

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:

“Prevalencia de efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos en el uso de antidepresivos ISRS para el tratamiento de la ansiedad generalizada y su impacto en la adherencia terapéutica: un análisis basado en estudios de Estados Unidos y Canadá en el período de enero a julio 2025”

Nombre de la estudiante:

Luciana Masis Aguilar

Tutor: Dr Juan Antonio Marín Navarro

Sede Central

Julio, 2025

Resumen

Esta investigación tiene como objetivo buscar la relación entre los efectos adversos que se presentan en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para el trastorno de ansiedad generalizada y la presencia de polimorfismos genéticos que afectan la metabolización de estos fármacos. De esta manera, se determina en cómo estas variantes genéticas influyen en la aparición de reacciones adversas, y cómo estas, a su vez, impactan en la adherencia terapéutica.

Para ello, se realizó un análisis basado en estudios clínicos y revisiones bibliográficas publicados en Estados Unidos y Canadá en el período comprendido entre enero y julio de 2025. El enfoque se centra en identificar patrones genéticos que puedan predecir una menor tolerabilidad a los ISRS, lo cual es especialmente relevante en el contexto de la medicina personalizada y la aplicación de pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica.

Se realizó una recopilación inicial de 104 artículos, de los cuales se eligieron 78 tras una revisión preliminar basada en la relevancia del tema. Posteriormente, se aplicaron criterios de inclusión más específicos, lo que permitió seleccionar un total de 30 artículos que fueron utilizados para el análisis final.

En un momento en que el uso de antidepresivos es cada vez más frecuente para el manejo de los trastornos de ansiedad, comprender las causas genéticas de la variabilidad en la respuesta al tratamiento no solo permite mejorar la eficacia terapéutica, sino que también ofrece una vía para reducir el abandono del tratamiento, uno de los principales desafíos en salud mental. A través de esta investigación, se busca contribuir al conocimiento sobre la utilidad clínica de integrar la farmacogenómica en la elección de tratamientos, con el fin de lograr esquemas más seguros, eficaces y sostenibles para los pacientes.

Agradecimientos

Quiero comenzar agradeciendo profundamente a mi familia, que ha sido mi pilar en cada etapa de este proceso. A mis papás, por su amor incondicional, por enseñarme a perseverar y por apoyarme incluso en los momentos más difíciles. A mis hermanas, por estar siempre ahí, escuchándome, motivándome y recordándome todo lo que soy capaz de lograr. Y, por supuesto, a mi perro Gastón, que con su compañía silenciosa y su ternura infinita me ayudó a encontrar calma en los días más estresantes.

A mis amigos y amigas más cercanas, gracias por sus palabras de aliento, por escucharme cuando necesitaba desahogarme y por celebrar conmigo cada pequeño avance. Su amistad ha sido esencial para mantener el equilibrio emocional durante este camino.

También quiero agradecer a mis profesores y profesoras, cuyas enseñanzas han dejado huella en mi forma de pensar y trabajar. En especial, gracias a mi tutor por su guía, paciencia y por creer en este proyecto. Sus comentarios y orientación fueron fundamentales para que esta tesis tomara forma y sentido.

Dedicatoria

A mis papás, por su amor, su esfuerzo constante y por ser el ejemplo más grande de fortaleza y generosidad. Gracias por enseñarme a no rendirme, por estar siempre y por creer en mí incluso cuando yo dudaba.

Esta meta es también suya.

Índice de contenidos

Contenido

Resumen	i
Agradecimientos	ii
Dedicatoria	iii
Índice de contenidos	iv
Índice de tablas.....	vi
Índice de figuras.....	vi
Abreviaturas	vii
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	1
1.1 Introducción	2
1.2 Planteamiento del problema.....	4
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo General	5
1.3.2 Objetivos Específicos	6
1.4 Justificación	6
1.5 Antecedentes.....	10
1.5.1 Antecedentes históricos	10
1.5.2 Antecedentes internacionales	12
1.5.3 Antecedentes nacionales	34
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	37
2.1 Ansiedad generalizada (TAG).....	38
2.1.1 Definición.....	38
2.1.2 Epidemiología Estados Unidos y Canadá	39
2.2 Sintomatología	42
2.3 Tratamiento de TAG	44
2.3.1 Antidepresivos	44
2.3.2 ISRS	46
2.4 Adherencia terapéutica	53
2.4.1 Tipos de adherencia terapéutica	54
2.5 Polimorfismo genéticos.....	55
2.6 Farmacogenética	66
2.7 Medicina personalizada.....	69

2.8 Fenoc conversión.....	71
2.9 Coste-Efectividad.....	72
2.10 Interacciones no genéticas que afectan la eficacia de los ISRS	74
2.10.1 Interacciones alimento-fármaco.....	74
2.10.2 Interacciones con alcohol.....	76
2.10.3 Interacciones fármaco-fármaco.....	77
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO.....	82
3.1 Enfoque de investigación.....	83
3.2 Tipo de investigación.....	83
3.3 Fuentes de información	84
3.4 Criterios de búsqueda.....	84
3.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	87
3.6 Análisis de la información.....	87
CAPÍTULO IV-ANÁLISIS DE RESULTADOS	89
4.1. Categoría 1: Efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos presentes en terapias con ISRS.....	90
4.2 Categoría 2. Grupos genéticos identificados en pacientes con ansiedad generalizada, estableciendo su relación con la metabolización de ISRS y la aparición de efectos adversos.....	98
4.3 Categoría 3. Eficacia de diferentes esquemas terapéuticos con ISRS en función de la farmacogenómica.	105
CAPÍTULO V-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	116
5.1 Conclusiones.....	117
5.1.1 Categoría 1: Efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos presentes en terapias con ISRS.....	117
5.1.2. Categoría 2: Grupos genéticos identificados en pacientes con ansiedad generalizada, estableciendo su relación con la metabolización de ISRS y la aparición de efectos adversos....	118
5.1.3. Categoría 3. Eficacia de diferentes esquemas terapéuticos con ISRS en función de la farmacogenómica.....	119
5.2 Recomendaciones.....	121
5.2.1 Categoría 1: Efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos presentes en terapias con ISRS.....	121
5.2.2 Categoría 2: Grupos genéticos identificados en pacientes con ansiedad generalizada, estableciendo su relación con la metabolización de ISRS y la aparición de efectos adversos....	122
5.2.3. Categoría 3. Eficacia de diferentes esquemas terapéuticos con ISRS en función de la farmacogenómica.....	123
CAPÍTULO VI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	126
CAPÍTULO VII ANEXOS	139
Anexo 1	140

Índice de tablas

Tabla 1. Comparación farmacológica de los principales ISRS.....	50
Tabla 2. Principales diferencias entre ISRS y IRSN.....	53
Tabla 3. Tipos de polimorfismos.....	64
Tabla 4. Tipos de fenotipos.....	65
Tabla 5. Criterios de búsqueda.....	86
Tabla 6 Criterios de inclusión y exclusion.....	87
Tabla 7. Principales efectos adversos.....	97
Tabla 8. Grupos genéticos.....	105
Tabla 9. Alternativas terapéuticas de ISRS según su farmacogenómica.....	102

Índice de figuras

Figura 1. Síntomas de ansiedad generalizada.....	44
Figura 2 Mecanismo de acción de los ISRS.....	49
Figura 3 Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda.....	89

Abreviaturas

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

TAG: Trastorno de ansiedad generalizada

OMS: Organización mundial de la salud

NCS-R: Encuesta Nacional de Comorbilidad – Replicación

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

P450: Citocromo p450

CYP2D6: Citocromo P450, familia 2, subfamilia D, miembro 6

CYP2C19: Citocromo P450, familia 2, subfamilia C, miembro 19

CYP2B6: Citocromo P450, familia 2, subfamilia B, miembro 6

SLC6A4: Portador de solutos, familia 6, miembro 4 (

HTR2A: Receptor 2A de la 5-hidroxitriptamina (serotonina)

CPIC: Consorcio para la Implementación Clínica de la Farmacogenética

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

CCHS: Encuesta Canadiense de Salud Comunitaria

IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

TCA: Antidepresivos tricíclicos

IMAO: Inhibidores de la Monoaminoxidasa

SERT: Transportador de serotonina

5-HTT: Transportador de serotonina

ADH: Hormona antidiurética

SNC: Sistema nervioso central

SNPs: Sustituciones de un solo nucleótido

CNVs: Variaciones en el número de copias

ABCB1: P-glicoproteína

ADME: Administrac

ión, distribución, metabolización, eliminación

EM: Metabolizadores extensos

IM: Metabolizadores intermedios

PM: Metabolizadores pobres

UM: Metabolizadores ultrarrápidos

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

S: Alelo corto

L: Alelo largo

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La ansiedad generalizada es un trastorno mental donde el paciente tiene una preocupación excesiva que anticipa cualquier evento a futuro, causando fatiga, irritabilidad, inquietud, dificultad para concentrarse, problemas del sueño, estado de alerta constante y tensión muscular, entre otros. Se hace una distinción de síntomas que no son tan comunes como náuseas, diarrea, sudoración excesiva, taquicardia, disnea.¹

Esta patología es uno de los trastornos más comunes que se acompañan de otro trastorno psiquiátrico, como depresión mayor, trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno dismórfico corporal, tiene predisposición al sexo femenino y con ellos varios factores de riesgo como los heredero-familiares, traumas de la infancia y diferentes causas de estrés de la vida diaria. Para el tratamiento se suelen utilizar distintos métodos farmacológicos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). La evolución de la enfermedad es crónica y la severidad con la que se presenta es inestable.²

El TAG como se mencionó se acompañan de otros trastornos, esto debido a que comparte con ellos múltiples factores de riesgo y mecanismos comunes. Desde el punto de vista biológico, la alteración en los sistemas neurotransmisores, en especial en los relacionados con la serotonina, la dopamina y el GABA, favorece la aparición de síntomas tanto ansiosos como depresivos. A nivel psicológico, la preocupación excesiva y constante que caracteriza al TAG agota los recursos de afrontamiento y genera vulnerabilidad hacia otros trastornos, donde también existe una dificultad marcada para regular pensamientos intrusivos y emociones. En el plano social, los antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica, los traumas infantiles y el estrés persistente de la vida diaria actúan como factores que no solo predisponen al desarrollo del TAG, sino que también aumentan la probabilidad de que coexistan otros cuadros. Por ello, el TAG se considera un trastorno de curso crónico e inestable, que rara vez aparece en forma aislada y que, en la mayoría de los casos, se acompaña de comorbilidades clínicas relevantes.⁸⁷

Los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) se consideran el tratamiento de primera línea para la ansiedad generalizada. El objetivo principal de la terapia es aliviar los síntomas, prevenir recaídas, y evitar las secuelas. La prescripción del tratamiento con ISRS va a depender del perfil clínico de cada paciente, donde los polimorfismos genéticos tienen un papel importante, ya que según su rasgo genético se puede seleccionar que tipo de medicamento, en este caso ISRS, se ajusta mejor a su perfil genético, de esta manera evitar o disminuir sus efectos secundarios.³

Los polimorfismos genéticos son la presencia de dos o más formas variantes de una secuencia específica de ADN que puede suceder entre diferentes personas o poblaciones. Existen diferentes tipos de polimorfismos genéticos, unos pueden ser grandes y abarcar diferentes segmentos más largos de ADN. Los polimorfismos en genes como CYP2D6 y CYP2C19 van a afectar el metabolismo de los ISRS, por lo tanto, en la adherencia del tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), así como diferentes genes están involucrados.⁴

Además, los avances recientes en farmacogenómica han permitido comprender con mayor profundidad cómo las variantes genéticas afectan la respuesta a los ISRS. Estudios actuales muestran que identificar si un paciente es metabolizador lento, rápido o intermedio de enzimas como CYP2D6 y CYP2C19 no solo predice la eficacia del tratamiento, sino también la probabilidad de experimentar efectos adversos significativos. Esta información permite a los profesionales de la salud seleccionar de manera más precisa el fármaco y la dosis adecuada.⁴

Considerando esto, se busca un enfoque en estudios de países como Estados Unidos y Canadá, donde estos presentan una gran genética y diversidad étnica, lo que es posible analizar cómo las variantes genéticas pueden influir en la respuesta de los ISRS de diferentes poblaciones con TAG. Es por lo mencionado previamente, que es importante el desarrollo de un tratamiento que se adapte a las diferentes variaciones genéticas y así tratar de manera individual a cada paciente.

1.2 Planteamiento del problema

Como se mencionó anteriormente, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se caracteriza por la aparición de preocupaciones por diferentes temas o situaciones, por lo cual, van a generar un gran malestar en el paciente. Se describe como un trastorno básico, por su inicio temprano, una resistencia al cambio, y de curso crónico, debido a esto se puede desatar otros trastornos psicológicos, tanto en la adultez y la adolescencia.⁵

El TAG tiene como principal emoción el miedo, el cual es el que desencadena este trastorno, es una alarma primitiva que se da como una respuesta a un peligro inmediato, donde va a generar una alta activación fisiológica y tendencia a la acción. Además, la ansiedad generalizada es una respuesta emocional dirigida hacia el futuro que se diferencia por ser apreciado como una respuesta incontrolable e impredecible, generando una atención excesiva hacia eventos o situaciones percibidos como peligrosos, lo que va a generar una reacción emocional intensa y desproporcionada.⁵

Según Fontanet et al.³, los ISRS son el tratamiento de primera línea para la ansiedad generalizada, su mecanismo de acción potencia la transmisión serotoninérgica, mejorando el estado de ánimo, reduciendo la preocupación excesiva y la dificultad para concentrarse. El tratamiento con los ISRS generalmente tiene una duración de seis meses a un año.

Además, como indican Edinoff et al.⁶, a partir de la introducción de la fluoxetina en Estados Unidos en 1988, los ISRS se convirtieron de manera muy rápida en un pilar del tratamiento para diversos trastornos psiquiátricos. Inicialmente, se utilizaron para tratar la depresión, pero diversas investigaciones han llevado a su uso en el trastorno de ansiedad generalizada. A pesar de que los ISRS se utilizan en gran medida, siguen teniendo diferentes efectos adversos que se necesitan estudiar y vigilar.

Como indican Bousman et al.⁴, muchos pacientes adultos presentan una respuesta incorrecta a la farmacoterapia inicial. Aproximadamente unos 25 000 pacientes al año en

Estados Unidos acuden a los servicios de emergencia debido a acontecimientos adversos relacionados con los antidepresivos. Es por esto que, al utilizar los resultados de las pruebas farmacogenéticas para guiar la terapia, esto ayuda a mejorar la respuesta al tratamiento y a disminuir lo más que se pueda los acontecimientos relacionados. Los efectos adversos más comunes de estos medicamentos comprenden efectos sobre el sistema nervioso central, disfunción gastrointestinal y disfunción eréctil, entre ellos también están otros más graves, como el síndrome serotoninérgico y las arritmias causadas por la prolongación del intervalo QT.

Por lo cual, es primordial entender y conocer cómo influyen los polimorfismos genéticos en la respuesta de los ISRS para el tratamiento de ansiedad generalizada. Ya que, las diferentes variaciones genéticas pueden provocar que los efectos secundarios sobre distintos pacientes sean mucho más complejos o riesgosos, viéndose comprometida la adherencia al tratamiento.

Conforme a lo expuesto anteriormente se decidió investigar acerca de los efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos en el uso de ISRS para ansiedad generalizada, de esa manera, resulta la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo influyen los polimorfismos genéticos en la aparición de efectos adversos asociados al uso de ISRS en pacientes con ansiedad generalizada y cuál es su impacto en la adherencia a la terapia?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

- Analizar la influencia de los polimorfismos genéticos en la aparición de efectos adversos asociados al uso de ISRS en pacientes con ansiedad generalizada, estableciendo su impacto en la adherencia a la terapia en el período de enero a julio de 2025.

1.3.2 Objetivos Específicos

1.3.2.1 Identificar los efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos presentes en terapias con ISRS, recopilando evidencia de estudios previos en farmacogenómica.

1.3.2.2. Clasificar los principales grupos genéticos identificados en pacientes con ansiedad generalizada, estableciendo su relación con la metabolización de ISRS y la aparición de efectos adversos.

1.3.2.3 Evaluar la eficacia de diferentes esquemas terapéuticos con ISRS en función de la farmacogenómica, contrastando su impacto en la adherencia a la terapia con base en estudios realizados en Estados Unidos y Canadá.

1.4 Justificación

La ansiedad generalizada (TAG) es la clase de trastorno psiquiátrico más común, con una prevalencia en Estados Unidos del 32%, según la National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen aproximadamente 264 millones de individuos a nivel global que sufren de trastornos de ansiedad, lo que implica un incremento del 15% desde el 2005 hasta el 2020. La ansiedad puede provocar absentismo laboral y escolar, y suponer una mayor carga económica que otros trastornos psiquiátricos debido a su mayor prevalencia.⁷

Las condiciones de la pandemia de COVID-19, el estilo de vida y crisis económicas, han producido un incremento de trastornos de ansiedad y, por lo tanto, un aumento de los tratamientos farmacológicos en los últimos años. Entre los tratamientos para los trastornos de ansiedad a largo plazo se utilizan los antidepresivos. La Food and Drug Administration (FDA) ha otorgado su aprobación a diversos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) para la TAG, aunque existan estos medicamentos los fármacos no autorizados para este trastorno suelen ser utilizados en práctica clínica de manera no autorizada.⁸

Los ISRS, como se mencionó anteriormente, son los antidepresivos más usados, ya que son la primera línea prescrita por los especialistas psiquiátricos. Su utilización se recomienda cuando los síntomas por TAG son muy graves, donde este padecimiento interfiera de forma significativa en la vida diaria del paciente, o cuando los enfoques de la terapia psicológica no

han sido suficientes. Según Fontanet et al.³, es importante tener en cuenta que estos fármacos no son de acción inmediata, pueden llevar varias semanas antes de que se observe una mejoría importante. Por lo tanto, el tratamiento con ISRS se considera a largo plazo, con una duración recomendada de al menos 6 meses a un año.³

Como todo medicamento, los ISRS tienen efectos secundarios, muchos de estos pueden desaparecer tras un periodo de tratamiento, pero en algunos casos específicos se necesita realizar modificaciones al tratamiento por ciertas intolerancias que pueden presentar los pacientes. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, diarreas, cefalea, insomnio, somnolencia, en otros casos afecta el apetito, disfunción sexual o hay inquietud. Aparte de los efectos secundarios, los ISRS que presentan mayores interacciones son la fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina.³

Por otro lado, es importante mencionar la adherencia terapéutica que tienen los ISRS. La OMS define este concepto como “el grado en que la conducta de un paciente se ajusta a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario en cuanto a la toma de medicación, seguimiento de una dieta y modificación de hábitos de vida”. Cabe recalcar que la falta de adherencia terapéutica a los medicamentos es un problema de salud pública de gran relevancia, se prevé que esta problemática continúe en aumento.⁹

Por este motivo, resulta relevante tratar la adherencia terapéutica, en especial con los antidepresivos, en este caso los ISRS. Muchos de los pacientes al experimentar diversos efectos secundarios deciden abandonar el tratamiento. Este tipo de situaciones se ven influenciadas por la variabilidad genética de cada paciente, la cual está asociada a los polimorfismos genéticos que afectan la eficacia de los ISRS.

Boussman et al.⁴, hablan sobre las variaciones genéticas en el citocromo P450 en CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6, estas influyen en el metabolismo de muchos de estos antidepresivos, lo que podría afectar la dosificación, la eficacia y la tolerabilidad. Además, se han estudiado los genes farmacodinámicos SLC6A4 (transportador de serotonina) y HTR2A

(receptor de serotonina- 2A) en relación con la eficacia y los perfiles de efectos secundarios de estos fármacos.

Las variantes alélicas de CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6 que modifiquen la biotransformación de los antidepresivos pueden predisponer a resultados adversos en los pacientes. El CYP2D6 transforma a gran escala la fluvoxamina, paroxetina, venlafaxina y vortioxetina en metabolitos menos activos, o en el caso de la venlafaxina, en un metabolito activo con actividad de inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN).⁴

Hablando directamente del gen CYP2D6, por ejemplo, según Nahid et al.²², el CYP2D6 contribuye al metabolismo de aproximadamente el 20-25% de los fármacos. Sin embargo, el CYP2D6 es altamente polimórfico y diferentes alelos pueden producir efectos que van desde nulos hasta aumentos drásticos a través de la duplicación de genes.

Este gen al contribuir de una manera directa con el metabolismo de los fármacos va a interferir de manera directa con los ISRS, pudiendo afectar a los pacientes con dicho tratamiento, ya que no todos responden de una manera oportuna. Nahid et al. ²² nos menciona una vez más lo siguiente: La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) enumera y clasifica los inhibidores de CYP2D6 como potentes, moderados y débiles. Los inhibidores potentes (paroxetina, fluoxetina, bupropión) y moderados (duloxetina, sertralina) pueden disminuir la actividad de CYP2D6. Esos medicamentos inhibidores son muy recetados y tres de ellos (fluoxetina, bupropión y duloxetina) están en la lista de los 50 medicamentos más recetados en los Estados Unidos.²²

Lo anteriormente planteado destaca la importancia de esta investigación, sobre el uso adecuado de los ISRS para pacientes que por efectos adversos o disconformidad con el uso de estos antidepresivos; abandonan la terapia, debido a diferentes polimorfismos genéticos. Es por eso, que la investigación hace un hincapié en la relevancia de personalizar tratamientos específicamente con los ISRS para personas con ansiedad generalizada, para que dependa su

genética pueda tener el medicamento indicado y su dosis, para evitar o disminuir lo más que se pueda los efectos adversos de estos.²²

En este sentido, resulta indispensable destacar que la ansiedad generalizada no solo constituye un problema clínico, sino también social y económico. El impacto en la calidad de vida de los pacientes se traduce en una reducción de la productividad, aumento en la demanda de servicios de salud y mayores costos indirectos asociados a incapacidades laborales. En países desarrollados como Estados Unidos y Canadá, el abordaje del TAG ha requerido implementar estrategias de tratamiento cada vez más individualizadas, con el fin de mejorar la eficacia terapéutica y reducir los gastos asociados al abandono temprano de la medicación.⁷

La farmacogenética ofrece una alternativa, al permitir una prescripción más precisa de ISRS con base en el perfil genético del paciente. Esto cobra relevancia considerando que la variabilidad en la respuesta terapéutica y la tolerabilidad a los antidepresivos sigue siendo un obstáculo para lograr una adherencia adecuada. Estudios recientes han demostrado que la integración de pruebas genéticas en la práctica clínica puede disminuir el número de efectos adversos y mejorar las tasas de cumplimiento terapéutico, especialmente en poblaciones con antecedentes de resistencia al tratamiento.⁴

Asimismo, la comparación entre Estados Unidos y Canadá permite observar diferentes aproximaciones en la implementación de la medicina personalizada. Mientras que en Estados Unidos se han impulsado de manera más agresiva las pruebas farmacogenéticas en la práctica psiquiátrica, principalmente a través de la iniciativa "Precision Medicine", en Canadá se ha avanzado de forma más gradual, priorizando la evaluación de la costo-efectividad antes de su aplicación masiva en el sistema de salud. Estas diferencias resaltan la importancia de contextualizar los hallazgos y entender que, aunque la farmacogenómica ofrece beneficios clínicos, su incorporación depende también de factores regulatorios, económicos y sociales.⁸⁵

Lo anteriormente planteado destaca la importancia de esta investigación, sobre el uso adecuado de los ISRS para pacientes que por efectos adversos o disconformidad con el uso de

estos antidepresivos; abandonan la terapia, debido a diferentes polimorfismos genéticos. Es por eso, que la investigación hace un hincapié en la relevancia de personalizar tratamientos específicamente con los ISRS para personas con ansiedad generalizada, para que dependa su genética puedan tener el medicamento indicado y su dosis, para evitar o disminuir lo más que se pueda los efectos adversos de estos.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

Luna et al.¹⁰, en un estudio realizado en el 2001 titulado *Ansiedad y Depresión*, llevaron a cabo un análisis detallado de los tratamientos farmacológicos más empleados para la ansiedad y depresión, detallando las enfermedades y los medicamentos ansiolíticos y antidepresivos más habituales, además de los más recientes. Se centra en la relevancia de que los profesionales de la salud comprendan las indicaciones, farmacocinética, farmacodinamia, dosis, efectos secundarios, interacciones y complicaciones de los fármacos para su correcta administración a los pacientes.

Este análisis es una revisión bibliográfica con una perspectiva descriptiva y analítica, examinando el tratamiento con medicamentos de la ansiedad y depresión, enfocándose en los fármacos más frecuentemente usados, incluyendo los ansiolíticos y antidepresivos habituales. Se examinan los efectos y la seguridad de los medicamentos, además de las recomendaciones exactas para cada clase de trastorno. En este estudio, se toman en cuenta los pacientes con trastornos de ansiedad y depresión, sin definir un grupo demográfico preciso.⁹

El aporte de este artículo al estudio se basa en su enfoque sobre los tratamientos con medicamentos, lo que facilita entender de manera más profunda las alternativas terapéuticas existentes para los trastornos de ansiedad, y la relevancia de seleccionar y administrar adecuadamente los fármacos en base a las particularidades individuales de los pacientes.

León et al.¹¹, en un estudio realizado en el 2008 titulado Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS-ISR-5HT) tuvieron como propósito determinar las recomendaciones vigentes de los ISRS, explicando los mecanismos de acción antidepresiva de estos medicamentos y especificar los efectos secundarios habituales, además de los efectos específicos vinculados a este grupo.

Este antecedente menciona que los ISRS se presentan como la opción preferida para la ansiedad y otras afecciones. Bloquean la recaptura de serotonina, mejorando los síntomas de la depresión y potenciando los factores neurotróficos. Los efectos adversos más habituales abarcan alteraciones gastrointestinales y sexuales, y pueden provocar síndrome serotoninérgico, hemorragias y síndrome de abstinencia. Además, puede incrementarse el riesgo de suicidio, por lo que se aconseja monitoreo constante al comienzo del tratamiento.¹¹

El artículo mencionado ofrece datos relevantes para la investigación, ya que explica los mecanismos de acción y efectos de los antidepresivos ISRS, que se emplean extensamente en el tratamiento de trastornos de depresión y ansiedad. Su descripción de los efectos adversos y peligros relacionados con la administración de estos medicamentos, tales como el síndrome serotoninérgico, y el incremento en el riesgo de sangrados, es especialmente importante para tener en cuenta los factores clínicos que deben ser considerados al recetar estos fármacos.

Checa et al.¹², menciona en el estudio realizado en el 2007 titulado Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones que el análisis de las variaciones genéticas en el genoma humano, en los polimorfismos genéticos, representan el 0.1% de la secuencia de ADN que fluctúa entre las personas. El propósito de la investigación es detallar los distintos tipos de estas variaciones y su relevancia, además de sus potenciales usos en la medicina. El artículo destaca de qué manera el entendimiento de los polimorfismos genéticos aporta al progreso de las ciencias biológicas y de la salud.

Este antecedente es importante ya que la investigación de los polimorfismos genéticos ha visto un notable incremento en años recientes, debido al surgimiento de nuevas técnicas a

nivel de ADN y celular. Estas técnicas facilitan un entendimiento más detallado de los mecanismos de predisposición a diferentes enfermedades, vinculadas a determinados genes.¹²

Este artículo da información importante al proporcionar un estudio exhaustivo sobre los polimorfismos genéticos, su influencia en la propensión a padecer enfermedades y cómo estos pueden ser afectados. La revisión enfatiza la relevancia de analizar tanto la variación genética como su relación con el entorno para entender de manera más efectiva las enfermedades frecuentes.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Garakani et al.⁷, en el artículo publicado en el 2020 titulado Farmacoterapia de los trastornos de ansiedad: Opciones de tratamiento actuales y emergentes mencionan que el propósito principal es elaborar un resumen de los actuales tratamientos farmacológicos, para los trastornos de ansiedad. Asimismo, el artículo examina los medicamentos en estudio para el tratamiento de los trastornos de ansiedad en adultos.

El estudio es un repaso de los progresos en los tratamientos con medicamentos para los trastornos de ansiedad, centrándose en las investigaciones más recientes desde 2014. Se examinan experimentos clínicos con agentes en auge como moduladores de glutamato, serotoninérgicos y cannabinoides, en comparación con ISRS. Pese a ciertos progresos, escasos han alcanzado la etapa III de pruebas, y la ausencia de investigaciones comparativas restringe la elaboración de protocolos eficientes.⁷

Este análisis contribuye con importantes datos a la investigación al facilitar un examen exhaustivo de las actuales terapias farmacológicas y su eficacia restringida en los trastornos de ansiedad. La revisión subraya la ausencia de progresos significativos en la creación de nuevos fármacos, pese a la exploración de diversas estrategias terapéuticas, lo que indica la relevancia de tratar las variaciones individuales en la reacción a los tratamientos.

Edinoff et al.⁶, en el 2021 con el artículo titulado Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y efectos adversos: Una revisión narrativa, mencionan que los efectos secundarios de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se han establecido como un tratamiento esencial para trastornos psiquiátricos. El objetivo de la investigación es concientizar acerca de los efectos secundarios relacionados con la administración de los ISRS.

La investigación es una revisión bibliográfica que examina las recomendaciones clínicas de los ISRS, sus características de efectos secundarios, las variaciones en la clase y su potencial vínculo con el suicidio. Se trata la personalización del tratamiento, resaltando que cada ISRS posee propiedades singulares que lo hacen más apropiado de acuerdo con las comorbilidades del paciente, genética y posibles efectos secundarios. El artículo finaliza afirmando que, pese a que los ISRS se toleran de manera óptima que otros antidepresivos, también presentan efectos secundarios habituales como alteraciones gastrointestinales, insomnio, agitación y disfunción sexual.⁶

Este artículo tiene importancia para la investigación, ya que trata tanto los efectos nocivos de los ISRS para su uso en los trastornos de ansiedad. Es esencial el análisis de la personalización del tratamiento, considerando las comorbilidades, la genética y los efectos secundarios, para entender cómo los polimorfismos genéticos pueden afectar la reacción y tolerancia a estos fármacos.

Bousman et al.⁴, en el artículo publicado en el 2024, titulado Guía del Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) para los genotipos CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4 y HTR2A y los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, señalan que la influencia de la variación genética en los genes CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6, afectan el metabolismo de los antidepresivos, incluyendo los ISRS y los IRSN. La meta principal de este estudio es renovar y ampliar las directrices para la dosificación de ISRS basadas en los genotipos de estos genes, además de analizar el efecto de los genes SLC6A4 (transportador de serotonina) y HTR2A (receptor de serotonina-2A) en la efectividad y los efectos adversos de los antidepresivos.

El artículo también aborda las interacciones entre medicamentos y otros factores del paciente, tales como la edad, función renal, función hepática, alimentación, consumo de sustancias y el historial de reacción y tolerancia a fármacos, aspectos que deben tenerse en cuenta al modificar la dosis o elegir terapias alternativas. Respecto a los inhibidores de la recaptación de serotonina, la paroxetina como fluoxetina son potentes inhibidores del CYP2D6, aunque funcionan de manera distinta. El estudio indica que los pacientes con un metabolismo extremadamente rápido (UM) de CYP2D6 podrían no sufrir la fenocversión con paroxetina, aunque esto todavía no ha sido verificado de forma definitiva.⁴

Este análisis es significativo ya que los efectos secundarios vinculados a los polimorfismos genéticos en la aplicación de ISRS para tratar la ansiedad generalizada, resaltando la relevancia de tener en cuenta las variaciones genéticas al recetar estos fármacos. Los descubrimientos acerca de cómo los polimorfismos en genes como CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6 pueden afectar la reacción y los efectos adversos de los antidepresivos.

Mera et al.¹, en el artículo publicado en el 2021, titulado Trastorno de ansiedad generalizada abordado desde la terapia de aceptación y compromiso: caso clínico indican que el TAG tiene síntomas similares a otros trastornos, como el pánico y el trastorno obsesivo-compulsivo, y frecuentemente convive con diagnósticos de depresión. El TAG se distingue por una preocupación desmedida por sucesos futuros, inquietud, cansancio y problemas de concentración, lo que impacta de manera negativa en diferentes aspectos del funcionamiento diario de las personas. Aunque su prevalencia es elevada, a menudo los pacientes con TAG encuentran obstáculos para hallar un tratamiento eficaz que trate la raíz del trastorno.

En este caso clínico, el paciente que se presenta padece de un trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y presenta señales de un estado de depresión leve. Mediante la terapia de Aceptación y Compromiso (TAC), se intentó potenciar la adaptabilidad psicológica del paciente, rompiendo el ciclo obsesivo de pensamientos que mantenía su ansiedad. Parece que el TAG del paciente está vinculado con una evitación continua de sucesos privados

(pensamientos y emociones), lo que ha contribuido a la persistencia de su ansiedad a través de los años.¹

Este caso clínico es relevante debido a la utilización de la Terapia de Aceptación y Compromiso (TAC) para el control del trastorno de ansiedad generalizada, en un escenario donde la farmacogenética y los tratamientos personalizados podrían enriquecer las intervenciones psicoterapéuticas. Esta perspectiva terapéutica menciona la importancia de la flexibilidad psicológica, que se vincula con la habilidad para ajustarse ante pensamientos y sentimientos.

Fontanet et al.³, en el artículo publicado en el 2023 titulado Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad, mencionan que el abordaje de los trastornos de ansiedad tiene como objetivo aliviar los síntomas, evitar recaídas y prevenir secuelas, lo que demanda un enfoque terapéutico que incluya los elementos psicosociales, biológicos y farmacológicos. En esta línea, es crucial fusionar intervenciones que contemplen terapia psicológica y tratamientos con medicamentos apropiados. Los antidepresivos y ansiolíticos sobresalen como los medicamentos clave para tratar estos trastornos, siendo fundamentales para potenciar el bienestar del paciente.

Aunque gran cantidad de efectos secundarios de los ISRS suelen desaparecer tras las primeras semanas de tratamiento, existen pacientes que pueden presentar intolerancia, lo que necesita modificaciones en el tratamiento. Entre los síntomas más habituales se incluyen las náuseas y diarreas, además de los vinculados al sistema nervioso central, como cefalea, falta de sueño, somnolencia o temblores. Otros efectos comprenden cambios en el apetito, vértigo, preocupación y disfunción sexual. Pese a que los ISRS presentan menos efectos adversos anticolinérgicos, ofrecen una mayor protección cardiovascular y son menos riesgosos en situaciones de sobredosis.³

El valor de este artículo en cuanto a la investigación actual reside en que entender los efectos secundarios de los ISRS y su correcta administración es esencial para el tratamiento

efectivo de los trastornos de ansiedad. Los individuos con ansiedad pueden ser particularmente susceptibles a los efectos adversos de los medicamentos. Como cada persona reacciona de manera distinta a los ISRS, la habilidad para adaptar el tratamiento según las características genéticas y de salud del paciente podría potenciar notablemente los resultados.

Nguyen et al.¹³, en el artículo publicado en el 2021 destaca que ISRS se emplean frecuentemente en el tratamiento con medicamentos de pacientes con trastorno de depresión mayor (TDM). Aunque se utiliza únicamente un porcentaje de los pacientes, que oscila entre el 50% y el 66%, reaccionan de manera positiva al tratamiento con ISRS. Para tratar esta variabilidad en la reacción, se ha desarrollado una novedosa estrategia de investigación, denominada estrategia ómica múltiple, cuyo objetivo es detectar diferencias genéticas entre los pacientes que responden y los que no responden a este medicamento. Esta perspectiva se enfoca en el estudio de metabolitos en el plasma, que se investigaron en un grupo de 803 pacientes que se involucraron en el ensayo PGRN-AMPS SSRI MDD. Este estudio se amplió con una investigación de asociación de genoma integral.

Este artículo expone la implementación de una estrategia de investigación multiómica, empleada por varios años para enfrentar uno de los desafíos más significativos en la investigación neuropsiquiátrica: la ausencia de fenotipos biológicos definidos y la diversidad de los fenotipos psiquiátricos complejos. Este método ha sido fundamental en la investigación de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Mediante un estudio multiómico, se emplearon datos de metabolismo para detectar metabolitos vinculados con los resultados clínicos de los pacientes que recibieron tratamiento con ISRS, lo que facilitó la detección de genes vinculados con la variabilidad en la reacción a estos medicamentos. Este método ha propiciado hallazgos significativos acerca de los mecanismos biológicos que intervienen en la respuesta al tratamiento.¹³

La importancia de este artículo reside en cómo el estudio multiómico realizado a los ISRS pueden profundizar en el entendimiento de los trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada, y su vínculo con la reacción a los tratamientos con medicamentos. Al descubrir nuevos genes y rutas biológicas implicadas en la reacción a los ISRS, este método

puede ser esencial para personalizar el tratamiento de los trastornos de ansiedad, a la manera de los progresos logrados en la depresión.

Islam et al.¹⁴, en este estudio publicado en el 2024 tratan un asunto esencial en la farmacogenética: la relación entre la genética y la epigenética en la terapia antidepresiva. El estudio examina la manera en que los polimorfismos de nucleótido único (SNP) y la metilación del ADN (DNAm) de genes esenciales para la farmacocinética, como CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y ABCB1, afectan tres elementos clave del tratamiento: la reacción al medicamento, los efectos secundarios y los niveles en la sangre. Esta visión es fundamental para entender cómo los elementos genéticos y epigenéticos pueden influir en la efectividad y seguridad de los tratamientos con medicamentos para trastornos de ansiedad y depresión.

Se detectó una correlación entre el SNP CYP2C19 rs4244285 y el incremento de peso vinculado al tratamiento con antidepresivos y las concentraciones en la sangre de escitalopram. Este descubrimiento evidencia cómo las diferencias genéticas en los metabolizadores pueden afectar los efectos adversos, como el incremento de peso, lo que es un elemento crucial en la adaptación de la terapia con medicamentos. Los hallazgos indican que la investigación de estos podría contribuir a anticipar las reacciones adversas y optimizar la exactitud del tratamiento en pacientes con trastornos de ansiedad o depresión.¹⁴

Este estudio resalta la importancia de tener en cuenta la diversidad genética y epigenética en la terapia con medicamentos de trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión. Los descubrimientos acerca de cómo los polimorfismos genéticos, como los del gen CYP2C19, pueden afectar la farmacocinética y los efectos adversos de los antidepresivos ofrecen datos útiles para personalizar el tratamiento en pacientes con estos desórdenes.

Fjukstad et al.¹⁵, en el artículo publicado en el 2021 comentan el descubrimiento de variantes genéticas asociadas a efectos adversos cardiometabólicos en pacientes que fueron tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Estudios anteriores

ya han apuntado a una posible correlación entre el tratamiento con ISRS y el surgimiento de alteraciones cardiometabólicas, tales como la hipertensión, dislipidemia y diabetes tipo 2.

La investigación intentó esclarecer cómo la genética puede afectar la manifestación de efectos secundarios cardiometabólicos durante el tratamiento, lo que podría tener significativas consecuencias para la personalización de terapias personalizadas. Algunas variantes particulares se relacionaron con el surgimiento de problemas como el cambio en los niveles de colesterol, la presión arterial y la resistencia a la insulina, efectos que resultan vitales para el seguimiento a largo plazo de los pacientes.¹⁵

El valor de este artículo para el trabajo de investigación presente reside en cómo la detección de variantes genéticas vinculadas a efectos cardiometabólicos durante el tratamiento con ISRS puede ser significativa en el ámbito de la farmacogenética, en el marco de la ansiedad y otros desórdenes psicológicos.

Strawn et al.¹⁶, en el artículo publicado en el 2020 titulado Escitalopram en adolescentes con trastorno de ansiedad generalizada: Un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, indican que los ISRS se utilizan para tratar trastornos de ansiedad en niños y adolescentes, incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). No obstante, es complicado prever la eficacia y la tolerabilidad de estos medicamentos en esta población debido a la variabilidad genética entre las personas. Este estudio se enfocó en examinar la eficacia y la tolerabilidad del escitalopram, un ISRS, en jóvenes diagnosticados con TAG. Adicionalmente, se investigaron las repercusiones de variantes genéticas en los genes HTR2A (receptor 2A de serotonina), el transportador de serotonina (SLC6A4) y el citocromo P450 2C19 (CYP2C19), con el objetivo de comprender cómo estos elementos genéticos podrían afectar la reacción al tratamiento.

El estudio señaló que el escitalopram resultó considerablemente más efectivo que el placebo en la disminución de los síntomas de ansiedad, evaluados mediante la PARS y las calificaciones de la CGI. Adicionalmente, el estudio reveló que las variaciones en el

metabolismo del CYP2C19 impactaron en la farmacocinética del escitalopram, con un incremento en el metabolismo de este gen vinculado a una reducción de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y la zona bajo la curva (AUC0-24) del medicamento. A pesar de que los signos vitales y los efectos secundarios fueron parecidos en los pacientes que recibieron escitalopram y placebo, estos descubrimientos indican que el fenotipo del CYP2C19 puede tener un rol esencial en la reacción al tratamiento.¹⁶

Este análisis destaca la importancia de las variaciones genéticas en la reacción a los ISRS. El impacto del fenotipo CYP2C19 en la farmacocinética del escitalopram evidencia que, además de la dosis y el fármaco, las propiedades genéticas deben ser elementos cruciales para comprender la variabilidad en la reacción al tratamiento. En el estudio presente se examina cómo estas variaciones pueden ser cruciales para prevenir efectos secundarios y potenciar la eficacia del tratamiento según las particularidades individuales del paciente.

Silgado et al.¹⁷, en el artículo publicado en el 2022 nos indican que los fármacos prescritos, como ISRS, suelen ser recetados para el tratamiento de la depresión, aunque también se relacionan con el incremento de peso como efecto secundario. Pese a su amplia utilización, la función de la farmacogenómica en la predicción del incremento de peso provocado por los ISRS aún es incierta, y la investigación sigue en marcha para establecer cómo los factores genéticos pueden afectar la propensión de una persona a este efecto secundario.

La investigación reveló que los metabolizadores de CYP2C19 pobres o intermedios que recibieron citalopram experimentaron un incremento de peso notablemente superior en comparación con los metabolizadores normales o rápidos/ultra-rápidos tras seis meses de terapia. No obstante, no se detectaron variaciones notables en los resultados de peso en pacientes que recibieron paroxetina, sertralina o fluoxetina, sin importar su condición de metabolización. Estos descubrimientos indican que el incremento de peso asociado al citalopram podría estar influenciado por la condición del metabolismo del CYP2C19.¹⁷

Esta investigación evidencia que las variaciones en el metabolismo de los medicamentos, especialmente por medio del gen CYP2C19, pueden ser esenciales para comprender los efectos adversos del tratamiento con ISRS, como el incremento de peso. La importancia de este descubrimiento radica en cómo la farmacogenética puede brindar un nuevo enfoque en el tratamiento de trastornos de ansiedad, en los que los pacientes reaccionan de forma diferente no solo en cuanto a efectividad, sino también en la manifestación de efectos secundarios.

Szuhany et al.¹⁸, en el artículo publicado en el 2022 indican que los trastornos de ansiedad abarcan síntomas como inquietudes desmedidas, temores sociales, episodios de pánico y comportamientos de evitación, siendo los más habituales el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social y el trastorno de pánico. Estos desórdenes también se expresan de manera física con palpitaciones y vértigo. Los instrumentos de identificación, como la Escala de Trastorno de Ansiedad Generalizada, resultan beneficiosos para el diagnóstico precoz. El tratamiento inicial comprende fármacos como los ISRS y IRSN, además de la terapia cognitivo-conductual, mostrando una eficacia moderada en comparación con el placebo.

Los trastornos de ansiedad impactan a un porcentaje considerable de los adultos en los Estados Unidos, provocando una considerable angustia y deterioro en la vida diaria. Los tratamientos más eficaces comprenden la terapia cognitivo-conductual, que ha probado ser sumamente eficaz, en combinación con los ISRS como la sertralina y los IRSN como la venlafaxina de liberación prolongada, que son vistos como los fármacos de primera línea para tratar estos desórdenes.¹⁸

La relevancia de tener en cuenta aspectos individuales al elegir tratamientos para los trastornos de ansiedad se intensifica. Los ISRS junto con los inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina (IRSN) continúan siendo terapias primordiales. No obstante, tanto la reacción como la tolerabilidad pueden ser influenciadas por elementos genéticos y epigenéticos, tal como se ha evidenciado en investigaciones farmacogenéticas.

Mikkelsen et al.¹⁹, en el artículo publicado en el 2023 indican que el síndrome serotoninérgico es una afección potencialmente letal provocada por la hiperestimulación de los receptores de serotonina, usualmente a causa del consumo de medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS). A pesar de que su incidencia precisa es desconocida, se anticipa que se haya incrementado debido al uso común de estos fármacos. Esta revisión ofrece un panorama general de su fisiopatología, síntomas clínicos, diagnóstico y tratamiento, destacando la relevancia de un enfoque farmacológico apropiado para su identificación y gestión.

El síndrome serotoninérgico puede surgir después de la administración terapéutica o la sobredosis de un único medicamento serotoninérgico, o debido a interacciones entre diversos fármacos serotoninérgicos. Sus principales síntomas comprenden excitación neuromuscular, problemas autonómicos y cambios en el estado mental, y generalmente suceden después de una reciente modificación en el tratamiento con serotonina. Es esencial un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado para evitar complicaciones serias.¹⁹

El síndrome serotoninérgico posee una importancia crucial al analizar los impactos negativos de los ISRS en la terapia de los trastornos de ansiedad. Es crucial reconocer las condiciones y factores de riesgo que podrían predisponer a los pacientes al surgimiento de este síndrome, tales como las interacciones con medicamentos y las dosis equivocadas. El diagnóstico precoz y la intervención adecuada son esenciales para prevenir problemas serios. Este entendimiento es esencial para mejorar la seguridad de los tratamientos y adaptar las terapias según las particularidades individuales de los pacientes, reduciendo de esta manera el peligro de efectos adversos peligrosos.

Terlizzi et al.²⁰, en el artículo publicado en el 2024 indican que en este estudio se examina la incidencia de los síntomas de ansiedad y depresión en adultos, teniendo en cuenta las particularidades sociodemográficas y geográficas, además de las posibles fluctuaciones entre 2019 y 2022. Mediante la utilización de información proveniente de la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud del año 2022, se valoraron los síntomas de ansiedad utilizando la escala

de Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7) y los síntomas de depresión a través de la escala PHQ-8 del Cuestionario de Salud del Paciente.

En 2022, alrededor del 18,2 % de los adultos experimentaron síntomas de ansiedad y el 21,4 % síntomas de depresión. La gravedad de estos síntomas varió según la edad, el género, la raza y el nivel educativo, siendo más prevalentes en mujeres, jóvenes de 18 a 29 años, y personas con menor nivel educativo o ingresos. Los adultos asiáticos no hispanos presentaron menores tasas de síntomas graves. Se observó un aumento significativo en los síntomas de ansiedad y depresión entre 2019 y 2022, especialmente en adultos jóvenes, negros no hispanos, blancos no hispanos y aquellos con ingresos cercanos o por debajo del nivel federal de pobreza.²⁰

Este reporte resalta el aumento en la prevalencia de los síntomas de ansiedad y depresión, particularmente entre determinados grupos demográficos como los jóvenes, mujeres e individuos con menor nivel de educación o ingresos. Estos descubrimientos son pertinentes, puesto que subrayan la importancia de un enfoque más individualizado en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, como el Trastorno de Ansiedad Generalizada, mediante el uso de medicamentos como los ISRS. El reconocimiento de elementos sociodemográficos y geográficos que influyen en la prevalencia de los trastornos de ansiedad y depresión puede ser crucial para comprender de manera más efectiva las respuestas a los tratamientos farmacogenéticos.

Sharp et al.²¹, en el artículo publicado en el 20024 indican que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se utilizan extensamente en la salud mental, aunque su inicio de acción es lento, su eficacia es moderada y presentan efectos secundarios, incluyendo dificultades al interrumpir el tratamiento. Antiguamente se creía que los ISRS simplemente incrementan la serotonina, pero ahora se comprende que este incremento provoca una serie de alteraciones en la plasticidad neuronal, que potencian el reaprendizaje emocional y, por ende, el estado de ánimo.

Pese a los progresos en la comprensión del mecanismo de acción de los ISRS, todavía persisten significativas lagunas en la investigación, particularmente en relación con la correlación entre la plasticidad neuronal provocada por estos medicamentos y los efectos conductuales detectados en los pacientes. La evidencia de la interrupción de la terapia con ISRS y los incrementos en la excitabilidad de las neuronas serotoninérgicas indica que este fenómeno podría estar vinculado con el síndrome de interrupción, que podría presentar características parecidas a los estados de abstinencia de otros medicamentos psicotrópicos.²¹

Este estudio investiga el mecanismo de acción y las repercusiones de la interrupción de los ISRS, se puede obtener una comprensión más detallada de cómo los medicamentos influyen en la fisiología neuronal y la reacción clínica. Esta información es vital para adaptar los tratamientos en pacientes con trastornos psiquiátricos, lo que permite personalizar los tratamientos de acuerdo con las particularidades individuales y potenciar la efectividad del tratamiento. Además, entender la plasticidad neuronal provocada por los ISRS puede conducir a nuevas terapias más veloces y eficaces, lo que podría cambiar la gestión de enfermedades como la depresión y los trastornos de ansiedad.

Nahid et al.²², en el artículo publicado en el 2024 nos indican que aproximadamente el 20-25% de los medicamentos son metabolizados por el CYP2D6, altamente polimórfico, con alelos que pueden oscilar entre nulos hasta incrementos notables por duplicación genética. Además, ciertos fármacos bloquean esta enzima, causando una "fenoconversión", en la que un metabolizador genéticamente normal puede convertirse en insuficiente fenotípicamente. Aunque el interés en las consecuencias clínicas de estas modificaciones está en aumento, la aplicación de la farmacogenética de CYP2D6 en el ámbito clínico todavía es restringida.

La farmacogenética de CYP2D6 es esencial para desarrollar e instaurar terapias medicamentosas a medida, asegurando la seguridad y efectividad de los fármacos, debido a la variabilidad genética de CYP2D6 y su susceptibilidad a la inhibición por otros medicamentos. Es fundamental llevar a cabo exámenes genéticos pertinentes, entender adecuadamente los resultados y modificar el fenotipo teniendo en cuenta los inhibidores simultáneos de CYP2D6 para una terapia personalizada fundamentada en farmacogenética. Superar retos como la

utilización adecuada de instrumentos de apoyo para decisiones clínicas, la incorporación de la fenoc conversión de CYP2D6 en la atención médica, la cobertura de los gastos de los exámenes farmacogenéticos y tener expertos locales para respaldar a otros clínicos, puede contribuir a poner en práctica de forma eficaz la farmacogenética y la fenoc conversión de CYP2D6 en la práctica clínica.²²

Es importante aplicar la farmacogenética de CYP2D6 en la terapia de trastornos psiquiátricos, tales como la ansiedad y la depresión, para mejorar los resultados terapéuticos en los pacientes que se someten a antidepresivos, especialmente los ISRS. Como la reacción a estos medicamentos fluctúa considerablemente dependiendo del perfil genético de CYP2D6, ajustar el tratamiento basándose en la variabilidad genética y la potencial fenoc conversión provocada por otros fármacos puede potenciar la eficacia y disminuir los efectos secundarios. Además, incorporar la farmacogenética del CYP2D6 en la práctica clínica posibilita una terapia más individualizada.

Barthi et al.²⁸, en su estudio publicado en 2024, realizaron una investigación que evaluó la influencia de las variaciones genéticas en las enzimas del citocromo P450, específicamente CYP2D6, sobre la mejora de los síntomas y la tolerabilidad del tratamiento con fluoxetina en pacientes jóvenes. Los resultados indicaron que un aumento en el puntaje de actividad predicha por el genotipo para CYP2D6, se asoció con una disminución en las probabilidades de reportar síntomas adversos, sugiriendo que la actividad enzimática influye en la respuesta clínica al medicamento.

Este hallazgo destaca la importancia de considerar las variaciones genéticas en la práctica clínica, ya que podrían ayudar a predecir la tolerabilidad y eficacia del tratamiento con ISRS en poblaciones pediátricas. La implementación de pruebas farmacogenéticas podría permitir una personalización más precisa de la terapia, mejorando los resultados y reduciendo los efectos secundarios en este grupo de pacientes.

Islam et al.²⁹, en su estudio publicado en 2022, realizaron una investigación que estudió el impacto de las variantes genéticas en los genes CYP2C19 y CYP2D6 sobre la respuesta clínica, la tolerabilidad y las concentraciones plasmáticas de escitalopram (ESC) en pacientes. Los resultados indicaron que los metabolizadores intermedios (IM) y deficientes (PM) de CYP2C19 presentaron concentraciones plasmáticas significativamente más altas de ESC en semanas 10 y 16 en comparación con los metabolizadores normales (NM), sugiriendo una acumulación del fármaco en estos grupos. En contraste, la coadministración de escitalopram con aripiprazol (ARI) mostró una asociación con el grupo de metabolizadores de CYP2C19, pero no con CYP2D6, lo que sugiere una posible competencia entre ESC y ARI por la enzima CYP2C19.

Estos hallazgos no solo evidencian la relevancia de los polimorfismos en la respuesta individual a los ISRS, sino que también sugieren que la farmacogenómica puede ser clave para optimizar la combinación de fármacos en pacientes con comorbilidades psiquiátricas. Además, subraya la necesidad de un monitoreo más estrecho de los niveles plasmáticos en pacientes con metabolización alterada y plantea la posibilidad de ajustar la dosis o elegir medicamentos alternativos para minimizar riesgos de toxicidad.

Wang et al.³⁴, en su estudio publicado en 2023, realizaron una revisión sistemática que evaluó el impacto de los antidepresivos sobre la disfunción eyaculatoria en hombres con trastorno depresivo mayor. Los resultados indicaron que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) están asociados con una mayor incidencia de disfunción eyaculatoria en comparación con otros antidepresivos. Además, los efectos adversos fueron más pronunciados en pacientes que recibieron tratamiento a largo plazo.

Este estudio destaca la importancia de considerar los efectos secundarios sexuales al seleccionar un tratamiento para el trastorno depresivo mayor. La disfunción eyaculatoria puede afectar significativamente la calidad de vida del paciente y su adherencia al tratamiento. Por lo tanto, es esencial que los profesionales de la salud informen a los pacientes sobre estos posibles

efectos y consideren alternativas terapéuticas o estrategias de manejo para minimizar su impacto.

Li et al.³⁶, su estudio publicado en 2024, hicieron una revisión sistemática y un meta-análisis en red que evaluó el efecto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) sobre la ideación suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor. Los resultados indicaron que los ISRS, como paroxetina, fluoxetina y escitalopram, ofrecen principalmente una protección a corto plazo contra la ideación suicida. Esta protección se observó a partir de la segunda semana de tratamiento, sugiriendo que los ISRS pueden ser efectivos en la reducción temprana del riesgo suicida en pacientes con depresión mayor.

Es relevante para esta investigación ya que, la importancia de considerar los ISRS como una opción terapéutica en el manejo de pacientes con depresión mayor que presentan riesgo de ideación suicida. Sin embargo, es esencial monitorear de cerca a estos pacientes durante las primeras semanas de tratamiento debido a la variabilidad individual en la respuesta terapéutica. Además, la combinación de los ISRS con otras intervenciones, como la psicoterapia, puede potenciar los beneficios y mejorar los resultados clínicos en este grupo de pacientes.

Carl et al.⁴¹, en su estudio publicado en 2020, hicieron un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados para comparar la eficacia de psicoterapias basadas en evidencia y medicamentos en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los resultados indicaron que tanto las psicoterapias como los medicamentos tienen efectos significativos en la reducción de los síntomas del TAG, con tamaños de efecto moderados. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la eficacia entre ambos enfoques terapéuticos.

Este estudio sugiere que la elección entre psicoterapia y medicación debe basarse en factores individuales del paciente, como preferencias personales, accesibilidad y comorbilidades. Además, resalta la importancia de considerar tratamientos combinados o secuenciales que puedan ofrecer beneficios adicionales en el manejo del TAG. La integración

de enfoques terapéuticos puede mejorar la adherencia al tratamiento y los resultados clínicos a largo plazo.

Rossow et al.⁵², en su estudio publicado en 2020, un estudio de cohorte retrospectivo que evaluó la relación entre los polimorfismos del gen CYP2C19 y los efectos adversos asociados con el uso de antidepresivos en niños y adolescentes. Los resultados indicaron que, a diferencia de los adultos, los niños con actividad reducida o nula de CYP2C19 presentaron un menor riesgo de efectos adversos con el uso de sertralina, escitalopram y citalopram. Este hallazgo sugiere que las guías farmacogenéticas basadas en adultos pueden no ser aplicables en la población pediátrica, destacando la necesidad de estudios específicos en niños para optimizar la terapia farmacológica.

Este estudio hace énfasis en la importancia de considerar las diferencias en la farmacogenética entre adultos y niños al prescribir antidepresivos. La variabilidad en la respuesta a los medicamentos puede influir en la eficacia y la seguridad del tratamiento, por lo que es esencial adaptar las estrategias terapéuticas a las características específicas de cada grupo etario. Además, resalta la necesidad de desarrollar y validar guías farmacogenéticas pediátricas que mejoren la personalización del tratamiento y minimicen los riesgos de efectos adversos en esta población vulnerable.

Shin et al.⁵⁷, evaluó la eficacia y seguridad de tres antidepresivos en el tratamiento agudo de la depresión ansiosa: escitalopram, desvenlafaxina y vortioxetina. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, a ciegas para los evaluadores, con una duración de 6 semanas. Los resultados indicaron que todos los fármacos mostraron mejoras significativas en los síntomas de la depresión y la ansiedad, sin diferencias sustanciales en la eficacia entre ellos. En cuanto a la seguridad, los efectos secundarios fueron generalmente leves y bien tolerados.

Este estudio aporta información relevante, ya que compara directamente la eficacia y seguridad de tres antidepresivos comúnmente utilizados en trastornos de ansiedad y depresión ansiosa, incluyendo un ISRS (escitalopram) y dos fármacos con otros mecanismos

(desvenlafaxina y vortioxetina). Esto es importante porque permite contextualizar cómo diferentes esquemas terapéuticos pueden afectar la respuesta clínica, los efectos adversos y la adherencia, aspectos centrales en el análisis de polimorfismos genéticos y personalización del tratamiento en pacientes con TAG.

Gilani et al.⁶⁰, en el 2023 realizaron una revisión narrativa sobre el citocromo P450 y su relevancia en la farmacología. Los autores explican que este conjunto de enzimas es responsable de la biotransformación de una amplia gama de medicamentos, incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Destacan que polimorfismos genéticos en isoenzimas como CYP2D6 y CYP2C19 pueden generar diferencias significativas en la velocidad de metabolización, clasificando a los pacientes en metabolizadores ultrarrápidos, extensos, intermedios o pobres. Estas variaciones condicionan tanto la eficacia terapéutica como la aparición de efectos adversos.

La utilidad de este trabajo es relevante ya que proporciona un sustento teórico sólido para comprender la base molecular que vincula los polimorfismos genéticos con la respuesta clínica a los ISRS. De esta forma, se refuerza la importancia de integrar el conocimiento farmacogenético en el manejo del trastorno de ansiedad generalizada, dado que el metabolismo de los fármacos influye directamente en la adherencia terapéutica y en la posibilidad de personalizar el tratamiento según las características individuales del paciente.⁶⁰

Del Piño Sedeño et al.⁶⁷, en el artículo publicado en el 2024 abordaron un aspecto crítico y complejo de la atención a la depresión: la adherencia terapéutica a los antidepresivos. Su ensayo clínico abierto, multicéntrico y aleatorizado se realizó en ocho Unidades Comunitarias de Salud Mental. El estudio evaluó dos tipos de estrategias: una dirigida a los profesionales (PsI), basada en capacitación enfocada al modelo de atención centrada en el paciente; y otra orientada a pacientes y familiares (PtI), que combinaba un programa colaborativo con un sistema de recordatorios mediante una app ya disponible. La medida primaria fue la adherencia al tratamiento antidepresivo, evaluada con el Instrumento de Adherencia de Sidorkiewicz, mientras que los síntomas depresivos, la ansiedad comórbida y la calidad de vida mental fueron parámetros secundarios.

Este hallazgo arroja luz sobre la complejidad de la adherencia: incluso intervenciones bien diseñadas y capaces de mejorar el estado clínico y el bienestar psicológico no garantizan que los pacientes mantengan la adherencia al tratamiento. Esto refuerza la idea de que mejorar la adherencia requiere un enfoque multidimensional, donde lo farmacogenético (el ajuste del fármaco según perfil genético) debería combinarse con intervenciones conductuales, tecnológicas o sistémicas.⁶⁷

La farmacogenómica puede aportar la personalización necesaria desde el punto de vista biológico, pero debe complementarse con estrategias educativas o de recordatorio estructuradas. Incluso en entornos controlados, la adherencia a largo plazo sigue siendo un reto, lo que subraya la necesidad de soluciones integradas que aborden tanto el perfil individual como el entorno de atención sanitaria.⁶⁷

Sabi et al.⁶⁹, realizaron un estudio en el 2023 sobre la farmacogenómica en la medicina personalizada, enfocándose en la modificación de histonas y su relación con la respuesta a tratamientos farmacológicos. Los autores discutieron cómo las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, pueden influir en la expresión génica y, por ende, en la eficacia y seguridad de los medicamentos. Destacaron la importancia de considerar estas modificaciones en el desarrollo de terapias personalizadas, especialmente en el contexto del tratamiento del cáncer.

Este enfoque es particularmente relevante para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes que utilizan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), ya que permite ajustar el tratamiento según las características genéticas individuales, reduciendo los efectos adversos y optimizando la respuesta clínica. La implementación de la farmacogenómica en la práctica clínica puede transformar el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, ofreciendo una medicina más precisa y adaptada a las necesidades de cada paciente.

Mahajna et al.⁷², realizaron un estudio retrospectivo longitudinal con datos de 283 pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con escitalopram o citalopram, todos con genotipo CYP2C19 disponible. El objetivo fue evaluar cómo los distintos fenotipos metabolizadores (basados en CYP2C19) influyen en los efectos adversos, la tolerabilidad y, de forma indirecta, en la adherencia al tratamiento. Para esto, emplearon análisis de regresión multivariable y modelos de clases latentes, identificando dos subgrupos clínicamente relevantes: uno con múltiples efectos adversos, baja adherencia y frecuentes cambios de tratamiento (que comprendía un 61,85 % de los casos), y otro con pocos efectos adversos, buena adherencia y mínima necesidad de modificaciones (el 38,15 %).

Este estudio aporta evidencias sólidas y prácticas sobre cómo la farmacogenómica puede anticipar no sólo respuestas clínicas, sino también el comportamiento del paciente frente al tratamiento. En particular, muestra que el fenotipo CYP2C19 es un excelente predictor de adherencia: ayuda a distinguir entre quienes seguirán la terapia eficientemente y quienes podrían abandonarla debido a efectos negativos.⁷²

Stein et al.⁷⁴, en el artículo publicado en el 2021 llevaron a cabo una revisión sistemática y meta-análisis centrados en el polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4, clave en la recaptación de serotonina, y su asociación con la respuesta terapéutica y tolerabilidad a los ISRS. Al analizar 82 estudios relevantes, de los cuales 16 se sometieron a meta-análisis, encontraron que los portadores de los genotipos L/L o L/S presentaban una mayor probabilidad de responder favorablemente al tratamiento, comparados con los portadores del genotipo S/S, especialmente entre pacientes de ascendencia europea. Asimismo, en estos portadores del alelo L se observaron tasas menores de efectos adversos, lo que sugiere una mejor tolerabilidad del tratamiento.

Este artículo respalda la idea de que la variabilidad farmacodinámica —en este caso por diferencias en el transportador de serotonina— afecta directamente tanto la eficacia clínica como la tolerabilidad de los ISRS. La asociación entre el alelo L y mejores resultados terapéuticos refuerza el valor de la farmacogenómica como herramienta predictiva de

adherencia: si el paciente experimenta menos efectos secundarios y mayor eficacia, es más probable que continúe el tratamiento.⁷⁴

Sharew et al.⁷⁹, en su artículo publicado en el 2024 realizan una revisión sistemática que examina el desarrollo y la aplicación clínica de los llamados pharmacogenomic scores (PGx-scores)—es decir, puntajes poligénicos diseñados para predecir la respuesta farmacológica—en psiquiatría. Al revisar 53 estudios primarios publicados hasta agosto de 2023, los autores destacan que casi el 70 % de estas investigaciones se han realizado en poblaciones de ascendencia europea y que más del 90 % de los PGx-scores se han construido a partir de variantes asociadas a diagnósticos psiquiátricos o rasgos clínicos, en lugar de estar fundamentadas en variantes farmacogenéticas específicas.

Esta investigación indica la necesidad de diversificar la representación poblacional de los estudios y de mejorar la metodología, incorporando aproximaciones biológicamente informadas que integren múltiples fenotipos y combinándolas con variables clínicas para potenciar su utilidad práctica. En definitiva, este trabajo refleja tanto los grandes avances en la investigación genética aplicada al tratamiento psiquiátrico como las limitaciones actuales para la implementación efectiva de herramientas predictivas basadas en farmacogenómica.

Russell et al.⁸³, en su estudio publicado en 2023, realizó una revisión de caso que destaca la importancia de la farmacogenómica en la prescripción de antidepresivos. El autor describe cómo la integración de pruebas farmacogenómicas puede optimizar la selección de medicamentos, reduciendo el tiempo hasta la remisión de la depresión mayor y la ocurrencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento. Este enfoque personalizado permite una mejor adaptación del tratamiento a las características genéticas del paciente, mejorando así la eficacia y seguridad de este.

La relevancia de este estudio radica en su aplicación práctica para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes que utilizan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Al ajustar el tratamiento según las variantes genéticas individuales, se pueden

minimizar los efectos secundarios y optimizar la respuesta clínica. Este enfoque es especialmente pertinente en contextos como Estados Unidos y Canadá, donde el acceso a pruebas farmacogenéticas está en expansión y podría tener un impacto directo en los esquemas de tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.⁸³

Arnone et al.⁸³, en su estudio publicado en el 2023 realizaron una revisión sistemática y meta-análisis que evaluó la efectividad de las pruebas farmacogenómicas en el tratamiento con antidepresivos. Al examinar estudios aleatorizados comparando intervenciones guiadas por farmacogenómica frente a atención usual, los autores hallaron que las estrategias basadas en el perfil genético del paciente están asociadas con mejoras estadísticamente significativas en diversos indicadores clínicos, incluyendo la reducción de síntomas depresivos y una mejor tolerabilidad del tratamiento. Estos resultados sugieren que la introducción de pruebas farmacogenéticas en el proceso de prescripción permite una reducción importante en el enfoque tradicional de prueba y error típico de la atención estándar.

La utilidad de la farmacogenómica en la práctica clínica es relevante ya que, se relaciona directamente con la problemática de adherencia terapéutica en pacientes que utilizan ISRS, al mostrar que la adaptación del tratamiento según variantes genéticas mejora la eficacia y reduce los efectos adversos. Este trabajo respalda la necesidad de considerar la farmacogenómica como un factor determinante en la adherencia, particularmente en contextos como Estados Unidos y Canadá, donde el acceso a estas pruebas ya está en expansión y podría tener un impacto directo en los esquemas de tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Lorvellec et al.⁸³, realizaron un estudio de serie de casos transnosográfico que incluyó a 40 pacientes que se sometieron a pruebas farmacogenéticas debido a la ineffectividad de los antidepresivos o efectos adversos relacionados. Los pacientes presentaban diagnósticos de trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de estrés postraumático. El estudio recopiló datos clínicos, demográficos y genéticos, y evaluó la utilidad de las recomendaciones de prescripción basadas en farmacogenética a través de retroalimentación de los psiquiatras tratantes.

Los resultados indicaron que el 97.5% de las solicitudes de pruebas farmacogenéticas se realizaron debido a la ineffectividad del tratamiento, mientras que el 35% se debió a efectos adversos, y el 32.5% a ambas razones simultáneamente. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar las variaciones genéticas en los genes metabolizadores como CYP2D6 y CYP2C19 al prescribir antidepresivos, ya que pueden influir significativamente en la respuesta al tratamiento y en la aparición de efectos adversos.⁸³

Este estudio aborda directamente cómo las pruebas farmacogenéticas pueden mejorar la eficacia del tratamiento con ISRS en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. La identificación de polimorfismos en genes como CYP2D6 y CYP2C19 permite personalizar la terapia, ajustando la selección y dosificación de los antidepresivos según el perfil genético del paciente. Esto no solo optimiza la respuesta clínica, sino que también reduce la incidencia de efectos adversos, lo que puede mejorar la adherencia terapéutica. Además, el estudio destaca la importancia de integrar la farmacogenética en la práctica clínica, especialmente en contextos donde la respuesta a los ISRS es variable. La implementación de pruebas farmacogenéticas puede transformar el enfoque tradicional de "prueba y error" en una estrategia más precisa y personalizada, mejorando los resultados terapéuticos y la satisfacción del paciente.

Novella et al.⁶⁶, en su estudio publicado en *Medical Principles and Practice*, analizaron los eventos adversos reportados en la base de datos FAERS de la FDA para investigar el riesgo de síndrome serotoninérgico asociado con los ISRS y las interacciones fármaco-fármaco. Identificaron 13,312 informes de síndrome serotoninérgico, de los cuales el 52% involucraron ISRS, siendo la combinación con opioides y otros antidepresivos las más reportadas. Fluvoxamina presentó el mayor riesgo relativo de reporte (ROR: 2.66), seguida de sertralina y fluoxetina.

Aborda las interacciones fármaco-fármaco que pueden aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con ISRS. La identificación de polimorfismos en genes como CYP2D6 y CYP2C19 puede influir en la metabolización de los ISRS y otros fármacos,

aumentando la probabilidad de interacciones peligrosas. Comprender estas interacciones es esencial para mejorar la adherencia terapéutica y la seguridad del paciente.

Siwek et al,⁸⁸ . revisaron la literatura existente sobre las interacciones entre el jugo de toronja y medicamentos psicotrópicos, y presentaron una serie de casos originales. El jugo de toronja es conocido por inhibir la enzima CYP3A4, lo que puede alterar la metabolización de diversos fármacos, incluyendo antidepresivos y antipsicóticos. Los autores discuten cómo esta interacción puede llevar a niveles plasmáticos elevados de los medicamentos, aumentando el riesgo de efectos adversos. Además, presentan casos clínicos que ilustran estas interacciones en la práctica real.

Este estudio aborda cómo el consumo de jugo de toronja puede influir en la eficacia y seguridad de los ISRS, fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. La inhibición de CYP3A4 por el jugo de toronja puede alterar la metabolización de estos medicamentos, afectando su concentración plasmática y potencialmente aumentando el riesgo de efectos adversos. Comprender estas interacciones es esencial para mejorar la adherencia terapéutica y la seguridad del paciente.

1.5.3 Antecedentes nacionales

Delgado et al.²³, en el artículo publicado en el 2021, titulado Generalidades sobre el trastorno de ansiedad, mencionan que un análisis detallado de los trastornos de ansiedad (TA), resaltando su prevalencia y el relevante efecto que ejercen en la salud mental, particularmente en mujeres (7.7%) en comparación con los hombres (3.6%), de acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El objetivo principal de la investigación es ofrecer una perspectiva completa de los TA, centrándose en el diagnóstico correcto y en el tratamiento para prevenir el sobrediagnóstico y el sobretatamiento.

La investigación está fundamentada en un repaso de la bibliografía científica vigente en torno al diagnóstico y tratamiento de los trastornos de ansiedad (TA). Se emplea un enfoque

holístico, que incluye tanto el tratamiento con medicamentos como con no medicamentos, como la terapia cognitivo-conductual (TCC). Respecto a la población, se refiere a la incidencia de los TA en la región de América, poniendo especial atención en Costa Rica, donde se registra una discapacidad por TA del 4.1%. El artículo finaliza afirmando que los Trastornos Ansiosos e Incapacitantes son crónicos y necesitan una administración oportuna.²³

Este análisis es pertinente para la investigación actual, dado que trata el tratamiento de los trastornos de ansiedad (TA) desde un enfoque holístico, fusionando tanto terapias farmacológicas como psicológicas. La información acerca del empleo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la terapia cognitivo-conductual (TCC) concuerda con la relevancia de valorar tratamientos efectivos y adaptados a cada individuo.

Bolaños et al.²⁴, en el artículo publicado en el 2012 titulado Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica, señalan que durante la "época posgenómica", tanto la Farmacología como la Toxicología han experimentado una evolución, surgiendo áreas como la Farmacogenética y la Farmacogenómica, que analizan el impacto de la variabilidad genética en la reacción a medicamentos y compuestos venenosos. Estas áreas han facilitado la identificación de cómo las variantes genéticas, manifestadas en el polimorfismo genético, influyen en el organismo. Costa Rica está avanzando significativamente hacia la incorporación de la Farmacogenética en la asistencia sanitaria, mediante iniciativas innovadoras como las del Centro Nacional de Innovaciones Biotecnológicas y la Universidad de Costa Rica.

Como se ha demostrado, la Farmacogenética es una disciplina en crecimiento que ya ha sido incluida por varios países tanto en el ámbito de la investigación como en la práctica clínica. La identificación de la manera en que las variantes genéticas afectan la selección del fármaco correcto y su dosificación individualizada. Este progreso, que no solo brinda ventajas en aspectos de salud, sino también posiblemente económicos, subraya la importancia de mantener su evolución. El proyecto piloto en Costa Rica, centrado en describir las frecuencias de indicadores farmacogenéticos en la población local, representará el inicio de la

Farmacogenética en el ámbito de la Farmacoterapia nacional, optimizando la atención y la salud de los habitantes.²⁴

El artículo resalta la importancia de la farmacogenética en la adaptación de la terapia con medicamentos. Como el artículo subraya la relevancia de ajustar los tratamientos con medicamentos a las características genéticas de los pacientes para prevenir reacciones adversas y potenciar la eficacia, el estudio presente examina cómo las variaciones genéticas particulares pueden afectar la reacción de los pacientes ante medicamentos ansiolíticos y antidepresivos. Este método es fundamental para potenciar la efectividad de los tratamientos de trastornos de ansiedad, en particular al tomar en cuenta los retos de tratamientos convencionales como los ISRS y los IRSN.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Ansiedad generalizada (TAG)

2.1.1 Definición

El trastorno de ansiedad se caracteriza por un tipo de ansiedad fuera de su magnitud causada por un número de eventos o actividades, esto se mantiene por un tiempo mínimo de 6 meses, afectando de manera importante la calidad de vida. El TAG se considera de origen multifactorial, esto quiere decir que no hay una sola causa que la explique, sino que su desarrollo se debe a la interacción de múltiples factores.²

A su vez, el TAG tiene predisposición hacia el sexo femenino, también se toma en cuenta los antecedentes heredofamiliares, eventos traumatizantes de la infancia, causas generadoras de estrés, desequilibrios neuroquímicos, estilos de pensamiento, personalidad. Según Ulloa.², la ansiedad se explica por la percepción de un estímulo condicionado de amenaza por el tálamo anterior, que se desplaza al núcleo lateral de la amígdala y luego al núcleo central del mismo. Este es el punto encargado de coordinar la respuesta autonómica y de comportamiento, al diseminar la información que ha recibido.²

Ahora, neuro biológicamente, la ansiedad se explica por otros mecanismos: hiperactividad adrenérgica, disfunción serotoninérgica, disfunción dopaminérgica, hiperactividad del factor liberador de corticotropinas y la hipersensibilidad de los receptores colecistoquinina. Ulloa et al.², indica que el receptor de la colecistoquinina interactúa de forma amplia con los sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos, y gabanérgicos. Se considera que tiene un rol en la regulación de la ansiedad porque, posterior a la inyección de un agonistas del receptor de colecistoquinina B, se inducen ataques de pánico en pacientes que sufren de ansiedad generalizada.

La evolución y pronóstico de este trastorno es un poco difícil de predecir por una alta comorbilidad con otros padecimientos psiquiátricos, como depresivos, de ansiedad y abuso de sustancias (hasta un 50% de los pacientes de los pacientes presenta un trastorno por uso de

sustancias en algún momento de su vida). Estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar problemas escolares, intrafamiliares, y de cometer actos autolesivos.²

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) por sus siglas en inglés, establece que para poder diagnosticar a una persona con TAG debe existir una preocupación excesiva e incontrolable sobre diferentes situaciones durante al menos seis meses, acompañado de distintos síntomas como irritabilidad, inquietud, insomnio, dificultad para concentrarse, tensión muscular, etc. Todos estos síntomas deben de producir deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, laborales o personales.²

En términos clínicos, el TAG no solo se define por la presencia de síntomas persistentes, sino también por el impacto funcional que ocasiona en la vida diaria del paciente. La sintomatología tiende a ser crónica y fluctuante, con periodos de exacerbación relacionados con factores ambientales o psicosociales, lo que genera una carga significativa tanto a nivel individual como social. Estudios epidemiológicos señalan que este trastorno tiene una prevalencia anual cercana al 3% de la población mundial, con variaciones entre países y contextos culturales. Además, se ha documentado que el inicio suele ocurrir en la adolescencia tardía o en la adultez temprana, y que la mayoría de los pacientes no recibe un tratamiento oportuno, lo que contribuye a la cronicidad y a la disminución de la adherencia terapéutica.²

2.1.2 Epidemiología Estados Unidos y Canadá

El TAG representa uno de los padecimientos psiquiátricos más prevalentes en América del Norte, teniendo un impacto relevante en la salud pública. Estudios previos han demostrado que los síntomas de ansiedad aumentaron en 2020 y 2021 durante la pandemia del COVID 19, debido al incremento sostenido de los niveles de estrés, aislamiento social y problemas económicos.⁵⁴

En Estados Unidos el TAG afecta aproximadamente al 2.7% de los adultos, siendo mucho más prevalente en mujeres (3.4%) que en hombres (1.9%). Además, se estima que uno de

cuatro adultos (23%) podría tener síntomas de TAG sin un diagnóstico formal, lo que sugiere una posible subestimación epidemiológica. El inicio del TAG suele presentarse en la adolescencia o adultez temprana, pero puede mantenerse durante años si no es tratado adecuadamente.⁵⁴

Según la Encuesta Canadiense de Salud de la Comunidad (CCHS) por sus siglas en inglés, manifiesta que alrededor del 2.6% al 3.7% han padecido TAG en el último año, y hasta un 9% de la población lo experimentará en algún momento de su vida. Al igual que en EEUU, este padecimiento es más frecuente en mujeres y en personas de niveles socioeconómicos bajos, así como en personas con antecedentes de abuso infantil, violencia doméstica. En regiones con acceso limitado a servicios de salud mental, especialmente en comunidades indígenas o rurales, el diagnóstico y tratamiento del TAG puede ser aún más complicado, lo que produce un infraregistro.⁵⁴

Durante la pandemia por COVID-19, diversos estudios mostraron un incremento en los niveles de ansiedad generalizada tanto en EEUU, como en Canadá. La incertidumbre social, restricciones de movilidad, el aislamiento prolongado y el miedo al contagio impactaron negativamente en la salud mental de la población. En el momento más crítico de la pandemia la prevalencia de síntomas compatibles con TAG llegó a alcanzar entre el 25% y 30% de la población en general de ambos países. Este incremento fue notable especialmente en mujeres jóvenes, trabajadores de la salud, personas con antecedentes psiquiátricos previos.⁵⁴

La prevalencia del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) varía significativamente entre los diferentes grupos étnicos, tanto en Estados Unidos como en Canadá, debido a factores socioculturales, estructurales y genéticos. La etnicidad no sólo influye en la manifestación de los síntomas, sino también en la percepción de la enfermedad, la probabilidad de recibir un diagnóstico oportuno y la adherencia al tratamiento.⁵⁴

En Estados Unidos, la prevalencia del TAG ha mostrado diferencias entre grupos étnicos. Estudios epidemiológicos como la National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) y análisis más recientes han indicado ciertos puntos, entre ellos:

- Las personas blancas no hispanas tienden a reportar mayores tasas de diagnóstico de TAG (aproximadamente 3.3%) en comparación con otros grupos.⁶²
- Las personas afroamericanas, latinas e indígenas muestran una mayor carga de síntomas ansiosos sin un diagnóstico formal, lo cual sugiere un subregistro debido a barreras culturales, estigmatización, diferencias en el acceso a servicios de salud mental o modelos clínicos que no consideran adecuadamente las expresiones culturales del malestar emocional.⁶²
- Los adultos de origen asiático tienden a tener una menor prevalencia reportada de TAG (alrededor del 1.6%), aunque se ha planteado que esto puede deberse a subdiagnóstico, ligado a diferencias culturales en el malestar emocional y el menor uso de servicios de salud mental.⁶²

En Canadá, la situación es parecida pero influenciada por un sistema de salud pública más accesible. Aun así, las desigualdades persisten con este tipo de trastorno persisten, entre ellas:

- Las comunidades indígenas canadienses presentan tasas notablemente más altas de trastornos de ansiedad, incluida ansiedad generalizada, en comparación con la población general. Esto se asocia con factores como el trauma intergeneracional, discriminación estructural y pobreza.⁶³
- Personas inmigrantes y refugiadas, especialmente de Asia del Sur, África y Medio Oriente, han reportado tasas elevadas de síntomas de TAG, pero también enfrentan barreras idiomáticas y culturales que dificultan el acceso a diagnóstico y tratamiento.⁶³
- Las poblaciones blancas no inmigrantes tienden a tener mayor acceso a diagnóstico temprano y tratamiento farmacológico, como ISRS, mientras que en otros grupos se observa una menor adherencia o acceso debido a desconfianza institucional, diferencias

culturales o falta de personal clínico capacitado en diversidad.⁶³

2.2 Sintomatología

En los pacientes con TAG una de las manifestaciones principales es preocupación constante, esto va a interferir en los diversos ámbitos de la vida (social, laboral, familiar, personal), también presentan irritabilidad, trastornos del sueño, inquietud, fatiga, problemas para concentrarse, tensión muscular, donde este último llega a ocasionar cefaleas. La sintomatología del TAG es compleja y se presenta de manera crónica, prolongándose durante meses o incluso años si no se trata adecuadamente.²

Es importante reconocer de manera correcta la sintomatología del TAG, ya que este trastorno podría llegar a confundirse con otros trastornos psicológicos, ya que es de origen multifactorial y los síntomas pueden variar de una persona a otra, ya sea en intensidad o frecuencia, o ambas.²

A continuación, se mencionan los síntomas más notorios e importantes: preocupación constante, nerviosismo, irritabilidad, dificultad para concentrarse, fatiga, tensión muscular, dificultad para dormir, dolores de cabeza, opresión en el pecho, problemas gastrointestinales, dificultad para la toma de decisiones, etc.²⁰

Los mencionados anteriormente son los síntomas más comunes o los que son más fáciles de identificar, existen otros síntomas más severos o difíciles de notar, entre ellos están: ataques de pánico o de ansiedad, uso problemático de sustancias, aislamiento social o incapacidad laboral, ideación suicida.²⁰

El TAG aparte de sus síntomas psicológicos recurrentes, genera efectos importantes en diferentes áreas del funcionamiento personal y social. Su naturaleza crónica y que por lo

general tiende a compartir con otras patologías físicas y/o psicológicas genera un deterioro significativo en la calidad de vida.²⁰

Las personas que padecen ansiedad generalizada se ven afectadas en relaciones interpersonales, productividad laboral y académica, comorbilidades físicas. El miedo constante de cometer errores o ser juzgado de manera negativa puede generar dificultad a la hora de tomar decisiones. Los pacientes reportan niveles bajos de bienestar emocional, satisfacción personal y funcionalidad social, incluso cuando no se presentan síntomas depresivos.²⁰

El TAG por lo general tiene un curso crónico, con fluctuaciones en la intensidad de los síntomas. En ocasiones algunos pacientes logran períodos de remisión parcial, muy pocas personas logran una remisión total sin tratamiento. Diversos factores como un inicio temprano, comorbilidades psiquiátricas y estigmas están asociados a un peor pronóstico.²⁰

Además de su impacto individual, el TAG provoca una carga económica relevante para los sistemas de salud debido al alto uso de los servicios médicos, al igual que pérdidas asociadas a disminución de productividad y ausentismo laboral.²⁰

Figura 1 Síntomas de ansiedad generalizada

SÍNTOMAS MOTORES	SÍNTOMAS DE HIPERACTIVIDAD VEGETATIVA	SÍNTOMAS DE HIPERVIGILANCIA
<ul style="list-style-type: none"> ● Temblor ● Contracciones ● Sensación de agitación ● Tensión muscular ● Inquietud ● Fatigabilidad fácil 	<ul style="list-style-type: none"> ● Dificultad para respirar ● Sensación de ahogo ● Palpitaciones ● Taquicardia ● Sudoración ● Manos frías y húmedas ● Boca seca ● Mareos ● Sensación de inestabilidad ● Molestias abdominales: Nauseas, diarrea ● Sofocos ● Escalofríos ● Micción frecuente ● Dificultad para deglutir ● "Nudo en la garganta" ● Insomnio 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sensación de que va a suceder algo ● Respuesta de alarma exagerada. ● Dificultad para concentrarse o "mente en blanco" ● Dificultad para conciliar el sueño ● Irritabilidad

Fuente: Tomada de la referencia ⁸⁶

2.3 Tratamiento de TAG

2.3.1 Antidepresivos

En el tratamiento a largo plazo del TAG, se recomienda el uso de antidepresivos, la prescripción de estos fármacos va a depender totalmente del perfil clínico de cada paciente, sus comorbilidades, efectos secundarios, tolerabilidad, coste-efectividad y también las preferencias del paciente. Los antidepresivos son una de las principales opciones farmacológicas en el manejo del TAG, especialmente para el manejo a mediano y largo plazo. Fueron diseñados inicialmente para tratar la depresión, han demostrado ser eficaces para distintos trastornos de ansiedad, incluyendo el trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo y fobia social. Su efecto ansiolítico se produce por la modulación neuroquímica en regiones cerebrales involucradas en la regulación emocional, como la amígdala, corteza prefrontal y el hipocampo.³

Los antidepresivos actúan corrigiendo disfunciones en los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y, en menor medida, dopaminérgico. Estos medicamentos no tienen un efecto terapéutico inmediato, generalmente requiere entre 2 a 6 semanas para observar mejoras clínicas. Sin embargo, presentan ventajas importantes frente a otras clases farmacológicas, por ejemplo, las benzodiazepinas, debido a que no inducen tolerancia ni dependencia, lo que permite su uso continuo en el tiempo sin deterioro cognitivo.³

Las terapias que actualmente se encuentran disponibles para la ansiedad tiene resultados significativos para una disminución en el TAG, produciendo una mejoría notable en la calidad de vida del paciente y reducción por discapacidad.²³

Según indica Delgado et al.²³, los antidepresivos contribuyen al tratamiento de la ansiedad generalizada, el efecto ansiolítico está respaldado por el Consensus Statement on

Social Anxiety Disorder del International Consensus Group on Depression and Anxiety, ya que ayudan a prevenir episodios de ansiedad.

A su vez, la selección del antidepresivo adecuado también debe tener en cuenta la presentación clínica del paciente y la severidad de los síntomas. Algunos pacientes pueden presentar ansiedad más marcada con insomnio, mientras que otros tienen síntomas predominantes de fatiga o irritabilidad; estas diferencias pueden orientar la elección de fármacos con perfiles de efectos secundarios más favorables para cada caso. La atención a estos detalles ayuda a mejorar la adherencia al tratamiento y a disminuir la necesidad de cambios frecuentes de medicación.³

Por otro lado, la duración del tratamiento y la monitorización clínica son aspectos esenciales para garantizar resultados sostenibles. La continuidad del uso de antidepresivos debe acompañarse de revisiones periódicas para evaluar eficacia, aparición de efectos adversos y ajuste de dosis si es necesario. Este enfoque integral, que combina evaluación clínica constante con ajuste terapéutico, permite maximizar los beneficios del tratamiento farmacológico y mejorar la calidad de vida de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.³

Hay cuatro principales clases de antidepresivos, incluyendo los tricíclicos, ISRS e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).²³

2.3.1.1 Clasificación de los antidepresivos:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Ejemplo: Escitalopram, Sertralina.

- Inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina (IRSN)

Ejemplos: Venlafaxina, Duloxetina, Paroxetina.

- Antidepresivos tricíclicos (TCA)

Ejemplo: Clomipramina, Imipramina.

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Ejemplo: moclobemida, fenelzina.

Como se mencionó anteriormente, los ISRS son los antidepresivos de primera línea ante el TAG, junto con los IRSN. Ambos comparten el mismo objetivo al modular los sistemas neurotransmisores implicados en la ansiedad, esto lo realizan a través de mecanismos específicos que determinan no solo su eficacia sino también su perfil de efectos y su utilidad clínica. A continuación, se explicará más a detalle que son cada uno de ellos y qué diferencias presentan.

2.3.2 ISRS

Los ISRS son la primera línea de farmacoterapia para la mayoría de los pacientes con ansiedad y depresión, esto debido a que son efectivos y, en general, mejor tolerados en comparación con otros antidepresivos. Aunque inicialmente se aprobaron para el tratamiento de la depresión, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. (FDA) ha aprobado los ISRS para una variedad de otras condiciones.⁶

Los ISRS son antidepresivos que actúan aumentando la concentración de serotonina en el espacio sináptico del cerebro. Esto lo hacen bloqueando selectivamente el transportador de serotonina (SERT), encargado de recapturar este neurotransmisor hacia la neurona presináptica. Esto minimiza su interacción con otros sistemas de neurotransmisores como la noradrenalina o la dopamina. Esta selectividad reduce la probabilidad de efectos anticolinérgicos, cardiotoxicos o sedantes intensos, comunes en generaciones anteriores de antidepresivos como los tricíclicos (TCAs). Sin embargo, esta misma selectividad también puede provocar efectos secundarios relacionados con el sistema serotoninérgico, como náuseas, cefalea, agitación, disfunción sexual o síntomas gastrointestinales, especialmente al inicio del tratamiento.⁶

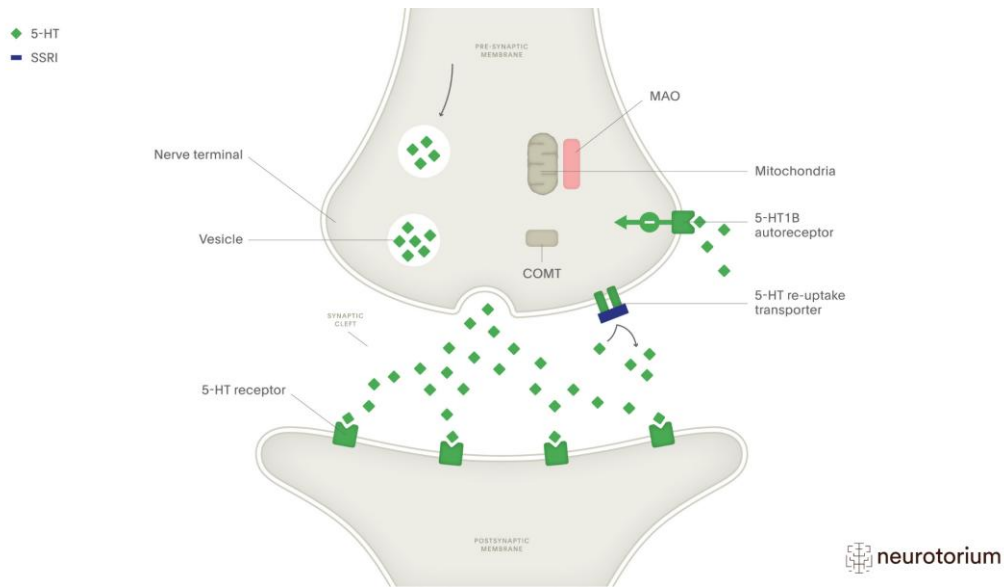
La latencia terapéutica de los ISRS es uno de los aspectos más importantes de los ISRS, por el contrario de los ansiolíticos de acción rápida, los ISRS pueden tardar entre 2 y 6 semanas en mostrar una mejoría clínica importante. Este retardo en el efecto, junto con los posibles efectos adversos iniciales, puede disminuir la adherencia del paciente, especialmente si no recibe una adecuada psicoeducación al inicio del tratamiento.⁶

Todos los ISRS comparten un mecanismo de acción similar, pero van a mostrar diferencia en cuanto a perfil farmacocinético y efectos secundarios, estos fármacos pueden durar entre 4 y 6 semanas para mostrar su efecto terapéutico, dependiendo del paciente.⁶

El mecanismo principal de los ISRS es la inhibición selectiva del transportador de serotonina (SERT o 5-HTT), una proteína integral de membrana responsable de la recaptación de serotonina desde la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica. Al bloquear este transportador, los ISRS aumentan la concentración de serotonina en el espacio sináptico, potenciando la neurotransmisión serotoninérgica. El aumento sostenido de serotonina contribuye a la modulación de circuitos neuronales involucrados en la regulación del ánimo, el estrés y la ansiedad, lo que explica la efectividad clínica de estos fármacos.⁶⁴

El aumento de serotonina en el espacio sináptico provoca la activación de diversos receptores postsinápticos, entre ellos los subtipos 5-HT1A, 5-HT2A y 5-HT3, los cuales desempeñan roles específicos en la regulación del estado emocional y los niveles de ansiedad. La activación del receptor 5-HT1A, en particular, está asociada con efectos ansiolíticos y antidepresivos, mediante la regulación de la liberación de neurotransmisores y la plasticidad neuronal. Sin embargo, la respuesta a largo plazo incluye procesos de adaptación, como la regulación a la baja de estos receptores y cambios en la expresión génica, que requieren varias semanas para consolidar el efecto terapéutico.⁶

Figura 2 Mecanismo de acción de los ISRS



Fuente: Tomada de la referencia⁶⁵

Los ISRS actúan predominantemente sobre la serotonina, también ejercen efectos indirectos en otros sistemas, incluyendo la noradrenalina, dopamina y GABA (gamma-aminobutírico), que contribuyen a su acción ansiolítica. El aumento de serotonina puede modular la liberación de dopamina en áreas cerebrales relacionadas con la recompensa y el estado de ánimo, contribuyendo a la mejora de síntomas asociados con la ansiedad.⁶

Los principales ISRS que se utilizan en Estados Unidos son la fluoxetina, citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina y fluvoxamina. A pesar de que el mecanismo de acción primario es bastante similar, cada uno de los ISRS tiene farmacocinética, farmacodinamia, perfil de efectos secundarios y eficacia, que hacen que cada uno sea más o menos adecuado para cada paciente en específico. La selección del ISRS idóneo depende del paciente individual y de si los efectos secundarios pueden beneficiarse como efectos terapéuticos secundarios.⁶

Tabla 1. Comparación farmacológica de los principales ISRS

ISRS	Mecanismo de acción	Efectos secundarios comunes	Vida media aproximada	Dosis típica	Metabolismo
Fluoxetina	Inhibidor potente de recaptura de 5-HT; leve afinidad por receptores 5HT2C	Insomnio, ansiedad, náuseas, disfunción sexual	4–6 días (hasta 16 días con metabolito activo)	20–60 mg/día	CYP2D6
Sertralina	Inhibidor potente de recaptura de 5-HT; leve acción dopaminérgica (DAT)	Diarrea, temblores, somnolencia, disfunción sexual	24–26 h	50–200 mg/día	CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4
Citalopram	Alta selectividad por SERT (transportador de serotonina)	QT prolongado, fatiga, disfunción sexual	~35 h	20–40 mg/día	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6
Escitalopram	Isómero S-activo de citalopram; mayor afinidad por SERT	Náuseas, somnolencia, disfunción sexual	27–32 h	10–20 mg/día	CYP2C19, CYP3A4
Paroxetina	Inhibidor potente de SERT; leve acción anticolinérgica	Aumento de peso, sedación, síndrome de abstinencia	~21 h	20–50 mg/día	CYP2D6
Fluvoxamin	Inhibidor de	Náuseas,	15–22 h	50–300	CYP1A2,

a	SERT y del receptor sigma-1 (modula efectos ansiolíticos)	interacciones medicamentosas múltiples		mg/día	CYP2D6 (inhibidor fuerte)
---	---	--	--	--------	---------------------------

Fuente: Elaborado con base a las referencias⁵⁵

2.3.2.1 Efectos adversos de los ISRS

Los ISRS a pesar de ser tan utilizados y de presentar un alto perfil de seguridad más favorable que otros antidepresivos, su uso no está exento de efectos adversos que afectan la calidad de vida como la adherencia al tratamiento, en especial a pacientes con predisposición genética a una mayor sensibilidad a estos fármacos.

- **Disfunción sexual:** Hay una pérdida de libido, así como anorgasmia y disfunción eréctil, incluso puede persistir después de eliminar el fármaco.⁴⁷
- **Síntomas gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, diarreas y dispepsias, esto ocurre principalmente al inicio del tratamiento. Si es algo recurrente puede haber un abandono del tratamiento.⁵⁵
- **Síntomas neurológicos:** Cefalea, insomnio, somnolencia, agitación psicomotora y temblores. La sertralina y fluoxetina están más asociados al insomnio y la paroxetina se relaciona más con somnolencia y sedación.⁵⁵
- **Aumento de peso:** En tratamientos prolongados puede haber un aumento de peso, principalmente con paroxetina.⁵⁵
- **Síndrome de discontinuación:** Se presenta tras una suspensión abrupta del fármaco. Los síntomas incluyen mareo, irritabilidad, parestesias.⁵⁵

- **Prolongación del intervalo QT:** Puede desencadenar arritmias ventriculares como torsades de pointes, particularmente en pacientes con predisposición genética o que toman otros medicamentos que prolongan el QT.⁵⁵
- **Hiponatremia:** Principalmente se presenta en adultos mayores, relacionada con la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).⁵⁵
- **Síndrome serotoninérgico:** Es una condición grave relacionada con acumulación excesiva de serotonina en la sinapsis.⁵⁵

Aunque los ISRS por lo general son bien tolerados, siempre se considera el riesgo del síndrome serotoninérgico, una condición grave causada por una excesiva acumulación de serotonina en el sistema nervioso central (SNC). Esta reacción adversa puede presentarse especialmente cuando se combina un ISRS con otro medicamento que también aumenta la serotonina, como inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), triptanos, tramadol.⁵⁵

El síndrome serotoninérgico se manifiesta por un conjunto de síntomas que incluyen agitación, temblores, hipertermia, diaforesis, taquicardia, hiperreflexia y en algunos casos puede generar convulsiones o incluso llegar al coma. Su aparición requiere la suspensión inmediata del fármaco serotoninérgico, es por esto que la elección del ISRS debe realizarse con precaución en pacientes que reciben psicotrópicos o que presentan factores de riesgo farmacogenético que favorezcan una acumulación excesiva del fármaco.⁶⁶

Si bien los ISRS son la primera línea de tratamiento para el TAG, estos no son los únicos antidepressivos utilizados. Los IRSN, por ejemplo, comparten con los ISRS el objetivo de modular la neurotransmisión serotoninérgica, pero se diferencian por su acción dual sobre la noradrenalina. Esta diferencia farmacodinámica influye en su mecanismo de acción, perfil clínico y terapéutico. Los principales IRSN son la venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina, milnacipran, levomilnacipran.⁵⁵

Tabla 2. Principales diferencias entre ISRS y IRSN.

Característica	ISRS	IRSN
Mecanismo de acción	Inhiben selectivamente la recaptación de serotonina (5-HT)	Inhiben la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NE)
Neurotransmisores implicados	Serotonina	Serotonina y noradrenalina
Inicio de acción	2-4 semanas	Similar, sin embargo en algunos casos el inicio puede ser más rápido
Efecto clínico adicional	Mayor efecto sobre síntomas emocionales	Mejor efecto en síntomas físicos de ansiedad
Indicaciones adicionales	TOC, fobia social, depresión mayor	Dolor neuropático, fibromialgia, depresión con fatiga
Efectos adversos	Disfunción sexual, náuseas, insomnio	Aumento de presión arterial, sudoración, síntomas de retirada más intensos
Efecto sedante	Neutro o sedante, es variable	Tienen un perfil más activador
Síndrome de discontinuación	Moderado	Severo

Fuente: Elaborado con base a las referencias⁵⁶

A pesar de que los ISRS y IRSN son efectivos para tratar el TAG, se diferencian en su mecanismo de acción y en efectos que generan. Los ISRS actúan solamente sobre la serotonina, mientras que los IRSN también actúan sobre la noradrenalina, donde puede ser útil en pacientes con síntomas físicos. Estas diferencias van a influir en su perfil terapéutico y efectos adversos.

Por esto es importante conocer bien las características de cada fármaco y así elegir el tratamiento más adecuado. En este contexto, los factores genéticos individuales, especialmente los polimorfismos que afectan el metabolismo de estos medicamentos comienzan a tomar mucha relevancia ya que pueden modificar la eficacia terapéutica y tolerabilidad de los ISRS lo que resulta determinante en la adherencia terapéutica.⁵⁷

2.4 Adherencia terapéutica

La OMS definió la adherencia terapéutica como “el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”. La adherencia terapéutica es mucho más que tomar la medicación, incluye una relación activa, continua y colaborativa entre el paciente y el profesional de la salud, donde existen factores como la percepción del beneficio, educación sanitaria, apoyo emocional y la autonomía del paciente.⁹

Según Pagès-Puigdemont et al.⁹, entre las principales consecuencias de una incorrecta adherencia terapéutica se encuentran: la disminución de la efectividad de los tratamientos y un incremento de los costes sanitarios, lo cual repercute en la eficiencia de los sistemas sanitarios. Además, puede comprometer la seguridad de las terapias farmacológicas ya que, en algunos casos, lleva a la intensificación de los tratamientos al no lograr el objetivo terapéutico.

Según Petty et al.¹⁶, existen diferentes patrones de adherencia y los acompaña distintos factores que los afectan, esto es importante para poder desarrollar estrategias donde mejoren el cumplimiento terapéutico en pacientes con TAG. Los diferentes patrones ayudan a entender cómo la variabilidad de la adherencia terapéutica puede afectar la eficacia del tratamiento con ISRS en pacientes con ansiedad.

La variabilidad en la adherencia terapéutica se refiere a las diferencias en el grado con que un paciente sigue su tratamiento a largo plazo. Esto porque no todos los pacientes toman

su tratamiento de la misma forma o constancia, esto llega a provocar una incorrecta adherencia, lo que genera una suspensión del medicamento por parte del paciente porque no logra observar a largo plazo una mejoría de su padecimiento, por ende, se generan recaídas.¹⁶

2.4.1 Tipos de adherencia terapéutica

- **Adherencia persistente:** El paciente toma la medicación de una forma constante y conforme a la indicación médica durante todo el período de tratamiento, lo que va incidir a tener mejores resultados terapéuticos y menor riesgo de sufrir recaídas o efectos secundarios graves.¹⁶
- **Adherencia intermitente:** El paciente alterna entre períodos de cumplimiento y no cumplimiento, esto quiere decir que no tiene un patrón claro a la hora de tomar el medicamento, un día sí y otro no. Esto puede provocar niveles irregulares del fármaco en sangre, disminuyendo su eficacia y aumentando sus efectos adversos o síntomas de abstinencia.¹⁶
- **Adherencia con abandono tardío:** En este caso, el paciente comienza de una forma correcta, pero abandona el tratamiento antes de completarlo, especialmente en la mitad o el final del período indicado. Este patrón es problemático porque puede generar recaídas o síntomas de abstinencia.¹⁶
- **No adherencia persistente:** El paciente no inicia ni sigue el tratamiento. Este patrón refleja rechazo total o casi total al tratamiento y se asocia con una ausencia de mejoría, mayor gravedad de los síntomas y riesgo de cronificación del trastorno.¹⁶

Como se mencionó anteriormente los patrones de adherencia reflejan conductas observables en el uso de los ISRS, cabe recalcar que estas conductas no dependen únicamente de factores psicosociales o del entorno. Existen variables biológicas subyacentes que pueden predisponer al paciente a presentar una menor tolerancia, mayor sensibilidad a efectos adversos o una respuesta clínica limitada. Dentro de las variables están los polimorfismos genéticos, donde adquieren relevancia por su influencia directa en la farmacocinética y farmacodinamia de los ISRS.¹⁶

Diferentes factores psicosociales desempeñan un papel en el cumplimiento del tratamiento, especialmente en pacientes con trastornos mentales como el TAG. Entre estos factores destacan la percepción que tiene el paciente sobre la enfermedad y el tratamiento, su nivel de comprensión sobre el diagnóstico, y sus creencias en torno a los medicamentos. Pacientes que no comprenden la naturaleza crónica del TAG o que minimizan la importancia del tratamiento suelen mostrar menor adherencia.⁶⁷

El nivel educativo y el acceso a la información también influyen significativamente. Aquellos con mayor alfabetización en salud mental tienden a adherirse mejor a los tratamientos, al comprender los beneficios a largo plazo y las posibles consecuencias del abandono. Por el contrario, el estigma social asociado al uso de psicofármacos puede generar sentimientos de vergüenza o rechazo, llevando a la discontinuación del tratamiento de manera silenciosa.⁶⁷

Los factores económicos y las condiciones de vida del paciente, como el acceso a servicios médicos, el costo de los medicamentos pueden representar barreras importantes para mantener una buena adherencia. Esto es especialmente relevante en contextos donde los ISRS no están cubiertos por seguros médicos o en poblaciones con bajos recursos.⁶⁷

2.5 Polimorfismo genéticos

Los polimorfismos genéticos son variaciones en la secuencia del ADN que ocurren de forma natural entre individuos de una población. Esto puede afectar a un solo nucleótido o a segmentos más grandes del genoma. Esto puede influir en cómo un paciente va a responder a un medicamento, en este caso a un ISRS.¹⁷

Hay polimorfismos en genes que pueden afectar la farmacocinética y otros que influyen en la farmacodinamia, por lo que algunos también pueden verse implicados en la eficacia del tratamiento, otros con la tolerabilidad o aparición de efectos adversos, lo cual va a afectar directamente en la adherencia terapéutica. La variabilidad en la respuesta a los ISRS no va a depender únicamente de factores ambientales o clínicos, sino de determinados genes que se

ven involucrados. Los polimorfismos son la clave para comprender el porqué algunos pacientes responden mejor que otros a los ISRS y permiten prever que personas podrían presentar efectos secundarios o abandonar el tratamiento.¹⁷

Los polimorfismos genéticos se originan a partir de cambios espontáneos y estables en el ADN que ocurren a lo largo de la evolución de una población. Estas variaciones pueden ser consecuencia de errores en la replicación del ADN, influencias ambientales o mecanismos de reparación defectuosos, cuando estas mutaciones no causan enfermedades graves y se mantienen en más del 1% de la población general, se consideran polimorfismos en lugar de mutaciones patológicas. Existen diferentes mecanismos por los cuales se forman polimorfismos:

- **Sustituciones de un solo nucleótido (SNPs):** Consiste en el cambio de una sola base nitrogenada en una secuencia de ADN. Por ejemplo, en vez de una citosina (C), puede aparecer una timina (T). Estas variaciones pueden alterar la estructura de una proteína si ocurren en un exón, o afectar la expresión génica si están en regiones reguladoras.⁶⁸
- **Inserciones o deleciones (indels):** Son pequeños fragmentos de ADN que se insertan o eliminan de la secuencia original. Dependiendo de su ubicación, pueden cambiar la lectura del marco codificante o interrumpir el funcionamiento de un gen.⁶⁸
- **Variaciones en el número de copias (CNVs):** Algunas personas presentan duplicaciones o deleciones de genes completos o de grandes segmentos del genoma. En farmacogenética, esto es relevante en genes como CYP2D6, donde una duplicación puede llevar a un metabolismo ultrarrápido del fármaco.⁶⁸
- **Polimorfismos en regiones reguladoras:** Incluso cuando no afecten la secuencia de una proteína, algunas variantes pueden alterar promotores, enhancers o sitios de unión de factores de transcripción, modificando así la cantidad de proteína producida.⁶⁸

Estos polimorfismos son heredables y pueden diferir entre poblaciones étnicas debido a procesos como selección natural, migración, aislamiento geográfico y deriva genética. En el contexto clínico, su estudio permite predecir cómo responderá un individuo a ciertos medicamentos. Los polimorfismos genéticos influyen directamente en la respuesta emocional del paciente, su percepción subjetiva del tratamiento y la probabilidad de abandono terapéutico.⁶⁸

2.5.1 Genes

Los genes son unidades funcionales de herencia formadas por secuencias de ADN que codifican proteínas esenciales para el desarrollo y funcionamiento del organismo. Los genes están distribuidos en pares cromosómicos, donde van a influir tanto en características observables como en funciones internas, y se ve incluido en cómo el cuerpo procesa y responde a los medicamentos.⁵⁸

Varios genes intervienen en la variabilidad observada en las respuestas clínicas a los ISRS. Esta variabilidad está mediada principalmente por dos vías: la farmacocinética, que determina cómo el organismo procesa el fármaco, y la farmacodinamia influye en cómo el medicamento ejerce su efecto en el sistema nervioso.⁵⁸

La función principal de los genes es codificar proteínas, que a su vez realizan funciones como el metabolismo, la respuesta inmune, la transmisión de señales neuronales, el crecimiento celular y la reparación de tejidos. Además, no todos los genes codifican proteínas; algunos producen ARN con funciones regulatorias, como los microARN, que pueden interferir en la expresión de otros genes.⁵⁸

Cada individuo hereda una copia de cada gen de su madre y otra de su padre, lo que significa que la mayoría de los genes están presentes en pares. Las pequeñas variaciones en estas copias —conocidas como polimorfismos— explican muchas de las diferencias

interindividuales, incluyendo la susceptibilidad a enfermedades y la manera en que una persona responde a ciertos medicamentos.⁶⁹

La expresión génica, es decir, qué genes se activan o se desactivan y en qué momento también influye en los procesos fisiológicos, puede estar regulada por mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas o los ARN no codificantes, lo que añade un nivel adicional de complejidad en la interacción entre genética, ambiente y salud.⁶⁹

La metilación del ADN es un proceso mediante el cual se añaden pequeños grupos químicos llamados metilos a ciertas regiones del ADN, generalmente en la base citosina. Esta modificación funciona como un interruptor que puede “apagar” o silenciar genes específicos, impidiendo que se expresen. Cuando un gen está altamente metilado, la maquinaria celular no puede acceder a él para activar su función, lo que afecta la producción de proteínas relacionadas.⁷⁰

Por otro lado, las modificaciones de las histonas, que son las proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN, pueden sufrir cambios químicos, como la adición o remoción de grupos acetilo o metilo, que afectan la estructura del ADN. Cuando las histonas se modifican de cierta forma, el ADN se compacta y los genes quedan inaccesibles, impidiendo su expresión. En cambio, si las modificaciones permiten que el ADN esté más relajado, los genes pueden activarse y producir las proteínas necesarias, de esta forma, las histonas funcionan como reguladores que controlan el grado de accesibilidad del ADN para la activación génica.⁷⁰

Por último, existen moléculas de ARN que no codifican proteínas pero que tienen funciones reguladoras importantes, conocidas como ARN no codificantes, estas moléculas pueden unirse a otras moléculas de ARN mensajero, que son las encargadas de llevar la información para producir proteínas, y bloquear su acción. De esta manera, los ARN no codificantes pueden disminuir o detener la producción de ciertas proteínas, aportando otro nivel de control sobre la expresión génica.⁷⁰

Por el lado de la farmacocinética, los genes CYP2C19 y CYP2D6 codifican enzimas del citocromo P450 responsables del metabolismo hepático de escitalopram, citalopram, fluoxetina y paroxetina. Las variantes alélicas de estos genes pueden clasificar a los pacientes en metabolizadores ultrarrápidos, extensos, intermedios o pobres, lo que afecta directamente en los niveles plasmáticos del medicamento, y por ende, en su eficacia o aparición de efectos adversos.¹⁷

Asimismo, en la farmacodinamia resaltan genes como SLC6A4, este codifica el transportador de serotonina (5-HTT), y HTR2A, donde codifica receptores de serotonina. Por ejemplo, el polimorfismo 5-HTTLPR en SLC6A4 ha demostrado modificar la respuesta clínica al tratamiento, alterando la recaptación de serotonina a nivel sináptico.¹⁷

A su vez, el gen ABCB1 codifica la glicoproteína-P, este ha sido involucrado en la regulación del paso de los ISRS a través de la barrera hematoencefálica, influyendo en su biodisponibilidad cerebral.¹⁷

2.5.1.1 Farmacocinética y farmacodinamia

Según Verstuyft et al.⁵⁹, la farmacocinética estudia el destino de los fármacos en el organismo en sus diferentes etapas de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME). Los datos farmacocinéticos que se obtienen permiten decidir en qué forma y a través de qué vía se administra un medicamento. El análisis farmacocinético puede ayudar a comprender mejor los fenómenos fisicoquímicos, bioquímicos y metabólicos involucrados en el proceso final del fármaco en el organismo, su tiempo de vida media y la duración de su acción.

En el caso de los ISRS, la absorción ocurre principalmente a nivel gastrointestinal, siendo estos fármacos bien absorbidos tras la administración oral, aunque con variabilidad

interindividual significativa debido a factores genéticos y ambientales. La distribución de los ISRS se caracteriza por su unión a proteínas plasmáticas y su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, alcanzando el sistema nervioso central donde ejercen su efecto terapéutico.⁵⁹

El metabolismo hepático es fundamental para la eliminación de los ISRS, principalmente a través de enzimas del citocromo P450, como CYP2D6, CYP2C19 y CYP3A4. Las variaciones genéticas en estos genes pueden modificar la velocidad con la que se metabolizan los fármacos, afectando así las concentraciones plasmáticas y la eficacia del tratamiento. La excreción de los ISRS se realiza principalmente por vía renal, aunque la excreción biliar también contribuye en menor medida. La vida media de estos fármacos varía considerablemente, desde menos de un día hasta varios días, como en el caso de la fluoxetina y su metabolito activo norfluoxetina, que pueden permanecer en el organismo hasta dos semanas después de la suspensión del tratamiento.⁵⁹

Así mismo, la farmacocinética también funciona como una herramienta destinada a colocar un tratamiento más racional y eficaz para el paciente. Por lo que, no consiste solamente en el estudio de los procesos ADME, sino que es parte importante de la farmacología al facilitar mecanismos para elegir el medicamento más adecuado y la adaptación individualizada de la posología, utilizando el seguimiento terapéutico farmacológico, las concentraciones de los fármacos o la farmacogenética. Por ejemplo, uno de los sistemas más relevantes para el metabolismo de los ISRS es el citocromo P450 (CYP450), actuando en la biotransformación de los fármacos.⁵⁹

La función principal del citocromo P450, que se desarrolla principalmente en los hepatocitos, es metabolizar los xenobióticos y eliminar los compuestos tóxicos. Según Gilani et al., el citocromo P450 es una superfamilia de isoenzimas hemoproteicas unidas a la membrana con distintas clasificaciones, aunque están presentes en la mayoría de los tejidos corporales, las enzimas CYP ocupan predominantemente el hígado, los intestinos y los riñones, con su mayor concentración en el hígado. Del total de 57 isoenzimas descubiertas, 6 de ellas son responsables del 90% del metabolismo de los fármacos. Estas seis isoenzimas son

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4, varios fármacos actúan sobre diferentes isoenzimas.⁶⁰

Es importante conocer qué fármacos son inductores o inhibidores de estas enzimas. La mayoría de los fármacos se desactivan, ya sea directamente o por excreción facilitada, a través del metabolismo. Normalmente, si un fármaco actúa como inductor del CYP, hace que los fármacos administrados simultáneamente que actúan sobre la misma isoenzima del CYP se metabolizan más rápidamente y se excretan. Los niveles plasmáticos de un fármaco específico pueden no alcanzar un valor umbral de beneficio si el organismo lo elimina más rápidamente, lo que conduce al fracaso del tratamiento. Por el contrario, si un fármaco actúa como inhibidor del CYP, entonces eso provoca que otros fármacos se acumulen hasta niveles tóxicos en los que pueden producirse sobredosis y efectos secundarios.⁶⁰

A su vez, los pacientes pueden clasificarse en diferentes grupos, esto en función de su capacidad hereditaria del metabolismo de los fármacos. Estos grupos se clasifican como metabolizadores extensos, intermedios, deficientes o ultrarrápidos.

- **Metabolizadores extensos (EM):** Es conocido como el fenotipo normal, este procesa los medicamentos en tiempo y forma adecuada. Esto quiere decir que la persona metaboliza el fármaco a una velocidad “estándar” o esperada, lo que facilita que el fármaco alcance concentraciones plasmáticas terapéuticas sin acumulación o eliminación excesiva.⁶¹
- **Metabolizadores intermedios (IM):** Se presenta una actividad reducida de una enzima metabolizadora de fármacos, esto porque hereda una combinación de alelos funcionales y no funcionales. Estas variantes genéticas provocan que el metabolismo del medicamento ocurra más lento, en comparación con un metabolizador extensivo.⁶¹
- **Metabolizadores pobres (PM):** Hay una actividad enzimática muy reducida o nula, esto porque el individuo no es capaz de procesar los fármacos por heredar dos alelos no funcionales de un gen que codifica una enzima metabolizadora clave, provocando una

actividad enzimática muy reducida o nula, limitando fuertemente la capacidad del organismo para metabolizar algunos fármacos.⁶¹

- **Metabolizadores ultrarrápidos (UM):** El individuo transforma los fármacos de manera muy rápida, donde posee más de dos copias funcionales de un gen metabolizador, provocando una actividad enzimática superior a la normal. Esto provoca una eliminación acelerada del medicamento del organismo, antes de que pueda hacer su efecto terapéutico completo.⁶¹

Los factores genéticos que afectan la farmacocinética van a determinar la velocidad con la que el organismo procesa, en este caso, los ISRS influyendo en sus concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, en su eficacia y tolerancia.⁶¹

Por otro lado, Ortega et al.⁷¹, indica que la farmacodinamia es la parte de la farmacología que estudia la relación entre la concentración del fármaco en su lugar de acción y el efecto que produce en los sistemas biológicos, o sea en su mecanismo de acción. La acción farmacológica de los medicamentos consiste en restaurar, bloquear o modificar los mecanismos bioquímicos propios de una célula, tejido, órgano o sistema. Estas modificaciones ocurren a través de la interacción con sus dianas o receptores, mediante una serie de mecanismos de acción generales.

En el caso de los ISRS, la farmacodinamia se basa en su capacidad para bloquear el transportador de serotonina (5-HTT), de esta forma aumenta la disponibilidad del neurotransmisor en el espacio sináptico. Al aumentar la serotonina se va a favorecer la neurotransmisión en circuitos relacionados con la regulación del ánimo y la ansiedad. Pero la respuesta a este mecanismo puede cambiar entre individuos, esto por diferencias genéticas en los receptores serotoninérgicos o en el propio transportador, por lo tanto, hay diferentes grados de eficacia y tolerabilidad al medicamento.⁷¹

Tabla 3. Tipos de polimorfismos

Gen implicado	Tipo de polimorfismo	Fármaco afectado	Efecto clínico	Relevancia en adherencia
CYP2C19	*2, *3 (función reducida), *17	Escitalopram, citalopram	Aumenta o reduce metabolismo; puede provocar toxicidad o ineficacia	Efectos adversos: abandono o cambio de fármaco
CYP2D6	*3, *4, *5, duplicaciones	Fluoxetina, paroxetina, sertralina	Afecta el metabolismo hepático; riesgo de acumulación o baja eficacia	Mala tolerancia o respuesta: baja adherencia
SLC6A4	5-HTTLPR (L/S)	Todos los ISRS	Influye en el transporte de serotonina y en la eficacia del tratamiento	Percepción de baja eficacia: abandono
HTR2A	rs6311, rs6313	Todos los ISRS	Influye en el transporte de serotonina y en la eficacia del tratamiento	Aumenta riesgo de abandono si hay efectos
ABCB1	C3435T (rs1045642)	Escitalopram, paroxetina	Regula paso del fármaco al sistema nervioso central	Baja eficacia percibida: disminuye adherencia

Fuente: Elaborado con base a las referencias^{72,73}

Las variantes en los alelos *2 o *3 en CYP2C19 van a reducir la metabolización de escitalopram o citalopram, aumentando el riesgo de efectos adversos que podrían llevar al abandono del tratamiento, mientras que el alelo *17 puede acelerar el metabolismo y disminuir su eficacia clínica. En CYP2D6, los alelos *3, *4, *5 o duplicaciones alteran el metabolismo de fluoxetina, paroxetina y sertralina, afectando tanto eficacia como tolerabilidad. En cuanto a SLC6A4, el polimorfismo 5-HTTLPR (L/S) modula la expresión del transportador de serotonina; los portadores del alelo corto (S) muestran peor respuesta clínica o mayor percepción de baja eficacia, lo que disminuye la adherencia.⁷¹

Para el gen HTR2A (rs6311, rs6313), se asocia con variaciones en la respuesta clínica y tolerancia a ISRS. Por último, ABCB1 (C3435T, rs1045642) afecta la biodisponibilidad cerebral de fármacos como escitalopram o paroxetina; el genotipo TT se ha relacionado con dosis menores requeridas para alcanzar remisión clínica, lo que podría implicar mayor tolerabilidad y mejor adherencia.⁷³

Tabla 4. Tipos de fenotipos

Gen/Polimorfismo	Combinación de alelos	Fenotipos	Implicación clínica
CYP2C19	*1/*1	Metabolizador normal	Respuesta esperada del fármaco
	*1/*2 o *1/*3	Metabolizador intermedio	Mayor riesgo de efectos adversos
	*2/*2 o *3/*3	Metabolizador lento	Alta concentración de fármaco
	*1/*17 o *17/*17	Metabolizador rápido	Menor eficacia del fármaco por eliminación rápida

CYP2D6	*1/*1	Metabolizador normal	Respuesta esperada
	*1/*3, *1/*4, *1/*5	Metabolizador intermedio	Acumulación moderada
	*3/*3, *4/*4, *5/*5	Metabolizador lento	Alta concentración de fármaco
	Duplicaciones *1/*1xN	Metabolizador ultrarrápido	Eliminación rápida
SLC6A4 (5-HTTLPR)	L/L	Alta expresión de transportador	Mejor respuesta a ISRS
	L/S	Expresión intermedia	Respuesta variable, menor eficacia
	S/S	Baja expresión de transportador	Menor eficacia del tratamiento
HTR2A (rs6311, rs6313)	Genotipos comunes	Variantes funcionales	Influyen en la eficacia y tolerabilidad del tratamiento
	Variantes riesgo	Riesgo aumentado de efectos secundarios	Mayor probabilidad de abandono terapéutico
ABCB1 (C3435T, rs1045642)	C/C, C/T, T/T	Variantes de transporte	Modulan la entrada del fármaco al SNC, afectan eficacia

	Variantes con baja función	Menor eficacia percibida	Disminución de adherencia debido a baja respuesta clínica
--	----------------------------	--------------------------	---

Fuente: Elaborado con base a la referencias⁷⁵

El cuadro anterior sintetiza la relación entre las variantes genéticas (polimorfismos) más relevantes para la farmacogenética de los ISRS. Los genes CYP2C19 y CYP2D6 codifican enzimas responsables del metabolismo hepático de los ISRS, y sus alelos con asteriscos (*2, *3, *4, *5, *17, etc.) representan variantes genéticas específicas que alteran la función de dichas enzimas.⁷⁴

El polimorfismo 5-HTTLPR en el gen SLC6A4 afecta la expresión del transportador de serotonina, clave en la recaptación de serotonina y, por ende, en la eficacia del tratamiento con ISRS. La variante L (long) se asocia con mayor expresión y mejor respuesta al fármaco, mientras que la variante S (short) está relacionada con menor expresión y menor eficacia.⁷⁴

Las variantes en el gen HTR2A (rs6311 y rs6313) modulan la respuesta postsináptica a la serotonina, influyendo en la tolerancia y eficacia del tratamiento, mientras que los polimorfismos en ABCB1 afectan la penetración del fármaco al sistema nervioso central, condicionando la respuesta clínica y la adherencia.⁷⁴

2.6 Farmacogenética

La farmacogenética estudia las variaciones genéticas individuales que afectan la respuesta a medicamentos, donde se comprende la heterogeneidad en la eficacia y toxicidad de los fármacos. La aplicación de la farmacogenética en el uso de los ISRS es importante, ya que estos fármacos presentan una alta variabilidad interindividual en cuanto a eficacia y tolerancia.⁴

En lo que se centra principalmente la farmacogenética es que los polimorfismos genéticos pueden modificar la actividad de proteínas clave involucradas en la farmacocinética y la farmacodinamia. En el caso de los ISRS estos mecanismos determinan tanto la concentración

plasmática del medicamento como la sensibilidad del sistema serotoninérgico, que es el mediador principal de la acción ansiolítica. Si bien el medio ambiente, la dieta, la edad, el estilo de vida y el estado de salud pueden influir sobre la reacción de una persona a los medicamentos, comprender la constitución genética de un individuo puede ser la clave para utilizar el mejor tratamiento farmacológico disponible, en vez de usar el método tradicional de prueba y error para encontrar el fármaco, en este caso, el ISRS más adecuado para el paciente.⁴

En cuanto a la metodología, el uso de tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) ha revolucionado la capacidad para identificar variantes genéticas raras o poco comunes que pueden tener un impacto significativo en la respuesta a los fármacos, pero que no son detectadas por métodos tradicionales. Esto es especialmente útil para explicar casos atípicos de respuesta o toxicidad.¹⁴

La incorporación de inteligencia artificial y aprendizaje automático en el análisis de datos farmacogenéticos está mejorando la capacidad de predecir respuestas individuales, integrando no solo la genética sino también datos clínicos, demográficos y de estilo de vida. Estas herramientas facilitan la toma de decisiones clínicas personalizadas en tiempo real, promoviendo un uso más seguro y eficaz de los ISRS.¹⁴

Asimismo, la aplicación clínica de la farmacogenómica no solo optimiza la eficacia terapéutica, sino que también contribuye a reducir la incidencia de efectos adversos, lo cual resulta determinante en la adherencia al tratamiento. En el caso de los ISRS, identificar previamente a los pacientes con riesgo de metabolización ultrarrápida o pobre permite ajustar la dosis o seleccionar un fármaco alternativo antes de que aparezcan complicaciones clínicas. De esta manera, se evita la discontinuación temprana del tratamiento y se fomenta una adherencia sostenida, lo cual repercute directamente en mejores resultados en salud y en la calidad de vida de los pacientes.¹⁴

2.6.1 Pruebas farmacogenéticas

Las pruebas farmacogenéticas permiten identificar variantes genéticas individuales que influyen en la respuesta a los medicamentos. Reconoce como metaboliza, responde o tolera un paciente ciertos medicamentos, basándose en la secuencia del ADN. Este tipo de pruebas se centran, principalmente, en la farmacocinética (por ejemplo, los que codifican para enzimas metabolizadoras del citocromo P450: CYP2D6, CYP2D19) y la farmacodinamia (los que codifican receptores; HTR2A, SLC6A4). Este tipo de pruebas se realizan, por lo general a través de muestras de saliva o sangre, donde son analizadas por medio de técnicas de biología molecular como PCR, microarrays o secuenciación genética.⁷⁵

- PCR: La PCR (por sus siglas en inglés, Polymerase Chain Reaction) es una técnica de biología molecular utilizada para amplificar regiones específicas del ADN. En el caso de la farmacogenética permite detectar polimorfismos genéticos conocidos con alta sensibilidad y especificidad. La PCR realiza millones de copias de un fragmento de ADN específico, todo por medio de ciclos de calentamiento y enfriamiento, facilitando sus análisis posteriores.⁷⁵
- Microarrays de ADN: Los microarrays son plataformas tecnológicas que permiten analizar simultáneamente miles de variantes genéticas. Están formadas por sondas de ADN fijadas en una superficie sólida, cada una siendo específica para un polimorfismo. Cuando se aplica una muestra de ADN marcadas, las secuencias complementarias hibridan con las sondas correspondientes. Se utiliza para identificar SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido) en genes relacionados con la respuesta a fármacos. Del lado de farmacogenética, los microarrays permiten identificar un perfil genético de forma rápida, de esta forma, se toman decisiones terapéuticas.⁷⁵
- Secuenciación genética: La secuenciación genética permite determinar el orden exacto de los nucleótidos (A,T,C,G) en una fracción de ADN. Hay diferentes técnicas, como la secuenciación de Sanger y de la secuenciación de nueva generación, ofreciendo un análisis detallado del genoma o de genes específicos. Para farmacogenética, la secuenciación permite detectar tanto variantes comunes como raras, pudiendo influir en la respuesta a medicamentos.⁷⁵

En Costa Rica actualmente hay laboratorios que proporcionan exámenes de farmacogenética como parte de los servicios de medicina personalizada. Por ejemplo, Vivit Salud, en colaboración con MiGenesysTM, lleva a cabo estudios genéticos a partir de muestras de mucosa bucal para detectar variantes en más de 300 medicamentos, entre los que se incluyen fármacos del sistema nervioso central. De igual forma, el centro BioGenetic Costa Rica colabora con paneles internacionales de estándar, proporcionando análisis de varios genes pertinentes para la farmacogenética en colaboración con laboratorios de todo el mundo.⁷⁶

Sin embargo, en el ámbito de la investigación científica nacional, la actividad en farmacogenética es restringida. De acuerdo con un análisis de la región centroamericana y del Caribe, Costa Rica encabeza la producción científica en farmacogenética en esa región. No obstante, la mayoría de las investigaciones se centran en biomarcadores del cáncer y no en salud mental o psiquiatría, incluyendo genes como CYP2D6 o HLA-A/B.⁷⁶

2.7 Medicina personalizada

La medicina personalizada es un enfoque terapéutico donde busca adaptar las decisiones médicas y los tratamientos a las características individuales de cada paciente, incluyendo su perfil genético, biomarcadores, estilo de vida y entorno. En el caso de los ISRS, este enfoque permite evitar el modelo de ensayo y error al seleccionar antidepresivos, lo cual puede reducir efectos adversos, mejorar la eficacia y fortalecer la adherencia terapéutica.⁸²

Los avances recientes en tecnologías genómicas han permitido implementar estrategias de medicina personalizada en la práctica clínica rutinaria. Las pruebas farmacogenéticas, que analizan polimorfismos importantes en enzimas metabólicas y dianas farmacológicas, pueden identificar pacientes con mayor riesgo de efectos adversos o baja respuesta a ISRS específicos. Por ejemplo, los metabolizadores pobres de CYP2D6 tienen un riesgo tres veces mayor de experimentar efectos secundarios graves con paroxetina, mientras que los metabolizadores

ultrarrápidos de CYP2C19 pueden requerir dosis más altas de escitalopram para alcanzar el efecto terapéutico.⁸³

En pacientes metabolizadores lentos, la acumulación del fármaco puede derivar en una mayor incidencia de efectos secundarios como náuseas, insomnio, ansiedad o disfunción sexual, que a menudo llevan a la suspensión del tratamiento o a la búsqueda de alternativas terapéuticas. Por el contrario, en metabolizadores ultrarrápidos, la eliminación acelerada puede causar una respuesta insuficiente, lo que también contribuye al abandono o al cambio de medicación debido a la percepción de falta de eficacia.⁸³

La medicina personalizada para el TAG incorpora otros biomarcadores predictivos. Diferentes estudios han identificado formas de proteínas en plasma y patrones de activación cerebral mediante neuroimagen que podrían predecir la respuesta a diferentes ISRS. Estos avances, combinados con herramientas de inteligencia artificial para analizar grandes conjuntos de datos clínicos, están transformando el paradigma del tratamiento de la ansiedad de un modelo reactivo a uno preventivo y predictivo.⁸³

Además, la implementación de la medicina personalizada en el manejo del TAG no solo implica la optimización del tratamiento farmacológico, sino también la integración de datos clínicos, sociales y ambientales que influyen en la respuesta a los ISRS. Factores como la dieta, el consumo de alcohol, la exposición a estrés crónico y la presencia de comorbilidades médicas pueden modular la expresión génica y la actividad enzimática, influyendo en la farmacocinética y farmacodinamia de estos fármacos. En este sentido, la visión de la medicina personalizada se amplía hacia una medicina de precisión más holística, que busca no solo identificar el fármaco más adecuado, sino también crear estrategias terapéuticas adaptadas al contexto integral del paciente.⁸³

Sin embargo, la aplicación de la medicina personalizada en el tratamiento del TAG aún enfrenta limitaciones importantes. El costo elevado de las pruebas farmacogenéticas y de tecnologías complementarias, restringe su acceso en muchos sistemas de salud. De igual forma,

la falta de protocolos clínicos estandarizados dificulta la interpretación homogénea de los resultados, lo que genera incertidumbre en la toma de decisiones médicas. A esto se suma que no todos los profesionales de la salud tienen formación en farmacogenómica, lo cual retrasa su integración plena en la práctica clínica diaria.⁸⁵

2.8 Fenoc conversión.

La fenoc conversión es un fenómeno en el cual la capacidad real de un paciente para metabolizar un medicamento cambia, sin que esto se deba a una alteración en su ADN. Es decir, aunque el genotipo del paciente permanezca igual, factores externos pueden modificar cómo funciona realmente su metabolismo. Esto puede suceder cuando el paciente toma otros medicamentos que inhiben o inducen las enzimas responsables del metabolismo, como las del citocromo P450. También pueden influir enfermedades, la dieta o condiciones fisiológicas que afectan la actividad enzimática.²²

Por esta razón, la fenoc conversión demuestra que no siempre el perfil genético por sí solo es suficiente para predecir la respuesta a un medicamento. Se debe considerar también el contexto clínico y los factores externos que pueden cambiar temporalmente el fenotipo metabolizador. Esto es especialmente relevante en la medicina personalizada, ya que para optimizar el tratamiento es necesario evaluar tanto el genotipo como las circunstancias actuales del paciente, para ajustar la dosis o elegir el fármaco más adecuado y así evitar efectos adversos o falta de eficacia.²²

Factores más comunes que inducen fenoc conversión se encuentran:

- Interacciones medicamentosas: El uso concomitante de fármacos que inhiben o inducen las enzimas del citocromo P450 puede disminuir o aumentar la actividad enzimática. Por ejemplo, un paciente con genotipo de metabolizador normal para CYP2D6 que toma un inhibidor potente de esta enzima puede comportarse clínicamente como un metabolizador lento.⁸⁴
- Enfermedades y condiciones fisiológicas: Enfermedades hepáticas, inflamación, cambios hormonales o alteraciones metabólicas pueden afectar la expresión o función de las enzimas metabolizadoras.⁸⁴

- Factores ambientales y dietéticos: Algunos alimentos, suplementos o toxinas ambientales también pueden modificar la actividad enzimática.⁸⁴

La fenocversión tiene una relevancia clínica significativa en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada con ISRS, ya que puede modificar la metabolización de los fármacos sin que exista un cambio en el genotipo del paciente. Por ejemplo, la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP2C19, como algunos inhibidores de la bomba de protones, puede reducir la actividad de esta enzima y alterar la farmacocinética de escitalopram o citalopram, generando acumulación del fármaco y aumentando el riesgo de efectos adversos, incluso en individuos genéticamente metabolizadores normales.²²

Además, factores del estilo de vida, como el consumo de tabaco o alcohol, pueden inducir o inhibir enzimas metabolizadoras y modificar la respuesta clínica a los medicamentos. Este fenómeno resalta la limitación de predecir la eficacia y tolerancia de los ISRS únicamente a partir del perfil genético, subrayando la necesidad de integrar la farmacogenética con la monitorización clínica y farmacológica en tiempo real.²²

2.9 Coste-Efectividad

Desde un punto de vista teórico en salud pública y economía de la salud, el análisis de coste-beneficio se refiere a la comparación entre los gastos que implica una intervención médica determinada y los beneficios esperados para el paciente y el sistema sanitario. Se busca determinar si una estrategia terapéutica justifica su inversión inicial en términos de resultados clínicos, calidad de vida, y reducción de complicaciones a futuro. En el caso de la medicina personalizada, el coste-beneficio se evalúa considerando no solo los costos directos de las pruebas genéticas y herramientas de diagnóstico especializadas, sino también los beneficios clínicos que pueden derivarse de un tratamiento más ajustado al perfil biológico del paciente. Estos beneficios incluyen una mayor eficacia terapéutica, menor incidencia de efectos adversos, mejor adherencia al tratamiento y una reducción en el uso innecesario de recursos sanitarios.⁸⁵

La personalización del tratamiento tiene la capacidad de fortalecer la autonomía del paciente, al permitirle participar activamente en decisiones informadas sobre su salud, además de aumentar su confianza en el sistema sanitario. Sin embargo, esta práctica también plantea puntos de vista que deben considerarse en el marco teórico, como la equidad en el acceso a tecnologías diagnósticas, la protección de la privacidad genética y la necesidad de formación especializada para los profesionales de la salud. Por lo tanto, el coste-beneficio de la medicina personalizada no puede limitarse a un análisis financiero, sino que debe incluir también factores humanos, éticos y estructurales.⁸⁵

En el caso de la farmacogenética, el análisis coste-beneficio resulta relevante ya que permite predecir mediante pruebas genéticas la respuesta individual, en este caso, de los ISRS. Aunque las pruebas genéticas conllevan una inversión alta, pueden optimizar en gran medida la selección del antidepresivo más adecuado desde el inicio del tratamiento, reduciendo el ensayo y error clínico, así como el riesgo de efectos adversos que afectan la adherencia terapéutica. La identificación temprana de polimorfismos genéticos en genes como CYP2D6, CYP2C19 o HTR2A permite reducir costos indirectos asociados a hospitalizaciones, visitas médicas frecuentes, abandono del tratamiento o prescripción de medicamentos ineficaces.⁸⁵

A su vez, los estudios recientes sobre coste-efectividad en medicina personalizada han demostrado que, aunque la inversión inicial en pruebas farmacogenéticas puede ser elevada, los ahorros a mediano y largo plazo pueden ser significativos. Estos incluyen no solo la disminución de eventos adversos y reingresos hospitalarios, sino también la reducción de días de baja laboral y la mejora en la productividad del paciente.⁸⁵

De esta forma, al optimizar la selección del ISRS adecuado desde el inicio, se favorece una respuesta terapéutica más rápida y sostenida, lo que disminuye la necesidad de cambiar múltiples medicamentos y ajustes de dosis frecuentes. Este enfoque evidencia que la inversión en herramientas de medicina personalizada no solo tiene un impacto clínico positivo, sino que también se traduce en beneficios económicos tangibles para el sistema de salud y la sociedad en general, reforzando la sostenibilidad y eficiencia de la atención psiquiátrica.⁸⁵

Por último, tiene un impacto económico directo, la medicina personalizada permite una mejor planificación de los recursos sanitarios al identificar de manera anticipada a los pacientes que podrían requerir un seguimiento más estrecho o intervenciones complementarias. Esto facilita priorizar la atención según riesgo y necesidad, contribuyendo a un uso más eficiente de los servicios de salud y a la mejora de la experiencia del paciente, al reducir tiempos de espera, visitas innecesarias y la carga asociada al manejo de efectos adversos prevenibles.⁸⁵

2.10 Interacciones no genéticas que afectan la eficacia de los ISRS

Factores no genéticos, como la dieta, el consumo de alcohol y la coadministración de otros fármacos, pueden modificar significativamente la farmacocinética y farmacodinámica de estos medicamentos, alterando su absorción, metabolismo y eliminación. Estas interacciones pueden derivar en niveles plasmáticos subóptimos o excesivos, incremento de efectos adversos, o disminución de la adherencia terapéutica, complicando el manejo clínico de la ansiedad generalizada.⁸⁸

2.10.1 Interacciones alimento-fármaco

Las interacciones entre alimentos y medicamentos representan un componente crítico en la farmacoterapia moderna, especialmente en pacientes que requieren tratamiento prolongado con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Estas interacciones ocurren cuando un nutriente, compuesto bioactivo o aditivo alimentario modifica la absorción, distribución, metabolismo o excreción de un fármaco, alterando su biodisponibilidad y, por ende, su eficacia clínica.⁸⁸

En el caso de los ISRS, aunque su perfil de seguridad suele considerarse favorable, su metabolismo depende en gran medida de las enzimas del citocromo P450, como CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, las cuales también pueden ser moduladas por compuestos presentes en

los alimentos. Esto significa que ciertos alimentos pueden aumentar la concentración plasmática del fármaco, elevando el riesgo de efectos adversos (por ejemplo, náuseas, somnolencia, prolongación del QT), o reducirla, disminuyendo la eficacia terapéutica y favoreciendo recaídas del trastorno de ansiedad.⁸⁸ Los alimentos pueden interferir de dos formas principales:

- **Interacción farmacocinética:** cuando modifican la velocidad o la extensión con la que se absorbe o metaboliza el ISRS. Por ejemplo, compuestos como las furanocumarinas de las toronjas inhiben enzimas intestinales y hepáticas, mientras que la cafeína y los indoles de vegetales crucíferos pueden inducir su actividad, acelerando el metabolismo del medicamento.⁸⁸
- **Interacción farmacodinámica:** cuando el alimento altera el efecto farmacológico del ISRS sin modificar su concentración plasmática, como ocurre con bebidas estimulantes que pueden potenciar la ansiedad o el insomnio, efectos secundarios comunes de estos fármacos.⁸⁸

Además, la regularidad y el horario de las comidas también pueden desempeñar un papel importante. Algunos ISRS, como la sertralina, presentan mayor biodisponibilidad cuando se administran con alimentos, mientras que otros, como la fluoxetina, no muestran cambios significativos. Este aspecto cobra relevancia en pacientes con hábitos alimenticios irregulares o con restricciones dietéticas.⁸⁸

La evidencia reciente sugiere que las interacciones alimento-fármaco son subestimadas en la práctica clínica, en parte porque los efectos suelen ser moderados y pasan desapercibidos, pero pueden tener repercusiones acumulativas a largo plazo, especialmente en pacientes con polimedicación o con variantes genéticas que ya predisponen a alteraciones en el metabolismo.⁸⁸

2.10.2 Interacciones con alcohol

El consumo concomitante de alcohol durante el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) puede tener implicaciones significativas tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico, comprometiendo la eficacia terapéutica y aumentando el riesgo de efectos adversos.⁸⁹

El alcohol actúa como un depresor del sistema nervioso central (SNC), modulando receptores GABA_A y prolongando su acción sedante y ansiolítica. Esta acción se suma a la de los ISRS, los cuales pueden también inducir somnolencia o fatiga, produciendo un efecto sinérgico que incrementa el riesgo de alteración de la coordinación motora, caídas, somnolencia excesiva o compromiso de la capacidad para realizar tareas cotidianas seguras.⁸⁹

La interacción entre alcohol y medicamentos puede modificar no solo los efectos del fármaco, sino también el metabolismo de éste. Aunque la evidencia específica sobre ISRS es limitada, estudios sistemáticos sobre interacciones alcohol–medicamento muestran que el alcohol puede alterar la eliminación de medicamentos al inhibir o inducir enzimas hepáticas. En particular, si bien el efecto directo sobre enzimas como CYP2C19 o CYP2D6 no está suficientemente documentado, el consumo crónico de alcohol podría inducir algunas isoenzimas P450, mientras que el consumo agudo podría inhibirlas, provocando variaciones impredecibles en la concentración plasmática de los ISRS.⁸⁹

Aunque la evidencia es todavía escasa, se han publicado series de casos sobre “intoxicación patológica” en pacientes tratados con ISRS y que consumieron alcohol, caracterizada por desinhibición extrema, agresividad o comportamiento atípico, lo que plantea una preocupación clínica seria sobre la combinación ISRS–alcohol.⁸⁹

2.10.3 Interacciones fármaco-fármaco

La polifarmacia es frecuente en trastornos de ansiedad y aumenta el riesgo de interacciones clínicamente relevantes con ISRS. Estas interacciones se explican, sobre todo, por inhibición o inducción de enzimas CYP (CYP2C19 y CYP2D6, principalmente) y por combinaciones serotoninérgicas que elevan el riesgo de síndrome serotoninérgico. También son relevantes las interacciones que incrementan el sangrado cuando los ISRS se combinan con antiinflamatorios o antitrombóticos.

Interacciones farmacocinéticas (CYP)

Inhibidores de CYP2C19 y niveles de ISRS

- IBP (omeprazol/esomeprazol): al inhibir CYP2C19, aumentan las concentraciones de citalopram/escitalopram, con potencial incremento de efectos adversos (p. ej., QTc). Datos poblacionales y de PK confirman aumentos de exposición y recomiendan ajustar dosis/monitorizar en combinación o en metabolizadores pobres por CYP2C19.
- Fluvoxamina (si se usa como antidepresivo alternativo o co-medicación): inhibe fuertemente CYP1A2 y CYP2C19, y de forma moderada otros CYP, pudiendo elevar niveles de múltiples sustratos concomitantes (por ejemplo, clozapina, olanzapina, warfarina).

Inhibidores de CYP2D6 y exposición de co-fármacos

- Fluoxetina y paroxetina (ISRS) y bupropión (no ISRS) son inhibidores potentes de CYP2D6. Su coadministración eleva niveles de sustratos de CYP2D6 (por ejemplo, metoprolol, antipsicóticos, TCA), con más bradicardia/hipotensión en el caso de betabloqueadores. Estudios de cohorte y revisiones 2020–2024 lo respaldan.

- Implicación oncológica (tamoxifeno): la inhibición de CYP2D6 puede reducir la formación de endoxifeno. La evidencia reciente matiza el impacto clínico (no todos los estudios muestran peor pronóstico), pero guías clínicas siguen recomendando evitar inhibidores potentes (paroxetina/fluoxetina) y preferir sertralina, citalopram o escitalopram si se necesita un ISRS.

Interacciones farmacodinámicas (riesgo serotoninérgico)

El uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos con ISRS (por ejemplo, tramadol, dextrometorfano, linezolid/IMAO reversibles, litio, triptanes) puede precipitar síndrome serotoninérgico (SS).

- Dextrometorfano (OTC): casos recientes, incluidos adolescentes y combinaciones con fluoxetina o con formulaciones bupropión-dextrometorfano, documentan SS y toxicidad significativa. Educar al paciente sobre antitusivos OTC es clave.
- Linezolid (antibiótico con actividad IMAO): riesgo de SS con ISRS; valorar suspensión/puente del ISRS y vigilancia.
- Triptanes: el riesgo grave parece bajo según análisis contemporáneos, aunque persisten advertencias regulatorias; individualizar y monitorizar síntomas autonómicos/neuromusculares.
- Revisiones 2022–2024 siguen enfatizando reconocimiento y manejo temprano del SS

Interacciones y riesgo de sangrado

Los ISRS disminuyen el almacenamiento plaquetario de serotonina, y combinarlos con fármacos que aumentan el sangrado eleva el riesgo:

- ISRS + AINEs: mayor riesgo de sangrado GI. Considerar gastroprotección o alternativas analgésicas.
- ISRS + anticoagulantes orales (warfarina o DOACs): asociación con mayor sangrado mayor, con riesgo más alto en el primer mes; extremar vigilancia clínica y de INR si aplica.
- Con antiagregantes también se observa incremento de eventos hemorrágicos.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

A continuación, se detalla el capítulo III que corresponde al marco metodológico, en el cual se presenta de forma específica en la que se dará respuesta a los objetivos y, a su vez, a la pregunta de investigación planteados en dicha investigación. Este capítulo tiene como objetivo profundizar de cómo fueron elegidas las bases del análisis de los datos recolectados, donde estas se ajustan al tipo de investigación de revisión bibliográfica.

3.1 Enfoque de investigación

La presente investigación se desarrolla bajo un enfoque cualitativo y alcance descriptivo, considerado el más apropiado para los objetivos planteados. El componente cualitativo permite analizar e interpretar, de manera profunda y sistemática, los hallazgos reportados en estudios previos acerca de los efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos en terapias con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y su impacto en la adherencia terapéutica.²⁶

3.2 Tipo de investigación

El tipo de investigación corresponde a un estudio descriptivo y documental, sustentado en la revisión bibliográfica de estudios especializados y actualizados. Este tipo de diseño implica la búsqueda, recopilación, análisis y síntesis de información relevante en bases de datos científicas, con el fin de establecer una base sólida de conocimiento y comprender el estado actual de la investigación en el campo. Su carácter descriptivo permite identificar patrones y clasificar hallazgos sobre la relación entre polimorfismos genéticos, efectos adversos de ISRS y adherencia terapéutica. De esta manera, el enfoque cualitativo permite profundizar en la interpretación de los hallazgos, favoreciendo una comprensión crítica y contextualizada que resulta aplicable tanto en el ámbito clínico como académico.²⁶

Las fuentes secundarias, según Carvajal et al.²⁷, reúnen, interpretan, organizan o analizan la información proveniente de las fuentes primarias. No contienen los datos originales, sino que los sintetizan y presentan de manera estructurada para facilitar su consulta y comprensión.²⁷

3.3 Fuentes de información

Por otro lado, las fuentes primarias según Carvajal et al.²⁷, son aquellas que tienen datos originales y directos, sin haber sido interpretados y analizados por otras personas. Estas fuentes provienen directamente del momento en que ocurrió un evento o de la persona que realizó una investigación.²⁷

Para el desarrollo de esta investigación se utilizaron tanto fuentes primarias como secundarias. Las fuentes primarias incluyeron artículos científicos originales, como ensayos clínicos, estudios de cohortes y trabajos con población específica, los cuales aportaron datos directos sobre la relación entre polimorfismos genéticos, el uso de ISRS y la aparición de efectos adversos. Por otro lado, se consultaron fuentes secundarias, como revisiones bibliográficas y metaanálisis, que permitieron integrar y analizar la evidencia existente. Como se menciona más adelante, en esta investigación, se utilizaron fuentes como PubMed, Elsevier, Google Académico, Scielo, Canadá) y la integración de hallazgos clínicos y genéticos para optimizar el tratamiento con ISRS en pacientes con ansiedad generalizada.

3.4 Criterios de búsqueda

Para el desarrollo de esta investigación se definieron criterios de búsqueda estructurados que permitieran recopilar y analizar la evidencia sobre los efectos adversos de los ISRS, su relación con polimorfismos genéticos y la influencia de la farmacogenómica en la adherencia terapéutica. La selección de descriptores específicos y de motores de búsqueda, como PubMed, Elsevier, Google Académico y Scielo, aseguró el acceso a información científica relevante y actualizada. Además, se establecieron límites de tiempo (2020-2025) e idioma (inglés y español) para garantizar que los datos incluidos reflejaran los avances más recientes en farmacogenómica y medicina personalizada. La importancia de este enfoque radica en que permite estructurar la revisión de la literatura de manera objetiva, facilitando la identificación de patrones consistentes, diferencias entre estudios realizados (como Estados Unidos y Canadá).

Tabla 5. Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Período de estudio	Idioma
Identificar los efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos presentes en terapias con ISRS, recopilando evidencia de estudios previos en farmacogenómica.	Efectos adversos de ISRS y farmacogenómica	PubMed, Elsevier, Google Académico, Scielo	2020-2025	Inglés-Español
Clasificar los principales grupos genéticos identificados en pacientes con ansiedad generalizada, estableciendo su relación con la metabolización de ISRS y la aparición de efectos adversos.	Ansiedad generalizada y metabolización de ISRS	PubMed, Elsevier, Google Académico, Scielo	2020-2025	Inglés-Español
Evaluar la eficacia de diferentes esquemas terapéuticos con ISRS en función de la farmacogenómica, contrastando su impacto en la adherencia a la terapia con base en estudios realizados en	Farmacogenómica y adherencia a la terapia con ISRS	PubMed, Elsevier, Google Académico, Scielo	2020-2025	Inglés-Español

Estados Unidos y Canadá.				
--------------------------	--	--	--	--

Fuente: Elaboración propia

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión permiten seleccionar de manera precisa los estudios relevantes para la investigación, asegurando que la información sea actual, científica y pertinente al análisis.

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos con vigencia igual o mayor a 2020	Artículos publicados antes del 2020
Artículos publicados en inglés o español	Artículos publicados en otro idioma que no sea inglés o español
Artículos, revistas, bases de datos con evidencia científica	Páginas sin ningún tipo de evidencia científica
Estudios basados en Estados Unidos y Canadá	Estudios que no están basados en Estados Unidos y Canadá
Terapias con ISRS	Terapias con algún otro antidepresivo

Fuente: Elaboración propia

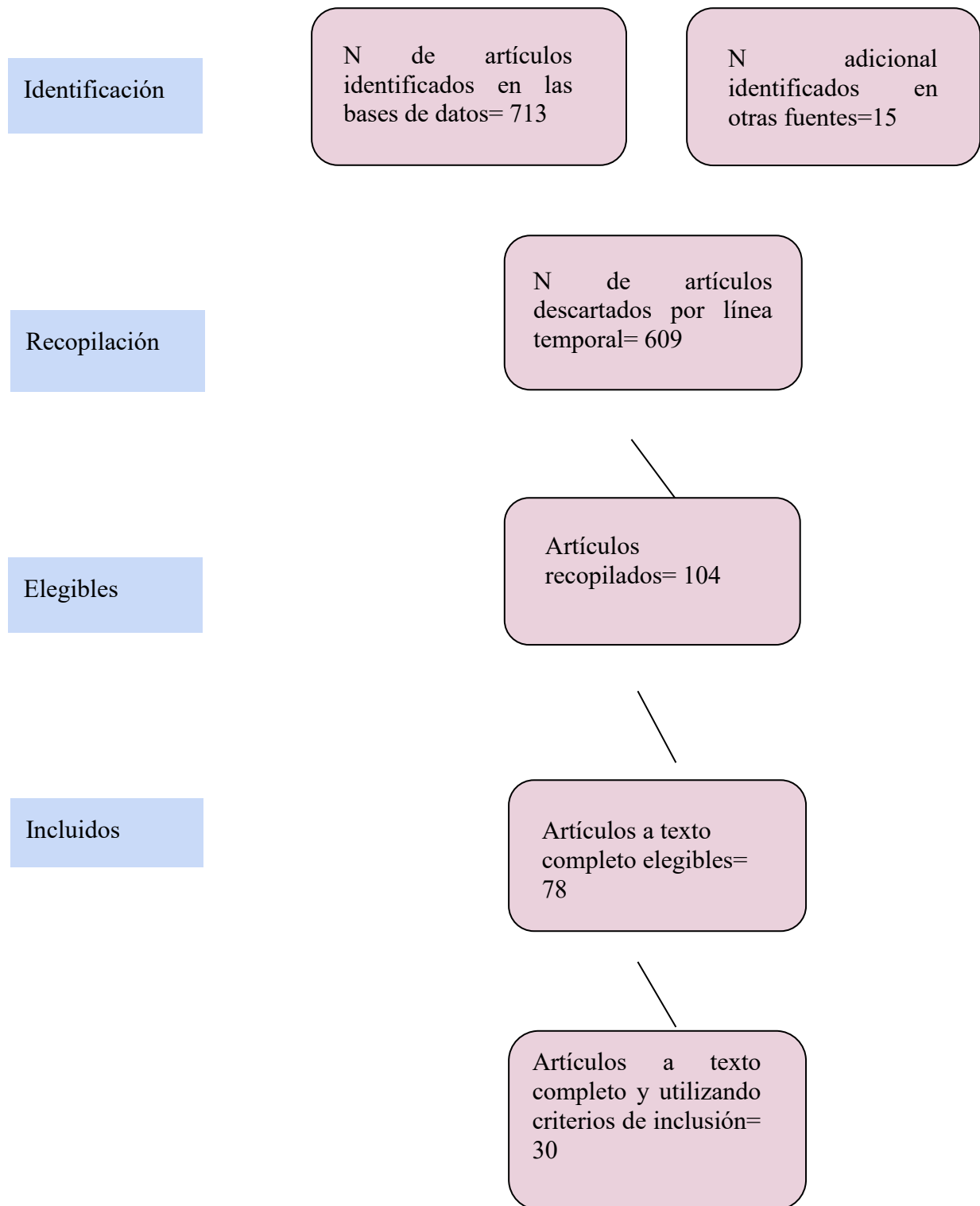
3.6 Análisis de la información

En esta investigación, basada en una revisión bibliográfica, la selección de artículos se realizó mediante un proceso enfocado en la relevancia y accesibilidad del contenido. Inicialmente, se buscaron estudios relacionados con el tema central a través de bases de datos

académicas y plataformas de acceso abierto. Se priorizó la inclusión de artículos cuyos textos completos estuvieran disponibles, ya que esto permitía una evaluación más profunda y precisa del contenido. Una vez identificado el acceso completo, se procedió a la lectura de cada documento, poniendo especial atención en las secciones de análisis de resultados y conclusiones. Estas partes del texto fueron clave para determinar la utilidad del estudio, ya que sintetizan los hallazgos principales y ofrecen interpretaciones que podían ser comparadas con otros trabajos. Además, se consideraron aspectos como la actualidad de la publicación, el enfoque metodológico y la importancia de los conceptos abordados. Este proceso permitió construir un cuerpo teórico sólido y coherente, compuesto por investigaciones que aportan perspectivas complementarias y enriquecedoras para el desarrollo del tema.

Adicionalmente, se realizó un análisis de niveles de evidencia, que consiste en clasificar los estudios según la solidez y confiabilidad de su diseño metodológico, como revisiones sistemáticas, estudio de cohortes, ensayos clínicos, revisiones bibliográficas. Este análisis permite determinar la relevancia y la validez de los hallazgos garantizando que las conclusiones de la investigación se basen en información científica sólida y que pueda sustentar de manera confiable las interpretaciones y recomendaciones del estudio.

Figura 3. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda



Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO IV-ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente apartado se realiza el análisis de la revisión bibliográfica referente al tema de estudio. Para esto, se consideran referentes de bases de datos, donde se encontraron estudios especializados en el tema y que se relacionan con los objetivos que se plantearon en la presente investigación.

4.1. Categoría 1: Efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos presentes en terapias con ISRS.

Bousman et al.⁴, menciona que para CYP2D6 los pacientes clasificados como metabolizadores lentos (PM) presentan una disminución significativa en la capacidad de eliminar fármacos como paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina y vortioxetina. Esta reducción en el metabolismo genera un aumento en la concentración plasmática del medicamento, lo que incrementa el riesgo de efectos adversos. Entre los efectos más reportados en estos casos se encuentran: náuseas intensas, somnolencia, insomnio, disfunción sexual, cefalea, ansiedad agravada, sequedad bucal, síntomas gastrointestinales (diarrea o estreñimiento), agitación psicomotora, y en algunos casos más graves, síndrome serotoninérgico o toxicidad hepática. Para estos pacientes, el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) recomienda reducir la dosis inicial entre un 25 % y un 50 % o cambiar a un antidepresivo que no dependa de la vía metabólica de CYP2D6.

De la misma forma, los metabolizadores ultrarrápidos (UM) para CYP2C19 eliminan con demasiada rapidez medicamentos como citalopram y escitalopram, lo que provoca niveles plasmáticos subóptimos. Aunque esto se relaciona más directamente con una falta de eficacia terapéutica, también puede inducir efectos secundarios debido a cambios abruptos de concentración en plasma, como inestabilidad del estado de ánimo, irritabilidad o síntomas de abstinencia temprana. En contraste, los pacientes metabolizadores lentos (PM) de CYP2C19, que eliminan lentamente estos ISRS, experimentan una acumulación del fármaco que los predispone a una serie de efectos adversos similares a los observados en CYP2D6-PM, como prolongación del intervalo QT, mareos, somnolencia, y riesgo cardiovascular. En estos casos, se sugiere reducir la dosis o seleccionar un antidepresivo alternativo.⁴

Bousman et al.⁴, indica que para los genes SLC6A4 y HTR2A, involucrados en la farmacodinámica de los ISRS, la evidencia actual no es suficiente para justificar su uso clínico en la predicción de efectos adversos. Sin embargo, se reconoce que variantes en el promotor

del gen SLC6A4, como el alelo corto (S) del polimorfismo 5-HTTLPR, podrían estar relacionadas con una mayor sensibilidad a los efectos colaterales de los ISRS, especialmente al inicio del tratamiento, incluyendo nerviosismo, agitación, efectos gastrointestinales intensificados y respuesta emocional alterada, aunque estas asociaciones todavía se consideran preliminares.

Segun Islam et al.¹⁴, el polimorfismo rs4244285 del gen CYP2C19, una variante que está asociada a la función reducida del enzima, define los fenotipos de metabolizador intermedio (*1/*2) y metabolizador pobre (*2/*2), que se caracterizan por una menor capacidad de eliminar escitalopram del organismo, lo que conduce a una mayor concentración del fármaco en plasma. El estudio del artículo halló que la presencia de este polimorfismo se relaciona no sólo con niveles séricos más altos de escitalopram, sino también con un efecto adverso clínicamente importante, que es la ganancia de peso temprana

Específicamente, se observó que los pacientes con el genotipo *1/*2 (intermedios) presentaron una mayor incidencia de aumento de peso de al menos dos libras (~1 kg) entre la segunda y cuarta semana de tratamiento, en comparación con los metabolizadores normales. En cambio, los metabolizadores pobres (*2/*2), a pesar de tener las concentraciones plasmáticas más elevadas de escitalopram, no mostraron ganancia de peso durante el mismo período. El impacto de los polimorfismos genéticos en los efectos adversos puede ser no lineal o multifactorial, y podría depender de umbrales individuales de tolerancia, interacción con otros factores fisiológicos o incluso mecanismos epigenéticos que modulan la respuesta al fármaco.¹⁴

Silgado et al.¹⁷, explica que los genes CYP2C19, CYP2D6 y CYP2C9, influyen en la ganancia de peso en pacientes tratados con ISRS. El principal hallazgo es que las personas que tienen una actividad reducida de CYP2C19 (es decir, metabolizadores pobres o intermedios) y reciben citalopram, tienen una mayor probabilidad de ganar peso a lo largo de seis meses. En cambio, los que tienen metabolismo normal o ultrarrápido ganaron poco o ningún peso. Esto sugiere que, al metabolizar más lentamente el fármaco, la concentración en sangre es mayor, lo que podría favorecer la aparición de este efecto adverso.

Por otro lado, en los pacientes que toman paroxetina, sertralina o fluoxetina, no se encontraron asociaciones claras entre ganancia de peso y los genotipos CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9. Es decir, el efecto parece ser específico del citalopram y de su metabolismo a través del CYP2C19.¹⁷

Bharthi et al.²⁸, analizó la influencia de las variaciones genéticas en las enzimas del citocromo P450, especialmente CYP2D6, sobre la respuesta clínica y los efectos adversos reportados por niños y adolescentes tratados con fluoxetina. Los individuos con genotipos asociados a una mayor actividad metabólica de CYP2D6 presentaron una baja mejoría en los síntomas, esto por una metabolización más rápida del fármaco que disminuye su concentración efectiva.

Por otro lado, estos pacientes reportaron una mayor incidencia de efectos adversos, tales como náuseas, insomnio y disfunción sexual. Esto sugiere que la rapidez en el metabolismo mediada por variantes genéticas puede incrementar la susceptibilidad a efectos adversos, posiblemente debido a fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del ISRS o metabolitos activos. Por lo tanto, los polimorfismos en CYP2D6 no solo afectan la eficacia del tratamiento, sino también la tolerancia del paciente, lo que es importante para la adherencia terapéutica.²⁸

Según Jang et al.³⁰, en su estudio utilizaron un modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK) para simular la concentración plasmática de escitalopram en pacientes geriátricos con diferentes fenotipos de CYP2C19. Además, se validaron estas simulaciones con observaciones clínicas reales en esta población. Los resultados indicaron que los metabolizadores pobres (PM) de CYP2C19 presentan una acumulación mayor de escitalopram debido a una reducción en la capacidad metabólica del fármaco. Esto se traduce en niveles plasmáticos elevados que pueden aumentar el riesgo de toxicidad y efectos adversos relacionados con el escitalopram, como mareos, somnolencia, náuseas y efectos anticolinérgicos.

Pero, los metabolizadores ultrarrápidos (UM) y extensos (EM) mostraron una eliminación más rápida del escitalopram, lo que podría disminuir la eficacia clínica del medicamento debido a concentraciones subterapéuticas. El modelo PBPK permitió cuantificar estas diferencias farmacocinéticas, demostrando que el ajuste de dosis basado en el fenotipo CYP2C19 es relevante para optimizar la terapia en pacientes geriátricos.³⁰

Las observaciones clínicas confirmaron que los pacientes con fenotipo PM tenían una mayor incidencia de efectos secundarios y una tolerancia reducida al escitalopram. Por el contrario, los pacientes con fenotipo UM mostraron menor respuesta terapéutica, evidenciando la necesidad de incrementar la dosis o considerar alternativas terapéuticas.³⁰

Atmaca et al.³¹, mencionan que la disfunción sexual inducida por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) representa uno de los efectos adversos más frecuentes y clínicamente problemáticos en pacientes que reciben tratamiento antidepresivo, hasta el 60-80 % de los pacientes pueden experimentar disminución del deseo sexual, dificultad de excitación, trastornos del orgasmo o disfunción eréctil.

La revisión menciona las posibles bases farmacológicas de estos efectos adversos, se ha implicado el aumento de serotonina en receptores 5-HT₂ y 5-HT₃, la disminución en la liberación de dopamina y noradrenalina, bloqueo de receptores colinérgicos y adrenérgicos α_1 , inhibición del óxido nítrico sintasa y elevación de prolactina. Estudios farmacogenéticos señalan una asociación entre ciertas variantes en genes como HTR2A, SLC6A4, BDNF, GRIK2, GRIA3 y GRIA1, con diferentes dominios de la disfunción sexual.³¹

Hole et al.³⁸, indica que el gen CYP2D6 influye en las concentraciones séricas de paroxetina y sus implicaciones clínicas en cuanto a efectos adversos. Los estudios revisados muestran que las personas clasificadas como metabolizadores pobres (PM) presentan concentraciones significativamente más altas de paroxetina en estado estable, lo que incrementa de manera consistente su riesgo de experimentar efectos secundarios dependientes de la dosis. Ahora, los metabolizadores ultrarrápidos (UM) tienden a tener niveles plasmáticos bajos, lo que a menudo se traduce en una eficacia terapéutica reducida.

Así, mientras que los pacientes PM demuestran una exposición más prolongada al fármaco; con potencial toxicidad y efectos adversos aumentados, los UM pueden no alcanzar niveles terapéuticos suficientes para obtener beneficio clínico. En metabolizadores intermedios (IM) y normales (NM), los niveles plasmáticos se sitúan en rangos intermedios con un equilibrio más favorable entre eficacia y tolerabilidad.³⁸

Según Chen et al.³⁹, las enzimas del citocromo P450 hepáticas modulan la toxicidad celular de la sertralina, un ISRS que ha sido relacionado con casos raros de hepatotoxicidad idiosincrática. Utilizando células HepG2 modificadas para expresar individualmente 14

isoformas humanas del CYP, se examinó si la metabolización por estas enzimas podría mitigar o intensificar la toxicidad del fármaco. En cultivos tratados por 24 horas con concentraciones entre 3.1 y 15 μ M de sertralina, se observó una disminución dependiente de la concentración en la viabilidad celular, llegando a perder hasta el 80 % de viabilidad con las dosis más altas.

Cuando se evaluaron las líneas celulares que sobreexpresan CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6 o CYP2C9, se comprobó que en ellas la citotoxicidad inducida por sertralina fue significativamente menor. Esto indica que una capacidad metabólica más eficiente permite convertir la sertralina en metabolitos menos tóxicos o facilitar su eliminación, reduciendo la exposición celular directa.³⁹

Además, los resultados sugieren que cuando estas enzimas están genéticamente comprometidas (como ocurre en metabolizadores pobres o intermedios), la toxicidad de la sertralina podría incrementar significativamente, al quedar mayor proporción del compuesto original en tejido hepático. La presencia de polimorfismos genéticos que limitan la función de CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6 o CYP2C9 podría favorecer la aparición de efectos adversos hepáticos por acumulación de sertralina.³⁹

El estudio de Sahlman et al.⁴⁰, indica cómo el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) durante el embarazo afecta la actividad de dos enzimas clave en la placenta: CYP1A1 y CYP19A1. Estas enzimas son fundamentales para el metabolismo de sustancias y para la producción de hormonas esteroideas esenciales en el desarrollo fetal. El análisis se realizó en muestras placentarias de mujeres que utilizar ISRS y se comparó con un grupo control que no utilizó estos fármacos.

Los resultados indicaron que la actividad de ambas enzimas, CYP1A1 y CYP19A1, estaba disminuida en las pacientes de ISRS, lo que sugiere una alteración en el metabolismo placentario provocado por la medicación. Por otro lado, la actividad de la enzima glutatión-S-transferasa (GST), encargada de procesos de detoxificación, no mostró cambios relevantes entre ambos grupos.⁴⁰

Estas modificaciones en la actividad enzimática podrían perjudicar en la capacidad de la placenta para metabolizar compuestos y regular hormonas esteroideas, lo cual es importante durante el embarazo para mantener un espacio saludable tanto para la madre como para el feto. Aunque el estudio no profundiza en consecuencias clínicas directas, las alteraciones en estas

enzimas podrían estar vinculadas con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas como restricción del crecimiento intrauterino o parto prematuro. El trabajo evidencia que el uso de ISRS en gestantes induce cambios significativos en la función de enzimas placentarias.⁴⁰

Sreeja et al.⁴³, señalan que las variaciones genéticas en el transportador de serotonina (SERT), codificado por el gen SLC6A4, afectan la respuesta terapéutica y la tolerabilidad de estos fármacos. El gen SLC6A4 presenta varios polimorfismos, siendo los más estudiados el 5-HTTLPR en la región promotora y el STin2 en el segundo intrón. El alelo L del 5-HTTLPR se asocia con una mayor expresión del transportador, mientras que el alelo S se asocia con una menor expresión. Estas variaciones pueden influir en la cantidad de SERT disponible para la inhibición por parte de los ISRS, afectando así la eficacia del tratamiento.

Además, Sreeja et al.⁴³, discute cómo otros factores, como la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades, pueden interactuar con las variaciones genéticas para modificar la respuesta a los ISRS. Por ejemplo, se ha observado que las mujeres pueden metabolizar los ISRS de manera diferente a los hombres, lo que podría influir en la concentración plasmática del fármaco y, en consecuencia, en su eficacia y perfil de efectos adversos.

Ezenwabachili et al.⁵⁰, nos muestra un estudio donde evaluó si variantes genéticas en receptores de serotonina pueden influir en los efectos de los ISRS sobre la densidad mineral ósea en adolescentes y adultos jóvenes. Se analizaron polimorfismos específicos en los genes HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B y en el transportador de serotonina (STin2 VNTR). Los resultados mostraron que ciertas variantes, como rs6295 en HTR1A y rs6311 en HTR2A, estuvieron asociadas con una mayor densidad mineral ósea en la columna lumbar en usuarios de ISRS, con una tendencia más marcada en mujeres.

Sin embargo, tras realizar ajustes estadísticos para diferentes comparaciones, estas asociaciones perdieron relevancia. Esto indica que, aunque hay indicios de que la genética puede modular el impacto de los ISRS en el metabolismo óseo, los resultados no son concluyentes y sugieren la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral para confirmar estas posibles asociaciones.⁵⁰

Mahajna et al.⁷², señalan que las variantes genéticas del CYP2C19 influyen en la tolerabilidad y eficacia de los antidepresivos escitalopram y citalopram, el análisis se centró en la relación entre el estado metabolizador del CYP2C19 y la aparición de efectos adversos. Los

pacientes clasificados como metabolizadores lentos (*2/*2, *2/*3, *3/*3) presentaron una mayor probabilidad de experimentar efectos adversos en comparación con los metabolizadores extensos (*1/*1).

El estudio de Stein et al.⁷⁴, mencionan que realizaron una investigación sobre la influencia del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4, que codifica el transportador de serotonina, sobre la respuesta y tolerabilidad al tratamiento con antidepresivos. El estudio arrojó que los individuos con los genotipos LL o LS tenían una probabilidad significativamente mayor de mostrar una respuesta favorable al tratamiento con antidepresivos en comparación con los portadores del genotipo SS.⁷⁴

Además, se observó que los portadores del alelo largo (L) experimentaron menos efectos adversos durante el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), lo que sugiere un mejor perfil de tolerabilidad. El estudio señala que el polimorfismo 5-HTTLPR podría utilizarse como marcador farmacogenético para predecir tanto la eficacia como la tolerabilidad del tratamiento con antidepresivos, especialmente ISRS, en pacientes con trastornos psiquiátricos. Sin embargo, los autores también destacan la necesidad de realizar investigaciones adicionales para validar estos hallazgos en diferentes poblaciones y condiciones clínicas, debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos y las posibles variables confusoras.⁷⁴

Tabla. 7 principales efectos adversos

Gen	ISRS	Metabolizador	Efectos adversos
CYP2D6	Paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, vortioxetina	Metabolizador lento PM	Náuseas, insomnio, somnolencia, cefalea, ansiedad, disfunción sexual, agitación, toxicidad hepática, síndrome serotoninérgico

CYP2D6	Fluoxetina	Metabolizador ultrarrápido	Mayor incidencia de efectos adversos (náuseas, insomnio, disfunción sexual) por concentración inestable
CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9	Sertralina	Actividad reducida de enzimas	Hepatotoxicidad aumentada por menor metabolismo del fármaco
CYP2C19 (rs4244285)	Escitalopram	*1/*2 (IM), *2/*2 (PM)	Ganancia de peso temprana
CYP2C19	Citalopram, escitalopram	PM	Prolongación del QT, somnolencia, mareos, riesgo cardiovascular
CYP2C19	Citalopram	PM, IM	Ganancia de peso a largo plazo
CYP2C19	Escitalopram	PM	Toxicidad, somnolencia, efectos anticolinérgicos
HTR2A, SLC6A4, BDNF, GRIK2, GRIA1	ISRS (varios)	Variantes múltiples	Disfunción sexual (60–80 %): deseo, orgasmo, excitación

SLC6A4 HTTLPR)	(5-	ISRS (varios)	Alelo corto (S)	Mayor sensibilidad a efectos adversos: nerviosismo, agitación, síntomas GI
SLC6A4 HTTLPR, STin2)	(5-	ISRS (varios)	Alelo S o L	Menor tolerabilidad y respuesta en portadores del alelo S
HTR1A, HTR2A, STin2 VNTR		ISRS	Variantes múltiples	Cambios en densidad mineral ósea (evidencia preliminar)
CYP1A1, CYP19A1 (placenta)		ISRS durante embarazo	Disminución en actividad enzimática	Riesgo potencial de complicaciones obstétricas

Fuente: Elaborada con base a las referencias^{4,38,39}

La tabla anterior resume de manera breve los principales efectos adversos asociados a los polimorfismos genéticos más estudiados en pacientes tratados con ISRS. Su utilidad radica en facilitar una visión rápida de cómo los diferentes fenotipos de metabolizadores (lentos, intermedios o ultrarrápidos) y las variantes genéticas pueden influir en la eficacia y tolerabilidad de los medicamentos.

4.2 Categoría 2. Grupos genéticos identificados en pacientes con ansiedad generalizada, estableciendo su relación con la metabolización de ISRS y la aparición de efectos adversos.

Bousman et al.⁴, en su investigación indica que la guía del Consorcio de Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC) actualiza la evidencia sobre cómo los fenotipos de CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6, junto con los genes de farmacodinámica SLC6A4 y HTR2A, afectan la tolerabilidad y eficacia de los ISRS en trastornos de ansiedad. La clasificación de

fenotipos de metabolizadores ultrarápido (UM), normal (NM), intermedio (IM) y pobre (PM) se basa en *-alelos, usando puntuaciones de actividad enzimática que permiten predecir la capacidad metabolizadora del individuo.

Según la guía, los UM de CYP2D6 eliminan rápidamente antidepresivos como paroxetina o fluoxetina, lo que puede traducirse en niveles subterapéuticos, menor eficacia y posible falla terapéutica. Por otro lado, los PM de CYP2D6 acumulan el fármaco, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos dependientes de concentración, incluidos somnolencia, disfunción sexual o síndrome serotoninérgico. Por ello, se recomienda evitar estos ISRS o reducir la dosis según el fenotipo correspondiente.⁴

En relación con CYP2C19, los metabolizadores PM presentan exposición aumentada a ISRS como citalopram o escitalopram, lo que se asocia con mayor incidencia de efectos adversos como náuseas, mareos, prolongación del QT o ganancia de peso. En metabolizadores UM o rápidos, por otro lado, la rápida eliminación puede contribuir a falta de respuesta clínica. En casos de pacientes que portan combinaciones no normales de CYP2C19 y CYP2B6, se habla de mayor riesgo de efectos adversos o exposición alterada a fármacos como sertralina.⁴

Islam et al.¹⁴, abordó cómo variantes genéticas, modificaciones epigenéticas (metilación del ADN) y expresión génica en los genes farmacocinéticos CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y ABCB1 se relacionan con la respuesta clínica, los efectos adversos y las concentraciones plasmáticas del escitalopram. Se identificaron 11 asociaciones cis-SNP-CpG (mQTL) en cuatro SNP únicos, pero solo CYP2C19 rs4244285 mostró una relación relevante: los individuos con genotipo *1/*2 (metabolizadores intermedios) presentaron más ganancia de peso entre las semanas 2 y 4 (14.9 %) frente a los *1/*1 (6.7 %), mientras que los *2/*2 (metabolizadores pobres) no reportaron incremento de peso, aunque tenían las concentraciones más altas de escitalopram ajustadas por dosis.

Cuando se agruparon los pacientes según su fenotipo CYP2C19 (normal, intermedio y pobre), se observó que los intermedios y pobres metabolizadores acumulan más escitalopram,

lo que implica mayor riesgo de efectos adversos relacionados a concentraciones plasmáticas elevadas, como ganancia de peso. Por su parte, no se halló evidencia de que la metilación del ADN mediara estas asociaciones, lo que sugiere que el efecto se debe directamente a diferencias en capacidad metabólica genética, no modulada epigenéticamente.¹⁴

Los análisis de los datos clínicos mostraron que los metabolizadores IM o PM de CYP2C19 y CYP2D6 tenían concentraciones mayores de escitalopram durante el tratamiento con escitalopram solo. Estos mismos grupos también reportaron más efectos adversos del sistema nervioso central, así como una tendencia a menor mejoría sintomática, sobre todo en metabolizadores intermedios y pobres de CYP2C19.¹⁴

Strawn et al.¹⁶, analizó la eficacia y tolerabilidad del escitalopram en adolescentes de 12 a 17 años con trastorno de ansiedad generalizada. En cuanto a la clasificación genética, los pacientes se agruparon según su fenotipo CYP2C19 como metabolizadores pobres, intermedios o extensos.

Los metabolizadores intermedios de CYP2C19 presentan una respuesta clínica más favorable, especialmente si además poseían al menos un alelo largo (L) del transportador SLC6A4. Por otro lado, los metabolizadores ultrarrápidos tendían a tener menor exposición al fármaco.¹⁶

En términos de concentración plasmática, el aumento en la velocidad del metabolismo de CYP2C19 se asocia con disminución del C_{max} y del AUC_{0-24} , lo que refuerza la clasificación en grupos metabolizadores según su capacidad de eliminar el fármaco. Los CYP2C19 intermedios representan un perfil de respuesta óptima a escitalopram en términos de eficacia, mientras que los ultrarrápidos conforman un grupo con exposición reducida y posibilidad de respuesta subóptima.¹⁶

Por otra parte, Nahid et al.²², mencionan que el gen CYP2D6, es el responsable de metabolizar alrededor del 20–25 % de los medicamentos, incluidos varios ISRS como paroxetina, fluoxetina y sertralina. Hay una amplia variabilidad genética con múltiples alelos que determinan fenotipos como metabolizador pobre (PM), intermedio (IM), normal (NM) o ultrarrápido (UM); esta clasificación fenotípica se traduce en diferentes velocidades de eliminación del fármaco y, por ende, exposición variable al mismo. Por otra parte, también indica que la fenoverción, donde medicamentos inhibidores del CYP2D6 (como fluoxetina, paroxetina, sertralina,) pueden transformar fenotipos NM o UM en IM o incluso PM funcionales, modificando así la capacidad real de metabolización independientemente del genotipo genético.

En términos de clasificación genética aplicada a ISRS en ansiedad generalizada, el modelo separa tres grupos:

- **Metabolizadores ultrarrápidos (UM):** eliminan rápidamente los ISRS, especialmente los metabolizados por CYP2D6 (p. ej., paroxetina). Esto puede conducir a niveles bajos del fármaco en plasma, menor eficacia clínica y posibilidad de falla terapéutica.²²
- **Metabolizadores normales (NM):** tienen eliminación esperada y equilibrio adecuado entre eficacia y tolerabilidad, siempre que no se produzca fenoverción.²²
- **Metabolizadores intermedios (IM) y pobres (PM):** acumulan más ISRS, lo que incrementa la exposición y el riesgo de efectos adversos dependientes de la concentración (náuseas, somnolencia, disfunción sexual, riesgo de síndrome serotoninérgico).²²

Por último, cuando un NM o UM toma un inhibidor potente del CYP2D6, puede comportarse como un IM o PM funcional (fenoverción), lo que cambia el grupo de riesgo farmacológico y la clasificación clínica real del paciente.²²

Jang et al.³⁰, menciona que el fenotipo de CYP2C19 es relevante en la metabolización del escitalopram, especialmente en pacientes geriátricos, donde las diferencias genéticas

determinan la velocidad con la que se procesa el medicamento. Los metabolizadores pobres de CYP2C19 presentan una mayor concentración plasmática de escitalopram, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos, mientras que los metabolizadores extensos e intermedios tienden a metabolizar el fármaco más rápidamente, pudiendo necesitar dosis mayores.

Esta variabilidad genética permite clasificar a los pacientes en grupos con distinto perfil metabólico y riesgo asociado, lo que es fundamental para personalizar la dosificación y mejorar la tolerabilidad del tratamiento con ISRS en ansiedad generalizada, especialmente en poblaciones vulnerables como la geriátrica. Así, la identificación y clasificación del fenotipo de CYP2C19 contribuye a establecer una relación directa entre el grupo genético, la metabolización del ISRS y la aparición de efectos adversos, alineándose con el objetivo de optimizar el tratamiento según características genéticas individuales.³⁰

Por otro lado, Sahlman et al.⁴⁰, indica que, durante el embarazo, los cambios hormonales y metabólicos generan un entorno biológico distinto que puede modificar la expresión y función de enzimas hepáticas, incluyendo CYP1A1 y CYP19A1.

La alteración en la actividad de CYP1A1 puede afectar la biotransformación de los ISRS, modificando sus niveles plasmáticos y, por ende, la eficacia terapéutica y el riesgo de efectos adversos. De la misma manera, CYP19A1, conocida por su papel en la aromatización de andrógenos a estrógenos, puede influir indirectamente en la farmacodinámica de los ISRS al alterar el equilibrio hormonal, lo que es especialmente relevante durante el embarazo. Las variaciones genéticas que condicionan la función de estas enzimas, junto con los cambios inducidos por el estado gestacional, pueden generar una amplia variabilidad en la respuesta a la terapia con ISRS.⁴⁰

Según Hole et al.³⁸, el impacto del genotipo CYP2D6 sobre la concentración sérica de paroxetina es un claro ejemplo de cómo la variabilidad genética condiciona la metabolización de los ISRS y, por ende, su eficacia y perfil de efectos adversos. La actividad de la enzima CYP2D6, que varía según las variantes genéticas presentes, determina la velocidad con que se metaboliza la paroxetina; por ello, los metabolizadores pobres tienden a acumular niveles más altos del fármaco en sangre. Por el contrario, los metabolizadores ultrarrápidos presentan concentraciones bajas que pueden llevar a una respuesta insuficiente al tratamiento.

Esta variabilidad permite clasificar a los pacientes en grupos genéticos definidos según su fenotipo metabólico — pobre, intermedio, extenso o ultrarrápido — lo cual es fundamental para personalizar las dosis y evitar tanto toxicidad como falta de eficacia.³⁸

Marín et al.⁴⁶, resalta que existen otras variantes en genes relacionados con la función de la serotonina, principalmente el gen transportador de serotonina SLC6A4 y genes asociados a receptores serotoninérgicos, que influyen en la respuesta clínica y en la susceptibilidad a efectos secundarios. Estos genes complementan la clasificación genética tradicional basada en CYP, agregando un nivel funcional relacionado con la farmacodinámica, y permitiendo así un agrupamiento más completo y específico de pacientes con ansiedad generalizada.

También se menciona la influencia de polimorfismos en genes como ABCB1, que codifica para la glicoproteína P, una proteína transportadora que regula la penetración de ISRS en el sistema nervioso central. Variantes en ABCB1 pueden afectar la concentración cerebral del fármaco y, por ende, modificar la eficacia y el perfil de efectos adversos. Esto amplía la clasificación genética más allá del metabolismo hepático, incorporando mecanismos de transporte y distribución.⁴⁶

También, Marín et al.⁴⁶, destaca la necesidad de integrar estas múltiples capas genéticas (metabolismo, transporte y receptores) para establecer una clasificación genética multidimensional, que permita identificar grupos de pacientes con perfiles distintos de metabolización y respuesta farmacológica. Esta clasificación multifactorial es clave para predecir la aparición de efectos adversos y ajustar la terapia con ISRS en pacientes con ansiedad generalizada.

Por último, se menciona la importancia de continuar investigando la interacción entre estos grupos genéticos y factores clínicos, ambientales y epigenéticos, para perfeccionar la clasificación y mejorar la personalización terapéutica. En este sentido, la clasificación genética basada en uno o dos genes es insuficiente y se requiere un enfoque integrado para abarcar la complejidad de la respuesta a ISRS.⁴⁶

Tabla 8. Grupos genéticos

Autor	Genes	Clasificación genética	Metabolización ISRS	Efectos adversos
Bousman et al.	CYP2C19, CYP2D6	Fenotipos: metabolizador pobre, intermedio, extenso, ultrarrápido	Determinan velocidad de metabolización y niveles plasmáticos de ISRS	Riesgo variable de toxicidad o falta de respuesta
Islam et al.	CYP2C19, CYP2D6, SLC6A4, HTR2A, ABCB1	Clasificación multidimensional: metabolismo, transporte y receptor	Integración metabolismo hepático, transporte sanguíneo y farmacodinámica	Efectos secundarios variados, desde neuropsiquiátricos hasta alteraciones en distribución cerebral
Shawn et al.	CYP2C19, CYP2D6, SLC6A4	Fenotipos metabólicos y variantes de transporte de serotonina	Relación directa entre variantes genéticas y niveles séricos de fármacos	Variabilidad en respuesta clínica y efectos adversos
Jang et al.	CYP2C19	Fenotipos basados en actividad enzimática	Predice niveles plasmáticos y respuesta a Escitalopram en población geriátrica	Mayor riesgo de efectos adversos en metabolizadores pobres
Sahlman et al.	CYP1A1, CYP19A1	Variantes en enzimas hepáticas	Modulación del metabolismo específico durante embarazo	Potencial impacto en seguridad materno-fetal y efectos adversos
Nahid et al.	CYP2D6	Clasificación fenotípica de metabolizadores	Determina concentración sérica de Paroxetina	Toxicidad y efectos adversos relacionados a niveles plasmáticos

				elevados
Marín et al.	CYP2C19, CYP2D6, SLC6A4, HTR2A, ABCB1	Enfoque multidimensional: metabolismo, farmacodinámica, transporte	Combinación de metabolismo y mecanismo de acción farmacológica	Diferentes en efectos adversos y eficacia

Fuentes: Elaborado con base en las referencias ^{4,14,16,22,30,40,46}

La tabla 8 resume la información sobre los grupos genéticos identificados en pacientes con ansiedad generalizada y su relación con la metabolización de ISRS y la aparición de efectos adversos. Esta representación facilita la comprensión de cómo los diferentes fenotipos metabólicos y variantes genéticas influyen en la eficacia y tolerabilidad del tratamiento, permitiendo identificar pacientes con mayor riesgo de efectos secundarios o de respuesta subóptima.

4.3 Categoría 3. Eficacia de diferentes esquemas terapéuticos con ISRS en función de la farmacogenómica.

Según Bousman et al.⁴, los pacientes metabolizadores lentos (PM) para CYP2D6 y CYP2C19 presentan concentraciones plasmáticas más elevadas de fármacos como paroxetina, fluvoxamina, escitalopram y citalopram. Este exceso farmacológico puede derivar en efectos adversos significativos, por esta razón, el CPIC recomienda iniciar el tratamiento con dosis reducidas o seleccionar fármacos alternativos que no se metabolizan por estas vías. Pero, los metabolizadores ultrarrápidos (UM) pueden tener concentraciones subterapéuticas que reducen la eficacia clínica, llevando a una falta de mejoría sintomática y abandono del tratamiento.

Los autores indican que el uso de sertralina y fluoxetina pueden ser fármacos alternativos cuando hay polimorfismos en CYP2D6 y CYP2C19, ya que son metabolizados principalmente por CYP2B6 y CYP3A4. En el caso de fluoxetina, el metabolismo de este fármaco va a involucrar principalmente CYP2D6 y CYP2C19, pero su vida media larga puede compensar variaciones metabólicas moderadas.⁴

El citalopram, es uno de los ISRS más sensibles a la variación en el gen CYP2C19, muestra una eficacia reducida y una mayor propensión a efectos adversos, particularmente aumento de peso, en pacientes con una función enzimática disminuida (por ejemplo,

metabolizadores intermedios o lentos). Esta ganancia de peso no solo compromete la salud metabólica del paciente, sino que también tiene un fuerte impacto en la adherencia al tratamiento, ya que los efectos adversos físicos visibles tienden a ser una causa frecuente de abandono, especialmente en pacientes jóvenes o con preocupaciones corporales.⁴

Sin embargo, fluoxetina, sertralina y paroxetina no presentaron una asociación significativa entre el perfil genético de metabolización y la eficacia clínica o efectos adversos tan notorios. Esto sugiere que estos ISRS pueden tener un perfil farmacogenético más estable, o bien que su metabolización depende de otras enzimas o rutas metabólicas que amortiguan el impacto de polimorfismos en CYP2C19.¹⁷ Entonces:

- Fluoxetina tiene una vida media muy prolongada, lo que puede minimizar la variabilidad en niveles plasmáticos, incluso en metabolizadores lentos.¹⁷
- Sertralina, al ser metabolizada en mayor parte por CYP2B6 y CYP3A4, es menos afectada por las variaciones en CYP2C19.¹⁷
- Paroxetina se metaboliza principalmente por CYP2D6, por lo que su eficacia no se ve alterada por polimorfismos en CYP2C19.¹⁷

Debido a lo descrito anterior:

- Evitar el uso de citalopram en pacientes con genotipos que tienen pobre metabolización de CYP2C19.¹⁷
- Preferir fluoxetina o sertralina en pacientes con riesgo metabólico o mala tolerancia previa.¹⁷
- Ajustar la dosis desde el inicio para pacientes con perfiles genéticos identificados mediante pruebas farmacogenéticas.¹⁷

A su vez, Shawn y Stein et al .^{17,74}, mencionan que el gen SLC6A4 codifica el transportador de serotonina (SERT), que es el blanco principal de los ISRS. Su polimorfismo más conocido, 5-HTTLPR, tiene dos alelos: el alelo largo (L) y el alelo corto (S). Este

polimorfismo influye en la cantidad de transportadores disponibles en la membrana presináptica, lo cual repercute directamente en la sensibilidad del paciente al tratamiento con ISRS.

La evidencia clínica, sugiere que los individuos portadores del alelo L, especialmente aquellos con el genotipo L/L, tienden a mostrar una mejor respuesta terapéutica a los ISRS. Esto se debe a una mayor expresión del transportador, que facilita una acción más efectiva del fármaco. Además, estos pacientes suelen experimentar menos efectos adversos, lo cual se traduce en una mayor adherencia al tratamiento desde las primeras semanas. Por el contrario, los portadores del alelo S, ya sea en combinación S/L o S/S, presentan una expresión reducida del transportador, lo que conlleva a una respuesta clínica más pobre y a una mayor incidencia de efectos secundarios, como insomnio, ansiedad, malestar gastrointestinal y disforia. Esta mayor sensibilidad a efectos adversos tempranos suele ser un factor determinante en la interrupción del tratamiento, lo que compromete seriamente su eficacia a largo plazo.^{17,74}

De esta forma, el gen HTR2A, que codifica el receptor serotoninérgico 2A, también ha sido implicado en la respuesta clínica a los ISRS. Polimorfismos como el rs6311 (-1438A/G) pueden afectar la expresión del receptor y, por ende, influir en la percepción subjetiva del paciente respecto al tratamiento. Algunos estudios señalan que ciertas variantes de este gen se asocian con mayor riesgo de experimentar efectos secundarios como agitación, inquietud, o alteraciones del sueño. Estas reacciones pueden no solo disminuir la eficacia clínica percibida, sino también reducir la disposición del paciente a continuar con la medicación.^{17,74}

En conjunto, estos hallazgos apuntan a que tanto la eficacia como la tolerabilidad de los ISRS están moduladas no solo por la capacidad metabólica del paciente (determinada por genes como CYP2D6 y CYP2C19), sino también por la forma en que su sistema nervioso central responde al aumento de serotonina sináptica, un aspecto regulado por genes como SLC6A4 y HTR2A.^{17,74}

Por otro lado, Atmaca et al.³¹, indica que la disfunción sexual es un efecto adverso persistente y de alta prevalencia, especialmente relevante en tratamientos a mediano y largo plazo. Este efecto secundario no solo afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes, sino que es una de las principales causas de abandono del tratamiento, interfiriendo directamente con la eficacia global de la terapia y la adherencia.

Este efecto adverso puede estar modulado por variantes genéticas, particularmente en los genes HTR2A, SLC6A4, y en menor medida, en genes como GNB3 y BDNF, que participan en vías relacionadas con la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica. El gen HTR2A, que codifica el receptor serotoninérgico 2A, ha sido vinculado a la regulación de la excitación sexual y el deseo. Polimorfismos como rs6311 (-1438G/A) se han asociado con mayor riesgo de disfunción sexual inducida por ISRS, especialmente en mujeres. Así mismo, el gen SLC6A4, a través del polimorfismo 5-HTTLPR, regula la disponibilidad del transportador de serotonina, afectando los niveles sinápticos de este neurotransmisor, lo cual puede alterar procesos como la excitación y el orgasmo.³¹

Estas variantes genéticas permiten predecir con mayor precisión qué pacientes podrían tener mayor riesgo de presentar estos efectos adversos, lo cual habilita la posibilidad de adaptar el esquema terapéutico desde el inicio, optimizando tanto la eficacia como la adherencia.³¹

Entre las opciones terapéuticas alternativas o complementarias que pueden considerarse en estos casos están:

1. **Reducción de dosis:** Especialmente en pacientes con antecedentes de sensibilidad a ISRS o con genotipos de alto riesgo (por ejemplo, HTR2A -1438G/G), se puede optar por iniciar con dosis más bajas para minimizar los efectos adversos sin comprometer la respuesta terapéutica.³¹
2. **Cambio a otro ISRS con menor impacto sexual:** Aunque todos los ISRS pueden generar disfunción sexual, se ha observado que escitalopram y fluvoxamina tienden a ser mejor tolerados en algunos pacientes, especialmente en aquellos con variantes favorables en HTR2A o metabolizadores normales.³¹
3. **Cambio a antidepresivos no serotoninérgicos:** En casos de disfunción sexual persistente, puede considerarse el cambio a un fármaco como la bupropión, que actúa sobre dopamina y noradrenalina y presenta bajo impacto sobre la función sexual. Esta estrategia es válida especialmente en pacientes genéticamente predispuestos o con antecedentes personales de efectos secundarios sexuales con ISRS.⁸⁰

4. **Uso de tratamientos adyuvantes:** En ciertos casos, se han utilizado fármacos como sildenafil o tadalafilo en pacientes con disfunción eréctil inducida por ISRS, con resultados positivos en hombres. Esta estrategia puede ser útil como complemento si el ISRS resulta eficaz a nivel ansiolítico pero genera efectos sexuales indeseados.⁸⁰
5. **Terapia combinada y psicoterapia:** En pacientes que no toleran bien dosis estándar, se puede combinar una dosis reducida de ISRS con psicoterapia cognitivo-conductual (TCC), manteniendo eficacia clínica con menor carga farmacológica.⁸⁰
6. **Selección de antidepresivos con base en el perfil farmacogenético completo:** Es decir, integrar tanto la capacidad metabólica (CYP2D6, CYP2C19) como la sensibilidad a receptores (HTR2A, SLC6A4) para seleccionar el mejor ISRS o antidepresivo alternativo en función del balance entre eficacia y tolerancia.⁸⁰

Oslin et al.⁷⁷, señala que la farmacogenómica demuestra su utilidad práctica al mejorar tanto la eficacia terapéutica como la tolerabilidad de los ISRS. Específicamente, los pacientes con variantes genéticas que los clasificaban como metabolizadores lentos o ultrarrápidos de CYP2D6 o CYP2C19 fueron más propensos a experimentar respuestas subóptimas o efectos adversos cuando recibían fármacos no adaptados a su perfil. Estos efectos, típicos en tratamientos con ISRS como paroxetina o escitalopram, incluyen desde somnolencia, agitación, náuseas, disfunción sexual hasta una respuesta clínica insuficiente, lo cual suele impactar directamente en la adherencia.

Oslin et al.⁷⁷, también menciona que cuando se evitan los fármacos incompatibles con el metabolismo del paciente, por ejemplo, no prescribir paroxetina a un metabolizador lento de CYP2D6, o reducir la dosis de escitalopram en pacientes con función reducida de CYP2C19, se logran mejores tasas de remisión y menor necesidad de cambiar la medicación.

Entonces, desde el enfoque terapéutico, se refuerza la idea de considerar alternativas como:

- Iniciar con dosis ajustadas de ISRS según genotipo (dosis más baja de escitalopram en PM de CYP2C19).⁷⁷

- Elegir antidepresivos con menor dependencia de las enzimas afectadas (como sertralina en pacientes con polimorfismos en CYP2C19).⁷⁷
- Considerar opciones fuera de los ISRS cuando el perfil farmacogenético comprometa gravemente la eficacia o tolerancia (por ejemplo, bupropión o vortioxetina).⁷⁷

Entre las alternativas más utilizadas se encuentran antidepresivos con vías metabólicas menos afectadas por CYP2D6 y CYP2C19, o con mecanismos farmacodinámicos distintos. Por ejemplo, la mirtazapina, que actúa principalmente como antagonista de receptores alfa-2 adrenérgicos y serotoninérgicos, presenta un perfil metabólico diferente, con menor dependencia de las enzimas CYP2D6 y CYP2C19, lo que la hace adecuada para pacientes con metabolización lenta o rápida de ISRS. Además, la mirtazapina suele asociarse con menos efectos adversos sexuales y puede ser beneficiosa para quienes presentan insomnio o pérdida de apetito como síntomas concurrentes.⁷⁸

Otra alternativa es el bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, que no actúa sobre el sistema serotoninérgico y, por ende, tiene un perfil diferente de efectos secundarios, particularmente con menor incidencia de disfunción sexual y problemas gastrointestinales. Su metabolismo está mediado principalmente por CYP2B6, por lo que las variantes en CYP2D6 y CYP2C19 no afectan directamente su farmacocinética, lo que puede representar una ventaja en pacientes con polimorfismos en estas enzimas.⁷⁸

Además, en ciertos casos, se puede optar por antidepresivos como la venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, cuyo metabolismo también involucra CYP2D6, pero que ofrece una alternativa cuando los ISRS convencionales no son bien tolerados. Para pacientes con metabolizadores lentos de CYP2D6, la dosis debe ajustarse cuidadosamente o considerarse fármacos no dependientes de esta vía.⁷⁸

Finalmente, la implementación de terapias adyuvantes o estrategias combinadas, como la adición de antipsicóticos atípicos en dosis bajas o psicoterapia, puede mejorar la eficacia y tolerabilidad en pacientes con perfiles genéticos complejos, evitando la exposición prolongada a dosis altas de ISRS que pueden derivar en efectos adversos significativos.⁷⁸

Russell et al.⁸¹, mencionan que la elección inadecuada de un ISRS puede desencadenar una cascada de efectos adversos que terminan por desestabilizar el régimen terapéutico. Ante

este escenario, las alternativas terapéuticas sugeridas giran en torno a un principio clave de la medicina personalizada: adaptar el tratamiento al metabolismo individual del paciente. Así, se proponen fármacos como fluoxetina, duloxetina, desvenlafaxina o bupropión, los cuales tienen vías metabólicas diferentes o menos sensibles a las variantes genéticas problemáticas. La elección de estas moléculas busca evitar tanto la sobredosificación (en metabolizadores lentos) como la pérdida de eficacia (en metabolizadores ultrarrápidos), optimizando así los resultados clínicos.

Este enfoque tiene implicaciones directas sobre la adherencia terapéutica. Cuando el paciente recibe un tratamiento que se ajusta a su perfil farmacogenético, disminuye la probabilidad de experimentar efectos adversos graves o molestos, lo que mejora su disposición a continuar con la terapia. Además, al reducirse la necesidad de prescribir medicamentos adicionales para manejar efectos colaterales, se simplifica el esquema farmacológico, facilitando su cumplimiento diario.⁸¹

Tabla 9. Alternativas terapéuticas de ISRS según su farmacogenómica.

Gen	Fenotipo	Fármaco implicado	Efecto adverso	Alternativas terapéuticas
CYP2C19	Metabolizador lento (PM)	Citalopram, Escitalopram	Elevación plasmática, efectos adversos (náuseas, sedación, prolongación QT)	Reducir dosis inicial o usar ISRS alternativo no dependiente de CYP2C19 (por ejemplo, sertralina)
CYP2C19	Metabolizador ultrarrápido (UM)	Citalopram, Escitalopram	Niveles subterapéuticos, falta de eficacia	Aumentar dosis bajo supervisión o cambiar a fármaco como fluoxetina o paroxetina
CYP2D6	Metabolizador lento (PM)	Paroxetina, Fluoxetina	Acumulación del fármaco, efectos adversos (somnia, disfunción sexual, ganancia)	Usar ISRS con metabolismo independiente de CYP2D6 (como escitalopram);

			de peso)	considerar alternativas como bupropión si es necesario
CYP2D6	Metabolizador ultrarrápido (UM)	Paroxetina, Fluoxetina	Falta de eficacia por metabolismo acelerado	Evitar estos ISRS, considerar sertralina o uso de inhibidores del CYP2D6 si no hay otra opción
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Alelo S (S/S o S/L genotipo)	Todos los ISRS	Mayor riesgo de efectos adversos, peor respuesta clínica	Iniciar con dosis baja, vigilancia estrecha en primeras semanas; considerar no-ISRS como agomelatina o uso adyuvante de ansiolíticos
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Alelo L/L	Todos los ISRS	Mejor tolerabilidad y eficacia general	Mantener dosis estándar, buen perfil de adherencia
HTR2A	rs7997012 (G/A)	Todos los ISRS	Aumento de disfunción sexual, alteraciones del sueño	Considerar menor dosis, añadir bupropión o usar ISRS con menor incidencia sexual (ej. fluvoxamina)
CYP1A1 / CYP19A1		Sertralina	Disminución de actividad enzimática hepática, mayor riesgo de efectos adversos	Evaluar balance riesgo/beneficio, posible reducción de dosis o cambio a ISRS con

				mejor perfil (fluoxetina)
ABCB1 (P-gp)	C3435T, rs2032583	Escitalopram, Paroxetina	Variabilidad en penetración al SNC, menor eficacia	Considerar dosis ajustada, preferir ISRS con mejor penetrancia o coadministración con inhibidores de P-gp si está indicado

Fuentes: elaborado con base en las referencias 4,14,16,17,22,30

La tabla 9 resume las alternativas terapéuticas de los ISRS según el perfil farmacogenómico de los pacientes, relacionando genes, fenotipos y riesgos de efectos adversos con posibles estrategias de ajuste de dosis o selección de fármacos alternativos. Su función es permitir la personalización del tratamiento, esto para que se puedan tomar decisiones basadas en la genética individual, optimizar la eficacia terapéutica y reducir la aparición de efectos adversos, contribuyendo así a una mejor adherencia y seguridad del paciente.

La adherencia terapéutica constituye un componente importante para evaluar la eficacia de los ISRS. Los datos farmacogenómicos muestran que los pacientes metabolizadores lentos o ultrarrápidos presentan perfiles de respuesta y riesgo de efectos adversos distintos, lo que afecta directamente su continuidad en el tratamiento. Por ejemplo, los metabolizadores lentos de *CYP2C19* o *CYP2D6* tienen mayor riesgo de acumulación de fármaco y efectos adversos, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos pueden experimentar niveles subterapéuticos y falta de eficacia. Estas diferencias genéticas generan un impacto inmediato sobre la adherencia: los pacientes que experimentan efectos adversos notables o una falta de mejoría temprana tienden a interrumpir la terapia, especialmente en los primeros meses.^{4,17,31}

Al analizar los estudios, se observa un enfoque distinto entre Estados Unidos y Canadá. En Estados Unidos, la investigación tiende a centrarse en la relación directa entre el genotipo del paciente y la respuesta clínica: por ejemplo, pacientes con alelos desfavorables en *SLC6A4* o *HTR2A* presentan mayor riesgo de abandono si no se ajusta la dosis o se selecciona un ISRS

alternativo adecuado. Es por esto que se refleja un interés en optimizar la eficacia clínica individual y maximizar la adherencia basada en la biología del paciente.^{74,77}

En comparación, los estudios canadienses destacan la implementación práctica y la costo-efectividad de la farmacogenómica. Las investigaciones en Canadá no solo evalúan la respuesta clínica, sino también el ahorro derivado de reducir cambios sucesivos de medicación, hospitalizaciones y efectos adversos a largo plazo. Esto demuestra que, si bien la adherencia sigue siendo un factor central, la perspectiva canadiense integra elementos del sistema sanitario y la sostenibilidad económica, reflejando un enfoque más holístico en la atención al paciente.^{77,80}

Este contraste metodológico evidencia que la adherencia terapéutica no depende únicamente de la genética del paciente, sino también de cómo se aplican estas estrategias en el contexto del sistema sanitario. Mientras Estados Unidos prioriza la predicción de respuesta y ajuste individual, Canadá enfatiza la viabilidad práctica y el impacto económico de implementar pruebas farmacogenéticas en la atención rutinaria. Ambos enfoques, sin embargo, muestran que la individualización del tratamiento mediante farmacogenómica contribuye a mejorar la continuidad del tratamiento y la eficacia clínica.^{77,80}

Al analizar los diferentes ISRS, se observa que fármacos como citalopram o escitalopram presentan mayor riesgo de efectos adversos en ciertos genotipos, lo que puede comprometer la adherencia.⁴ Por el contrario, sertralina y fluoxetina muestran perfiles más estables frente a variaciones genéticas, lo que se traduce en una mejor continuidad del tratamiento en ambas poblaciones.⁴ Esta información refuerza la necesidad de individualizar los esquemas terapéuticos, considerando tanto la eficacia clínica como la tolerancia percibida por el paciente.⁷⁷

Desde la perspectiva de la medicina personalizada, la adherencia funciona como un indicador indirecto de la efectividad del ajuste farmacogenético. Los pacientes que perciben una mejor tolerancia y menos efectos adversos muestran mayor disposición a mantener la terapia, especialmente aquellos con antecedentes de abandono o con alta sensibilidad a efectos físicos visibles, como el aumento de peso o la disfunción sexual.³¹ De esta manera, la integración de la farmacogenómica no solo permite seleccionar el fármaco más adecuado, sino también diseñar estrategias que promuevan la adherencia, optimizando los resultados clínicos a mediano y largo plazo.⁸¹

Finalmente, la farmacogenómica puede tener implicaciones económicas y sociales en ambos países: reducir hospitalizaciones, disminuir la necesidad de medicación adicional y simplificar los esquemas terapéuticos contribuye a mejorar la continuidad del tratamiento. Así, la relación entre eficacia y adherencia se convierte en un eje central para interpretar los resultados de los estudios, mostrando que un enfoque individualizado y basado en el perfil genético del paciente favorece tanto los resultados clínicos como la sostenibilidad del tratamiento con ISRS en poblaciones con ansiedad generalizada.^{80,81}

CAPÍTULO V-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el siguiente apartado se muestran las principales conclusiones y recomendaciones luego de realizar el análisis bibliográfico; estas se presentan divididas por categoría de análisis.

5.1 Conclusiones

5.1.1 Categoría 1: Efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos presentes en terapias con ISRS.

La evidencia revisada muestra que los polimorfismos en los genes CYP2D6 y CYP2C19 son determinantes críticos en la manera en que cada paciente metaboliza los ISRS, lo que impacta directamente en la eficacia y seguridad del tratamiento. Los metabolizadores lentos presentan una acumulación de fármaco que aumenta la probabilidad de efectos adversos, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos pueden tener concentraciones plasmáticas bajas, con riesgo de respuesta insuficiente. Este hallazgo refuerza la idea de que un enfoque estándar en la dosificación no siempre es adecuado, y que la farmacogenética puede ayudar a anticipar y minimizar riesgos desde el inicio del tratamiento.

Por otro lado, variantes en los genes SLC6A4 y HTR2A podrían predisponer a los pacientes a efectos adversos tempranos, como nerviosismo, agitación o alteraciones gastrointestinales, sobre todo al inicio de la terapia. Esto quiere decir que, más allá del metabolismo hepático, la sensibilidad individual a los efectos de los ISRS también está influenciada por la farmacodinámica, lo que refuerza la dificultad de la respuesta farmacológica y la necesidad de monitoreo clínico cercano en pacientes con predisposición genética.

La aparición de efectos adversos importantes, como la disfunción sexual o la ganancia de peso, evidencia que la respuesta a los ISRS no depende únicamente del medicamento en sí, sino de la interacción entre el perfil genético del paciente y factores clínicos individuales. Comprender esto permite explicar por qué pacientes con características similares pueden presentar tolerancia muy diferente al mismo fármaco. Esto demuestra que la farmacogenética en la práctica clínica no solo tiene un valor importante, sino que también puede orientar decisiones sobre ajuste de dosis, selección de fármacos alternativos y seguimiento personalizado para mejorar la adherencia y la seguridad terapéutica.

5.1.2. Categoría 2: Grupos genéticos identificados en pacientes con ansiedad generalizada, estableciendo su relación con la metabolización de ISRS y la aparición de efectos adversos.

La identificación de grupos genéticos en pacientes con ansiedad generalizada, basándose principalmente en los fenotipos de CYP2C19 y CYP2D6, permite comprender por qué la respuesta a los ISRS varía tanto entre individuos. Clasificar a los pacientes como metabolizadores ultrarrápidos, normales, intermedios o pobres ofrece una herramienta útil para anticipar tanto la eficacia clínica como la probabilidad de efectos adversos. Este enfoque evidencia que no todos los pacientes pueden beneficiarse de la misma dosis estándar y que la personalización del tratamiento es fundamental para mejorar los resultados terapéuticos.

Los metabolizadores pobres o intermedios de CYP2C19 y CYP2D6 presentan una acumulación significativa del ISRS, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos relacionados con la concentración plasmática, como somnolencia, náuseas, disfunción sexual, ganancia de peso o incluso síndrome serotoninérgico. Estos efectos impactan negativamente la adherencia terapéutica y la continuidad del tratamiento. Por el contrario, los metabolizadores ultrarrápidos eliminan los fármacos más rápidamente, reduciendo la concentración sérica y comprometiendo su eficacia clínica.

La influencia de otros genes como SLC6A4 (transportador de serotonina), HTR2A (receptores serotoninérgicos) y ABCB1 (transportador P-gp) amplía la clasificación genética más allá del metabolismo hepático, permitiendo un enfoque más integral. Estos genes modulan la farmacodinámica y la distribución cerebral de los ISRS, esto ayuda a explicar por qué pacientes con perfiles metabólicos similares pueden experimentar tolerancia y eficacia muy distintas, destacando la importancia de considerar tanto la farmacocinética como la farmacodinámica en la planificación terapéutica.

Finalmente, la existencia de fenómenos como la fenoc conversión, donde el uso de inhibidores del CYP2D6 puede modificar el fenotipo funcional de un paciente independientemente de su genotipo, hace énfasis en la necesidad de considerar también las

interacciones medicamentosas en la interpretación del perfil genético, para no sobreestimar ni subestimar la capacidad metabolizadora real del paciente.

5.1.3. Categoría 3. Eficacia de diferentes esquemas terapéuticos con ISRS en función de la farmacogenómica.

La eficacia clínica de los ISRS está determinada por los polimorfismos genéticos que afectan su metabolismo, especialmente en los genes CYP2C19 y CYP2D6. Las alternativas terapéuticas deben basarse con base en el perfil farmacogenético del paciente para optimizar tanto la tolerabilidad como la eficacia del tratamiento. En metabolizadores lentos de CYP2C19, por ejemplo, se recomienda evitar fármacos como escitalopram o citalopram, proponiendo como opciones más seguras a sertralina o fluoxetina, que tienen una menor dependencia de esa vía metabólica. En metabolizadores lentos de CYP2D6, puede considerarse cambiar a fármacos como escitalopram o mirtazapina, o ajustar la dosis desde el inicio. Estas decisiones individualizadas permiten una mayor estabilidad terapéutica y reducen la probabilidad de efectos secundarios severos.

Los polimorfismos en genes relacionados con la farmacodinamia, como SLC6A4 (5-HTTLPR) y HTR2A, también modulan la respuesta clínica a los ISRS, más allá del metabolismo hepático. Pacientes con el alelo corto (S) en el gen del transportador de serotonina muestran menor respuesta clínica y mayor frecuencia de efectos adversos como ansiedad, insomnio o disforia, mientras que aquellos con el genotipo L/L tienen mejor respuesta y tolerabilidad. Asimismo, variantes en el gen HTR2A se asocian a una mayor incidencia de disfunción sexual, un efecto adverso frecuente que impacta fuertemente en la adherencia a largo plazo, especialmente en jóvenes y mujeres.

Por lo que, la integración de la farmacogenómica en la práctica clínica permite el diseño de esquemas terapéuticos más seguros y eficaces, promoviendo la medicina personalizada en salud mental. A partir del perfil genético del paciente, se pueden ajustar las dosis iniciales, seleccionar fármacos con menor impacto sexual o menor dependencia enzimática, o incluso optar por alternativas como bupropión, mirtazapina o agomelatina en pacientes con riesgo alto

de efectos adversos o fallas terapéuticas. Este enfoque permite mejorar las tasas de respuesta y remisión, reducir la rotación de tratamientos y, sobre todo, favorecer una mayor adherencia a los ISRS en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

La diferencia entre Estados Unidos y Canadá evidencia que, aunque ambos países reconocen la importancia de la farmacogenómica, su enfoque difiere: Estados Unidos prioriza la predicción de respuesta y la eficacia clínica individual, mientras que Canadá resalta la implementación práctica y la costo-efectividad en el sistema sanitario. Esta diferencia refleja cómo el contexto de cada país condiciona la adherencia terapéutica y la necesidad de considerar tanto factores biológicos como estructurales al evaluar la eficacia de los ISRS.

Por último, en la investigación realizada se planteó la siguiente pregunta: ¿Cómo influyen los polimorfismos genéticos en la aparición de efectos adversos asociados al uso de ISRS en pacientes con ansiedad generalizada y cuál es su impacto en la adherencia a la terapia? A partir del análisis realizado en las categorías anteriores, se puede concluir que los polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo de los ISRS, principalmente CYP2C19 y CYP2D6, así como en genes asociados a la farmacodinamia como SLC6A4 y HTR2A, tienen un peso importante en la variabilidad de respuesta y tolerabilidad de estos fármacos. Estas variantes condicionan la velocidad de metabolización y la respuesta farmacodinámica, generando diferencias importantes en la concentración plasmática de los fármacos y en la tolerabilidad clínica.

Los metabolizadores lentos o intermedios presentan mayor acumulación del fármaco, aumentando la probabilidad de mayor efectos secundarios, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos pueden experimentar niveles subterapéuticos y menor eficacia clínica. Esta variabilidad genética impacta directamente la adherencia a la terapia, ya que los efectos adversos y la falta de respuesta pueden llevar a interrupciones o cambios de tratamiento. Considerar los perfiles farmacogenéticos permite personalizar la selección y dosificación de ISRS, mejorando la tolerabilidad, la eficacia y la continuidad terapéutica. En conclusión, los resultados de esta investigación responden de manera directa a la pregunta planteada.

5.2 Recomendaciones.

5.2.1 Categoría 1: Efectos adversos asociados a polimorfismos genéticos presentes en terapias con ISRS.

Realizar pruebas farmacogenéticas previas al inicio del tratamiento en pacientes con antecedentes de mala tolerancia a ISRS, alta sensibilidad a medicamentos o comorbilidades que aumentan el riesgo de efectos adversos. La identificación temprana de metabolizadores lentos (PM) o ultrarrápidos (UM) para CYP2D6 y CYP2C19 permite ajustar el tratamiento desde el inicio y reducir la probabilidad de eventos adversos graves.

A su vez, se recomienda monitorear activamente efectos adversos tempranos en pacientes con variantes en SLC6A4 o HTR2A, especialmente durante las primeras 2 a 4 semanas del tratamiento. Para portadores del alelo S en 5-HTTLPR, se sugiere iniciar con dosis bajas y un seguimiento clínico estrecho. En estos casos, podrían considerarse estrategias adyuvantes como el uso de ansiolíticos de corto plazo o inhibidores parciales de 5-HT1A para mejorar la tolerancia inicial.

Por otra parte, frente a la disfunción sexual inducida por ISRS, especialmente en pacientes con variantes en HTR2A o antecedentes de sensibilidad serotoninérgica, se recomienda una reducción de dosis si es clínicamente posible, cambio a un ISRS con menor incidencia de disfunción sexual, como fluoxetina, uso de antidepresivos alternativos como bupropión, que no tiene acción serotoninérgica directa, consideración de tratamiento adyuvante con sildenafil, tadalafilo o bupropión a dosis bajas para preservar la función sexual sin suspender el antidepresivo eficaz.

Finalmente, incluir al paciente en la toma de decisiones terapéuticas, explicando cómo su perfil genético puede influir en la respuesta al tratamiento. Este enfoque no solo aumenta la adherencia, sino que también fortalece la alianza terapéutica y reduce la frustración frente a eventos adversos inesperados.

5.2.2 Categoría 2: Grupos genéticos identificados en pacientes con ansiedad generalizada, estableciendo su relación con la metabolización de ISRS y la aparición de efectos adversos.

Implementar pruebas genéticas de CYP2C19 y CYP2D6 antes del inicio del tratamiento. La identificación temprana del perfil genético permite personalizar el esquema terapéutico. En pacientes PM o IM, se recomienda iniciar con dosis más bajas o seleccionar antidepresivos menos dependientes de estas enzimas. En UM, se sugiere aumentar la dosis de forma controlada o optar por fármacos con metabolización alternativa, para evitar la pérdida de eficacia.

Además, implementar la evaluación de genes farmacodinámicos como SLC6A4 y HTR2A. La presencia del alelo S en el gen SLC6A4 o ciertas variantes del HTR2A puede anticipar una mayor reactividad a efectos adversos o menor eficacia. En estos casos, se recomienda: Introducir el tratamiento de forma más gradual, realizar seguimiento intensivo durante las primeras semanas, considerar coadyuvantes como ansiolíticos de acción breve o antidepresivos mixtos como vortioxetina si la tolerancia es baja.

Igualmente, evitar la prescripción empírica en pacientes con antecedentes de mala respuesta o alta sensibilidad a ISRS. La clasificación genética puede guiar una elección más precisa desde el inicio, previniendo ajustes posteriores innecesarios. Esta estrategia reduce el riesgo de abandono terapéutico, mejora la eficacia clínica y favorece una mayor adherencia a largo plazo.

Asimismo, considerar la fenoverción como una variable clave en pacientes polimedicados. Dado que ciertos medicamentos inhiben enzimas como CYP2D6 (por ejemplo, fluoxetina o bupropión), el fenotipo funcional puede diferir del genotipo. Se recomienda una evaluación integral de la medicación concomitante para no sobreestimar la capacidad metabolizadora del paciente. En estos casos, podría ser útil recurrir a herramientas clínicas como el Drug Interaction Checker o realizar monitoreo plasmático del ISRS.

Por último, establecer protocolos clínicos basados en la clasificación genética y farmacocinética. Los servicios de salud mental deben avanzar hacia esquemas terapéuticos ajustados al perfil genético. Esto incluye no solo la selección del fármaco, sino también la planificación del seguimiento clínico, la educación del paciente sobre su perfil metabólico, y la monitorización activa de efectos adversos, lo que permite una respuesta más rápida ante intolerancias o falta de eficacia.

5.2.3. Categoría 3. Eficacia de diferentes esquemas terapéuticos con ISRS en función de la farmacogenómica

En pacientes con metabolización lenta (PM) para CYP2C19, se recomienda evitar escitalopram o citalopram, y en su lugar utilizar fluoxetina o sertralina, que presentan un perfil más seguro y estable en estos casos.

En metabolizadores lentos de CYP2D6, se puede optar por mirtazapina, escitalopram (ajustando dosis) o bupropión, que presentan menor riesgo de acumulación tóxica. Para metabolizadores ultrarrápidos (UM), se deben evitar fármacos que se eliminen rápidamente por esas vías y considerar fármacos con una vida media más larga o menor variabilidad metabólica.

El conocimiento del genotipo permite ajustar desde el inicio la dosis inicial del ISRS, evitando una fase prolongada de ensayo-error. Esto es especialmente importante en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a psicofármacos o escasa respuesta previa. Además, los pacientes con genotipos de alto riesgo deben tener monitorización clínica más estrecha durante las primeras semanas.

La identificación del alelo S del gen SLC6A4 o de variantes funcionales en HTR2A permite anticipar problemas como insomnio, disforia o disfunción sexual. Por lo que, se recomienda iniciar con dosis menores y aumentar gradualmente, evaluar el uso de antidepresivos alternativos como vortioxetina, agomelatina o mirtazapina, que presentan mejor

tolerabilidad sexual o mecanismos diferentes, aplicar intervenciones psicoeducativas para preparar al paciente ante posibles efectos adversos.

De igual forma, pacientes con variantes genéticas asociadas a mayor vulnerabilidad (por ejemplo, alelo S de 5-HTTLPR) podrían beneficiarse más de una combinación de tratamiento. Se sugiere terapias cognitivo-conductuales adaptadas, entrenamiento en manejo del estrés o mindfulness, que mejora respuesta incluso en genotipos menos favorables y una constante educación del paciente sobre la base genética de sus síntomas para mejorar adherencia y compromiso terapéutico.

Se recomienda al Colegio de Farmacéuticos fortalecer su papel en la formación y actualización de los profesionales, impulsando programas de capacitación continua en farmacogenética y medicina personalizada. Esto permitiría que los farmacéuticos cuenten con las herramientas necesarias para interpretar pruebas farmacogenómicas y acompañar de forma más activa el proceso de prescripción y seguimiento en pacientes con ansiedad generalizada tratados con ISRS.

Se recomienda a la Universidad Internacional de las Américas incorporar dentro de sus planes de estudio, cursos o asignaturas que aborden la farmacogenómica y su aplicación en la práctica clínica. De esta manera, los futuros profesionales de farmacia y de ciencias de la salud podrán adquirir desde etapas tempranas conocimientos sobre cómo los polimorfismos genéticos influyen en la respuesta a medicamentos como los ISRS

Por último, para futuros trabajos, se sugiere investigar en cómo ciertos alimentos pueden alterar la forma en que el cuerpo metaboliza los ISRS, especialmente en personas con polimorfismos genéticos. Esto ayudaría a entender mejor por qué algunas personas presentan más efectos adversos que otras, incluso con la misma dosis. Además, conocer estas interacciones podría servir como guía práctica en la educación del paciente y en la elaboración de recomendaciones dietéticas que optimicen la respuesta al tratamiento.

De igual manera, otra posible línea de investigación podría centrarse en cómo el consumo de alcohol u otros fármacos concomitantes, como ansiolíticos, anticonvulsivantes o analgésicos, influye en la eficacia y tolerabilidad de los ISRS según el perfil genético del paciente, según el tipo de metabolismo que tenga cada persona. La interacción entre estas sustancias y la variabilidad genética podría ser determinante en la respuesta terapéutica, abriendo la puerta a estrategias más seguras y eficaces de prescripción. Este tipo de estudios contribuirían a construir un enfoque más integral de la medicina personalizada, mejorando la calidad de vida y los resultados en salud mental de las personas con trastorno de ansiedad generalizada.

CAPÍTULO VI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mera-Posligua MJ, Arredondo-Aldana K, Ponce-Alencastro JA. Trastorno de ansiedad generalizada abordado desde la terapia de aceptación y compromiso: caso clínico. Revista Científica Arbitrada en Investigaciones de la Salud GESTAR ISSN: 2737-6273 [Internet]. 2021 Nov 12;4(8 Ed. esp.):73–85. Available from: <http://journalgestar.org/index.php/gestar/article/view/33>
2. Trastorno de Ansiedad Generalizada: fisiopatología, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento. Revisión sistemática - Revista Electrónica de PortalesMedicos.com [Internet]. www.revista-portalesmedicos.com. Available from: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/trastorno-de-ansiedad-generalizada-fisiopatologia-presentacion-clinica-diagnostico-y-tratamiento-revision-sistemica/>
3. Also Fontanet A, Echiburu Salinas N, Pinto Asenjo J. Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad. Atención Primaria Práctica [Internet]. 2024 Jan 1;6(1):100189. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2605073023000238>
4. Bousman et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants [Internet] 2024 Disponible en [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium \(CPIC\) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants - PMC](#)
5. Cotrino J, Ines Alicia Gomez-Mejia, Mendoza-Rincen BM, Arenas-Villamizar VV, Franlet Araque-Castellanos, Gerson Yesith Jaimes-Parada, et al. Psicoterapia basada en la evidencia en caso de trastorno de ansiedad generalizada y trastorno obsesivo compulsivo. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 14];39(8):1012–9. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/559/55969796014/>
6. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. Neurology International [Internet]. 2021;13(3):387–401. Available from: [Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review - PMC](#)

7. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2020;11(595584). Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.595584/full>
8. Gaitán P, Prevalencia mensual de trastorno de ansiedad generalizada durante la pandemia por Covid-19 en México [Internet]. Available from: [\(PDF\) Prevalencia mensual de trastorno de ansiedad generalizada durante la pandemia por Covid-19 en México](#)
9. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora. *Ars Pharmaceutica* (Internet) [Internet]. 2018 Dec 20;59(4). Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/ars/v59n4/2340-9894-ars-59-04-251.pdf>
10. Luna M, Hamana Z L, Colmenares YC, Maestre CA. Ansiedad y Depresión. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* [Internet]. 2001 Apr 1;20(2):111–22. Available from: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642001000200002
11. Chávez- León E, Ontiveros Uribe MP, Serrano Gómez C. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud mental* [Internet]. 2008 Aug 1;31(4):307–19. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252008000400008
12. Antonio M, Caratachea C. REVISTA DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS medigraphic.com COMUNICACIÓN DE INTERÉS REV INST NAL ENF RESP MEX Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. Segunda Época [Internet]. 2007;20:3. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2007/in073h.pdf>

13. Nguyen TTL, Liu D, Ho MF, Athreya AP, Weinshilboum R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Pharmacogenomics: Mechanisms and Prediction. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 Jan 11;11.
14. Islam F, Lisoway A, Oh ES, Fiori LM, Leen Magarbeh, Samar, et al. Integrative Genetic Variation, DNA Methylation, and Gene Expression Analysis of Escitalopram and Aripiprazole Treatment Outcomes in Depression: A CAN-BIND-1 Study. *Pharmacopsychiatry*. 2024 Jun 25;57(05):232–44.
15. Fjukstad KK, Athanasiu L, Bahrami S, O’Connell KS, van der Meer D, Bettella F, et al. Genetic variants associated with cardiometabolic abnormalities during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors: a genome-wide association study. *The Pharmacogenomics Journal*. 2021 Apr 6;21(5):574–85.
16. Strawn JR, Mills JA, Schroeder H, Mossman SA, Varney ST, Ramsey LB, et al. Escitalopram in Adolescents With Generalized Anxiety Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2020 Aug 25;81(5).
17. Ricardo-Silgado ML, Singh S, Cifuentes L, Decker PA, Gonzalez-Izundegui D, Moyer AM, et al. Association between CYP metabolizer phenotypes and selective serotonin reuptake inhibitors induced weight gain: a retrospective cohort study. *BMC Medicine*. 2022 Jul 26;20(1).
18. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety disorders: A review. *JAMA* [Internet]. 2022 Dec 27;328(24):2431. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2799904>
19. Mikkelsen N, Per Damkier, Sidsel Arnspang Pedersen. Serotonin Syndrome. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2023 Jun 12;133(2).
20. Terlizzi EP, Zablotsky B. Symptoms of Anxiety and Depression Among Adults: United States, 2019 and 2022. *National health statistics reports* [Internet]. 2024 Jul;(213):CS353885. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39591466/>
21. Sharp T, Collins H. Mechanisms of SSRI Therapy and Discontinuation. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2023 Jan 1;

22. Nahid NA, Johnson JA. CYP2D6 pharmacogenetics and phenoconversion in personalized medicine. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2022 Nov 2;18(11):769–85.
23. Delgado E, De La Cera D, Lara M, Arias R. GENERALIDADES SOBRE EL TRASTORNO DE ANSIEDAD. *Revista Cúpula* [Internet]. 2021;35(1):23–36. Available from: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v35n1/art02.pdf>
24. Bolaños E, Alvarado P, Carrillo O, Salazar L. Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica [Internet]. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v54n4/art>
25. Santa Cruz et al., [citado el 13 de marzo de 2025]. Disponible en: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/101923726/Art.5_Investigacion_cualitativa_una_mirada_a_su_validacion_59_-_72_def-libre.pdf?1683431092=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DInvestigacion_cualitativa_una_mirada_a_s.pdf&Expires=ZA
26. Ocronos R. ¿Qué es la revisión bibliográfica? Ocronos - Editorial Científico-Técnica [Internet]. 2023 [citado el 13 de marzo de 2025]; Disponible en: <https://revistamedica.com/que-es-revision-bibliografica/>
27. Carvajal IB. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN [Internet]. Edu.sv. [citado el 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://ri.ufg.edu.sv/jspui/bitstream/11592/9845/1/Tecnicas-de-investigacion-documental%20%281%29.pdf>
28. Bharthi K, Zuberi R, Maruf AA, Shaheen SM, McCloud R, Heintz M, et al. Impact of cytochrome P450 genetic variation on patient-reported symptom improvement and side effects among children and adolescents treated with fluoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2024;34(1):21–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2023.0039>
29. Islam F, Marshe VS, Magarbeh L, Frey BN, Milev RV, Soares CN, et al. Effects of CYP2C19 and CYP2D6 gene variants on escitalopram and aripiprazole treatment outcome and serum levels: results from the CAN-BIND 1 study. *Transl Psychiatry*

- [Internet]. 2022;12(1):366. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-022-02124-4>
30. Jang YJ, Kim DK, Lim S-W, Hong E. Impact of CYP2C19 phenotype on escitalopram response in geriatrics: Based on physiologically-based pharmacokinetic modeling and clinical observation. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2025;117(3):826–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.3537>
 31. Atmaca M. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Current management perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2020 [citado el 13 de marzo de 2025];16:1043–50. Disponible en: <https://www.dovepress.com/selective-serotonin-reuptake-inhibitor-induced-sexual-dysfunction-curr-peer-reviewed-fulltext-article-NDT>
 32. Strawn JR, Moldauer L, Hahn RD, Wise A, Bertzos K, Eisenberg B, et al. A multicenter double-blind, placebo-controlled trial of escitalopram in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2023;33(3):91–100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2023.0004>
 33. Heesbeen EJ, Bijlsma EY, Verdouw PM, van Lissa C, Hooijmans C, Groenink L. The effect of SSRIs on fear learning: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2023;240(11):2335–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-023-06333-7>
 34. Wang Q, Xu Z, Chen X, Liu L, Liu X. Effect of antidepressants on ejaculation dysfunction in patients with depression and anxiety: A systematic review and network meta-analysis. *Andrology* [Internet]. 2024; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/andr.13770>
 35. Mikkelsen N, Damkier P, Pedersen SA. Serotonin syndrome-A focused review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2023;133(2):124–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.13912>
 36. Li Y, Chen C, Chen Q, Yuan S, Liang W, Zhu Y, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on suicide: A network meta-analysis of double-blind randomized trials. *Psychiatry Res* [Internet]. 2024;336(115917):115917. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115917>

37. Abuallut I, Alqassim AY, Ayyashi R. Sertraline-induced optic nerve dysfunction. *Cureus* [Internet]. 2023;15(3):e36976. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.36976>
38. Hole Kristine. Impact of CYP2D6 Genotype on Paroxetine Serum Concentration [citado el 13 de marzo de 2025]. Disponible en: [Impact of CYP2D6 Genotype on Paroxetine Serum Concentration](#)
39. Chen S, Wu Q, Li X, Li D, Fan M, Ren Z, et al. The role of hepatic cytochrome P450s in the cytotoxicity of sertraline. *Arch Toxicol* [Internet]. 2020;94(7):2401–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-020-02753-y>
40. Sahlman H, Itkonen A, Lehtonen M, Keski-Nisula L, Rysä J. Altered activities of CYP1A1 and CYP19A1 enzymes in women using SSRI medication during pregnancy. *Placenta* [Internet]. 2022;129:30–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.013>
41. Carl E, Witcraft SM, Kauffman BY, Gillespie EM, Becker ES, Cuijpers P, et al. Psychological and pharmacological treatments for generalized anxiety disorder (GAD): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cogn Behav Ther* [Internet]. 2020;49(1):1–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/16506073.2018.1560358>
42. Russell J, Arwood MJ, Toro-Pagán NMD, Amin NS, Cambridge MD, Turgeon J, et al. Case report: Performing a medication safety review assisted by pharmacogenomics to explain a prescribing cascade resulting in a patient fall. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023 [citado el 13 de marzo de 2025];59(1):118. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/1/118>
43. Sreeja V, Jose A, Patel S, Menon B, Athira KV, Chakravarty S. Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI): A serotonin reuptake transporter (SERT)-based approach. *Neurochem Int* [Internet]. 2024;173(105672):105672. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105672>
44. Szuhany et al., Anxiety Disorders [Internet]. 2023 [citado el 13 de marzo de 2025] [Anxiety Disorders: A Review | Anxiety Disorders | JAMA | JAMA Network](#)

45. Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and personalized medicine. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 [citado el 13 de marzo de 2025];11(6):679. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/6/679>
46. García-Marín LM, Rabinowitz JA, Ceja Z, Alcauter S, Medina-Rivera A, Rentería ME. The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2022;23(10):597–607. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/pgs-2022-0037>
47. Marks S. A clinical review of antidepressants, their sexual side-effects, post-SSRI sexual dysfunction, and serotonin syndrome. *Br J Nurs* [Internet]. 2023;32(14):678–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12968/bjon.2023.32.14.678>
48. Holden JM. Effects of three serotonin reuptake inhibitors on sign-tracking in male Sprague-Dawley rats. *Physiol Behav* [Internet]. 2023;268(114233):114233. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114233>
49. Zhang Z, Du Y, Chen L, Liu Y, Du B. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on glucose metabolism: A systematic review. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2022;73(103092):103092. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103092>
50. Ezenwabachili I, Deumic Shultz E, Mills JA, Ellingrod V, Calarge CA. Examining whether genetic variants moderate the skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors in older adolescents and young adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2023;33(7):260–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2023.0007>
51. Munir S, Takov V. Generalized anxiety disorder. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
52. Rossow et al., Pharmacogenetics to Predict Adverse Events Associated With Antidepressants [citado el 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/146/6/e20200957/77088/Pharmacogenetics-to-Predict-Adverse-Events?redirectedFrom=fulltext>
53. Costa M de A, Jaeger M de B, Frozi J, Spanemberg L, Manfro GG, et al. Incidence of adverse events and comparative tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors,

- and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors for the treatment of anxiety, obsessive-compulsive, and stress disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2023 [citado el 30 de julio de 2025];53(9):3783–92. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/incidence-of-adverse-events-and-comparative-tolerability-of-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-a>
54. Terlizzi, E. P., & Zablotsky, B. (2024). Symptoms of anxiety and depression among adults: United States, 2019 and 2022. *National Health Statistics Reports*. [citado el 30 de junio de 2025] Disponible: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1116>
 55. Ruiz-Santiago, C., Rodríguez-Pinacho, C. V., Pérez-Sánchez, G., & Acosta-Cruz, E. (2024). Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on endocrine system [citado el 30 de junio de 2025] (Review). *Biomedical Reports*, 21(3), 128. <https://doi.org/10.3892/br.2024.1816>
 56. Gosmann, N. P. et al., (2021). Selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors for anxiety, obsessive-compulsive, and stress disorders: A 3-level network meta-analysis. *PLoS Medicine*, 18(6), e1003664. [citado el 30 de junio de 2025] <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003664>
 57. Shin, C. et al., (2023). Efficacy and safety of escitalopram, desvenlafaxine, and vortioxetine in the acute treatment of anxious depression: A randomized rater-blinded 6-week clinical trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 21(1), 135–146. [citado el 30 de junio de 2025] <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.135>
 58. Green E. Gene [Internet] [Genome.gov](https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene). [citado el 30 de junio de 2025] Disponible: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene>
 59. Verstuyft C, Becquemont L, Mouly S. Farmacocinética de los medicamentos. EMC - Tratado Med [Internet]. [citado el 30 de junio de 2025] 2022;26(1):1–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1636-5410\(22\)46044-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1636-5410(22)46044-2)
 60. Gilani B, Cassagnol M. Biochemistry, cytochrome P450. En: StatPearls. Treasure Island (FL): Publishing; 2025. [citado el 30 de junio de 2025] Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546882/>

61. Fenotipos metabolizadores de fármacos- [Internet]. GBC Global Biotech Consulting Group., 2020 [citado el 30 de junio de 2025]. Disponible en: <https://gbcbiotech.com/farmacogenomica/fenotipos-metabolizadores-farmacos>
62. Generalized anxiety disorder [Internet]. National Institute of Mental Health (NIMH). [citado el 1 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/generalized-anxiety-disorder>
63. Government of Canada, Canada S. Anxiety disorders among older Canadians: Focus on Indigenous and racialized population groups [Internet]. Statcan.gc.ca. 2024 [citado el 1 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/catalogue/82-003-X202401200001>
64. Zelek-Molik A, Litwa E. Trends in research on novel antidepressant treatments. *Front Pharmacol* [Internet]. 2025;16:1544795. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2025.1544795>
65. Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIs) [Internet]. Neurotorium. 2020 [citado el 14 de julio de 2025]. Disponible en: <https://neurotorium.org/image/selective-serotonin-re-uptake-inhibitors-ssris-2/>
66. Novella A, Elli C, Pasina L. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of serotonin syndrome as consequence of drug-drug interactions: Analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS). *Med Princ Pract* [Internet]. 2025;1–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000546109>
67. Del Pino-Sedeño T, González-Pacheco H, González de León B, Serrano-Pérez P, Acosta Artiles FJ, Valcarcel-Nazco C, et al. Effectiveness of interventions to improve adherence to antidepressant medication in patients with depressive disorders: a cluster randomized controlled trial. *Front Public Health* [Internet]. 2024;12:1320159. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2024.1320159>

68. Van der Lee M, Kriek M, Guchelaar H-J, Swen JJ. Technologies for pharmacogenomics: A review. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020;11(12):1456. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes11121456>
69. Sabi SH, Qnais EYA, Al Tall YR, Almaaytah AM, Masaadeh MM. Pharmacoeigenetics: Histone modification and personalized medicine. *Farmatsiia* [Internet]. 2023;70(2):337–49. Disponible en: <https://pharmacia.pensoft.net/article/104097/>
70. Biomedcentral.com. Epigenetic frontiers: miRNAs, long non-coding RNAs and nanomaterials are pioneering to cancer therapy [citado el 14 de julio de 2025]. Disponible en: <https://epigeneticsandchromatin.biomedcentral.com/a>
71. Ortega., Somoza. Conceptos de farmacodinamia citado el 14 de julio de 2025]. Disponible en: https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=KAEFEQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA35&dq=farmacodinamia+&ots=dqZ9x6Afuc&sig=U5tZdJHgx3GKa6NSsnUx0i-ZBiM&redir_esc=y#v=onepage&q=farmacodinamia
72. Mahajna M, Abu Fanne R, Berkovitch M, Tannous E, Vinker S, Green I, et al. Effect of CYP2C19 pharmacogenetic testing on predicting Citalopram and Escitalopram tolerability and efficacy: A retrospective, longitudinal cohort study. *Biomedicines* [Internet]. 2023;11(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11123245>
73. Magarbeh L, Hassel C, Choi M, Islam F, Marshe VS, Zai CC, et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis including results from the CAN-BIND-1 study. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2023;114(1):88–117. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.2854>
74. Stein et al., Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis [citado el 15 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/12/1334>
75. Van der lee., et al. Technologies for Pharmacogenomics: A Review [citado el 15 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.mdpi.com/2073-4425/11/12/1456?utm_source

76. Estudio de Farmacogenómica - vivitsalud [Internet]. vivitsalud - instituto cardiopulmonar del deporte. 2023 [citado el 15 de julio de 2025]. Disponible en: <https://vivitsalud.com/estudio-de-farmacogenomica/>
77. Oslin DW, Lynch KG, Shih M-C, 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: The PRIME care randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2022;328(2):151–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.9805>
78. 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;15:1276410. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1276410>
79. Sharew NT, Clark SR, Schubert KO, Amare AT. Pharmacogenomic scores in psychiatry: systematic review of current evidence. Transl Psychiatry [Internet]. 2024 [citado el 15 de julio de 2025];14(1):322. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-024-02998-6?>
80. Lorvellec M-A, Sipahimalani G, Lahutte B, Delacour H, Baldacci A, Saguin E. Pharmacogenetics testing for poor response to antidepressants: a transnosographic case series. Front Pharmacol [Internet]. 2024;15:1440523. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2024.1440523>
81. Russell et al., Informe de Caso: Realización de una Revisión de Seguridad de Medicamentos Asistida por Farmacogenómica para Explicar una Cascada de Prescripción Resultante en una Caída del Paciente [citado el 15 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/1/118>
82. Khorassani F, Jermain M, Cadiz C. Pharmacogenomic testing to guide treatment of major depressive disorder: A systematic review. Curr Treat Options Psychiatry [Internet]. 2024;11(2):123–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40501-024-00316-x>

83. 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]. 2023;144(104965):104965. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104965>
84. De Brabander EY, Breddels E, van Amelsvoort T, van Westrhenen R, GROUP Investigators. Clinical effects of CYP2D6 phenoconversion in patients with psychosis. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2024;38(12):1095–110. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/02698811241278844>
85. Tanner J-A, Davies PE, Overall CC, Grima D, Nam J, Dechairo BM. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for depression from the Canadian public payer perspective. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2020;21(8):521–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/pgs-2020-0012>
86. Trastorno DE ansiedad generalizada con síntomas depresivos [Internet]. Descarga Gratuita. [citado el 23 de julio de 2025]. Disponible en: <https://credculinstrucciones.weebly.com/home/trastorno-de-ansiedad-generalizada-con-sintomas-depresivos>
87. Garcia Sanchez, Revision bibliográfica sobre la comorbilidad de la ansiedad infatíl [citado el 22 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/393774860_REVISION_BIBLIOGRAFICA_SOBRE_LA_COMORBILIDAD_DE_LA_ANSIEDAD_INFANTIL
88. Siwek M, Krupa AJ, Woroń J. Interactions between grapefruit juice and psychotropic medications: an update of the literature and an original case series. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2024;20(5):333–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2024.2352468>
89. Alcohol-medication interactions: Potentially dangerous mixes [Internet]. Nih.gov. [citado el 3 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/alcohol-medication-interactions-potentially-dangerous-mixes?utm_source=chatgpt.com

CAPÍTULO VII ANEXOS

Anexo 1

Clasificación de los artículos según niveles de evidencia

Autor/Año	Artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Bousman et al., (2024)	Directrices del Consorcio de Implementación de la Política de Información de Medicamentos (CPIC) para los genotipos CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4 y HTR2A y los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina	Revisión bibliográfica	5	-	Para este artículo se recopiló información de otros estudios ya previos, así como la Guía del Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) de 2015.	Esta guía actualiza y amplía la guía del Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) de 2015 para los genotipos CYP2D6 y CYP2C19 y la dosificación de ISRS. Además, resume el impacto de los genotipos CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4 y HTR2A en la dosificación, la eficacia y la tolerabilidad de los antidepresivos.
Silgado et al., (2022)	Asociación entre los fenotipos metabolizadores del CYP y el aumento de peso inducido por inhibidores selectivos de la recaptación de	Estudio cohorte retrospectivo	4	663	A los pacientes se les evaluó la asociación entre el fenotipo metabolizador y el cambio del	Los metabolizadores lentos del CYP2C19 a los que se les recetó citalopram ganaron más

	serotonina: un estudio de cohorte retrospectivo				peso corporal, total a los 6 meses desde la prescripción de los ISRS mediante análisis paramétrico de covarianza ajustado por el peso corporal basal y modelos de regresión multivariante	peso que los metabolizadores normales o rápidos a los 6 meses con paroxetina, sertralina, o fluoxetina
Nahid et al., (2023)	Farmacogenética y fenotipo conversión del CYP2D6 en la medicina personalizada	Revisión bibliográfica	5	-	Para este artículo se obtuvo información de artículos ya publicados anteriormente, para así recopilar toda la información necesaria acerca de los genes mencionados	Se resalta la importancia del CYP2D6 en el metabolismo de los fármacos y su farmacogenómica para diseñar e implementar una terapia farmacológica personalizada para garantizar la seguridad y eficacia
Edinoff et al.,	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y efectos adversos: una revisión narrativa	Revisión bibliográfica	5	-	Este artículo al ser revisión bibliográfica su información fue recogida por medio de artículos publicados anteriormente, u opiniones de expertos	En esta revisión se analizaron los ISRS. Cada ISRS tiene características que lo hacen adecuado para cada paciente, se pueden considerar ISRS que no inhiba las enzimas del del citocromo P450, para evitar interacciones

Bharthi et al., (2024)	Efecto de la variación genética del citocromo P450 en la mejoría de los síntomas y los efectos secundarios notificados por los pacientes en niños y adolescentes tratados con fluoxetina	Ensayo clínico	4	90	Se reclutaron 90 niños y adolescentes con antecedentes de tratamiento con fluoxetina en el oeste de Canadá. Se recopiló sobre la dosis y la duración de la fluoxetina. Se extrajo ADN de una muestra de saliva y se genotipificó para CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 y CYP3A5. Se ajustaron modelos de regresión logística para evaluar el impacto de las puntuaciones de actividad en la mejoría de los síntomas y los efectos secundarios.	Hubo un aumento en la puntuación de actividad de CYP2D6 predicha por el genotipo, se asoció con una disminución en las probabilidades de informar una mejoría de los síntomas entre los niños y adolescentes tratados con fluoxetina. Estos hallazgos contribuirán a futuras actualizaciones de las pautas de prescripción de ISRS basadas en la farmacogenética
Islam et al., (2022)	Efectos de las variantes de los genes CYP2C19 y CYP2D6 sobre los resultados del tratamiento con escitalopram y aripiprazol y los niveles séricos: resultados del estudio CAN-BIND 1	Ensayo clínico	4	178	Se realizó un ensayo clínico a 178 pacientes, se trataron con escitalopram de la semana 0 a la 8 y, en la semana 8, continuaron con escitalopram si responden y	El estudio encontró que que los pacientes que con función enzimática reducida de CYP2C19 no tuvieron una gran mejoría cuando fueron tratados solo con escitalopram pero si cuando se

					sino se administró aripiprazol.	combinó con aripiprazol. Se sugiere ajustar las dosis según el genotipo de CYP2D6 y CYP2C19, ya que podría mejorar la seguridad y eficacia
Jin Jang et al., (2025)	Impacto del fenotipo CYP2C19 en la respuesta al escitalopram en pacientes geriátricos: basado en modelos farmacocinéticos de base fisiológica y observación clínica	Ensayo clínico	4	88	En este estudio se determinó el impacto de los fenotipos CYP2C19 en la exposición al escitalopram en pacientes geriátricos utilizando un modelo farmacocinético o basado en la fisiología (PBPK) con parámetros específicos geriátricos, con una muestra clínica de 88 pacientes de edad avanzada.	Según PBPK, la exposición al escitalopram en los metabolizadores lentos (MP) del CYP2C19 fue 2,1 veces mayor en comparación con los metabolizadores rápidos (ME). La concentración mínima normalizada por dosis la muestra varió según el fenotipo del CYP2C19 ($P = 0,0132$), y los MP tuvieron una concentración 1,6 veces mayor que los ME. Se sugiere que una dosis de escitalopram de 10 mg/día puede ser adecuada para los MP, mientras que una dosis máxima de 20 mg/día podría utilizarse para los ME y los MI que no logran

						respuestas terapéuticas con 10 mg/día.
Atmaca (2020)	Disfunción sexual inducida por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: perspectivas de tratamiento actuales	Revisión bibliográfica	5	-	En este artículo se recopiló información de distintas fuentes y opiniones experto.	La información recaudada en el artículo indica que la disfunción sexual inducida por ISRS debe ser bien evaluada y manejada porque a menudo se ignora, causando problemas de adherencia a la medicación. Existen alternativas de tratamiento, que incluyen opciones farmacológicas que van desde el cambio al tratamiento hasta agentes adyuvantes
Strawn et al., (2023)	Un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo sobre escitalopram en niños y adolescentes con trastorno de ansiedad generalizada	Ensayo clínico	4	278	Este estudio se llevó a cabo en 33 centros de los Estados Unidos desde mayo de 2019 hasta septiembre de 2021. Los padres o representantes legales de cada participante dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar y los	El escitalopram redujo los síntomas de ansiedad y fue bien tolerado en pacientes pediátricos con TAG. Estos hallazgos confirman informes anteriores sobre la eficacia del escitalopram en adolescentes de 12 a 17 años y amplían los datos de

					participantes completaron un asentimiento informado.	seguridad y tolerabilidad a niños con TAG de 7 a 11 años
Heesbeen et al., (2023)	El efecto de los ISRS en el aprendizaje del miedo: una revisión sistemática y un metanálisis	Revisión sistemática	1	-	Esta revisión sistemática se realizó en colaboración con el Centro de Revisión Sistemática para la Experimentación con Animales de Laboratorio. El informe de esta revisión sistemática cumplió con las directrices descritas en la declaración PRISMA	Esta revisión proporcionó evidencia que sugiere que la eficacia clínica de los ISRS podría estar relacionada con sus efectos sobre la expresión y la extinción del miedo. Además, los efectos de los ISRS sobre estos procesos del miedo también podrían estar relacionados con una inhibición general de las emociones relacionadas con el miedo. Por lo tanto, investigar si los ISRS afectan otras formas de ansiedad, como el miedo incondicionado.
Wang et al., (2024)	Efecto de los antidepresivos sobre la disfunción eyaculatoria en pacientes con depresión y ansiedad: una revisión sistemática y un metanálisis en red	Revisión sistemática	1	18157	El presente estudio se realizó de acuerdo con los elementos de informe preferentes para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA). Se	En conclusión, el estudio hace referencia a que hay otros antidepresivos donde se ofrecen opciones terapéuticas prometedoras. Investigaciones futuras, en

					siguieron los principios de la Declaración de Helsinki	particular estudios comparativos directos de alta calidad, reforzarán la credibilidad de estas alternativas en la práctica clínica.
Mikkelsen et al., (2023)	Síndrome serotoninérgico: una revisión centrada	Revisión bibliográfica	5	-	Este artículo al ser revisión bibliográfica, se realizó una serie de recolección de datos de diferentes estudios y artículos para poder obtener toda la información necesaria.	El síndrome serotoninérgico es un síndrome inducido por fármacos que resulta del aumento de la actividad serotoninérgica. Diversos fármacos, de los cuales esta revisión especializada ofrece una descripción general y una clasificación, se asocian con el síndrome serotoninérgico.
Li et al., (2024)	Efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el suicidio: un metanálisis en red de ensayos aleatorios doble ciego	Meta-análisis	2	-	Se realizó un metaanálisis en red para examinar los efectos de los ISRS en el riesgo de suicidio en pacientes con trastornos mentales. Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed, Web	Los hallazgos sugieren que los ISRS ofrecen protección a corto plazo contra la ideación suicida. Para la semana 2, los tratamientos con paroxetina, fluoxetina, escitalopram se relacionaron con una disminución

					of Science, PsycINFO, CENTRAL, para artículos publicados hasta el 19 de diciembre de 2023.	del riesgo de suicidio en comparación con un placebo, con la excepción de la sertralina. Este efecto protector disminuyó en la semana 8
Abuallut et al., (2023)	Disfunción del nervio óptico inducida por sertralina	Ensayo clínico	4	1	Este ensayo clínico, describe a un paciente de 32 años con disfunción del nervio óptico inducida por sertralina, con edema de papila en ambos ojos.	El caso demuestra una asociación poco frecuente entre el uso de sertralina y la disfunción del nervio óptico. Dado el creciente número de pacientes que usan sertralina, se justifica la realización de más investigaciones.
Hole et al., (2023)	Impacto del genotipo CYP2D6 en la concentración sérica de paroxetina	Ensayo clínico	4	304	Se colocó a los pacientes en una base de datos de monitorización de fármacos terapéuticos con registros de sus concentraciones séricas de paroxetina y genotipificación de CYP2D6 y CYP2C19 entre 2010 y 2021. Se investigó el impacto de los genotipos de CYP2D6 y	Se demostró que el genotipo de CYP2D6 es de importancia para el ajuste de la dosis de paroxetina. Pacientes con CYP2D6 en fase de poliposis (PM), el 25 % de la dosis inicial habitual de paroxetina podría ser suficiente, mientras que para pacientes con CYP2D6 en fase de poliposis (IM) podrían

					CYP2C19, la edad y el sexo en la relación concentración-dosis de paroxetina mediante análisis de regresión lineal múltiple.	recibir el 50 % de la dosis habitual. Este estudio, con una sólida potencia estadística, demuestra que las directrices deberían considerar la importancia del genotipo de CYP2D6 para la dosificación personalizada de paroxetina.
Chen et al., (2020)	El papel del citocromo P450 hepático en la citotoxicidad de la sertralina	Revisión sistemática	1	14	Se utilizaron líneas celulares HepG2 previamente establecidas, que sobreexpresan de forma estable CYP individuales, para realizar un análisis sistemático con el fin de comprender mejor la participación de las enzimas metabolizadoras de fármacos en la toxicidad inducida por sertralina. Estas líneas celulares derivadas de HepG2, que expresan de forma estable 14 CYP humanos	CYP2D6, 2C19, 2B6 y 2C9 metabolizan la sertralina, y la citotoxicidad inducida por sertralina disminuyó en las células que expresaban estos CYP. Se demostró que la inducción de γ H2A.X y la inhibición de la topoisomerasa se revirtieron parcialmente en células HepG2 con sobreexpresión de CYP2D6, 2C19, 2B6 y 2C9. Estos datos indican que el daño al ADN y la inhibición de la topoisomerasa intervienen en la citotoxicidad inducida por

					individualmente	sertralina y que el metabolismo mediado por CYP contribuye a la disminución de su toxicidad.
Sahlman et al., (2022)	Actividades alteradas de las enzimas CYP1A1 y CYP19A1 en mujeres que usan medicación ISRS durante el embarazo	Ensayo clínico	4	96	Se analizaron las actividades de las enzimas del metabolismo de xenobióticos, citocromo P450 1A1 (CYP1A1), aromatasas (CYP19A1) y glutatión-S-transferasa (GST), en fracciones subcelulares citosólicas y microsomales placentarias. Se recogieron placentas de 47 usuarias de ISRS y 49 mujeres control que participaron en la cohorte de nacimiento de Kuopio (KuBiCo) entre 2013 y 2015.	La actividad enzimática media de todas las enzimas estudiadas fue menor en las usuarias de ISRS que en el grupo control. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la actividad enzimática de CYP19A1 ($p = 0,001$) y CYP1A1 ($p = 0,002$) entre los grupos de estudio tras ajustar por el uso de medicación adicional, diabetes gestacional, sexo del recién nacido y semanas de gestación al momento del parto. El uso de ISRS no tuvo un efecto significativo en la actividad enzimática GST placentaria.
Carl et al., (2021)	Tratamientos psicológicos y farmacológicos para el	Meta-análisis	2	11.002	Se hicieron uso de setenta y nueve ensayos	Este metaanálisis se basó en 79 ECA con 11 002

	trastorno de ansiedad generalizada (TAG): un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios				controlados aleatorios (ECA) que incluyeron 11,002 participantes con un diagnóstico de TAG. Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: PsycINFO, PubMed, EBSCO, Web of Science y la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas.	participantes para examinar los efectos de la psicoterapia y los tratamientos farmacológicos para el TAG. La magnitud media del efecto para la psicoterapia fue $g = 0,76$ y para la farmacoterapia fue $g = 0,38$. La edad moderó los resultados primarios del TAG en la psicoterapia, y una edad más joven predijo una mejor respuesta al tratamiento.
Russell et al., (2023)	Informe de caso: Realización de una revisión de seguridad de medicamentos con la ayuda de la farmacogenómica para explicar una cascada de prescripciones que resultó en una caída del paciente	Ensayo clínico	4	1	Se realiza el estudio de un ensayo clínico a una mujer de 59 años, con antecedentes de trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), dolor crónico y otros diagnósticos.	La inclusión de los resultados de la farmacogenómica en el proceso de toma de decisiones clínicas, junto con una revisión exhaustiva de posibles interacciones farmacológicas, puede beneficiar a los pacientes. La utilización de los resultados de la PGx y la evaluación de la fenocversión inducida por fármacos han permitido

						reducir la carga sedativa de los antidepresivos, controlar adecuadamente el dolor y evitar la recurrencia de las caídas en este paciente
Sreeja et al., (2024)	Farmacogenética de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): un enfoque basado en el transportador de recaptación de serotonina (SERT)	Revisión bibliográfica	5	-	Para este artículo al ser revisión bibliográfica se obtuvo información de distintas fuentes o información de expertos	Se requieren investigaciones farmacogenéticas para comprender el impacto de las variaciones funcionales en la eficacia y la tolerabilidad de los ISRS. La identificación de las variantes portadoras puede facilitar la toma de decisiones precisas sobre el régimen de tratamiento, lo que facilita el enfoque de la medicación personalizada.
Fjukstad et al., (2021)	Variantes genéticas asociadas con anomalías cardiometabólicas durante el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: un estudio de asociación de todo el genoma	Ensayo clínico	4	1981	Se investigaron las variantes genéticas asociadas con efectos adversos cardiometabólicos en pacientes tratados con ISRS en un entorno naturalista, utilizando un	1180 pacientes tenían información disponible sobre los resultados del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos e índice de masa

					<p>enfoque transversal de todo el genoma en una muestra genéticamente homogénea</p>	<p>corporal, las interacciones entre los SNP y el uso de ISRS, mediante la realización de un análisis GxE de todo el genoma. Reportamos 13 efectos significativos de interacción a nivel genómico de SNP y concentraciones séricas de ISRS sobre el colesterol LDL, el colesterol HDL y el IMC, localizados en cuatro loci genómicos distintos.</p>
<p>Szuhany et al., (2022)</p>	<p>Trastornos de ansiedad: una revisión</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>-</p>	<p>En este artículo, al ser revisión bibliográfica, se recopiló información de distintas fuentes y también opiniones de expertos para dar el resultado del artículo.</p>	<p>Los trastornos de ansiedad afectan aproximadamente al 34 % de los adultos a lo largo de su vida en EE. UU. y se asocian con angustia y deterioro significativos. Los tratamientos de primera línea para los trastornos de ansiedad incluyen la terapia cognitivo-conductual, los ISRS como la sertralina y los IRSN como la</p>

						venlafaxina de liberación prolongada.
Cecchin et al., (2020)	Farmacogenómica y Medicina Personalizada	Revisión bibliográfica	5	-	Se recopiló una serie de artículos que abarcan diversos aspectos de la farmacogenómica, como su aplicación clínica en la práctica clínica, el desarrollo de herramientas o infraestructuras para respaldar este proceso	La farmacogenómica es uno de los enfoques emergentes de la medicina de precisión, que adapta la selección y la dosificación de fármacos a las características genéticas del paciente. En los últimos años, consorcios científicos internacionales han publicado varias guías farmacogenéticas, pero su adopción en la práctica clínica aún es escasa. Se están realizando numerosos esfuerzos internacionales coordinados para superar las barreras existentes a la implementación de la farmacogenómica
García et al., (2022)	La farmacogenómica de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Revisión bibliográfica	5	-	En este artículo, al ser revisión bibliográfica, se utilizó y recopiló	Estudios futuros deberían aumentar el número y la diversidad de participantes

					información de distintas fuentes y también opiniones de expertos	para obtener suficiente potencia estadística para caracterizar las bases genéticas y los mecanismos biológicos de la respuesta al tratamiento, mejorar la generalización de los resultados y reducir las desigualdades raciales relacionadas con la salud.
Marks (2023)	Una revisión clínica de los antidepresivos, sus efectos secundarios sexuales, disfunción sexual posterior al tratamiento con ISRS y síndrome serotoninérgico	Revisión bibliográfica	5	-	Este artículo busca generar conciencia sobre los efectos secundarios sexuales de los medicamentos psicotrópicos y llamar la atención sobre las cuestiones éticas relacionadas con la disfunción sexual posterior al uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por medio de una revisión bibliográfica, recopilando información de distintas	Se identifican factores de riesgo adicionales e interacciones entre medicamentos psicotrópicos y drogas recreativas. Se formulan recomendaciones para mejorar la atención y los resultados clínicos mediante el desarrollo de alianzas terapéuticas.

					fuentes	
Holden (2023)	Efectos de tres inhibidores de la recaptación de serotonina en el seguimiento de señales en ratas Sprague-Dawley macho	Ensayo clínico	4	-	Se realizó un ensayo clínico en ratas donde se utilizaron ISRS. El estudio examinó una estrategia para reducir la atracción magnética de los estímulos condicionados asociados a fármacos	Este estudio proporciona evidencia de que la administración de antidepresivos serotoninérgicos es eficaz para reducir el seguimiento de señales y podría tener cierta eficacia en la prevención de recaídas inducidas por señales.
Zhang et al., (2022)	Efectos del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina fluoxetina sobre el metabolismo de la glucosa: una revisión sistemática	Revisión sistemática	1	-	Se realizaron búsquedas sistemáticas de artículos en inglés en PubMed, Embase y Medline con las siguientes palabras clave: fluoxetina, clorhidrato de fluoxetina, glucosa, glucosa sérica, glucemia, glucometabolismo, hiperglucemia e hipoglucemia.	La fluoxetina tuvo un efecto positivo en la mejora del control de la glucosa en sangre en pacientes con trastornos del metabolismo de la glucosa y fue buena para el control del peso en personas obesas a pesar de la heterogeneidad significativa entre los estudios
Ezenwabachili et al., (2023)	Examinar si las variantes genéticas moderan los efectos esqueléticos de los inhibidores selectivos de la	Ensayo clínico	4	262	Se examinaron la densidad mineral ósea trabecular (DMO) en el	En adolescentes mayores y adultos jóvenes, las variantes HTR1A (rs6295)

	recaptación de serotonina en adolescentes mayores y adultos jóvenes				radio, la DMO de la columna lumbar (CL), el contenido mineral óseo (CMO) corporal total sin cabeza (CCT) y los marcadores del metabolismo óseo (osteocalcina, telopéptido C-terminal del colágeno tipo I [CTX-1] y la proporción de fosfatasa alcalina específica del hueso a CTX-1) en un estudio observacional que incluyó a participantes de 15 a 20 años, sin medicación o con un mes de tratamiento con ISRS.	y HTR2A (rs6311) podrían moderar el efecto de los ISRS sobre la DMO. Podrían existir diferencias según el sexo, lo que requiere un estudio más exhaustivo. Se requieren más estudios con muestras de mayor tamaño para confirmar nuestros hallazgos preliminares.
Munir et al., (2022)	Trastorno de ansiedad generalizada	Revisión bibliográfica	5	-	Para dicho artículo se realizó una revisión bibliográfica, donde se obtuvo información de distintas fuentes así como opinión de expertos.	El trastorno de ansiedad generalizada es un trastorno de salud mental que produce miedo, preocupación y una sensación constante de agobio. Se caracteriza por una preocupación excesiva,

						persistente e irreal por las cosas cotidianas. Esta actividad ilustra la evaluación y el manejo del trastorno de ansiedad generalizada.
Rossow et al., (2020)	Farmacogenética para predecir eventos adversos asociados con antidepresivos	Cohorte retrospectivo	4	707	En este estudio de cohorte retrospectivo, se utilizó historias clínicas electrónicas anonimizadas, vinculadas al ADN. Se incluyó a niños ≤ 18 años con ≥ 2 días de escitalopram o ≥ 7 días de exposición a sertralina.	Los pacientes con NM de CYP2C19 experimentaron un mayor número de EA de sertralina que los pacientes con PM e IM. Los EA de escitalopram no se asociaron con el estado de CYP2C19 en el análisis principal. Se desconoce el mecanismo subyacente a este hallazgo específico en la población pediátrica, pero podría estar relacionado con diferencias fisiológicas propias de la adolescencia. Se requieren más investigaciones para fundamentar la prescripción de estos fármacos basada en el genotipo en

						niños.
--	--	--	--	--	--	--------