos mediante modelos de <i>machine learning</i> para predecir la respuesta al tratamiento antidepressivo. Se analizaron variables genéticas y clínicas con | Los modelos desarrollados demostraron una capacidad predictiva moderada para la respuesta terapéutica, destacando el valor de la integración entre farmacogenómica y herramientas computacionales. Los autores concluyen que estos enfoques pueden contribuir a la personalización del tratamiento, |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | el fin de desarrollar modelos predictivos aplicables a la práctica psiquiátrica. | aunque requieren validación clínica adicional. |
| Ren F, Ma Y, Zhu X, Guo R, Wang J, He L. <i>Journal of Affective Disorders</i> , 2020. | [100] | Pharmacogenetic association of bi- and triallelic polymorphisms of SLC6A4 with antidepressant response in major depressive disorder. | Estudio observacional genético | 2b | Pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con antidepressivos. | Estudio observacional que analizó la asociación entre polimorfismos bialélicos y trialélicos del gen <i>SLC6A4</i> y la respuesta clínica a antidepressivos. Se utilizaron escalas clínicas validadas para evaluar la eficacia terapéutica. | El estudio identificó asociaciones significativas entre variantes genéticas específicas y la respuesta al tratamiento. Los autores concluyen que <i>SLC6A4</i> es un marcador relevante para la individualización del tratamiento antidepressivo. |
| Ramesh V., Venkatesan V., Ramasamy B., Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2022 | [35] | Role of serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder | Estudio observacional prospectivo farmacogenético | 2b | 125 pacientes adultos diagnosticados con TDM de moderado a grave (puntuación inicial HAM-D ≥ 15), tratados con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). | El estudio evaluó la relación entre variantes genéticas del sistema serotoninérgico y la respuesta al tratamiento con ISRS. Se analizaron tres polimorfismos: 5HTTLPR, STin2 (SLC6A4 intrón 2) y rs6295 del receptor 5-HT1A. La respuesta clínica se evaluó tras 8 semanas de tratamiento utilizando la Escala de Depresión de Hamilton | Los resultados mostraron una asociación significativa entre los polimorfismos del transportador de serotonina y la respuesta a ISRS. El genotipo 1/1 de 5HTTLPR se asoció con una mayor probabilidad de respuesta (OR 4.65; IC 95% 1.74–12.38; $p=0.003$), y el genotipo 12/12 de STin2 mostró una mejor reducción en la puntuación HAM-D comparado con el genotipo 10/10 (OR 0.12; IC 95% 0.03–0.44; $p=0.001$). No se observó asociación significativa |

| | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | (HAM-D). Se definió como respondedor a quien presentara $\geq 50\%$ de reducción en HAM-D o una puntuación final ≤ 7 . Se aplicaron análisis de asociación (odds ratio, IC 95%) para determinar la relación entre genotipo y respuesta terapéutica. | con 5HTR1A rs6295. Los autores concluyen que los polimorfismos del transportador de serotonina (5HTTLPR y STin2) pueden servir como biomarcadores para predecir la respuesta clínica a los ISRS, mientras que el papel del receptor 5-HT1A requiere mayor investigación. |
| Shao Y, Cai Y, Tang H, Liu R, Chen B, Chen W, et al. <i>Journal of Affective Disorders</i> , 2024. | [99] | Association between polygenic risk scores combined with clinical characteristics and antidepressant efficacy. | Estudio observacional prospectivo. | 2b | Pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor en tratamiento farmacológico. | Estudio observacional que evaluó la asociación entre <i>polygenic risk scores</i> combinados con características clínicas y la eficacia del tratamiento antidepressivo. Se emplearon análisis estadísticos multivariados para identificar predictores de respuesta terapéutica. | Estudio observacional que evaluó la asociación entre <i>polygenic risk scores</i> combinados con características clínicas y la eficacia del tratamiento antidepressivo. Se emplearon análisis estadísticos multivariados para identificar predictores de respuesta terapéutica. |
| Wigmore EM, Hafferty JD, Hall LS, Howard DM, Clarke TK, Fabbri C, et al. | [101] | Genome-wide association study of antidepressant treatment resistance in a population- | Estudio de cohorte poblacional con análisis genómico. | 2b | Cohorte poblacional de pacientes tratados con antidepressivos, basada en datos de prescripción | Estudio de cohorte que combinó análisis de asociación del genoma completo (GWAS) con datos clínicos de prescripción para identificar variantes | El estudio identificó loci genéticos asociados a resistencia terapéutica, aportando evidencia sobre la base genética de la falta de respuesta al tratamiento. Los autores concluyen que estos hallazgos pueden contribuir al |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Pharmacogenomics Journal</i> , 2020. | | based cohort using health service prescription data and meta-analysis with GENDEP. | | | en servicios de salud. | genéticas asociadas a resistencia al tratamiento antidepresivo. Se integraron los resultados con un metaanálisis del consorcio GENDEP. | desarrollo de estrategias farmacogenómicas para pacientes resistentes al tratamiento. |
| Borczyk M., Piechota M., Parkitna J.R., Korostynski M., <i>British Journal of Pharmacology</i> , 2022 | [34] | Prospects for personalization of depression treatment with genome sequencing | Revisión narrativa y de literatura científica reciente | 3a | Pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), con énfasis en la variabilidad interindividual en la eficacia de los antidepresivos y en la contribución genética a la respuesta terapéutica. | Revisión teórica que examina el papel de la farmacogenómica y la secuenciación del genoma completo (WGS) en la personalización del tratamiento del TDM. Se analizan tres ejes principales: (1) variantes en genes metabólicos (CYP2D6 y CYP2C19); (2) impacto de otras variantes genéticas con mecanismos poco comprendidos; y (3) la relevancia de variantes raras e individuales detectables mediante WGS. Se discuten los avances tecnológicos en secuenciación y los | La evidencia consolidada confirma que las variantes en CYP2D6 y CYP2C19 ya sustentan guías clínicas para el ajuste de antidepresivos. Sin embargo, la influencia de otras variantes genéticas continúa siendo incierta. La revisión resalta que las variantes raras o individuales explican gran parte de las diferencias genéticas en la respuesta terapéutica, lo que refuerza el potencial de la secuenciación del genoma completo para una personalización más precisa. Los autores concluyen que el futuro de la farmacogenómica en TDM reside en superar las limitaciones de los paneles genéticos actuales y avanzar hacia una medicina de precisión basada en el genoma completo, capaz de optimizar la |

| | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | desafíos en su integración clínica. | selección inicial del tratamiento antidepresivo y reducir los fracasos terapéuticos. |
| Serretti A., et al. / <i>Journal of Personalized Medicine</i> , 2021 | [88] | Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis | Revisión sistemática y metaanálisis | 3a | Pacientes con TDM y otros trastornos psiquiátricos tratados con antidepresivos (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, obsesivo-compulsivo y de pánico). La población analizada en los meta-análisis incluye individuos de distintas ascendencias, con un subanálisis en población europea. | El estudio realizó una revisión sistemática y metaanálisis de 82 estudios publicados hasta enero de 2021, de los cuales 16 fueron incluidos en los análisis cuantitativos. El objetivo fue evaluar la asociación entre el polimorfismo de inserción/delección 5-HTTLPR del gen <i>SLC6A4</i> (transportador de serotonina) y los resultados del tratamiento con antidepresivos, específicamente la respuesta clínica y la tolerabilidad (reacciones adversas a medicamentos). Se realizaron comparaciones genotípicas (LL/LS vs. SS, LL vs. SS, y L vs. S) mediante forest plots y | El meta-análisis demostró que los portadores del alelo largo (L) o de genotipos LL/LS presentaron una mayor probabilidad de respuesta clínica a los antidepresivos, en comparación con los portadores SS (alelo corto). Asimismo, los portadores del alelo L mostraron menores tasas de reacciones adversas (ADR), especialmente en individuos de ascendencia europea tratados con ISRS. Los autores concluyen que el polimorfismo 5-HTTLPR puede actuar como un biomarcador doble, tanto para eficacia como para tolerabilidad a los ISRS, y recomiendan su inclusión en modelos predictivos clínicos. Sin embargo, señalan que la heterogeneidad de los estudios y el tamaño muestral variable requieren cautela antes de su implementación generalizada. |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | análisis por subpoblaciones. | |
| Singh P, Srivastava A, Guin D, Thakran S, Yadav J, Chandna P, et al. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> , 2023. | [105] | Genetic landscape of major depressive disorder: assessment of potential diagnostic and antidepressant response markers. | Revisión sistemática narrativa. | 3a | Estudios genéticos observacionales en pacientes con trastorno depresivo mayor. | Revisión sistemática narrativa de estudios genéticos que evaluaron marcadores potenciales asociados al diagnóstico y a la respuesta al tratamiento antidepressivo. Se integraron hallazgos de estudios observacionales y genómicos. | Revisión sistemática narrativa de estudios genéticos que evaluaron marcadores potenciales asociados al diagnóstico y a la respuesta al tratamiento antidepressivo. Se integraron hallazgos de estudios observacionales y genómicos. |
| Stein K, Al Maruf A, Müller DJ, Bishop JR, Bousman CA. <i>Journal of Personalized Medicine</i> , 2021. | [102] | Serotonin transporter genetic variation and antidepressant response and tolerability: a systematic review and meta-analysis. | Revisión sistemática y metaanálisis. | 3a | Pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con antidepressivos, incluidos en estudios genéticos observacionales. | Revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales que evaluaron la asociación entre variantes genéticas del transportador de serotonina (<i>SLC6A4</i>) y la respuesta clínica y tolerabilidad a antidepressivos. Se realizó síntesis cuantitativa de los desenlaces clínicos reportados. | Revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales que evaluaron la asociación entre variantes genéticas del transportador de serotonina (<i>SLC6A4</i>) y la respuesta clínica y tolerabilidad a antidepressivos. Se realizó síntesis cuantitativa de los desenlaces clínicos reportados. |
| Wan YS, Zhai XJ, Tan HA, Ai YS, Zhao | [104] | Associations between the 1438A/G, | Metaanálisis. | 3a | Pacientes con depresión incluidos en | Metaanálisis de estudios observacionales que analizaron la relación | Los resultados evidenciaron asociaciones entre variantes de <i>HTR2A</i> y diferencias en la |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LB. <i>Pharmacogenomics Journal</i> , 2020. | | 102T/C, and rs7997012G/A polymorphisms of HTR2A and the safety and efficacy of antidepressants in depression: a meta-analysis. | | | estudios genéticos observacionales. | entre polimorfismos del gen <i>HTR2A</i> y la eficacia y seguridad de antidepressivos. Se evaluaron desenlaces clínicos de respuesta y efectos adversos. | respuesta y tolerabilidad al tratamiento antidepressivo. Los autores concluyen que estas variantes genéticas pueden ser relevantes para la personalización terapéutica, aunque se requiere mayor validación clínica. |
| Wu HN, Zhu SY, Zhang LN, Shen BH, Xu LL. <i>World Journal of Psychiatry</i> , 2024. | [103] | Association between 5-HTR1A gene C-1019G polymorphism and antidepressant response in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. | Metaanálisis. | 3a | Pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor incluidos en estudios genéticos observacionales. | Metaanálisis de estudios observacionales que evaluaron la asociación entre el polimorfismo C-1019G del gen <i>HTR1A</i> y la respuesta clínica a antidepressivos. Se utilizaron modelos estadísticos para estimar efectos combinados. | El análisis mostró una asociación significativa entre el polimorfismo evaluado y la respuesta al tratamiento en determinados subgrupos. Los autores concluyen que <i>HTR1A</i> puede influir en la respuesta terapéutica, aunque los hallazgos deben interpretarse con cautela debido a la heterogeneidad de los estudios. |
| Yuan M. et al., <i>Signal Transduction and Targeted Therapy</i> , 2023 | [61] | Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical | Revisión narrativa con síntesis integradora de estudios clínicos, preclínicos y genómicos | 3a | Pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y trastornos relacionados con el estrés (datos clínicos | Revisión exhaustiva de la literatura sobre mecanismos epigenéticos implicados en TDM y trastornos relacionados con estrés, incluyendo estudios genéticos, epigenómicos, transcriptómicos y | El artículo concluye que las alteraciones epigenéticas (metilación del ADN, modificaciones de histonas, ncRNA, cambios en ARN) actúan como puente entre factores ambientales (trauma, estrés) y vulnerabilidad genética en TDM. Señala que estos mecanismos generan disfunción |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | relevance and therapeutic potential | | | y modelos animales). | modelos animales. Analiza evidencia sobre metilación del ADN, modificación de histonas, ARN no codificante, modificación de ARN y su impacto en vías neuroendocrinas, neurotransmisión y neuroplasticidad. | en circuitos neurales, neuroplasticidad, neurotransmisión y neuroglia. Además, identifica potencial terapéutico en moduladores epigenéticos (inhibidores de HDAC, DNMT, moduladores de m6A), destacando que la epigenética es un campo clave para nuevas terapias antidepresivas y para comprender la heterogeneidad clínica del TDM. |
| Fratelli C. et al., <i>Genes</i> , 2020 | [69] | 5HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Review | Revisión sistemática de estudios genéticos (polimorfismo 5HTTLPR) | 3a | Poblaciones diversas de adultos evaluados en estudios genéticos sobre TDM; la mayoría provenientes del continente americano. | Revisión sistemática realizada a través del Portal de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), identificando estudios que evaluaran la asociación entre el polimorfismo 5HTTLPR y el Trastorno Depresivo Mayor. Se clasificaron estudios por región y se analizaron las frecuencias alélicas, la relevancia funcional del transportador de serotonina (SLC6A4) y la relación entre la | La revisión encontró una alta heterogeneidad entre estudios, pero identificó asociaciones relevantes entre la variante 5HTTLPR y procesos biológicos implicados en el TDM, incluyendo trastornos en la neurotransmisión serotoninérgica, factores de riesgo y variación farmacodinámica. El alelo S mostró mayor prevalencia en la mayoría de las poblaciones analizadas y se relacionó con mayor vulnerabilidad al TDM en presencia de factores ambientales estresores. Los autores concluyen que la variabilidad genética entre |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | variante y marcadores biológicos, farmacológicos y clínicos de TDM. | poblaciones dificulta establecer conclusiones universales, subrayando la necesidad de estudios adicionales en diversas regiones para mejorar la comprensión y el manejo del TDM desde un enfoque farmacogenómico. |
| Singh P., Srivastava A., Guin D., Thakran S., Yadav J., Chandna P., et al.; <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> , 2023 | [86] | Genetic Landscape of Major Depressive Disorder: Assessment of Potential Diagnostic and Antidepressant Response Markers | Revisión narrativa/sistemática de la evidencia genética y farmacogenética en TDM | 3a | Población general de pacientes con TDM a nivel global. La revisión se centra en sujetos con TDM en quienes se han estudiado variantes genéticas como posibles biomarcadores diagnósticos y predictores de respuesta a antidepresivos. | Revisión exhaustiva de la literatura sobre la base genética del TDM y su relación con: (1) variantes en genes candidatos (p. ej. relacionados con monoaminas, eje HPA, neuroplasticidad); (2) hallazgos de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) relacionados con riesgo de TDM; (3) marcadores farmacogenéticos implicados en la respuesta y tolerabilidad a antidepresivos; y (4) potencial de integrar estos hallazgos en herramientas clínicas (paneles genéticos, | Los autores describen que el paisaje genético del TDM es altamente poli-génico y complejo: ninguna variante única explica por sí sola una gran proporción del riesgo. Se identifican genes y vías recurrentes (monoaminas, inflamación, neuroplasticidad) como relevantes tanto para la vulnerabilidad al TDM como para la respuesta a antidepresivos, pero la mayoría de los hallazgos son de efecto pequeño y a menudo no reproducidos de forma consistente. La revisión concluye que, aunque existen marcadores prometedores para diagnóstico y respuesta (incluyendo algunos genes de metabolización y dianas farmacodinámicas), su uso clínico rutinario aún es limitado |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | <p>biomarcadores compuestos). La revisión analiza estudios en humanos, tanto de riesgo de enfermedad como de respuesta terapéutica, discutiendo fortalezas, limitaciones metodológicas y reproducibilidad de los hallazgos.</p> | <p>por la falta de validez y estandarización. Se resalta la necesidad de enfoques poligénicos (p. ej. polygenic risk scores y paneles multi-gen) y de estudios más grandes y bien diseñados para traducir estos marcadores en herramientas diagnósticas y de predicción de respuesta realmente útiles en la práctica clínica.</p> |
|--|--|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|