

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD.

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

Título de la investigación:

Análisis retrospectivo del desarrollo de terapias farmacogenómicas y su impacto en la optimización de tratamientos neuropsiquiátricos y en las prácticas de prescripción en Costa Rica (2020-2025).

Nombre del estudiante:

Edgar Gilberto Navarro Agüero.

Tutor

Dra. Nidia Carmona Castro

San José

Mayo, 2025.

Resumen

La presente investigación desarrolla un análisis retrospectivo sobre la evolución y aplicación de la farmacogenómica en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos, abordando su impacto en la práctica clínica internacional y su grado de integración en Costa Rica durante el periodo 2020–2025. A partir del aumento de estudios sobre medicina personalizada y la identificación de biomarcadores genéticos, se reconoce la necesidad de adaptar la prescripción farmacológica a las características genéticas individuales para mejorar los resultados terapéuticos. El estudio se enmarca en la necesidad de comprender cómo los avances en farmacogenómica han transformado la psiquiatría moderna y de qué forma su implementación local puede contribuir a la optimización de los tratamientos y la seguridad del paciente.

El análisis se sustenta en tres ejes principales: las estrategias clínicas farmacogenómicas utilizadas para la personalización terapéutica, las variantes genéticas con relevancia clínica que condicionan la eficacia y seguridad de los psicofármacos, y los cambios observables en las prácticas de prescripción dentro del contexto costarricense. A través de una revisión de literatura científica de acceso abierto (PubMed, SciELO, Redalyc, ScienceDirect) publicada entre 2020 y 2025, se recopilaron datos actualizados sobre la implementación en psiquiatría, destacando la influencia de genes como CYP2D6, CYP2C19, SLC6A4 y HLA-B15:02*, así como fenómenos clínicos relevantes como la fenocversión y la integración de la monitorización terapéutica (TDM) como herramienta complementaria.

Los resultados evidencian que la farmacogenómica ha consolidado su papel como herramienta de optimización terapéutica, al reducir la variabilidad interindividual y mejorar la respuesta clínica en depresión, ansiedad y psicosis. Asimismo, se observa un aumento significativo en la evidencia científica latinoamericana, aunque con desafíos en la homogeneización de paneles genéticos y su interpretación. En Costa Rica, los avances son tangibles en el ámbito académico y hospitalario: la Universidad de Costa Rica (UCR), el

Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) y la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) han desarrollado proyectos piloto que demuestran la viabilidad técnica y clínica en entornos públicos, especialmente en farmacovigilancia y optimización de dosis de psicofármacos.

De manera general, el estudio concluye que la farmacogenómica representa una oportunidad estratégica para transformar la práctica psiquiátrica costarricense. Sin embargo, su expansión requiere fortalecer la formación profesional, crear guías nacionales basadas en evidencia, desarrollar paneles genéticos adaptados a la población local y establecer políticas regulatorias que garanticen la confidencialidad y equidad en el acceso. Este análisis retrospectivo permite comprender la evolución de la farmacogenómica en la última década y plantea las bases científicas y éticas necesarias para su incorporación definitiva al sistema de salud costarricense, promoviendo un modelo de atención centrado en la precisión, la seguridad y la eficiencia terapéutica.

Agradecimientos.

A Diego Ramírez, mi compañero de vida, por su apoyo incondicional, comprensión y paciencia durante todo este proceso. Gracias por acompañarme en los momentos de cansancio y motivarme a continuar cuando las dificultades parecían superar el esfuerzo. A su familia, por acogerme con cariño y brindarme un entorno de afecto y tranquilidad que me permitió concentrarme plenamente en el desarrollo de esta investigación. Su presencia constante ha sido un pilar fundamental en la culminación de este logro.

A mi familia, por su amor inquebrantable y por ser mi mayor fuente de fortaleza. A mi madre, por enseñarme el valor de la perseverancia y la disciplina; a mis hermanos, por su apoyo y por recordarme siempre la importancia de mantener los pies en la tierra y el corazón en lo que uno ama. Cada palabra de aliento, cada gesto de confianza y cada sacrificio compartido han sido la base sobre la cual se construyó este proyecto y mi crecimiento personal y académico.

A mis amigos y tutora, quienes con su guía, compañía y ejemplo dejaron una huella profunda en mi formación. A mis docentes, por compartir su conocimiento con generosidad, por sus valiosas observaciones y por inspirar el amor por la ciencia y la investigación. A mis amigos, por acompañarme en este camino con risas, consejos y apoyo genuino, recordándome siempre que el aprendizaje se nutre tanto del esfuerzo como de las personas que caminan junto a uno.

Dedicatoria.

A mi madre, que ha sido la motivación constante, quien me enseñó que no importa cuánto tiempo te lleve en lograr algo, lo más importante es llegar al final, pues la vida es una carrera y no llega primero el más veloz sino el más constante.

Esto es por ti.

Índice de contenidos

Contenido	
Resumen	i
Agradecimientos.	iii
Dedicatoria.	iv
Índice de contenidos	v
Índice de tablas	viii
Índice de figuras	ix
Abreviaturas	x
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	12
1.1 Introducción	13
1.2 Planteamiento del problema.	15
1.3 Objetivos	18
1.3.1 Objetivo general.	18
1.3.2 Objetivos específicos.....	18
1.4 Justificación.	18
1.5 Antecedentes	21
1.5.1 Antecedentes históricos.....	22
1.5.2 Antecedentes internacionales.	28
1.5.3 Antecedentes nacionales.	35
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.	38
2.1 Fundamentos de la farmacogenómica	39
2.1.1 Hitos conceptuales.....	39
2.1.2 Principios moleculares (genes en el metabolismo de fármacos).....	40
2.1.3 Variabilidad genética.....	41

2.1.4 Diversidad genética en América Latina.....	42
2.1.5 Mecanismos genéticos que afectan la respuesta de fármacos.	44
2.2 Trastornos Neuropsiquiátricos, conceptos generales.....	45
2.2.1 Neuropsiquiatría.....	45
2.2.2 Estadísticas sobre trastornos de salud mental.....	47
2.3.1. Técnicas de análisis genético.....	55
2.9.1. Antidepresivos.....	64
2.9.1.1 Inhibidores Selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).....	64
2.9.1.2 Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (SNRIs).	66
2.9.1.3 Antidepresivos tricíclicos (ATCs).	67
2.9.2. Antipsicóticos típicos y atípicos.....	68
2.9.3. Estabilizadores de ánimo, anticonvulsivantes.....	70
2.9.4 Benzodiazepinas (Ansiolíticos).	71
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	73
3.1 Tipo de investigación.	74
3.2 Enfoque de investigación:.....	74
3.3 Fuentes de información.	75
3.4 Criterios de búsqueda de la información.	75
3.5 Criterios de Inclusión y Exclusión.	78
3.6 Proceso de selección de la información.	80
La figura 9 presenta el diagrama de flujo del proceso de identificación, selección y depuración de la literatura utilizada en esta investigación, siguiendo una estructura de modelo de PRISMA para revisiones bibliográficas de manera que exista una evidencia sustancial de la recolección de datos de la investigación.....	80
3.7 Clasificación de la información según nivel de evidencia.....	81

3.8	Variables de la Investigación.	83
3.9	Análisis de la información.	85
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS		86
4.1 Identificar las estrategias clínicas fundamentales en farmacogenómica utilizadas para la selección y dosificación de fármacos en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. .		87
4.1.2	Modelos de uso clínico.....	88
4.1.3.	Dosificación guiada por genotipo.....	90
4.1.4	Paneles multigénicos y su valor en la clínica.....	92
4.1.5	Manejo de inhibidores e inductores (Fenoconversion) en la integración de Monitorización Terapéutica de Fármacos. (TDM).....	96
4.2 Describir las variantes genéticas consideradas en la implementación de terapias neuropsiquiátricas y los medicamentos cuya eficacia y seguridad se han visto influenciados por perfiles genéticos individuales.		99
4.2.1	El CYP2D6 en antidepresivos.....	100
4.2.2	Influencia del CYP2C19 sobre inhibidores de recaptura de serotonina ISRS.	100
4.2.3	Otras variaciones de CYP con relevancia.....	101
4.2.4	Genes relacionados con la farmacodinámica.....	102
4.2.5	Genes dopaminérgicos.....	103
4.2.6	Genes Antígeno Leucocitario Humano (HLA).....	104
4.2.7	Genes metabólicos e inmunológicos en paneles combinados.....	104
4.3 Examinar los principales cambios en las prácticas de prescripción médica en Costa Rica entre 2020 y 2025 asociados al desarrollo e integración de terapias farmacogenómicas.		105
4.3.1	Adopción global y regional de la farmacogenómica clínica.	105
4.3.2	Percepción profesional sobre la utilidad farmacogenómica.....	106

4.3.3 Cambios observables en la prescripción en la práctica clínica y prescripción en Costa Rica.	108
4.3.4. Incorporación del Expediente Digital Único en Salud (EDUS).	111
4.3.4. Oferta privada de servicios de medicina personalizada.....	112
4.3.5. Evidencia comparativa entre la teoría y la práctica clínica.	117
4.3.6. Barreras estructurales para la integración de la farmacogenómica.	118
4.3.7 Oportunidades estratégicas para la integración progresiva de la farmacogenómica en la prescripción neuropsiquiátrica.	122
4.3.8 Criterios para priorizar la integración progresiva de la farmacogenómica en los protocolos de prescripción neuropsiquiatría en Costa Rica.....	123
4.4 Impacto de la farmacogenómica en la optimización de tratamientos neuropsiquiátricos en Costa Rica.	127
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	130
Conclusiones	131
Recomendaciones.	133
CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	135
CAPÍTULO VII. ANEXOS.....	151
Anexo A. Clasificación de Niveles de Evidencia según Sackett.	1

Índice de tablas

Tabla 1. Frecuencias estimadas de fenotipos CYP2D6 y CYP2C19 en poblaciones afrolatino americanas y rangos reportados en Latinoamérica.....	43
Tabla 2. Inhibidores de recaptura de serotonina y genes con relevancia farmacogenómica...	65
Tabla 3. Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina y genes con relevancia farmacogenómica.	66

Tabla 4. Antidepresivos tricíclicos según las guías CPIC.....	68
Tabla 5. Antipsicóticos típicos y atípicos.	69
Tabla 6. Biomarcadores de seguridad en estabilizadores de ánimo, anticonvulsivantes.	70
Tabla 7. Benzodiazepinas y su metabolismo por UGT.....	72
Tabla 8. Criterios de búsqueda de la información.....	77
Tabla 9. Criterios de Inclusión y Exclusión.	79
Tabla 10. Clasificación de la información según nivel de evidencia.	82
Tabla 11. Variable de la investigación.	84
Tabla 12. Acciones típicas de fenotipo en ISRS/ISRSNs relación gen-fármaco.	92
Tabla 13. Síntesis comparativa de paneles farmacogenómicos.	95
Tabla 14. Algoritmo de integración farmacogenómica, monitorización terapéutica en contexto con fenocversión.	98
Tabla 15. Dimensión del impacto potencial de la farmacogenómica en la prescripción neuropsiquiátrica en Costa Rica.....	110
Tabla 16. Instituciones y empresas relevantes en farmacogenómica y medicina personalizada en Costa Rica.....	113
Tabla 17. Comparación de la implementación clínica de la farmacogenómica una visión sintética.	115
Tabla 18. Barreras estructurales para integración de la farmacogenómica.	119
Tabla 19. Resumen de criterios para priorizar la integración de la farmacogenómica en la prescripción de fármacos neuropsiquiátricos en Costa Rica.	125

Índice de figuras

Figura 2. Resultados de enfermedades mentales para 2021 en Estados Unidos.	48
Figura 3. Principales enfermedades mentales y suicidio en Costa Rica, según año 2018 a 2022.	51
Figura 4. Incidencia de casos notificados de depresión, según sexo periodo 2018-2022.	52
Figura 5. Incidencia de casos de notificados de demencia en la enfermedad de alzheimer según grupos de edad, período 2018-2022.	53

Figura 6. Tasa de incidencia de trastorno afectivo Bipolar y Esquizofrenia por provincia 2020-2022 en Costa Rica (tasa por 100.000 habitantes).	54
Figura 7. Tabla de Biomarcadores en la etiqueta de medicamentos.	58
Figura 8. Barreras para implementar pruebas farmacogenómicas en América Latina y Caribe.	60
Figura 9. Diagrama de selección de la información.....	80

Abreviaturas

ADN= Ácido Desoxirribonucleico.

ATCs= Antidepresivos Tricíclicos.

CCSS= Caja Costarricense del Seguro Social.

CNBI= Comisión Nacional de Bioética.

CNVs= Numero de variaciones en las copias de genes.

CPIC= Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica.

DPWG= Grupo de Trabajo Farmacogenético Holandés.

DSM-5= Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales.

EDUS= Expediente Digital Único en Salud.

EGM= Epic Genomic Module (Modulo de Genoma Épica).

FDA= Food and Drugs Administración (Administración de Alimentos y Medicamentos).

GWAS= Genoma Wide Association Study (Asociación de Estudios de Genoma).

HLA= Antígeno Leucocitario Humano.

Indels= Inserciones y borradores.

ISRS= Inhibidores de la recaptura de serotonina

ISRNs/ SNRIs= Inhibidores de la recaptura de Serotonina y Noradrenalina.

OMS= Organización Mundial de la Salud.

OPS= Organización Panamericana de la Salud.

PMDA= Pharmaceutical and Medical Devices Agencia (Agencia de artículos farmacéuticos y médicos).

PGx= Farmacogenómica.

PGX-Score= Puntajes Farmacogenómicos.

SNPs= Polimorfismo de un solo nucleótido.

TDAH= Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad asociada.

TDM= Programa de Monitorización de Medicación.

TND= Trastornos del neurodesarrollo.

UCR= Universidad de Costa Rica.

UI= Metabolizadores Intermedios.

UM= Metabolizadores rápidos o ultrarrápidos.

UP= Metabolizadores Pobres.

TEA= Trastornos del Espectro Autista.

WPA= World Psychiatric Association (Asociación Mundial de Psiquiatría).

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

En las últimas décadas, el avance de la biotecnología y la genómica ha transformado radicalmente el abordaje terapéutico en múltiples disciplinas médicas, dando paso a una medicina más precisa, personalizada y centrada en el perfil biológico del paciente. En este contexto surge la farmacogenómica, una disciplina que estudia la relación entre las variaciones genéticas individuales y la respuesta a los medicamentos. Su aplicación ha demostrado un potencial significativo en la optimización de tratamientos farmacológicos, reduciendo reacciones adversas, mejorando la eficacia terapéutica y permitiendo una prescripción más racional y eficiente¹.

Uno de los campos donde la farmacogenómica ha mostrado mayor utilidad clínica es en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos, los cuales incluyen enfermedades como la esquizofrenia, el trastorno depresivo mayor, el trastorno afectivo bipolar, entre otros. Estas patologías se caracterizan por una alta variabilidad en la respuesta a psicofármacos, así como por un perfil de efectos secundarios que puede afectar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida del paciente. Diversos estudios han evidenciado que ciertos polimorfismos genéticos, especialmente aquellos que afectan enzimas del sistema citocromo P450 (como CYP2D6 o CYP2C19), receptores de neurotransmisores (HTR2A, DRD2), y transportadores como SLC6A4, están relacionados con la eficacia y tolerabilidad de antidepresivos y antipsicóticos^{2,3}.

En América Latina, el desarrollo e implementación de terapias farmacogenómicas ha sido desigual, influenciado por factores como la disponibilidad tecnológica, las políticas de salud, la formación del personal médico y la inversión en investigación genética local. Costa Rica, sin embargo, ha mostrado avances progresivos en el campo de la genómica aplicada a la medicina. Desde el 2020, se han impulsado iniciativas desde el sector público y privado para integrar estudios farmacogenéticos en poblaciones clínicas seleccionadas,

particularmente en el área de la psiquiatría, con el objetivo de mejorar la toma de decisiones terapéuticas y reducir los riesgos asociados a la polimedicación⁴.

Este estudio propone un análisis retrospectivo del desarrollo de terapias farmacogenómicas en Costa Rica entre los años 2020 y 2025, con énfasis en su aplicación en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos. Además, se explora su impacto en las prácticas de prescripción médica, evaluando cambios en la forma en que se seleccionan, ajustan y monitorean los tratamientos psicofarmacológicos. Dicha evaluación es crucial para entender si el uso de información genética ha permitido avanzar hacia un modelo de atención más personalizado, efectivo y seguro.

Asimismo, este trabajo se inscribe en una línea de investigación necesaria en el contexto costarricense, ya que si bien existen publicaciones internacionales que evidencian los beneficios clínicos y económicos de la farmacogenómica, en Costa Rica los datos aún son limitados, fragmentados o centrados en estudios de caso. Evaluar el desarrollo de esta tecnología durante un período específico permitirá identificar barreras, oportunidades, y el grado de integración de esta herramienta en los sistemas de salud mental del país.

La relevancia de este análisis no solo radica en su valor clínico, sino también en su impacto sobre políticas públicas, formación médica y equidad en el acceso a tratamientos personalizados. Entender la evolución de las terapias farmacogenómicas en el país ofrece insumos para diseñar estrategias más eficientes en salud mental, alineadas con principios de medicina basada en evidencia, reducción de costos por eventos adversos y mejora en la calidad de atención.

En este primer capítulo se exponen las generalidades, el contexto, el planteamiento del problema, objetivos y la estructura de la investigación que permite dar un orden cronológico para el desarrollo del tema, con este primer capítulo se podrán comprender aspectos básicos sobre la farmacogenómica, trastornos neuropsiquiátricos con antecedentes de su evolución que enlazan al desarrollo de la investigación.

1.2 Planteamiento del problema.

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), indica que para el año 2019, una de cada ocho personas padecía de un trastorno mental en el mundo, lo que supondría 970 millones de personas; en estos se incluyen depresión, ansiedad, estrés, estrés postraumático, esquizofrenia y trastorno de personalidad límite⁵.

La farmacogenética representa una de las debilidades de la medicina moderna dentro de la terapia farmacológica, que es la respuesta individual a los fármacos desde su eficacia hasta la biodisponibilidad y las reacciones adversas resultan implicadas en la deficiencia del manejo terapéutico, todo en conjunto resulta en datos importantes de morbilidad en los pacientes, disminución del apego al tratamiento y aumento en los costos para las instituciones de salud, en especial para la Caja del Seguro Social, que representa la mayor fuerza de atención en salud en el país⁶.

La existencia en Costa Rica de la variabilidad genética y polimorfismos que tienen efectos sobre la farmacodinámica y la farmacocinética con consecuencias en la eficacia de una misma dosis de un medicamento, así como otras variantes genéticas que se relacionan con reacciones de hipersensibilidad dificultan el tratamiento farmacológico debido a esa variabilidad interindividual, la identificación adecuada de los genes que podrían alterar y modificar la acción del fármaco, permitiría reducir efectos adversos y una adecuada dosificación del fármaco⁶.

Entre 2020 y 2025, Costa Rica ha experimentado transformaciones importantes en sus prácticas de prescripción médica especialmente impulsadas por la digitalización de expedientes clínicos y el uso ampliado de la receta digital mediante el sistema EDUS. Sin embargo, este avance tecnológico no ha ido acompañado de una integración formal de información farmacogenómica que permita personalizar decisiones terapéuticas⁶.

La prescripción en neuropsiquiatría continúa basándose principalmente en la respuesta clínica previa y la experiencia del médico lo que genera inconsistencias en el abordaje de tratamientos, especialmente en casos de metabolizadores ultrarrápidos o lentos, donde la

respuesta farmacológica puede ser impredecible. Esto evidencia la necesidad de evaluar críticamente cómo las prácticas de prescripción han evolucionado y cuáles brechas persisten para la implementación futura de terapias personalizadas⁶.

Mientras otros países han documentado mejoras en la efectividad farmacoterapéutica posterior al uso de paneles farmacogenómicos, Costa Rica aún carece de investigaciones que permitan evaluar como la integración, incluso parcial de estas pruebas podría modificar la práctica clínica, reducir la polifarmacia y optimizar dosis mejorando la seguridad del tratamiento. La ausente integración se ve agravada por la falta de evidencia local que permita analizar de manera retrospectiva la disponibilidad, el uso y el impacto que generaría estos métodos de dosificar⁷.

Esta falta de evidencia limita la formulación de políticas públicas y estrategias institucionales que impulsen la medicina personalizada en salud mental, donde la variabilidad de la respuesta farmacológica es particularmente marca, en especial en el contexto costarricense esto impide dimensionar su impacto real en una población con alta heterogeneidad genética, lo que retrasa la actualización de los sistemas de salud y dificulta la estandarización de decisiones clínicas basadas en el genotipo⁷.

La literatura señala que, pese al crecimiento del modelo biomédico, la práctica clínica se basa aún en la identificación de listas de síntomas que terminan siendo categorizados bajo etiquetas diagnósticas generales. Una vez asignada la categoría, se espera que el paciente adopte el diagnóstico como explicación de sus dificultades, aunque este modelo raramente reconoce la heterogeneidad interna existente dentro de un mismo trastorno. Este enfoque contribuye a decisiones terapéuticas que no consideran adecuadamente los factores individuales, entre ellos los biológicos y genéticos, lo que conduce con frecuencia a tratamientos inefectivos, efectos adversos o abandono terapéutico⁸.

En este escenario estudios previos han demostrado que aún dentro de un mismo diagnóstico existe heterogeneidad en la respuesta terapéutica, como le menciona en la investigación los últimos decenios de expansión del modelo biomédico, el contenido de los encuentros clínicos en psiquiatría se mueve en torno a la detección de un listado de síntomas

mentales que son adscritos, según sus características y su cuantía, a una etiqueta diagnóstica que nombra una enfermedad mental. Desde ese momento, el objetivo es que el paciente asuma que tiene esta enfermedad⁸.

En la revista de Acta Médica Costarricense un estudio realizado por la Universidad de Costa Rica y la Clínica Bíblica para medir la concordancia de elección de antidepresivos entre médicos psiquiatras tomando como referencia que apliquen o no el algoritmo de razonamiento farmacológico basando su investigación en que existe una alta comorbilidad entre enfermedades médico-quirúrgicas y la depresión. En esta se planteó lo siguiente: Las diversas guías clínicas para el manejo de trastornos afectivos y ansiosos, centradas en los pacientes con comorbilidad física o sin ella, presentan inconvenientes particulares debido a que son amplias y generales, no plantean una secuencia ordenada ni priorizada de acciones para la escogencia del tratamiento, por lo que no resuelven los dilemas clínicos de la práctica diaria⁹.

La farmacogenómica ha demostrado ser una herramienta clave para predecir la respuesta terapéutica y el riesgo de efectos adversos mediante el análisis de variantes genéticas involucradas en el metabolismo y acción de fármacos psicotrópicos. Estudios recientes evidencian que estrategias clínicas como el ajuste de dosis según metabolizadores CYP2D6 y CYP2C19 o la identificación de alelos HLA de riesgo para reacciones cutáneas severas, reducen eventos adversos y mejoran la adherencia terapéutica¹⁰.

Sin embargo, en Costa Rica estas estrategias no se han incorporado sistemáticamente en los protocolos clínicos, lo que genera una brecha entre la evidencia internacional y la realidad asistencial local. Dicha brecha afecta directamente a los pacientes neuropsiquiátricos, quienes representan uno de los grupos con mayor variabilidad interindividual en la respuesta a los tratamientos, lo que nos lleva a plantear la siguiente pregunta:

¿Cómo ha influido el desarrollo de las terapias farmacogenómicas en la optimización de los tratamientos neuropsiquiátricos y en las prácticas de prescripción médica en Costa Rica entre 2020 y 2025?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general.

- Analizar retrospectivamente el desarrollo de terapias farmacogenómicas y su impacto en la optimización de tratamientos neuropsiquiátricos y en las prácticas de prescripción en Costa Rica (2020-2025).

1.3.2 Objetivos específicos.

- Identificar las estrategias clínicas fundamentales en farmacogenómica utilizadas para la selección y dosificación de fármacos en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos.
- Describir las variantes genéticas consideradas en la implementación de terapias neuropsiquiátricas y los medicamentos cuya eficacia y seguridad se han visto influenciados por perfiles genéticos individuales.
- Examinar los principales cambios en las prácticas de prescripción médica en Costa Rica entre 2020 y 2025 asociados al desarrollo e integración de terapias farmacogenómicas.

1.4 Justificación.

Dado el aumento de los casos por trastornos mentales en Costa Rica donde se maneja un modelo de medicación general basados en guías de tratamientos donde bajo un estándar se idealiza a todos los pacientes llega la farmacogenómica, que permite individualizar las terapias basado en la genética de cada persona ¹¹.

Desde la farmacología clínica si es cierto es la base esencial para la medicación presenta desafíos claros como es el hecho de la variedad interindividual que existe en la

respuesta a los medicamentos donde encarta los efectos adversos, la toxicidad y los beneficios propios de cada medicamento de forma que todos los pacientes tienen una respuesta desemejante a un mismo fármaco¹².

La farmacogenómica y farmacogenética se encargan de estudiar como las características genéticas influyen en el metabolismo de la medicación de cada ser, se considera que la farmacogenómica en tratamientos neuropsiquiátricos tiene un alto valor ya que mejora la medicina tradicional al contribuir a la especificidad en el desarrollo de fármacos¹³.

La evolución de la medicación convencional al desarrollo de fármacos personalizados mediante pruebas farmacogenómicas podría mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos, reducir costos, Las evaluaciones económicas, que comparan los costos y los resultados de al menos dos intervenciones competidoras, son una herramienta útil para fundamentar la toma de decisiones y priorizar el gasto sanitario¹³.

En el contexto de las pruebas de farmacogenómicas, un estudio fármaco económico podría contrastar el tratamiento guiado con el tratamiento estándar para el mismo fármaco, con un fármaco alternativo que no requiera pruebas genéticas, o con ambas alternativas. Cuando se descubre que la estrategia de farmacogenómica es más eficaz a un coste adicional aceptable (rentable) o a un costo menor (ahorra costos o dominante), se constituye un sólido argumento a favor de la implementación de las pruebas individualizadas¹⁴.

Las pruebas farmacogenéticas para optimizar los tratamientos son relevantes en salud mental, en este sentido la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), reconoce que de los 121 marcadores de farmacogenética el 20% son útiles para la práctica clínica en tratamientos con psicofármacos, si este se lleva a cabo la prescripción personalizada de medicamentos se obtiene una reducción en los costos financieros, menor tiempo de selección del fármaco y dosis apropiadas para el sujeto, una baja en las reacciones adversas, disminución en los medicamentos recetados y por ende una menor visita a los centros de emergencias¹⁵.

Las aproximaciones con la farmacogenómica o farmacogenética permite incursionar en dos modelos en la práctica clínica que vendrían a ser el prelude de lo que se puede lograr con esta práctica:

El modelo caso a caso: el modelo caso a caso plantea la individualidad genotípica, donde a partir de la determinación genómica se crea un medicamento específico para esa persona donde, la prueba genética es directamente asociada al medicamento que se prescribirá y es usada como covariable con otras características propias del sujeto en estudio¹⁶.

El modelo genotipo anticipado: Donde se realiza una prueba genotípica con 225 genes, que se almacena en una base de datos con la información propia del paciente para que esté disponible en el momento que se requiera, lo que facilita la medicación por parte del médico tratante¹⁶.

El centro médico de la universidad de Vanderbilt inició un proyecto prospectivo en el 2010 en el contexto de la terapia antiplaquetaria tras la colocación de stents cardiovasculares con el fin de poder realizar generalización de estos hallazgos, que se centraba en la evaluación prospectiva de variantes genómicas relevantes para la prescripción de medicamentos. Con este se estableció un marco y una infraestructura integral para la incorporación preventiva de datos genómicos específicos del paciente, en la historia clínica electrónica¹⁷.

Se conoce que el 25-50% de los pacientes no responde a las dosis prescritas para trastornos psiquiátricos a esto se suma que en la actualidad hay múltiples directrices en varias etapas de desarrollo durante los últimos 5 años, donde se debe mencionar instituciones de renombre investigativo como el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC), una marca de servicio registrada del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos y el Grupo de Trabajo Farmacogenético Holandés (DPWG)] para el citocromo P450 y la terapia farmacológica incluyendo para psiquiatría¹⁸.

En la actualidad existen directrices en psiquiatría que incentivan la inclusión de farmacogenómica para cubrir áreas en tratamientos depresivos, enfermedad mental, uso de antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina con genotipos

específicos para el citocromo P450, estas directrices al incentivar su uso, promulgan el acompañamiento al médico, permitiéndole realizar consultas mediante bases de datos farmacogenómicas de terceros, que le facilitan la obtención de los resultados, para basar su medicación en el genotipo específico para este paciente¹⁹.

La prescripción de medicamentos se considera un proceso objetivo, que se basa en la información obtenida del paciente, por tanto, este no debería ser considerado como un caso fortuito. Los psicofármacos como los antibióticos y los analgésicos son los medicamentos más prescritos²⁰, por lo que una terapia farmacogenómica permitiría un mejor control en la prescripción y dispensación de estos.

Los fármacos para tratamiento en psiquiatría están en constante actualización, siempre buscando la mejora de los tratamientos, pero sigue presentando un desafío que estos a pesar de la investigación se siguen basando en modelo de prueba y error, se conoce que la tasa de respuesta a fármacos como los antidepresivos es baja, adicionado la falta de adherencia del tratamiento debido a los fallos en la prescripción y a los efectos adversos del fármaco, con la implementación de la farmacogenómica estos dilemas se ven limitados por la mejora en la designación del tratamiento²¹.

Por tanto el estudio farmacogenético llega para crear un modelo más específico que permita al médico tratante ajustar la dosis, determinar el medicamento que más se asocie al paciente, evitar el uso de fármacos que puedan traer consigo una interacción en el paciente o por el contrario seleccionar medicamentos que juntos generen un efecto sinérgico para mejorar las condiciones del paciente conociendo las opciones que se adecuan para este; además en el paciente ayuda a disminuir los efectos no deseados, promoviendo la adherencia y resultados óptimos²¹.

1.5 Antecedentes.

El análisis del desarrollo de las terapias farmacogenómicas constituye un eje fundamental para comprender la evolución de la medicina personalizada en el ámbito neuropsiquiátrico. A lo largo de las últimas décadas, la incorporación del conocimiento genético en la práctica clínica ha permitido identificar variantes individuales que influyen en

la respuesta a los psicofármacos, ofreciendo nuevas posibilidades para optimizar la eficacia terapéutica y reducir efectos adversos. En este sentido, los antecedentes de la presente investigación se enfocan en revisar los hitos históricos, avances científicos y experiencias internacionales que sentaron las bases de la farmacogenómica aplicada a la psiquiatría, así como su paulatina incorporación en América Latina y, más específicamente, en Costa Rica. Esta contextualización permitirá evidenciar los factores que han favorecido o limitado la implementación de dichas terapias en el país, constituyendo un marco esencial para comprender su impacto entre los años 2020 y 2025.

1.5.1 Antecedentes históricos.

Según menciona Evans et al.²² para su artículo *Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics* en Tennessee Estados Unidos, en su investigación buscaban ilustrar los alcances de la farmacogenómica, traducir los hallazgos de la genómica funcional en terapias racionales, lo que hoy se conoce como farmacogenómica. Para ese año, las perspectivas de alcance a corto plazo, entallando polimorfismos, heterogeneidad y términos de eficacia y toxicidad, con ella aspiraba a optimizar la terapia farmacológica basándose en la constitución genética de cada paciente.

Otra investigación que nace a partir de investigaciones anteriores y que está centrada en tipo genómico y molecular, con enfoque clínico y traslacional, buscando aplicar el conocimiento de las variaciones genéticas humanas para personalizar y optimizar la terapia farmacológica, minimizando la toxicidad y maximizando la eficacia de los medicamentos para cada paciente la situación actual de la investigación farmacogenómica, discutiendo hallazgos previos sobre los polimorfismos, aclara cómo diferencias que se tenían en los inicios de la investigación sobre farmacogenética que se basa sobre polimorfismos y la farmacogenómica, que se ampliaba al conocimiento de los genes y su funcionalidad en los fármacos²².

El artículo es crucial al definir la farmacogenómica como el campo que busca optimizar la terapia farmacológica basándose en la constitución genética de cada paciente, describe cómo la ciencia y la tecnología "pronto harán posible utilizar diagnósticos moleculares para

seleccionar con mayor precisión medicamentos y dosis óptimas para pacientes individuales"; Además, menciona el desarrollo de agentes terapéuticos "dirigidos a subgrupos específicos, pero genéticamente identificables, de la población", lo que representa estrategias clínicas de los objetivos de la investigación²².

De León et al.²³, para Academic Psychosomatic Medicine en Estados Unidos, realizaron una revisión de las pautas clínicas para que los psiquiatras tuviesen una guía clínica provisional sobre el uso de pruebas farmacogenómicas en pacientes de psiquiatría específicamente el AmpliChip CYP450 Test aprobado por la FDA, que genotipa los genes CYP2D6 y CYP2C19.

Al ser una investigación documental, la investigación realizada por De León et al. se enmarcó como un tipo de investigación clínica aplicada y de desarrollo de guías o recomendaciones prácticas, con la finalidad de que estos puedan comprender en el contexto de farmacogenómica la aplicación de pruebas y determinar las limitaciones de este en especial con fármacos antidepresivos y antipsicóticos, En esencia, fue una investigación dedicada a cerrar la brecha entre el conocimiento genético y la práctica clínica diaria, proporcionando una hoja de ruta para la aplicación de la "medicina personalizada" en el ámbito de la psiquiatría²³.

Esta investigación proporciona guías explícitas en sus Apéndices 1 y 2 sobre cómo seleccionar y ajustar dosis de antidepresivos y antipsicóticos basándose en el genotipo del paciente, por ejemplo, recomendando el uso de fármacos no dependientes de CYP2D6 (como bupropión o mirtazapina) para Metabolizadores Pobres y Metabolizadores Ultrarrápidos respectivamente por sus siglas en inglés (PMs y UMs), o el ajuste de dosis para los dependientes, por ejemplo, recomendando el uso de fármacos no dependientes de CYP2D6 (como bupropión o mirtazapina) temas relacionados directamente al primer objetivo de la investigación, así como describe variantes genéticas y los fármacos influenciados²³.

Polanczyk et al.²⁴, en su estudio realizado en Estados Unidos denominado: "Asociación del gen del receptor adrenérgico 2A con metilfenidato para la mejora de los síntomas de falta de atención en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad",

se propuso evaluar la asociación entre el polimorfismo ADRA2A –1291CG y la respuesta clínica al tratamiento con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH (Trastorno por déficit de atención con hiperactividad asociado).

Polanczyk et al.²⁴, basaron su estudio mediante una metodología no aleatorizada de diseño cuasiexperimental, donde se incluyeron 106 pacientes diagnosticados con TDAH, los cuales tenían que ser genotipificados para el polimorfismo ADRA2A-1291CG para que fuesen incluidos en el estudio, de este se obtuvieron datos importantes como la interacción entre el alelo G y el metilfenidato durante los 3 meses de tratamiento lo que implica que el fármaco no tendría respuesta a la inatención sin este alelo; también se determinó no haber efectos secundarios entre el alelo G y el metilfenidato²⁴.

Al demostrar relación entre el polimorfismo –1291 CG y como este puede generar efecto directo en la expresión o función del gen ADRA2A, o ser simplemente un marcador asociado con otro locus funcional, El medicamento cuya eficacia se ha visto influenciada es el metilfenidato, un tratamiento común para el TDAH, que relaciona la investigación con las variantes genéticas que pueden influenciar el efecto del fármaco relacionado al segundo objetivo de la investigación²⁴.

Por otra parte Pirmohamed et al.²⁵ En su artículo “Pharmacogenetics past, present and future” en Reino Unido plantea como objetivo principal comprender el campo farmacogenómico como herramienta de la variabilidad humana y su individualidad en respuesta a los fármacos, así como la evolución de esta práctica y hacia don iba encaminada²⁵.

El autor realiza una exploración exhaustiva, crítica y objetiva basado en su conocimiento del tema por lo que se emplea una metodología de revisión narrativa, basado en la compilación de información representa poblaciones distintas, donde se encuentran relacionadas especialmente con patologías que se asocian a la investigación genética y su relación directa a fármacos específicos, obteniendo como resultado de su análisis la identificación de que existen genes como CYP2D6 que codifican para ciertos fármacos específicos, la importancia de los estudios genómicos y la necesidad de mejoras en la estrategia^{25,26}.

Es fundamental para la investigación su aporte al proporcionar una visión estratégica e integral de la farmacogenética y farmacogenómica, desde su historia hasta sus proyecciones futuras aborda explícitamente la "pérdida en la traslación" de los hallazgos genéticos a la práctica clínica, identificando múltiples razones para esta brecha, propone estrategias cruciales para el futuro, como mejorar el fenotipado y fomentar la colaboración internacional.²⁵.

Pharmacogenomic strategies in drug safety, un estudio por Pacanowski M et al.²⁷ para la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos, que tenía como objetivo a partir de compilaciones exaltar estrategias en el descubrimiento y la traslación de biomarcadores para el futuro desarrollo y administración de fármacos desde una perspectiva de farmacogenómica de prevención de eventos adversos.

Al ser un análisis de estudios anteriores se discute hallazgos relacionados con diferentes medicamentos y eventos adversos relacionados a estos, que involucraron a varias poblaciones de pacientes en los estudios originales de recalcar mencionan tratamientos con carbamazepina en China o pacientes tratados con Abacavir un antirretroviral para sujetos con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)²⁷.

Esta revisión de estrategias farmacogenómicas sobre seguridad de medicamentos relacionada directamente con farmacogenómica, destaca estrategias farmacogenómicas para gestionar riesgos clínicos y optimizar la dosificación, como la exclusión de pacientes con variantes genéticas específicas o el ajuste de dosis para prevenir eventos adversos, identifica numerosas variantes genéticas (ej., CYP2D6, VKORC1, HLA-B*1502) y los medicamentos influenciados (ej., codeína, warfarina, carbamazepina), detallando su impacto en la seguridad y eficacia²⁷.

Otsubo et al.²⁸, realizan una investigación en Japón sobre las diferencias y similitudes entre los biomarcadores farmacogenómicos disponible en las etiquetas de medicamentos de Estados Unidos y los insertos de paquete de Japón a partir de datos obtenidos en la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) en Japón²⁸.

La investigación basada en una metodología de comparación de biomarcadores, donde se clasificaron por niveles a partir de información incluida en los insertos del medicamento para analizar los factores asociados, por lo que esta investigación no se centró en una población específica, pero se puede considerar la población caucásica y japonesa de estudios previos que se utilizaron para la investigación y la población china del estudio. Con esta se pretendía discutir futuros programas para la implementación en la práctica clínica basada en farmacogenómica²⁸.

Esta investigación al examinar cómo la información farmacogenómica se integra en las etiquetas de los medicamentos para mejorar la relación entre el riesgo y beneficio para la eficacia del desarrollo de fármacos aporta estrategias para la selección y dosificación de fármacos, además al comparar las prácticas regulatorias en la inclusión de farmacogenómica en las etiquetas, revela los factores complejos (diferencias genéticas) que moldean la implementación globalmente y la utilización en prácticas clínicas, sentando una base crucial para comprender los posibles cambios en las prácticas de prescripción en Costa Rica²⁸.

El artículo escrito en Estados Unidos por Benitez et al.²⁹, revisa el campo de la farmacogenómica en el contexto del tratamiento psiquiátrico, enfocado al trastorno depresivo mayor. En este se busca desafíos inherentes a la prescripción de medicamentos seguros y eficaces en psiquiatría y propone medidas para la mejora de la indicación y métodos de farmacogenómica combinadas obteniendo mejores resultados.

Esta revisión narrativa o síntesis de investigación con base en evidencia empírica previa integra resultados de tres ensayos clínicos prospectivos (dos abiertos y uno a doble ciego con placebo) que fue guiada por una herramienta farmacogenómica combinatoria (GeneSight Psychotropic) versus aquellos que recibieron atención estándar sin esa guía, se han determinado la eficacia del análisis en la mejora de la condición del paciente y que a pesar de las pruebas de genes individuales mostraron buenos resultados en el trastorno depresivo mayor, la terapia farmacogenómica combinatoria ha demostrado validez, utilidad y ahorro de costos²⁹.

El artículo demuestra cómo la integración de múltiples variantes genéticas — incluyendo genes farmacocinéticos y farmacodinámicos como CYP2D6, CYP2C19 y SLC6A4 permite predecir con mayor precisión la respuesta terapéutica y los efectos adversos, superando las limitaciones de los enfoques de un solo gen. Esta evidencia aporta una base científica sólida para comprender la evolución de las prácticas de prescripción médica, lo cual es esencial al contextualizar y analizar los cambios ocurridos en Costa Rica entre 2020 y 2025 en relación con la adopción de terapias farmacogenómicas en el ámbito psiquiátrico²⁹.

Gross, T and Daniel, J.³⁰, para el año 2018 publican un artículo para el mental health clinicial titulado: "Overview of pharmacogenomic testing in clinical practice" que realizaba una revisión exhaustiva de las pruebas farmacogenómicas, concentrándose específicamente en medicamentos neuropsiquiátricos y el contexto de ambos en la práctica clínica, considerando aspectos farmacocinéticos y farmacodinámico.

Este análisis se realiza una revisión literaria, mediante la cual se obtiene un criterio propio de los autores, donde se estudian investigaciones realizadas por otros autores aun así relacionadas directamente a la población con pruebas farmacogenómicas para farmacocinética y farmacodinamia. Con esto se obtiene demostrar la relación directa entre medicamentos neuropsiquiátricos y diferentes genotipos, las variaciones genéticas sobre citocromos (CYP450, CYP2D6 y CYP2C19) y la farmacocinética y una faltante investigativa sobre la farmacodinamia³⁰.

Al detallar estrategias clínicas de dosificación basadas en perfiles de metabolización farmacocinética y la información de la FDA presente en etiquetas de fármacos neuropsiquiátricos orientado a la selección y ajuste de dosis para mejorar la seguridad y eficacia permite identificar estrategias clínicas fundamentales en la investigación, además se identifican variantes genéticas claves para el segundo objetivo de la investigación, así como la discusión de barreras globales para la adopción de la práctica clínica que ofrece un marco conceptual para analizar los posibles cambios en las prácticas en Costa Rica³⁰.

1.5.2 Antecedentes internacionales.

Jáuregui et al.¹⁵, por medio del editorial tenían como propósito general discutir cómo la farmacogenética utiliza la información genética del paciente para seleccionar el tratamiento farmacológico más apropiado en el contexto de los trastornos mentales. Su objetivo es maximizar la eficacia terapéutica y minimizar los efectos adversos, avanzando hacia una medicina personalizada. Este enfoque buscaba mejorar la calidad de vida de los pacientes al optimizar la elección de medicamentos y dosis.

El estudio AB-GEN, resaltado en el editorial, se llevó a cabo como un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego. Su metodología se centró en evaluar la eficacia de Neurofarmagen, una plataforma médica personalizada para psiquiatría, en la selección del tratamiento más adecuado. La población estudiada consistió en 316 pacientes diagnosticados con depresión mayor, a quienes se le comparó un tratamiento guiado frente a un tratamiento estándar. Las principales conclusiones indicaron una eficacia del 51,3% con Neurofarmagen contra 36,1% del estándar, y el 68,5% de los pacientes con Neurofarmagen estuvieron libres de efectos adversos tras 12 semanas, en comparación con el 51,4% del grupo estándar¹⁵.

Basado en nuestros objetivos el artículo presenta un antecedente fundamental ya que ofrece una evidencia empírica de la eficacia de la terapia; su estudio sentó un precedente de base teórica y práctica al identificar un vacío en la práctica clínica actual al ofrecer una alternativa superior al método de prueba y error que valida la eficacia de las pruebas genéticas para seleccionar y dosificar fármacos, respaldando nuestro objetivo de identificar dichas estrategias lo que se busca para sintetizar los objetivos de investigación¹⁵.

El informe realizado por Jameson et al.³¹, denominado: What Are the Barriers and Enablers to the Implementation of Pharmacogenetic Testing in Mental Health Care Settings? en Canadá, tenía como objetivo general identificar las barreras y los facilitadores actuales que impactan la implementación de las pruebas farmacogenéticas en el ámbito de la psiquiatría. Se propone analizar cómo superar estos obstáculos y capitalizar los facilitadores para la efectiva adopción de la terapia por los servicios de salud mental del NHS, buscando

transicionar hacia una medicina más personalizada. Con este se espera que mejore la eficacia terapéutica, reduzca las reacciones adversas y la adherencia al tratamiento.

El estudio se basa en una revisión sistemática de 11 estudios obtenidos mediante datos de PsychInfo, Pubmed y EmBase en la que se adhieren los principios de una guía para la presentación transparente y completa de informes de revisiones sistemáticas (PRISMA) por sus siglas en inglés. Con su población de interés que fueron los 11 estudios. Entre los resultados se encuentra que si los costos de estudios farmacogenómicos fuesen más accesibles la población optaría por este método para su medicación, que hay una clara de falta de conocimiento por parte de los médicos³¹.

La investigación ofrece un marco de referencia global sobre las barreras más comunes para la implementación de las terapias farmacogenómicas (como costo, conocimiento, valor) que es fundamental para la investigación retrospectiva en Costa Rica, ya que te permite comparar y contextualizar los hallazgos nacionales con los desafíos y factores de éxito identificados a nivel internacional³¹.

Aldaz et al.³², en un informe de una revisión sistemática realizado en España pretendía conocer la aplicación de la farmacocinética y la farmacogenética en la optimización de la dosificación de medicamentos utilizados en neuropsiquiatría. Esta revisión planteaba determinar la evidencia en resultados clínicos de la aplicación de estas técnicas para mejorar la respuesta terapéutica o minimizar los efectos adversos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos.

Los investigadores mediante una revisión sistémica de la literatura evaluaron la evidencia existente sobre la aplicación de la farmacogenética y la farmacogenómica como metodología de perfeccionar la manera en que se prescribe los fármacos en psiquiatría. Con esta investigación queda evidencia disponible sobre la utilidad de la farmacocinética y farmacogenética para individualizar el tratamiento con psicofármacos es escasa y de calidad variable, siendo notablemente baja en estudios farmacogenéticos³².

Al analizar la utilidad de estas técnicas en la individualización del tratamiento y especificar enzimas clave como CYP2D6 y CYP2C19 y medicamentos influenciados

(antidepresivos y antipsicóticos), nos permite describir las variantes genéticas relevantes que se asocian al segundo objetivo de la investigación y aunque la eficacia es variable queda un vacío sobre la urgencia de ensayos clínicos que permitan comprender sus resultados en cuanto a mejora de la eficacia, lo que demuestra la importancia de continuar con la investigación³².

Varela & Zubiaur.³³, en su colaboración "Marcadores farmacogenéticos para antipsicóticos usados en la clínica" para el hospital universitario de la princesa en España tenía como objetivo principal recopilar y describir las recomendaciones de las guías farmacogenéticas publicadas hasta la fecha para los antipsicóticos comercializados en España. La finalidad es proporcionar una orientación clara a los profesionales clínicos, ayudándoles a seleccionar el tratamiento más apropiado. De esta manera, se busca activamente prevenir la aparición de toxicidad en los pacientes y evitar el fracaso terapéutico, contribuyendo a una farmacoterapia más personalizada y efectiva.

Mediante un metodología combinada, una revisión de bases de datos de farmacogenética que resumía las guías publicadas por distintos consorcios nacionales e internacionales, posteriormente se realizó un metaanálisis de ensayos clínicos, con el que se evaluaron 568 estudios de los cuales 52 fueron preseleccionados y finalmente 10 ensayos clínicos de alta calidad fueron incluidos en el análisis lo que llevo a conclusiones como que la aplicación rutinaria de biomarcadores farmacogenéticos, permite disminuir las reacciones adversas, facilita el ajuste de las dosis en etapas iniciales de tratamiento por tanto mejora la calidad de vida de las personas³⁴.

Constituye una estrategia clínica fundamental, ya que el documento busca orientar al clínico en la elección del tratamiento y en cómo evitar la toxicidad o el fracaso terapéutico y la determinación de fenotipos metabolizadores lo que se ve influenciado en la identificación de variantes genéticas que se deben considerar para la implementación de terapias que a partir de los ejemplos de la investigación se pueden llevar a la implementación de las prácticas en Costa Rica mediante las ya identificadas eficacia y seguridad en fármacos de la recaptura de serotonina³⁴.

El artículo realizado por Alchakee et al.³⁵, en los Emiratos Árabes Unidos, analiza la aplicación de la farmacogenómica en la psiquiatría desde una perspectiva de desafíos y el valor agregado que esta tiene en las terapias de trastornos psiquiátricos, mediante una revisión de las variaciones genéticas destacando el rol de las enzimas CYP450 y sus variaciones (genéticas y no genéticas) en el metabolismo de psicofármacos, como antidepresivos y antipsicóticos, e impactando la respuesta individual y los efectos adversos sin dejar la importancia de considerar las diferencias interétnicas y complejidad inherente para una adopción generalizada de la medicina de precisión.

A partir de una revisión literaria se buscaba consolidar el conocimiento sobre la farmacogenómica en psiquiatría, la actividad de enzimas y la influencia de factores genéticos y no genéticos con cohortes de pacientes psiquiátricos y datos de referencia de múltiples etnias a nivel global, como los del "1000 Genomas Project", evidenciando la variabilidad poblacional. El estudio confirma el valor de individualizar el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos, ajustando dosis y seleccionando fármacos basándose en perfiles genéticos. No obstante, destaca desafíos como las inconsistencias en las guías y las marcadas diferencias interétnicas, que dificultan su adopción generalizada en la práctica clínica³⁵.

Se mencionan estrategias fundamentales como la determinación de los fenotipos metabolizadores de los pacientes (metabolizadores ultrarrápidos, rápidos, normales, intermedios y lentos) a partir de las variaciones genéticas de las enzimas CYP450 y podemos identificar algunos fármacos como el citalopram, venlafaxina que se ven influenciados en eficacia y seguridad desde la identificación genómica, lo que da un aporte al primer y segundo objetivo de la investigación³⁵.

El artículo escrito para la revista SALME, Jalisco México, que se basó en una revisión de artículos sobre el trastorno bipolar de salud mental, aborda aspectos fundamentales como epidemiología, bases genéticas y sus aplicaciones, los desafíos en su diagnóstico, la comorbilidad con enfermedades médicas, y el tratamiento farmacológico, el autor también enfatiza la urgencia de incluir poblaciones latinoamericanas para que los hallazgos genéticos sean globalmente aplicables. El objetivo es desarrollar marcadores genéticos que permitan

una medicina personalizada, mejorando el diagnóstico y el tratamiento individualizado del TB (tratamiento bipolar)³⁶.

El autor basa su investigación en una narrativa de investigaciones científicas existentes, en síntesis, de evidencia coetánea, estudios genéticos, epidemiológicos y ensayos clínicos, mediante población estudiada de los principales GWS (Genoma Wide Association) globales ha sido predominantemente de ascendencia europea (más de 40,000 casos de TB y 370,000 controles). Con esto se confirma la alta heredabilidad del TB (60-90%) y la identificación de 64 variantes genéticas comunes (SNPs) de riesgo; sin embargo, individualmente estas variantes tienen un efecto minúsculo y las Puntuaciones de Riesgo Poligénico (PRS) actualmente solo explican el 4% de la varianza del riesgo de TB³⁶.

Los artículos presentan datos sobre la prevalencia mundial (más del 1% del espectro bipolar) y regional (México, América Latina), que identifican la farmacogenómica como estrategia clínica esencial para la selección y dosificación de fármacos al describir variantes de las enzimas del citocromo P450 que son cruciales para el metabolismo de fármacos, con este también queda un vacío ya que se han revelado solamente 64 variantes genéticas del riesgo de TB equivalente a un 4% de la varianza de riesgo que limita la adaptación inmediata en la selección de tratamientos y al destacar la necesidad de incluir poblaciones latinoamericanas recalca la importancia de esta investigación³⁶.

Wielandt et al.²¹, elaboran para la revista médica chilena hospital las Condes, una investigación con la que se buscaba abordar la creciente necesidad de implementar la farmacogenética como una herramienta fundamental en la psiquiatría para superar el actual enfoque de "prueba y error" en el tratamiento farmacológico de las enfermedades mentales. En el resumen del proyecto, se destaca que el trabajo presenta una actualización del tema y comenta la experiencia de Clínica Las Condes en la caracterización realizada en un estudio previo en pacientes con trastornos psiquiátricos, principalmente ansiosos y depresivos.

Al ser una revisión científica no tiene una metodología específica de investigación científica, sin embargo, se basa en un estudio previo del mismo hospital Las Condes que consistió en estudiar las variantes genómicas de un grupo de 6 genes pertenecientes al

citocromo P450, donde se evaluaron 158 pacientes que consultaron por trastornos psiquiátricos en la clínica las Condes. Las principales conclusiones resaltan que la identificación de estos polimorfismos genéticos permite clasificar a los pacientes según su fenotipo metabolizador (lento, intermedio, normal, ultrarrápido) y, por ende, optimizar la selección y dosificación de fármacos, trascendiendo el actual modelo de "prueba y error"²¹.

Al destacar que la farmacogenómica es una estrategia crucial para superar el modelo de "prueba y error" en el tratamiento farmacológico de las enfermedades mentales, permite abarcar la importancia del medio de selección de fármacos para los trastornos neuropsiquiátricos, hay una centralización en las variantes genéticas que son esenciales en el metabolismo de fármacos neuropsiquiátricos como el CYP1A2 y sus polimorfismos que permiten identificar modificaciones que causan que se estimule y afecte la dosis, consideraciones importantes para abarcar los primeros dos objetivos de la investigación, no obstante se sitúa la experiencia del alto costo y cobertura lo que dificulta el acceso general a estudios, bien relacionado a nuestro objetivo en Costa Rica²¹.

Olmos et al.³⁷ en un estudio farmacogenética de clozapina para pacientes con esquizofrenia en Montevideo Uruguay, se buscó determinar las diferencias en variables genéticas que pueden influir en las concentraciones plasmáticas de clozapina y como repercutían en la salud de los pacientes.

La investigación presentada por Olmos es una investigación mayoritariamente cuantitativa de 4 fases iniciando con la recopilación de datos demográficos y clínicos de 108 pacientes, 50 de ellos seleccionados para el análisis genético de variantes de los genes CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 y CYP2C19 mediante secuenciación de nueva generación (NGS). Las principales conclusiones revelaron que fumar y la obesidad tuvieron un impacto significativo sobre concentraciones plasmáticas de clozapina, que todos los fumadores presentaban la variante CYP1A2*1F, asociada con mayor inducibilidad de dicha enzima. Además, la sialorrea y la constipación se correlacionaron con mayores concentraciones plasmáticas de clozapina³⁷.

Esta investigación nos contribuye directamente al identificar la farmacogenómica como una herramienta esencial para optimizar el ensayo terapéutico con clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente al evaluar cómo diversas variables, incluidos los polimorfismos genéticos, inciden en las concentraciones plasmáticas de clozapina. Al destacar que la variante CYP1A2*1F es sumamente frecuente en la población estudiada y se asocia con una mayor inducibilidad de esta enzima por el hábito de fumar, lo que explica su impacto significativo en las concentraciones plasmáticas y, por ende, en la seguridad y eficacia de la clozapina nos acerca a la descripción de variantes genéticas que se deben considerar en la implementación de las terapias³⁷.

Perna et al.³⁸, en su publicación titulada "Advancements, challenges and future horizons in personalized psychiatry" para el World Psychiatric Association (WPA) en Ginebra Suiza, busca abordar las necesidades médicas que tienen un vacío en el campo de la psiquiatría clínica y como la medicina personalizada es crucial para superar los tratamientos insatisfactorios en la salud mental a partir de la integración de características individuales para optimizar eficacia y por ende disminuyendo los efectos no deseados.

Mediante una perspectiva generalizada con una metodología narrativa, artículo es una revisión y un posicionamiento sobre el campo de la psiquiatría personalizada y las actividades de la Sección Científica de Psiquiatría Personalizada de la WPA en este se da enfoque a la integración de características individuales como genética y la neurobiología para optimizar el tratamiento en salud mental, Se centra en el potencial de innovaciones tecnológicas como el big data y la inteligencia artificial para avanzar en este campo con los desafíos y la lentitud en su implementación debido a la complejidad y heterogeneidad de los trastornos psiquiátricos³⁸.

Con las predicciones de los investigadores sobre las mejores que se pueden obtener en la práctica clínica psiquiátrica al integrar diversas características específicas del paciente, como síntomas, características clínicas, marcadores neurobiológicos, genética, epigenética, neuroimagen, factores ambientales y estilo de vida, da un aporte a los planes de acción para la identificación asertiva de las atenciones medicamentosas donde aunado a las tecnologías,

se pueden realizar tácticas que nos aporten a llenar el vacío del principal objetivo de la investigación³⁸.

1.5.3 Antecedentes nacionales.

Se realizó una búsqueda exhaustiva en repositorios académicos nacionales como (SIBIDI-UCR, revistas indexadas costarricenses), bases regionales (SciELO, LILACS), fuentes institucionales (INCIENSA, CCSS, M.S) y literatura gris durante enero a marzo 2025. Los términos de búsqueda utilizados fueron: "Farmacogenómica, farmacogenética Costa Rica", "medicina personalizada", "citocromos CYP450", "Neuropsiquiatría", "Psicofármacos", "Psiquiatría".

No se identificaron estudios publicados que aborden de manera directa la aplicación clínica de la farmacogenómica en el ámbito de la neuropsiquiatría en Costa Rica. No obstante, se han documentado investigaciones de carácter complementario o indirecto que, si bien no se enfocan explícitamente en la integración de pruebas farmacogenómicas en la práctica clínica aportan elementos relevantes para comprender el desarrollo científico y técnico del país en esta materia. Estos trabajos permiten inferir el estado actual de las capacidades institucionales, la disponibilidad de infraestructura genética y las aproximaciones investigativas relacionadas con variabilidad farmacogenética en poblaciones costarricenses. Asimismo, dichas evidencias secundarias ofrecen un punto de partida para analizar el potencial de implementación de estas herramientas en entornos clínicos locales, así como las brechas existentes entre la evidencia internacional y su adaptación al contexto nacional. A continuación, se presentan los estudios identificados que de forma indirecta contribuyen al análisis del tema.

Arrieta et al.⁶; para la revista médica costarricense crean un artículo denominado "Farmacogenética y su futuro en Costa Rica", con el objetivo de presentar una revisión sobre aspectos esenciales de la farmacogenética, genes implicados y la aplicación clínica de esta en Costa Rica, como proyecto pionero de la investigación farmacogenética en el país.

Al ser una revisión de artículos e información de investigaciones a nivel internacionales no presenta una metodología de investigación primaria, si no que se referencia a estudios

poblacionales realizados en personas caucásicas, asiáticos, raza negra, latinoamericanos y otras poblaciones para acercarse al contexto de la población nacional, por lo que su trabajo no incorpora una media población costarricense en concreto. Arrieta y compañía señalan como la "era posgenómica" revela la inter individualidad de los humanos y como está influencia la respuesta a los fármacos como proyecto de implementación para investigaciones y desarrollo de la terapia en Costa Rica⁶.

Al ser un proyecto que pionero en el país que solamente presenta resultados preliminares de la investigación y que busca la caracterización de polimorfismos en Costa Rica, es esencial para la investigación actual, aunque si bien es cierto no se basa concretamente en fármacos neuropsiquiátricos la investigación busca caracterizar los polimorfismos en la nación, aspecto que es funcional para el desarrollo de terapias individualizadas y por ende poder alcanzar el segundo objeto de investigación⁶.

Bolaños et al ³⁹, en su estudio de revisión, buscaban dar un alcance sobre los retos a la fecha del desarrollo de la medicina genética en neuropsiquiatría y los enfoques de esta para el desarrollo de terapias farmacológicas particulares.

Esta revisión de resultados genómicos mediante pruebas de asociación, tamizaje genómico, análisis epidemiológico entre otros estudios puntuales durante más 25 años, en alrededor de 6,000 costarricenses llevo a determinar que la aplicación y determinación de metodologías de mapeo genético ha sido un logro importante para la incorporación de procesos más específicos como la búsqueda de variantes raras y endofenotipos, sin dejar de lado que evidencian que es posible que se oculte información de manera cauta y maliciosa como prueba de que la genética es funcional en trastornos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Es exaltable que los autores en su investigación resumen hallazgos de regiones genéticas costarricenses candidatas para terapias por trastornos de esquizofrenia y bipolaridad³⁹.

Al realizarse una investigación que abarca más de 25 años sobre la base genética y su relación con trastornos como la esquizofrenia en población costarricense incluyendo la identificación de genes regiones genómicas, sirve la oportunidad de excavar en la

composición genética nuestra y dar un aporte no solo a Costa Rica sino a Latinoamérica sobre investigación genómica que si bien es cierto es una mezcla de genes mundiales caucásicos, africanos, asiáticos y demostrar como las bases genómicas pueden impactar en los estudios de trastornos neuropsiquiátricos para la individualización de las terapia³⁹.

La carencia de estudios publicados sobre la farmacogenómica en neuropsiquiatría e Costa Rica puede atribuirse a diferentes factores como que es un campo relativamente reciente, la limitada producción científica indexada que relacione explícitamente la farmacogenómica con trastornos neuropsiquiátricos y particularmente con la optimización terapéutica basada en perfiles genéticos, la brecha entre capacidades técnicas e investigaciones como línea de base para futuras implementaciones en el país.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.

2.1 Fundamentos de la farmacogenómica

2.1.1 Hitos conceptuales.

Desde las civilizaciones antiguas se destacan los indicios del conocimiento de la medicina, para el 1500 a.C. se conoce con el papiro Ebers la conceptualización de la medicina con el recopilo de información de preparaciones de magia y sustancias curativas, mientras que los griegos con la teoría de la pangénesis observaban que algunas patologías se transmitían entre familiares, lo que se denominó "herencia"⁴⁰.

Se cree que la primera observación farmacogenética habría sido por Pitágoras entre los 570-490 a.C. habría aconsejado a ciertas personas evitar el consumo de habas, ya que notó que causaba efectos secundarios en un tipo de población, lo que para aquel entonces fue determinado como favismo (una hemolisis aguda por exposición a ciertas sustancias)⁴⁰.

La farmacogenómica forma parte de lo que hoy se conoce como medicina de precisión, el término acuñado como farmacogenómica es con combinación de dos términos principales:^{40,41}.

- Farmacología: Ciencia que estudia la acción de los fármacos sobre los sistemas biológicos⁴¹.
- Genómica: Ciencia que analiza los genes de un organismo que a diferencia de la genética no analiza un gen individual sino todos los que componen el organismo⁴¹.

Esta combinación conceptual ha evolucionado con el tiempo perteneciendo a un nuevo concepto la medicina personalizada de precisión, un concepto que nació en Estados Unidos en el 2016, esta nace para aclarar que la medicina de precisión que nace para aclarar que la farmacogenómica se basa en el fármaco en función de las necesidades genotípicas de la persona y no en un tratamiento elaborado para esa única persona⁴².

2.1.2 Principios moleculares (genes en el metabolismo de fármacos).

La historia de la genética comienza con el monje botánico austriaco Gregor Johann Mendel, quien establecería las leyes básicas de la herencia. Todo comienza con los estudios de los guisantes en el jardín del monasterio, que Mendel realizó durante 14 años, le permitieron estudiar la transmisión de siete pares de rasgos. Con base en estos estudios, Mendel llegó a la conclusión de que los rasgos de las plantas se transmiten a través de elementos hereditarios en el gameto, que más tarde se llamarán genes. Además, introdujo el concepto de elementos hereditarios dominantes y recesivos determinando que estos se separan aleatoriamente entre los gametos⁴³.

Aunque sus hallazgos fueron publicados en 1866, pasaron desapercibidos por 34 años, no es sino entre 1909 y 1910 que Thomas Hunt Morgan apropió el término "gen" explicando que estos estaban ubicados dentro de estructuras llamadas "cromosomas". Para el año 1944 ocurre un hito en la identificación de genes. O. T. Avery demostró que la transmisión de características hereditarias entre bacterias se realizaba gracias a las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN), lo que llevó a la observación de que los genes están constituidos de este material⁴³.

No es hasta 1985 que Alec J. Jeffreys desarrolla la identificación genética basando en que el ADN difiere de una persona a otra. Los polimorfismos de las enzimas metabolizadoras del citocromo P450 de fase I (CYP450) se describieron por primera vez hace unos 30 años, cuando se observó que una pequeña proporción de sujetos que recibían el fármaco antihipertensivo debrisoquina presentaban descensos extremos de la presión arterial relacionados con concentraciones plasmáticas anormalmente altas del fármaco. Las diferencias genéticas existentes poblacionales, incluso entre individuos de la misma población, van desde cambios de un sólo nucleótido conocidos como SNP (sigla del inglés single nucleotide polymorphisms), repeticiones de secuencias cortas en tándem STR (sigla del inglés short tandem repeat), hasta variaciones en el número de copias de un gen CNV (sigla del inglés copy number variation) e inserciones y deleciones (indels)⁴⁴.

2.1.3 Variabilidad genética.

2.1.3.1 Polimorfismos y el metabolismo de fármacos.

Aunque los números exactos pueden variar y muchos genes pueden hacer circular diversas formas de ARN que luego se doblan en proteínas, es típico suponer que el genoma humano contiene entre 19,000 y 21,000 genes codificadores de proteínas. También hay muchos tipos de variaciones genéticas que pueden afectarlos. Algunas de las más comunes son polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs), que son el cambio de un solo par de bases en la secuencia de ADN, inserciones y borrados (Indels) que agregan o eliminan pequeños fragmentos de ADN, y el número de variaciones de copias de genes (CNVs), que son duplicaciones o eliminaciones de segmentos más grandes del genoma^{44,45}.

Alrededor de dos tercios de las asociaciones entre genes-fármaco involucran genes de enzimas metabolizadoras de fármacos y alrededor del 80% de estos son genes que codifican enzimas del citocromo CYP450. Un pequeño número de asociaciones accionables entre fármacos y genes implican genes transportadores, y poco menos de un tercio implica genes que influyen en la farmacodinamia de fármacos (alrededor de un 5 % en el objetivo y un 26 % fuera del objetivo, con casi un tercio de este último relacionado con el antígeno leucocitario humano (HLA))⁴⁵.

Las variaciones en las secuencias de ADN de cada individuo o mejor denominado polimorfismos genéticos, son inserciones, deleciones o variaciones en el número de copias que se presentan en más del 1% de la población como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que son una sustitución de una base nitrogenada por otra dentro de la secuencia de nucleótidos del ADN (el cambio de una guanina por una adenina). La modificación de estas secuencias puede cambiar drásticamente la respuesta de los individuos al fármaco, ya que los genes codifican información para la respuesta del individuo al fármaco^{44,46}.

Existen organizaciones a nivel mundial que se han puesto detrás de la investigación farmacogenómica y su relación con el metabolismo de fármacos un ejemplo importante son la FDA y la Red Canadiense de Farmacogenómica para la seguridad de los medicamentos

(CPNDS, por sus siglas en inglés) o bien la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés). Algunos de los fármacos que se han descrito en la CPNDS como amitriptilina que tiene un biomarcador para el polimorfismo CYP2D6 fármaco de uso común en trastornos neuropsiquiátricos específicamente en trastornos depresivos, se conoce a partir de esto que los pacientes metabolizadores pobres de CYP2D6 pueden presentar mayores concentraciones plasmáticas de antidepresivos tricíclicos en dosis usuales^{45,47}.

2.1.4 Diversidad genética en América Latina.

Un estudio del año 2024 en poblaciones afro-latinoamericanas ha demostrado que en esta población ha habido una frecuencia de fenotipo CYP2D6 metabolizadores pobres de alrededor de 4.2% y ultrarrápidos de 3.6%, para el fenotipo CYP2C19 un 3% metabolizadores pobres y 22.8% rápidos, al parecer la ancestría influye en la distribución de los alelos lo que conlleva a contextualizar paneles farmacogenómicos que engloben la demográfica local de manera que se discuta la generalización de recomendaciones⁴⁸.

En Costa Rica si bien es cierto los datos específicos aún son escasos para la farmacogenómica como ciencia aplicada a la psiquiatría, gracias a las fuentes regionales se han documentado variaciones sustanciales en genes farmacogenómicos y HLA, que son aspectos críticos para marcos teóricos de seguridad en casos donde por ejemplo la carbamazepina tiene riesgo en poblaciones asiáticas en comparación con América Latina relacionados al HLA-B*15:02⁴⁹.

El mestizaje, gradientes afrocaribeñas, indígenas y europeas describen escenarios poblacionales de América Latina en general, representando un impacto conceptual para la clasificación de fenotipos y predicciones post exposición a psicofármacos metabolizados principalmente por CYP sin inferir en resultados clínicos debido a los polimorfismos, un tema crucial especialmente por la relación con la cantidad de fármacos neuropsiquiátricos metabolizados por estas enzimas⁴⁹.

En la tabla 1. Se representan las frecuencias alélicas del citocromo CYP2C19 Y CYP2D6, específicamente para los alelos *5, *6,*8 en diversos grupos poblacionales, según

bases de datos globales y biobancos, que demuestran la variabilidad genética del citocromo

CYP2C9 Alelo	AFR AOU CPIC	AFRUK BB	AFR AOU	RD	CUB RIBEF	LAT CPIC	EUR CPIC	EAS CPIC
*5	1.16%	0.91%	1.06%	0.3%	0.4%	0.87%	0.02%	0.00%
*6	0.85%	1.17%	1.10%	0.5%	0.0%	0.1%	0.03%	0.00%
*8	5.9%	5.11%	5.68%	0.0%	2%	0.74%	0.18%	0.37%

AFR CPIC: Afroamericano como lo describe CPIC; AFR UKBB: Afroamericano/Afro-Caribeño autoreportado por UK Biobank; AFR AOU: África Subsahariana de All of Us Project; RD: Republica Dominicana; CUB: Cubans from RIBEF [3,31]; LAT: Latino descrito por CPIC; EUR: europeo descrito por CPIC; EAS: Este asiático descrito por CPIC.

CYP entre poblaciones.

Tabla 1. Frecuencias estimadas de fenotipos CYP2D6 y CYP2C19 en poblaciones afrolatino americanas y rangos reportados en Latinoamérica.

Fuente: Tomado de la referencia⁴⁹.

Se puede observar a partir de la tabla 1, las diferencias marcadas en la presencia de alelos CYP2C9*5, *6, *8 entre las diferentes poblaciones de afrodescendientes, latinoamericanas, europeas y este asiático, donde se destaca mayor frecuencia de estos alelos en descendientes de África Subsahariana y un importante porcentaje para la forma de alelo *8. Estas variantes tienen un impacto clínico en estos pacientes porque se asocian con las enzimas de función reducida, lo que puede predisponer a concentraciones plasmáticas más elevadas aumentando el riesgo de toxicidad. Esto plasma un precedente sobre la necesidad de que sistemas sanitarios incorporen paneles genéticos adecuados a la variabilidad regional, ya que estos basados en poblaciones europeas podrían omitir variantes relevantes en nuestras poblaciones mixtas⁴⁹.

2.1.5 Mecanismos genéticos que afectan la respuesta de fármacos.

La genética de es variable en cada individuo lo que es esencial para comprender como la respuesta de los fármacos es cambiante dentro de un grupo poblacional, pero, existen dos áreas principales en las que podemos categorizar los mecanismos genéticos que afectan la respuesta de los fármacos que son la farmacocinética y la farmacodinamia:

2.1.5.1 Farmacocinética: El proceso farmacocinético de un medicamento está asociado a como el cuerpo reacciona ante este, incluyendo su absorción, distribución, metabolismo y excreción, proceso por los que el medicamento debe atravesar para lograr el resultado esperado⁵⁰:

- **Absorción:** Proceso mediante el cual el fármaco atraviesa barreras biológicas y llega al torrente sanguíneo. En este proceso son clave las variantes genéticas que codifican proteínas transportadoras, como el gen ABCB1, que produce una glicoproteína denominada P-glicoproteína, los cambios en el gen ABCB1 pueden generar que la proteína tenga una mayor o menor respuesta lo que se reduce a cambios en la absorción intestinal de fármacos incrementando o disminuyendo la eficacia del fármaco⁵¹.
- **Distribución:** El fármaco luego de ser absorbido es distribuido por tejidos y órganos, donde tomaremos como ejemplo el gen SLCO1B1 este codifica para una proteína transportadora que se encarga de permitir el acceso de fármacos en los hepatocitos del hígado. Al existir modificaciones en el gen SLCO1B1 se tendría una mayor o menor captación hepática del medicamento⁵⁰.
- **Metabolismo:** En esta fase luego de la distribución el organismo transforma el medicamento, generalmente para activarlo o facilitar su eliminación, y es la más influenciada por la genética. La familia de enzimas del citocromo P450 (CYP) es responsable de la metabolización del 70-80% de los medicamentos. Las diferencias en genéticas que codifican para estas enzimas permiten clasificar a los individuos en tres categorías de metabolizadores: lento, intermedio, normal o ultrarrápido⁵⁰.

Un caso importante relacionado con la investigación es gen CYP2D6 que se encarga de la metabolización de fármacos como la codeína, antidepresivos tricíclicos y betabloqueantes por mencionar otros. Con la codeína los metabolizadores ultrarrápidos pueden producir exceso de morfina lo que podría generar una intoxicación analgésicos opiáceos o por el contrario en metabolizadores lentos es posible que sus efectos esperados en dosis normal sean mínimos⁵⁰.

- Excreción: La excreción se explica como el proceso por el cual el cuerpo elimina los fármacos ya sea por vía renal o hepática que son las principales vías de excreción. Sí hablamos con respecto a modificaciones a este proceso⁵⁰.

2.1.5.2. Farmacodinamia: Al hablar de farmacodinamia hace alusión a como el medicamento ejerce su efecto en el organismo. Los polimorfismos en genes que codifican para receptores o proteínas diana pueden modificar la sensibilidad o la respuesta a un medicamento específico, podemos tomar como ejemplo las reacciones adversas de la carbamazepina asociadas con el gen HLA-B^{50,51}.

2.2 Trastornos Neuropsiquiátricos, conceptos generales.

2.2.1 Neuropsiquiatría.

Cuando hablamos de trastornos neuropsiquiátricos se manifiesta una dualidad de la neurología como la psiquiatría. esta disciplina al combinar ambos conceptos se dedica a comprender las bases neurobiológicas, la historia natural y los tratamientos más aptos para los trastornos del sistema nervioso que se manifiestan en la conducta, con esto se busca comprender aquellos trastornos de la conducta que causan comportamientos “anormales” incluyendo tanto las manifestaciones de la psiquis en enfermedades neurológicas como las bases neurológicas de los trastornos psiquiátricos⁵².

Existen entonces puntos clave que están que asocian a estos conceptos a un significado singular haciendo referencia a patologías que se convierten en parte integral de la determinación de estos trastornos⁵²:

- Características y manifestaciones: Las alteraciones neuropsiquiátricas afectan principalmente la función cerebral, las emociones y el estado de ánimo. Sus síntomas

pueden variar mucho, desde dificultades para concentrarse y aprender (como en el TDAH), hasta sentimientos de tristeza, enojo, problemas con la memoria y cambios en el humor. También pueden presentarse depresión y otros problemas tanto mentales como neurológicos. En muchos casos, estos trastornos se muestran en la infancia, evidenciando su impacto desde una edad temprana⁵².

- **Clasificación y diagnóstico:** La clasificación y el diagnóstico en psiquiatría clínica se realizan principalmente mediante evaluación clínica. Esto implica analizar los síntomas, identificar cuándo aparecen, cuánto duran y cómo afectan la vida del paciente. En muchos casos, no hay datos de imagen, análisis o biomarcadores que confirmen el diagnóstico. Los manuales utilizados para orientar la evaluación incluyen el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11)⁵².
- **Trastornos del Neurodesarrollo (TND):** Constituyen un grupo relevante de enfermedades con base biológica y etiología total o parcialmente genética. Son una de las causas más frecuentes de consulta en genética pediátrica y neurología infantil. Los TND afectan el desarrollo neurocognitivo, el aprendizaje de habilidades específicas, la atención, la memoria, el lenguaje verbal y no verbal, la conducta y la adaptación. Entre los trastornos incluidos en esta categoría se encuentran: Trastornos del espectro autista (TEA), trastornos por déficit de atención (TDAH), trastornos específicos del aprendizaje, entre otros⁵².
- **Trastornos Neurocognitivos:** En el DSM-5, el capítulo que antes se refería a "Delirium, Demencia y otros Trastornos Cognitivos y Amnésicos" ahora se denomina "Trastornos Neurocognitivos". Este término es más específico y describe funciones cognitivas ligadas a regiones cerebrales, vías neurales o redes cortico-subcorticales. Esta categoría incluye el Delirium, el Trastorno Neurocognitivo Mayor (que reemplaza el término "Demencia"), y el Trastorno Neurocognitivo Menor (que reconoce el Deterioro Cognitivo Leve)⁵².

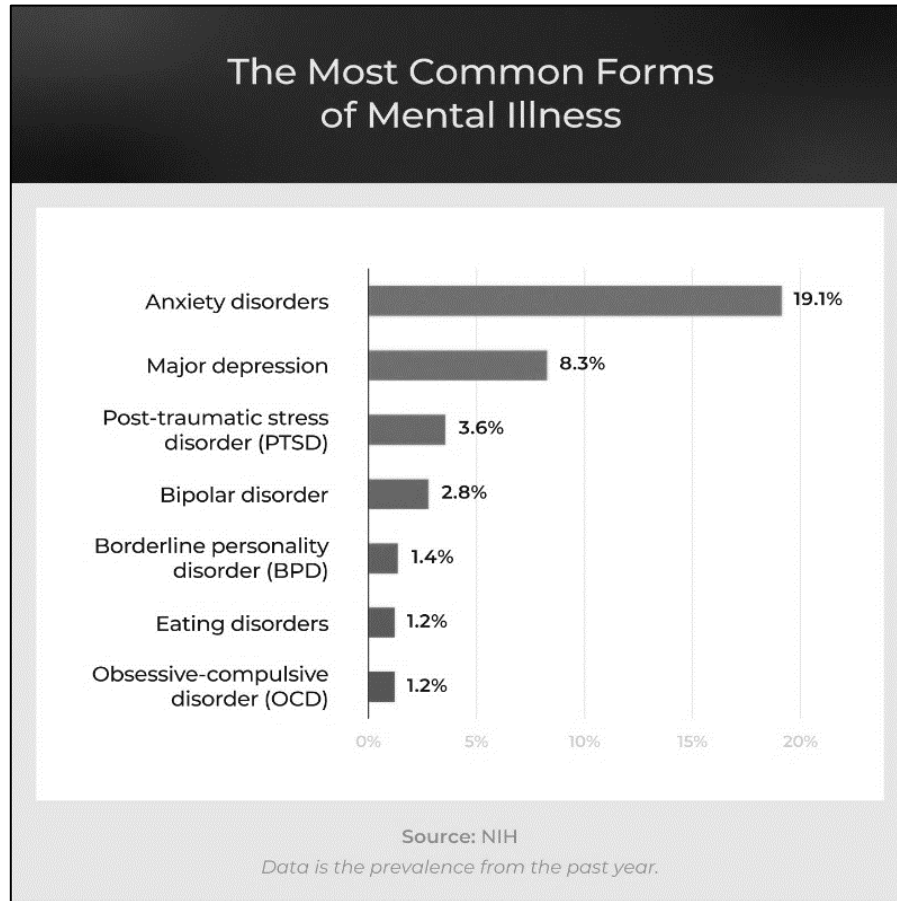
2.2.2 Estadísticas sobre trastornos de salud mental.

Si hablamos de trastornos mentales y neurológicos la Organización Panamericana de la Salud, reporta que, en adultos mayores, el Alzheimer, demencia y depresión son las que más parecen contribuir en las estadísticas, se estima que la ansiedad es la que impera con porcentajes entre 6,46-8,48%, donde se espera que cada 20 años este valor tienda a duplicarse⁵³.

El Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos reporta que alrededor de 57.8 millones de personas adultas tienen una enfermedad mental, donde el principal parece estar dominado por los desórdenes de ansiedad⁵⁴.

La figura 2. Representa la muestra de la prevalencia anual de los trastornos mentales más comunes según los datos epidemiológicos del NIH clasificados de acuerdo a categorías diagnósticas del DSM, estos datos permiten visualizar la magnitud de los trastornos y poner en contexto la importancia global de la salud mental, la cual impacta directamente en la necesidad de tratamientos farmacológicos que aseguren calidad y eficacia en el paciente.

Figura 1. Resultados de enfermedades mentales para 2021 en Estados Unidos.



Fuente: Figura tomado de la referencia⁵⁴.

La tabla evidencia que los trastornos de ansiedad y la depresión mayor representan las condiciones psiquiátricas más frecuentes, afectando al 19.1% y 8.3% de la población respectivamente. Esta alta prevalencia subraya la enorme demanda clínica de tratamientos antidepressivos y ansiolíticos, los cuales a menudo presentan variabilidad en la eficacia y riesgo de efectos adversos. En contraste, trastornos como el bipolar, límite de la personalidad, alimentarios u obsesivo compulsivo presentan menores prevalencias, pero no por ello menor impacto clínico. La heterogeneidad en las tasas de presentación sugiere que un modelo terapéutico uniforme no es adecuado para todas las condiciones, lo que refuerza la relevancia de enfoques como la farmacogenómica, especialmente en los trastornos más prevalentes

donde los errores de prescripción tienen mayor impacto poblacional. La tabla, por tanto, ilustra la magnitud del problema y la necesidad de avanzar hacia tratamientos más individualizados y basados en perfiles biológicos.

El trastorno de desarrollo de la capacidad intelectual se aproxima a nivel mundial a 1% pero estas tasas varían según la edad con una prevalencia de alrededor de 6 por cada 1000 habitantes⁵⁵.

En países como Estados Unidos la tasación del trastorno del espectro autista llega al 1% de la población sin diferencias marcadas entre niños y adultos, aunque sin datos claros de por qué la similitud sí está asociada a actualización en los criterios diagnósticos en relación a las guías de diagnóstico de los trastornos mentales (DSM-IV), un aumento en el conocimiento de la existencia, diferencias en la metodología de estudio o que se deba a la existencia real de casos en los que aparece el espectro⁵⁵.

Los trastornos del movimiento estereotipados se representan mediante dos tipos los complejos con una tasa del 3-4%, entre el 4-16% en personas con capacidad intelectual limitada y con discapacidad intelectual grave que ronda el 10-15%⁵⁵.

Se cree que 1 de cada 300 personas padece de esquizofrenia, lo que estaría afectando alrededor de 24 millones de personas en el mundo entre los 20-30 años que se considera el rango de aparición, siendo los hombres mayormente afectados, estos pacientes tienden a tener 2 a 3 veces menor probabilidad de vida que el resto de la población⁵⁶.

La esquizofrenia incluye representa alrededor de 0,3-0,7% sin variaciones de edad apareciendo en la primera mitad de los veinte años en varones y la segunda mitad en mujeres dentro de la esquizofrenia se mencionan otros trastornos relacionado como el trastorno esquizotípico (trastorno de personalidad) se prolonga en el 0,2% de la población, el trastorno psicótico breve que puede prevalecer en el 9% de los casos en el primer episodio de psicosis en estadounidenses y supone 2 veces con mayor frecuencia en mujeres que en hombres⁵⁵.

En cuanto al trastorno bipolar se tiene que la aparición del tipo I en 11 países fue de aproximadamente 0-0,6% y que la tasa de prevalencia tanto para hombres como mujeres es relación 1:1, mientras que el tipo II a nivel internacional es del 0,3% llegando a un valor entre

ambos subtipos del 1,8% en estadounidenses y hasta un 2,7% en muestras de no estadounidenses en mayores de 12 años de edad⁵⁵.

La Organización Mundial de Salud, ha emitido una señal de alarma sobre como las presiones sociales, situaciones psicológicas y factores biológicos se vuelven en un determinante de la salud mental⁵⁶.

El trastorno disfórico premenstrual, un trastorno de labilidad afectiva con disforia y síntomas de ansiedad presenta una prevalencia del 1,8% y el 5,8% de las mujeres con menstruación, con una prevalencia en el trastorno disfórico de 1,8%, además una prevalencia de casos nuevos de 2,5% en un seguimiento de 40 meses⁵⁵.

Se tiene estadística que para el año 2020 en Costa Rica se contabilizaron alrededor de 2.244 casos de enfermedades mentales, de los cuales la depresión al igual que a nivel mundial ocupó el primer puesto con un total de 1.390 casos mientras que para el año siguiente 2021 se contabilizaron 9.200 casos lo que representa un aumento del 14% en comparación con el año precedente como se representa en la figura 2. El último reporte para el año 2022, la mayor tasa se centra en el sexo femenino como se observa en la figura 3^{57,58}.

Figura 2. Principales enfermedades mentales y suicidio en Costa Rica, según año 2018 a 2022.

Costa Rica: Principales enfermedades mentales y suicidio, según año 2018 a 2022					
EVENTO	2018	2019	2020	2021	2022
Transtorno Afectivo Bipolar	213	243	134	141	34
Esquizofrenia	226	265	135	158	44
Intento de Suicidio	2,082	3,188	1,786	2,156	672
Alzheimer	0	59	32	24	2
Demencia Vasculare	0	116	87	152	13
Otras demencias	0	297	228	273	89
Depresión	4,242	9,312	5,070	5,925	1,390
Suicidio	395	383	388	371	0
Totales	7,158	13,863	7,860	9,200	2,244

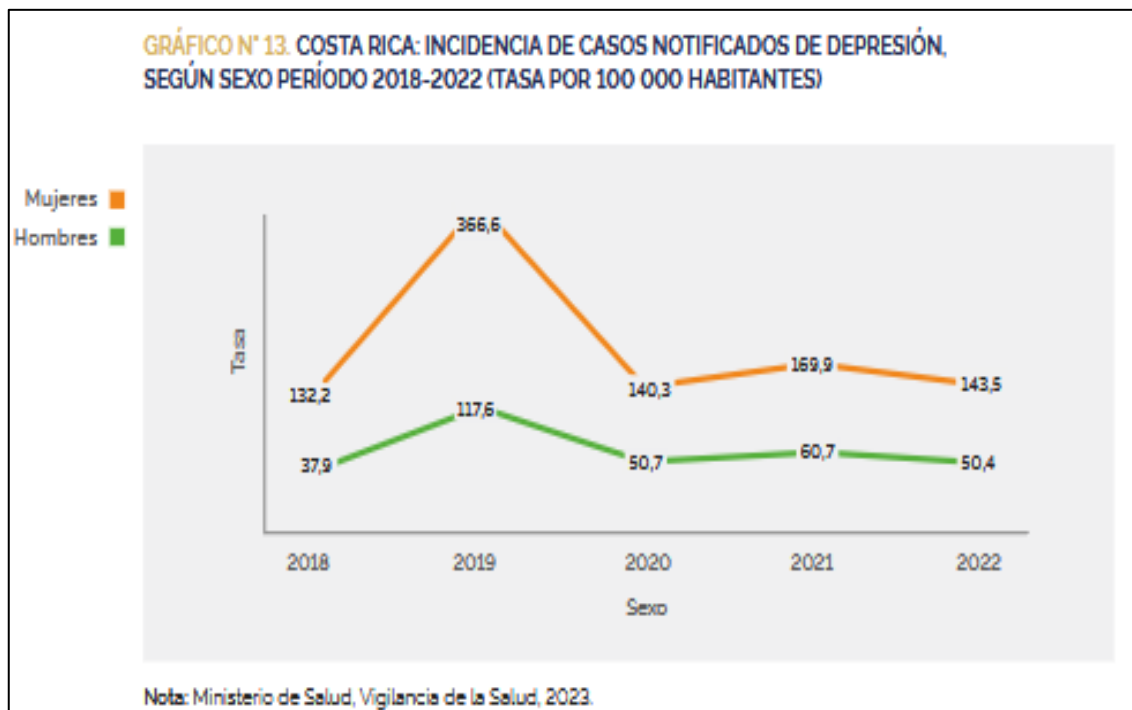
* 2022 datos a semana epidemiológica 15
 ** Se incluyen como eventos de notificación obligatoria a partir del 2017
 *** Suicidio corresponde a mortalidad
 Fuente: Dirección de Vigilancia de la Salud - Ministerio de Salud / Instituto Nacional de Estadística y Censo

Fuente: Figura tomada de la referencia⁵⁸.

Datos, recopilados y reportados por la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud, reflejan la depresión como el evento de salud mental más frecuente a nivel nacional dentro del sistema de notificación obligatoria, las tasas de incidencia mostradas se basan exclusivamente en los casos que han sido diagnosticados y formalmente reportados al sistema de salud, lo que implica la posibilidad de una subestimación de la incidencia real de la depresión en la población debido a la existencia de casos no diagnosticados o no notificados, como se puede observar en la figura 3, se mantiene una constante donde los casos de mujeres representan la mayor parte, con una diferencia significativa entre los casos de hombres con trastornos depresivos. Desde una perspectiva teórica esto contribuye al diagnósticos o bien estado de la situación de la salud mental en Costa Rica, como métrica de la epidemiología que permite notificar la propagación de la enfermedad como evento más frecuente a nivel nacional según los datos del Ministerio de salud⁵⁷.

La depresión ocupa el primer lugar entre los trastornos mentales y es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres. Se estima que en mujeres embarazadas entre el 10-15% en países industrializados sufren depresión mientras que en países en vía de desarrollo entre un 20-40%, además el trastorno depresivo inducido por sustancias (medicamentos) en Estados Unidos representa el 0,26% en todo el país, la figura 4 muestra la incidencia de estos casos por sexo para Costa Rica, durante el periodo 2018-2022 ⁵⁵.

Figura 3. Incidencia de casos notificados de depresión, según sexo periodo 2018-2022.



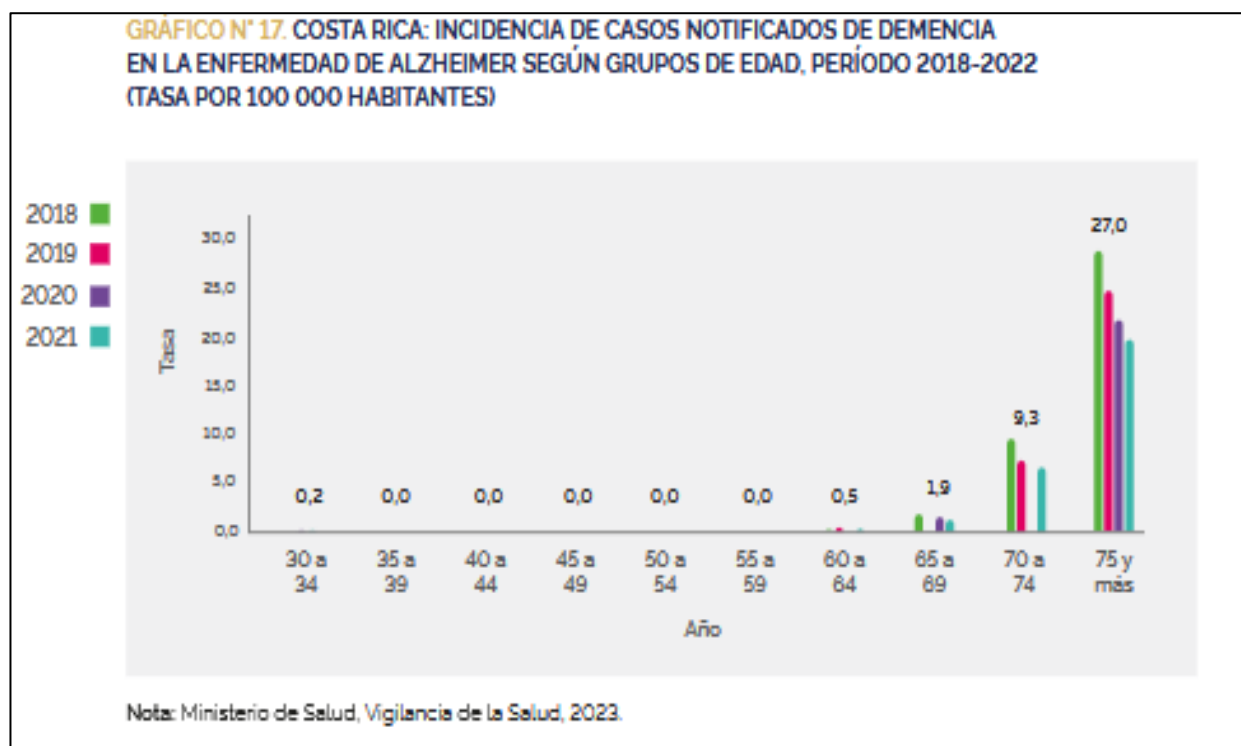
Fuente: Figura tomado de la referencia⁵⁷.

El grafico de la figura 4, permite observar la marcada diferencia entre las notificaciones de casos para mujeres y hombres, donde se puede observar consistentemente tasas más elevadas para la población femenina. El pico observado en el 2019, donde la incidencia de

mujeres alcanza 366,6 y 117,6 en hombres por cada 100000 habitantes contrasta un descenso abrupto para ambos durante el año 2020, donde este puede estar asociado con cambios en los accesos de salud por la pandemia COVID19, pues a partir del descenso en 2020 se observa una estabilización relativa para los siguientes años.

La demencia vascular y el Alzheimer (figura 5), esquizofrenia, el trastorno bipolar también representan incidencias bastante altas para Costa Rica como se observa en la figura 5. Del 2020-2022 por cada 100.000 habitantes.

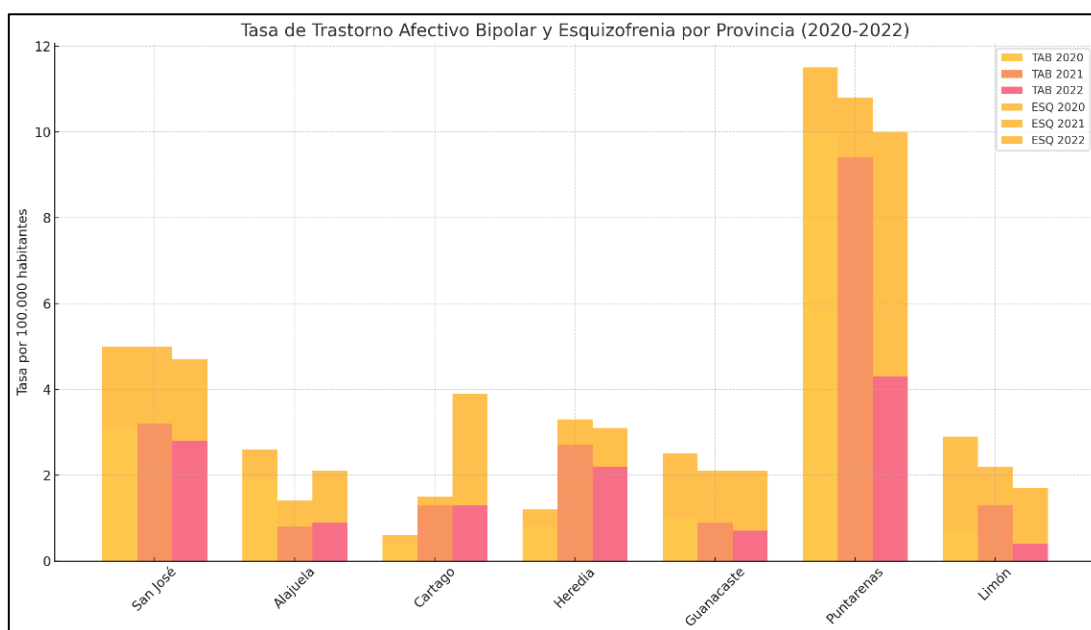
Figura 4. Incidencia de casos de notificados de demencia en la enfermedad de alzheimer según grupos de edad, período 2018-2022.



Fuente: Figura tomado de la referencia⁵⁷.

La figura 6, muestra la tasa de notificación de Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) y Esquizofrenia (ESQ) por provincia en Costa Rica durante el periodo 2020–2022, un análisis que permite visualizar la distribución territorial de estas patologías psiquiátricas de alta complejidad. De acuerdo con la Política Nacional de Salud Mental 2020–2030, la vigilancia epidemiológica de los trastornos mentales es un componente central para orientar acciones de prevención, atención primaria y planificación de recursos especializados, ya que la carga de enfermedad presenta importantes variaciones regionales. En este sentido, la figura proporciona una aproximación cuantitativa que complementa los lineamientos del documento oficial, el cual destaca la necesidad de fortalecer la detección temprana y la atención oportuna en poblaciones vulnerables.

Figura 5. Tasa de incidencia de trastorno afectivo Bipolar y Esquizofrenia por provincia 2020-2022 en Costa Rica (tasa por 100.000 habitantes).



Fuente: Elaboración propia, tomado de la referencia⁵⁷.

La figura evidencia diferencias entre provincias, destacando Puntarenas como la región con las tasas más elevadas tanto de esquizofrenia como de trastorno afectivo bipolar en los tres años analizados, lo cual coincide con las áreas señaladas por la Política Nacional de Salud Mental como territorios con mayores brechas de acceso a servicios especializados y determinantes sociales adversos. Provincias como San José y Heredia muestran tasas

intermedias, posiblemente beneficiadas por una mayor disponibilidad de servicios de salud mental y centros hospitalarios. En contraste, Guanacaste, Limón y Cartago presentan tasas más bajas, aunque el documento advierte que estas diferencias pueden estar influenciadas por subdiagnóstico y limitaciones en la capacidad local de vigilancia. Además, la tendencia estable en TAB frente al incremento moderado en ESQ en algunas provincias subraya la necesidad de reforzar estrategias diferenciadas de intervención regional, coherentes con los lineamientos de equidad y territorialidad planteados en la política nacional⁵⁷.

2.3. Métodos y recursos utilizados en farmacogenómica.

2.3.1. Técnicas de análisis genético.

Desde la farmacogenómica clínica se emplean plataformas de genotipificación por paneles de polimorfismos de un solo nucleótido también conocido como (microarreglos/ arrays SNP) y su secuenciación de nueva generación (NGS), ambos métodos permiten detectar las variantes en los genes como el CYP2D6, CYP2C19, HLA, considerados de mayor impacto en la respuesta fármacos. En necesidades recurrentes estos paneles son costo-efectivos al enfocarse en genes con evidencia, el NGS nos ofrece un segmento más amplio al incluir variantes raras y regiones más complejas del gen. Se debe tener claro que la consideración que la elección depende del objetivo clínico⁵⁹.

Las revisiones recientes destacan que NGS ha transformado la medicina de precisión al permitir el análisis simultáneo de múltiples farmacogenes con mayor resolución, pero exige criterios de calidad (profundidad de cobertura, manejo del número de variaciones de copias en la cantidad de ADN en el genoma (CNVs) y pseudogenes como en CYP2D6), validación del pipeline bioinformático y verificación ortogonal. Para uso clínico, se recomiendan protocolos de validación preclínica y documentación de rendimiento analítico antes de liberar informes en el entorno hospitalario. Estas condiciones son clave para asegurar concordancia y trazabilidad de resultados³.

Consecuentemente los microarreglos y paneles dirigidos siguen evolucionando como soluciones para que de 20-50 o más genes que se utilizan en circunstancias de recursos

limitados. Se ha observado a partir de evaluaciones recientes que los paneles multigénicos muestran una buena disponibilidad para los SNPs que son relevantes a nivel clínico y donde se ha comparado cobertura frente a las anotaciones de PharmGKB, evidenciando que la selección de variantes génicas es influyente en la determinación de la acción clínica, lo que apoya estrategias híbridas como lo es el panel + NGS, que optimiza costo beneficio⁶⁰.

2.4. Guías internacionales y bases de datos genómicos.

Existen en actualidad instituciones, grupos de trabajo e investigadores que están en la frecuente búsqueda de la información genética actualizada, con la finalidad de aportar mejoras en la obtención de datos de variabilidad genómica, así como la fuerte influencia de estos con relación a los fármacos. PharmGKB un recurso mundial que se encarga de la difusión de conocimiento sobre la variabilidad genética humana y como este impacta la respuesta a los fármacos, integra niveles de evidencia, anotaciones de variantes y asociaciones gen-fármaco, vinculados a entes reguladores y guías⁶¹.

PharmGKB mediante la implementación de procesos que permitan el desarrollo investigativo mediante métodos que resguarden la seguridad del paciente se ha venido implementando desde el dos mil quince hasta la actualidad una consolidación referente que se ha basado en la evidencia que permite la priorización de pares de pares con mayor soporte y transparencia en la curación, lo que se ha implementado mediante sus plataformas de acceso abierto, que facilitan y promueve las investigaciones y por ende la implementación de la terapia en la clínica⁶¹.

Existen guías gratuitas que se publican mediante el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, estas guías que han sido revisadas y que son actualizables permiten la traducción de genotipos y desarrollar recomendaciones estandarizadas de dosificación y selección, sin indicar si se debe solicitar una prueba genética. Este método como directriz es un aliado mediante la provisión de tablas de fenotipo y los algoritmos una remoción de barreras para que los médicos comprendan los resultados de las pruebas genéticas disponibles deben usarse para optimizar la terapia farmacológica, en lugar de que se deben ordenar las pruebas⁶².

La Administración de Alimentos y Medicamentos, también protagoniza un papel importante ya que, en el ámbito regulatorio con la tabla de biomarcadores farmacogenómicos en el etiquetado, esta tabla lista productos con información farmacogenómica y las secciones de la etiqueta donde aparece. La FDA en su sitio web también publica recursos sobre la calificación de biomarcadores, herramientas que permiten rastrear cuando un biomarcador está reconocido en la información del producto, lo que facilita la toma de decisiones clínicas y farmacológicas⁶³.

Integrar resultados farmacogenómicos es un gran paso en la investigación el expediente electrónico de salud con soporte de decisiones clínicas, permite traducir genotipos en alertas prescriptivas en tiempo real (p.ej., al ordenar un inhibidor de recaptura de serotonina y noradrenalina). Experiencias, muestran procesos multidisciplinarios que incluyen mapeo terminológico, reglas de decisión, despliegue de alertas y gobernanza de contenidos, con énfasis en usabilidad y mantenimiento⁶⁴.

Otras implementaciones más específicas como el uso de Módulo de Genómica de Epic (EGM, por sus siglas en inglés) refieren la incorporación de farmacogenómica para generar alertas contextuales y de este modo mejorar la disposición de las recomendaciones in situ. La usabilidad de la decisión de soporte clínico es determinante en la adopción del fármaco, pues este permite una presentación clara, reduce la carga cognitiva y evidencia la alerta como lineamientos para interpretar observaciones en la prescripción, sin adelantar resultados⁶⁵.

La tabla de la Figura 7, presenta un conjunto de fármacos utilizados en psiquiatría que incluyen en su etiquetado oficial de la FDA información relacionada con el biomarcador CYP2D6. Esta clasificación evidencia qué medicamentos contienen advertencias, precauciones o recomendaciones de dosificación basadas en el fenotipo metabolizador del paciente, abarcando antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, antipsicóticos como aripiprazol y brexpiprazol, estimulantes como anfetaminas y agentes para TDAH como atomoxetina. La inclusión de CYP2D6 en secciones clínicas clave del etiquetado como dosificación, interacciones farmacológicas o farmacología clínica refleja el reconocimiento regulatorio de que este biomarcador tiene impacto directo en la seguridad y eficacia del tratamiento⁶³.

Figura 6. Tabla de Biomarcadores en la etiqueta de medicamentos.

▲ Drug	◆ Therapeutic Area*	◆ Biomarker†	◆ Labeling Sections
Amitriptyline	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Amoxapine	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Amphetamine	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
Aripiprazole	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Aripiprazole Lauroxil	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Atomoxetine	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Drug Interactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Brexiprazole	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Bupropion	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
Bupropion and Dextromethorphan	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Cariprazine	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology

Fuente: Figura tomado de la referencia⁶³.

La tabla de la figura anterior nos evidencia que CYP2D6 es un biomarcador transversal en diversos fármacos psiquiátricos, lo que confirma su papel crítico en la metabolización de antidepresivos, antipsicóticos y medicamentos para TDAH. La presencia de advertencias regulatorias indica que los metabolizadores pobres o ultrarrápidos, presentan riesgos clínicos claramente documentados: toxicidad por niveles elevados en PM o falta de eficacia por rápida

eliminación en UM. Fármacos como aripiprazol, aripiprazol lauroxil y brexpiprazol muestran ajustes explícitos de dosificación basados en fenotipo, mientras que atomoxetina detalla riesgos aumentados de efectos adversos en PM, lo cual ha sido ampliamente validado por estudios clínicos. Asimismo, la figura demuestra que incluso medicamentos considerados seguros como bupropión también incluyen información específica en farmacología clínica, reforzando la necesidad de interpretar el fenotipo CYP2D6 antes de prescribir. En conjunto, estos datos ilustran cómo los biomarcadores ya forman parte de la regulación internacional, subrayando la brecha existente en sistemas de salud donde la farmacogenómica aún no se incorpora sistemáticamente, como en Costa Rica⁶³.

2.5 Implementación de farmacogenómica como ciencia en psiquiatría en Latinoamérica y caribe.

La implementación efectiva de farmacogenómica en psiquiatría depende de determinantes multicapas: infraestructura, alfabetización, reembolso, integración informática y cultura profesional. En América Latina y el Caribe, encuestas regionales recientes identifican barreras percibidas como costos, ausencia de protocolos locales, falta de capacitación y limitada cobertura de paneles relevantes, además de la necesidad de adaptaciones a diversidad genética regional⁶⁶.

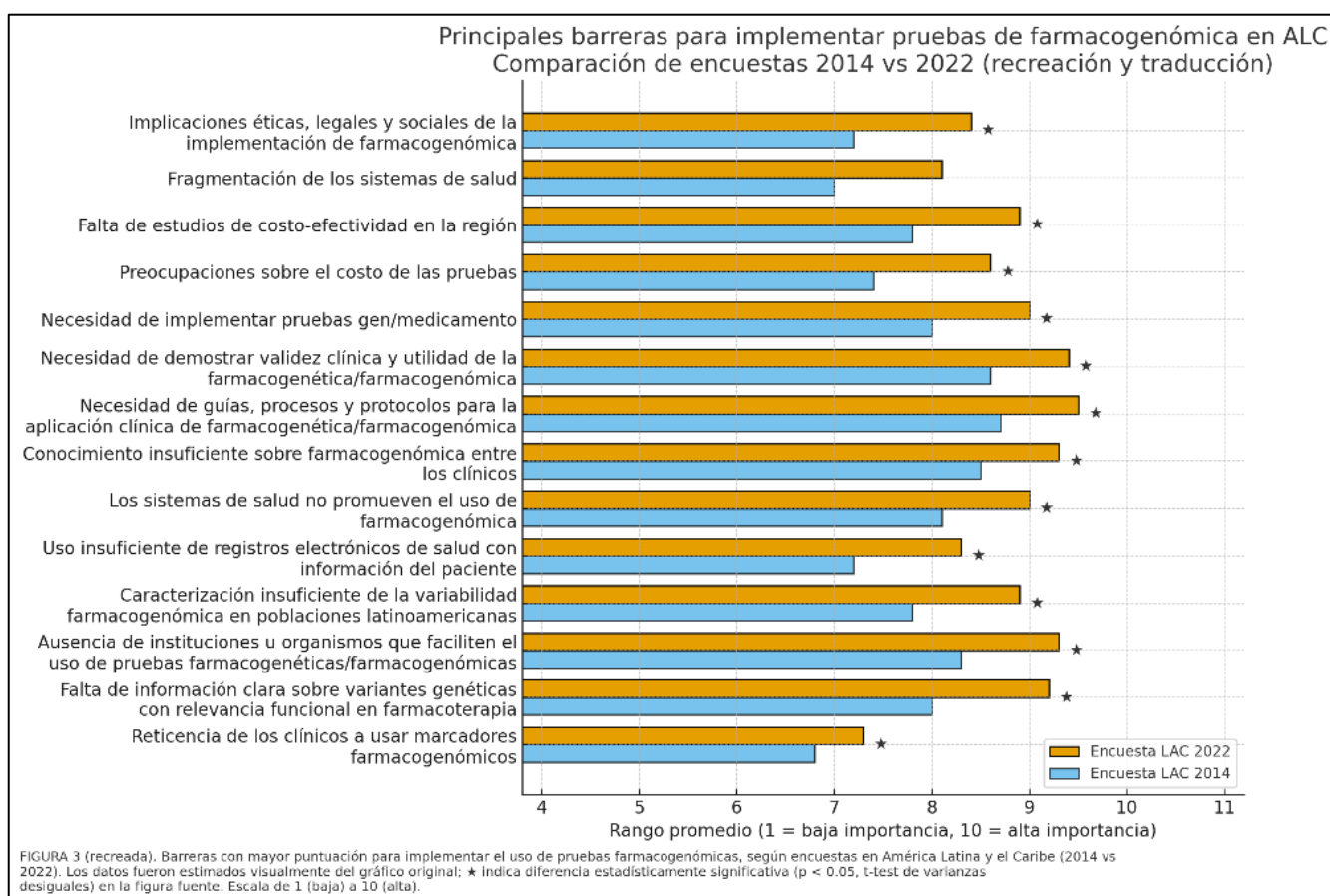
Desde el año 2024 diversas revisiones narrativas remarcan el hecho que para la toma de decisiones en psiquiatría la farmacogenómica, sería beneficiosa con un vínculo formado desde farmacogenómica-driven decision-making que refiere a la obtención del dato, traducir el genotipo, mapear la recomendación accionable, integrarlo al flujo clínico y documentar y dar seguimiento, pero su inserción requiere de una gobernanza de implementación o bien una selección de genes de alto valor clínico, procesos de consentimiento y mecanismo de retroalimentación clínica¹⁰.

A escala internacional los sistemas de soporte muestran que las decisiones basadas en experiencia adoptando la farmacogenómica han dado respuestas favorables por parte de los pacientes y desde los prescriptores ha mejorado al facilitar reportes simplificados, entrenamiento y alineación con flujos clínicos. En Latinoamérica estos aprendizajes

informan marcos de adopción, pero requiere contextualización normativa y demográfica local para alcanzar los estándares internacionales⁶⁷.

El alcanzar los sistemas de soporte a escala de los desarrollos internacionales, conllevan sobrepasar barreras que estos países han logrado dejar atrás la figura 8, representa las principales barreras que se enfrentan en América Latina y el Caribe entre los años 2014 y 2022 mostrando como estas limitaciones han variado en importancia a lo largo del tiempo.

Figura 7. Barreras para implementar pruebas farmacogenómicas en América Latina y Caribe.



Fuente: Figura tomada de la referencia⁶⁷.

El gráfico muestra que, aunque persisten múltiples barreras para la implementación de la farmacogenómica en América Latina y el Caribe, la percepción de su importancia ha aumentado de forma significativa entre 2014 y 2022 en aspectos clave, como la necesidad de

demostrar validez clínica, la carencia de guías y protocolos y la insuficiente caracterización genética de poblaciones latinoamericanas. Este incremento en puntuación sugiere una mayor conciencia regional sobre los requisitos técnicos y estructurales para integrar estas herramientas en la práctica clínica. La presencia de diferencias estadísticamente significativas en varios indicadores revela un avance en la identificación de obstáculos, pero también evidencia que estos se mantienen sin resolverse, especialmente los relacionados con sistemas fragmentados de salud y limitaciones éticas y regulatorias. Tales hallazgos coinciden con lo descrito por Müller-Gass et al⁶⁷, quienes subrayan que incluso en contextos con infraestructura sólida, la falta de capacitación y de claridad operacional sigue siendo un impedimento relevante. En conjunto, el gráfico demuestra que, si bien existe mayor reconocimiento de las barreras, los desafíos estructurales continúan limitando el despliegue sistemático de la farmacogenómica en la región.

2.6 Marco ético y legal y protección de datos en Costa Rica.

La ley en Costa Rica se regula bajo un marco legal que se estipula en la Ley 8968 (Protección de la persona frente al tratamiento de sus datos personales), ese plan establece algunos principios basados en el consentimiento, calidad y confidencialidad aplicables al manejo de información sensible lo que incluiría datos genómicos, siendo promulgada así en 2011 es un programa vigente que se mantiene y es pertinente para estructurar el marco legal cuanto al uso de farmacogenómica en investigaciones clínicas y asistencias sanitaria⁶⁸.

El ente nacional PRODHAB Agencia de Protección de Datos de los Habitantes (PRODHAB) adscrita al Ministerio de Justicia y Paz, supervisa y sanciona el tratamiento de datos personales, mediante materiales informativos y referencias en sitios portales del estado muestran alcances y clasificación de datos en Costa Rica útiles para la utilización de los datos genómicos. Por tanto, los datos personales y sensibles pueden transferirse a terceros siempre y cuando se dé el consentimiento previo y siempre que se utilicen los datos proporcionados para lo que se recopilaban⁶⁹.

La aplicación práctica de la Ley 8968 se basa en la validación de los derechos ARCO (acceso a conocer que datos maneja una entidad pública o privada, de donde los obtuvo y

para que los utiliza, cancelación de datos propios que no sean necesarios, oposición a que se traten datos personales y rectificación de datos indexados), transferencias y sanciones, ofreciendo un contexto para la redacción de procedimientos de consentimiento y manejo de resultados farmacogenómicos en entornos clínicos sin incursionar en el resultado ni la efectividad clínica⁷⁰.

2.7 Puntajes farmacogenómicos en la elección de fármacos.

Los Pharmacogenomic Scores (PGX-scores) son índices compuestos que integran uno o varios biomarcadores genéticos relevantes para un fármaco o clase terapéutica con el fin de resumir información compleja en una señal interpretable para la toma de decisiones farmacoterapéuticas. A diferencia de un único par fármaco-gen, el PGx-score ofrece una lectura agregada (p. ej., categorías tipo “apto/precaución/evitar” o niveles de impacto), útil para estandarizar reportes y apoyar elecciones de fármaco, dosis y monitorización. En psiquiatría, estos puntajes se han propuesto para estructurar decisiones con antidepresivos y antipsicóticos, siempre anclados a la evidencia curada por consorcios y bases especializadas⁷¹.

Estos combinan una metodología basada en tres puntos clave:

1. Selección de marcadores con soporte de evidencia, ya sea genes de metabolismo, transporte y en casos específicos diana/seguridad⁷¹.
2. Traducción de genotipo a fenotipo, de relevancia para la investigación son las categorías de metabolizadores para CYP⁷¹.
3. Reglas de agregación, refiere a las sumas o ponderaciones, umbrales categóricos o modelos⁷¹.

La curación de evidencia y los niveles de evidencia para pares fármaco-gen provienen de los repositos genéticos conocidos como los CPIC, DPWG y PharmaGKB, que estos facilitan en sus sitios recomendaciones para la prescripción reproducibles y estándares de reporte ofreciendo la comparabilidad metodológica de los pares⁶¹.

Existen dentro de la literatura sobre puntajes farmacológicos 4 familias que abordan la utilidad conceptual⁶²:

1. Scores clínicos accionable por pares fármaco-gen, estos sintetizan recomendaciones de guías para CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6 con inhibidores de recaptura de serotonina e Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina^{62,62}.
2. Score de actividad metabólica, permiten cuantificar la cantidad enzimática para mapeo o fenotipos en especial se ve relacionado a la CYP2D6^{62,62}.
3. Score de seguridad, que se centran en biomarcadores de riesgo como antígeno leucocitario humano (HLA)^{62,62}.

2.8. Validez analítica y aspectos técnicos.

Para que un PGx-score sea confiable, la validez analítica del laboratorio debe asegurar detección correcta de alelos, número de variación de copias (CNV) y pseudogenes (críticos en CYP2D6), y considerar fenocversión por inhibidores, inductores que alteran la actividad enzimática real. La literatura reciente sobre CYP2D6 describe cómo el Activity Score se traduce a fenotipos y cómo la comedición puede modificar la clasificación, aspectos que condicionan la exactitud del puntaje y su interpretación clínica. En términos metodológicos, estas consideraciones se documentan para delimitar capacidades y límites del puntaje⁷².

Conviene distinguir validez clínica (consistencia de la asociación marcador-desenlace) de utilidad clínica (que usar el puntaje cambie decisiones y mejore resultados). CPIC y DPWG priorizan pares con evidencia robusta especialmente en CYPs y ofrecen recomendaciones explícitas para antidepresivos (ISRS/IRSN) que pueden incorporarse como reglas base del puntaje. Este evita extrapolaciones prematuras y permite que el marco teorice criterios de accionabilidad sin adelantar inferencias sobre cambios de prescripción locales⁷¹.

2.9. Fármacos y su relación con la neuropsiquiatría.

Al hablar de fármacos comúnmente prescritos en los trastornos de neuropsiquiatría, se debe contextualizar las familias de medicamentos más utilizadas, ya que estas difieren en su mecanismo de acción, ventanas terapéuticas y perfiles de riesgo, lo que condiciona la utilidad individualizada de cada grupo y/o medicamento. El conocer estos datos de los grupos permite

comprender el hecho de que ciertas clases se benefician más de la individualización farmacogenómica.

- Antidepresivos. Entre los antidepresivos debemos incluir los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, los inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina atípicos⁷³.
- Los antipsicóticos: que se encuentran los típicos y atípicos⁷³.
- Ansiolíticos/Benzodiazepinas, Estabilizadores de ánimo/anticonvulsivantes⁷³.
- Psicoestimulantes⁷³.

2.9.1. Antidepresivos.

2.9.1.1 Inhibidores Selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).

Los ISRS son primera línea en depresión y varios trastornos de ansiedad por su perfil de seguridad y eficacia. Actúan bloqueando el transportador de serotonina (SERT), con diferencias en potencia, semivida e interacciones entre moléculas (p. ej., paroxetina es un inhibidor potente de CYP2D6, mientras escitalopram tiene menor potencial de interacciones). Su elección inicial se guía por comorbilidades (insomnio, ansiedad, riesgo QT, disfunción sexual), preferencias del paciente y costo-efectividad, tal como resumen NICE NG222 y revisiones clínicas recientes⁶².

Fármacos de esta familia como escitalopram y sertralina se asocian estrechamente a CYP2C19 (metabolismo primario), mientras paroxetina y fluoxetina dependen más de CYP2D6. La guía CPIC 2023 para ISRS/IRSN recomienda ajustar dosis o seleccionar alternativas en fenotipos intermedios o pobres (IM/PM) de CYP2C19 (escitalopram/sertralina) y de CYP2D6 (paroxetina/fluoxetina); en ultra metabolizadores (UM) considerar dosis mayores o fármacos no dependientes de esa vía. CPIC también aclara que SLC6A4/HTR2A no tienen utilidad clínica para guiar prescripción en este momento⁶².

Los ISRS comparten eventos adversos como disfunción sexual, síntomas gastrointestinales, sedación o insomnio; se debe considerar que citalopram/escitalopram pueden prolongar el intervalo QT, por lo que NICE sugiere cautela en riesgo cardiovascular.

En metabolizadores intermedios o en metabolizadores pobres, la mayor exposición puede vincularse a más efectos adversos; la farmacogenómica ayuda a prevenir escaladas innecesarias y a optimizar el fármaco desde el inicio ⁶².

El conjunto de fármacos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y los genes con mayor relevancia farmacogenómica asociados a su metabolismo y respuesta terapéutica se muestran en la tabla 2, donde se sintetiza esta relación gen-fármaco resaltando la importancia de considerar la variabilidad genética al seleccionar o ajustar dichos tratamientos, especialmente en poblaciones donde los perfiles metabolizadores pueden diferir según el paciente.

Tabla 2. Inhibidores de recaptura de serotonina y genes con relevancia farmacogenómica.

Fármaco	Genes	Relevancia.
Citalopram/Escitalopram	CYP2C19	Fenotipos pobres: mayor exposición; considerar menor dosis/alternativas.
Paroxetina/Fluoxetina	CYP2D6	Inhibición/variación CYP2D6 modifica niveles y riesgo de EA.
Sertralina	CYP2C19 (CYP2B6)	Ajustes en extremos fenotípicos según guía.
Fluvoxamina	CYP2D6 (inhibidor de CYP1A2 y CYP2C19)	Atención a interacciones que “fenoconvierten” el fenotipo.

Fuente: tomado de la referencia ⁶².

La tabla 2, nos evidencia el aporte de la farmacogenómica sobre información crítica que permite optimizar el uso de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, donde se puede observar un destacado citalopram o escitalopram que dependen según la información en gran medida de la actividad de CYP2C19, donde los metabolizadores pobres pueden presentar un aumento duplicado de la exposición plasmática, lo que incrementa el riesgo de factores adversos, requiriendo ajustes de dosis o bien terapias alternativas; por otra parte paroxetina y fluoxetina ven afectada su biotransformación por la inhibición de

CYP2D6, mientras que sertralina que comparte metabolismo CYP2B6 y CYP2C19 muestra un patrón más complejo en el que los extremos fenotípicos requieren ajustes más precisos⁶².

2.9.1.2 Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (SNRIs).

En un grupo más pequeño, pero con igual importancia como lo son los SNRIs, que integra fármacos como la venlafaxina y la duloxetina el CYP2D6 es determinante para venlafaxina, que se biotransforma a O-desmetilvenlafaxina (ODV). La guía CPIC 2023 incorpora recomendaciones específicas para pares fármaco-gen en esta clase y mantiene la prudencia con marcadores de farmacodinamia sin evidencia suficiente para dosificación. Como concepto, las IRSN comparten el mecanismo sobre noradrenalina/serotonina, pero su dependencia metabólica difiere, lo que explica la heterogeneidad en la relevancia PGx entre moléculas de la misma clase⁶².

En la tabla 3, podemos encontrar la relación entre los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina con ciertos genes de relevancia sobre su metabolismo, efectos adversos y actividad del fármaco, así como la relevancia de estos genes sobre fármacos ampliamente utilizados.

Tabla 3. Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina y genes con relevancia farmacogenómica.

Fármaco	Genes	Relevancia.
Venlafaxina.	CYP2D6	Fenotipos extremos condicionan exposición; reglas de ajuste.
Desvenlafaxina.	Eliminación renal (menor vía CYP).	Menor impacto farmacogenómico para metabolismo; ajustar según funcional renal.
Duloxetina	CYP1A2 y CYP2D6.	Atención a inhibidores e inductores; la farmacogenómica no está muy establecida para dosificación.

Fuente: Tomado de la referencia⁶².

La variabilidad de CYP2D6 en venlafaxina puede traducirse en mayor exposición o respuesta atípica; las recomendaciones CPIC conceptualizan cómo ajustar dosis o considerar alternativas según fenotipo. Para duloxetina, la contribución combinada de CYP1A2/2D6 sugiere mayor peso de interacciones y factores ambientales (p. ej., tabaco en CYP1A2) que de una única variante germinal para dosificación⁶².

Desvenlafaxina depende menos del metabolismo oxidativo, por lo que farmacogenómica afecta menos el aclaramiento comparado con venlafaxina. La utilidad de los inhibidores de recaptura de serotonina en relación con la farmacogenómica se consolida cuando la información genética se acompaña de un reporte claro (gen→fenotipo→regla) y cuando el clínico reconoce los límites como por ejemplo datos más concretos sobre venlafaxina en comparación con duloxetina⁶².

2.9.1.3 Antidepresivos tricíclicos (ATCs).

Los antidepresivos tricíclicos o también conocidos como solamente tricíclicos son fármacos con ventana terapéutica estrecha, lo que incrementa la importancia de su individualización. En La guía CPIC 2017 para CYP2D6 y CYP2C19 ofrece un texto operativo para dosificación y para uso del programa de monitorización de niveles por sus siglas en inglés (TDM) cuando corresponde. Esta estructura es fundamental para diferenciar “validez analítica” (genotipado correcto, sobre todo en CYP2D6) y “utilidad clínica” (si cambiar dosis/elección mejora desenlaces), sin confundir objetivos⁷⁴.

La tabla4, nos resume los principales antidepresivos tricíclicos y los genes de relevancia farmacogenómica considerados por la CPIC, entre ellos podemos encontrar amitriptilina, nortriptilina y clomipramina.

Tabla 4. Antidepresivos tricíclicos según las guías CPIC.

Fármaco	Genes	Relevancia.
Amitriptilina, Imipramina.	CYP2D6 (aclaramiento) CYP2C19 (activación)	Fenotipos extremos requieren reglas de ajuste, considerar alternativas según el TDM.
Nortriptilina	CYP2D6	Fenotipo pobre e intermedio deben reducir dosis.
Clomipramina	CYP2C19 y CYP2D6.	El fenotipo define la exposición y necesidad de TDM.

Fuente: Tomado de la referencia⁷⁴.

La tabla 4 nos evidencia que en pacientes con fenotipos extremos de CYP2C19 y CYP2D6 con requerimiento de antidepresivos tricíclicos, se debe tener una precaución especial ya que la variación en estas enzimas puede resultar en niveles plasmáticos alterados.

En CYP2D6, metabolizadores pobres muestran aumento de exposición y riesgo de eventos adversos, por lo que se recomienda reducir dosis inicial y considerar TDM; ultrarrápidos pueden requerir dosis mayores o fármaco alternativo. En CYP2C19, la activación a normetabolitos y la biotransformación ulterior sustentan ajustes análogos. Las tablas de acción CPIC evitan ambigüedades y son el estándar de referencia para redacción e interpretación clínica en este grupo⁷⁴.

Dado el perfil anticolinérgico y de efectos adversos de los tricíclicos, los marcos de dosificación farmacogenómica se complementan con consideraciones de interacciones (inhibidores potentes de CYP2D6) y edad/comorbilidad. Conceptualmente, esto refuerza que la farmacogenómica es un componente de la decisión, no el único determinante, y que su integración con TDM/monitorización clínica es clave en fármacos con índices terapéuticos estrechos⁷⁴.

2.9.2. Antipsicóticos típicos y atípicos.

Las guías DPWG 2023-2024 describen interacciones fármaco-gen para CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2 con ejemplos accionables en aripiprazol, brexpiprazol, haloperidol y

risperidona. El enfoque DPWG resume ajustes de dosis o selección alternativa cuando el genotipo es conocido, y delimita casos donde no hay recomendación basada en gen (variantes CYP1A2 con clozapina actualmente sin recomendación de ajuste por genotipo). Esto ofrece un marco actualizado para clasificar qué antipsicóticos tienen accionabilidad farmacogenómica hoy⁷⁵.

La tabla 5, nos muestra una síntesis de la relación entre antipsicóticos atípicos y típicos de uso común y el gen CYP2D6, reconocido por ser uno de los biomarcadores más relevantes para el ajuste terapéutico en psiquiatría.

Tabla 5. Antipsicóticos típicos y atípicos.

Fármaco	Genes	Relevancia.
Risperidona	CYP2D6.	Reducir dosis en metabolizadores pobres o considerar alternativa.
Haloperidol	CYP2D6	Ajuste según fenotipo para minimizar efectos adversos extrapiramidales.
Aripiprazol.	CYP2D6.	Ajuste de dosis por cambios en aclaramiento activo.

Fuente: Tomado de la referencia⁷⁶.

En risperidona, los DPWG recomiendan disminuir dosis en CYP2D6 pobres y contemplar alternativa o titulación conservadora; las anotaciones de PharmGKB y literatura aplicada refuerzan esta traducción genotipo-dosis. Para haloperidol y aripiprazol, lo racional es reducir el riesgo de exposición excesiva y eventos extrapiramidales mediante ajuste por fenotipo. Estas reglas complementan el uso de monitorización clínica y la evaluación de interacciones no genéticas⁷⁶.

Aunque clozapina se metaboliza principalmente por CYP1A2 y el tabaquismo puede inducir esta vía cambiando niveles plasmáticos, las guías recientes no recomiendan ajustes por genotipo de CYP1A2; el manejo se centra en cambios de hábito (cesación tabáquica) con impacto sustancial en niveles y requerimientos de dosis. Este matiz ilustra la diferencia entre

farmacogenómica (germinal) y factores ambientales que modifican la misma vía, ambos relevantes para la interpretación de la exposición⁷⁶.

2.9.3. Estabilizadores de ánimo, anticonvulsivantes.

La guía CPIC 2017 establece que portadores de HLA-B*15:02 (especialmente en ciertas poblaciones asiáticas) tienen alto riesgo de SJS/TEN, recomendándose evitar iniciar estos fármacos, HLA-A*31:01 se asocia con hipersensibilidad más amplia. Esta es una aplicación prototípica de farmacogenómica de seguridad, donde un biomarcador inmunogénico orienta la evitación en lugar de la dosificación. La guía provee criterios y tablas útiles para reportes clínicos y para contextualizar la variabilidad étnica de frecuencias alélicas⁷⁷.

La tabla 6. nos presenta los principales biomarcadores de seguridad asociados al uso de estabilizadores del ánimo y anticonvulsivantes que muestra que fármacos como carbamazepina y oxcarbazepina requieren la detección de alelos HLA-B*15:02 y HLA-A*31:01, los cuales se han asociado fuertemente con reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, particularmente en individuos con ascendencia asiática y en ciertas poblaciones mestizas.

Tabla 6. Biomarcadores de seguridad en estabilizadores de ánimo, anticonvulsivantes.

Fármaco	Genes	Relevancia.
Carbamazepina.	HLA-B15:02/HLA-A31:01	Reducir dosis en metabolizadores pobres o considerar alternativa.
Oxcarbazepina.	HLA-B*15:02	Ajuste según fenotipo para minimizar efectos adversos extrapiramidales.
Valproato	POLG (mutaciones)	Contraindicado en trastornos mitocondriales por POLG (hepatotoxicidad)

Fuente: Tomado de la referencia⁷⁷.

Valproato está contraindicado en personas con trastornos mitocondriales por POLG (síndrome de Alpers-Huttenlocher), según etiqueta FDA; varias presentaciones (Depacon/Depakote/Stavzor) incluyen esta advertencia. Conceptualmente, esto se ubica en la intersección farmacogenética-medicina genómica más amplia, pues POLG no modula la dosis sino la idoneidad del fármaco por riesgo grave de hepatotoxicidad. Incluir esta distinción clarifica cómo algunos marcadores dirigen evitar un medicamento en lugar de ajustarlo⁷⁸.

En lamotrigina, el riesgo de exantema grave está documentado y la prevención clínica se basa en titulación lenta y vigilancia de síntomas tempranos. La evidencia sobre asociaciones HLA (B15:02, A24:02) es heterogénea entre poblaciones; revisiones y metaanálisis sugieren señal en subgrupos, pero las etiquetas no incorporan aún un cribado universal como en carbamazepina. Incluir este matiz ayuda a no sobre generalizar y a mantener la claridad entre biomarcadores con recomendación fuerte vs. evidencia emergente⁷⁹.

2.9.4 Benzodiazepinas (Ansiolíticos).

Al hablar de benzodiazepinas se debe tener claro que su metabolismo no depende de CYPs. Se ha observado reducción de la depuración de Lorazepam en **UGT2B15/2, aunque revisiones recientes discuten la consistencia y la traslación de estos hallazgos a recomendaciones prescriptivas de rutina. En lo conceptual, la evidencia farmacogenómica es emergente, con utilidad potencial para entender variabilidad, más que para reglas firmes de dosificación al estas conjugarse mediante UGT (uridina-5'-difosfato-glucoroniltransferasas), CYP (citocromo), en especial los tipos UGT2B15 y UGT2B7⁸⁰.

A continuación podemos observar la tabla 7, que nos presenta los principales genes en el metabolismo de benzodiazepinas y su relevancia por estos genes en especial por los UGT2B15, UGT2B7, CYP3A4 y CYP2C19 en fármacos como alprazolam, diazepam y Lorazepam.

Tabla 7. Benzodiazepinas y su metabolismo por UGT.

Fármaco	Genes	Relevancia.
Lorazepam.	UGT2B15, UGT2B7.	Señales clínicas para UCGT2B15*2/2. Disminuye el aclaramiento.
Alprazolam. Diazepam.	CYP3A4, CYP2C19.	Más dependiente de CYP, la farmacogenómica clínica está limitada.

Fuente: Tomado de la referencia⁸⁰.

Según la investigación los datos basados en guías para dosificación específica de benzodiazepinas como las guías CPIC o DPWG es faltante de evidencia, pero el reconocimiento de la actividad de UGT y la posibilidad de variaciones por herencia permite generar hipótesis y marcos de interpretación en cohortes con respuesta atípica o sensibilidad aumentada, lo que evita sobre prometer y ubicar los biomarcadores como contexto investigativo⁸⁰.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.

En este apartado se detalla todo lo referente a la metodología de investigación, esto con el fin de recolectar suficiente información para recapitular y analizar retrospectivamente el desarrollo de terapias farmacogenómicas y su impacto en la optimización de tratamientos neuropsiquiátricos y en las prácticas de prescripción en Costa Rica (2020-2025).

3.1 Tipo de investigación.

En consideración al tipo de investigación, los objetivos se relacionan directamente con la clasificación de revisión bibliográfica de alcance exploratorio, entendida según Hernández Sampieri, como un proceso sistemático que permite analizar, integrar y sintetizar el conocimiento existente en la literatura disponible sobre un tema amplio y nuevo, para fundamentar teóricamente el fenómeno estudiado. Este tipo de revisión posibilita la identificación de vacíos, tendencias y hallazgos relevantes en la literatura sobre farmacogenómica y su aplicación clínica en neuropsiquiatría ya que al ser exploratorio permite aproximarse a una problemática, clarificar conceptos y sustentar la pertinencia del estudio sin pretender establecer relaciones causales, si no más bien describir y comprender la información disponible para sustentar la problemática⁸¹.

3.2 Enfoque de investigación:

La presente investigación se cimenta bajo un enfoque descriptivo o exploratorio, ya que este busca caracterizar y comprender un fenómeno emergente como lo es el impacto de la farmacogenómica en los tratamientos neuropsiquiátricos en Costa Rica a partir del análisis de literatura científica, documentos institucionales e investigaciones, según Hernández Sampieri, este enfoque se utiliza es apropiado cuando existen limitaciones en la evidencia disponible o cuando el tema no ha sido abordado lo suficiente en un contexto específico⁸².

Metodológicamente, se sigue una lógica de revisión estructurada apoyada en estándares internacionales: se documentan estrategias de búsqueda, selección por pares, y extracción de variables clave; además, se transparenta el flujo de selección de estudios (identificación,

cribado, elegibilidad e inclusión) para asegurar reproducibilidad. La evaluación de la calidad se guía por principios de evidencia de Sackett y el diagrama de flujo para reportar revisiones, lo que refuerza la trazabilidad del proceso y la solidez del análisis en el marco de la medicina basada en evidencia⁸¹.

3.3 Fuentes de información.

Las fuentes de información son los medios o recursos que proporcionan los datos o contenidos necesarios para sustentar una investigación, ya sea en su etapa teórica o empírica⁸¹. Las fuentes de información se pueden clasificar de la siguiente forma:

Fuentes primarias: Se definen como aquellas que pueden proporcionar información real u directa sobre algo que el investigador necesita para dar sustento a un documento. En lo que respecta a esta investigación hace referencia a artículos científicos, estudios clínicos y ensayos así como estudios epidemiológicos.

Fuentes secundarias: la información que estas contiene es derivada o interpretada de fuentes primarias, es decir, resumen o contextualizan la información previamente recolectada. En este caso podrían ser las prácticas, guías clínicas de la OMS o la CCSS, CPIC, FDA, DSM-5, Editoriales y artículos de revisión, entre otras.

Fuentes terciarias: Estas en particular se refiere a compilaciones, resúmenes o índices de fuentes primarias y secundarias. No suelen aportar datos nuevos ni interpretaciones profundas, pero ayudan a localizar la información, como la Política Nacional de Salud Mental, Bases de datos, Manuales regulatorios o Normativos entre otros.

3.4 Criterios de búsqueda de la información.

En esta sección se encuentran delimitados los criterios de búsqueda utilizados para orientar la selección de la información científica relevante. se emplearon criterios estructurados orientados a garantizar la exhaustividad y calidad de las fuentes. Se utilizaron bases de datos reconocidas como PubMed, ScienceDirect, Redalyc y Scielo, aplicando combinaciones de descriptores en español e inglés tales como pharmacogenomics, neuropsychiatric disorders, genetic polymorphisms y personalized medicine. Se limitó la

búsqueda al período 2020-2025, incluyendo artículos originales, revisiones sistemáticas y estudios clínicos relevantes. Los resultados se depuraron mediante criterios de inclusión (pertinencia temática, idioma y validez metodológica) y de exclusión (duplicados o publicaciones no indexadas).

La tabla 8, muestra la selección de criterios de búsqueda de información tras la selección, clasificación y depuración de los motores de búsqueda mediante los descriptores enfocados en cada objetivo de estudio.

Tabla 8. Criterios de búsqueda de la información.

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Período de estudio	Idioma.
Identificar las estrategias clínicas fundamentales en farmacogenómica utilizadas para la selección y dosificación de fármacos en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos.	Estrategias farmacogenómicas. Fármacos en tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. Selección y dosis de fármacos en trastornos neuropsiquiátricos.	PubMed. Scielo. Redalyc. Frontiers.	2020-2025	Español. Inglés. Portugués.
Describir las variantes genéticas consideradas en la implementación de terapias neuropsiquiátricas y los medicamentos cuya eficacia y seguridad se han visto influenciados por perfiles genéticos individuales.	Variantes genéticas. Implementación de terapias neuropsiquiátricas. Eficacia y seguridad en perfiles genéticos individuales.	Scielo. PubMed. Redalyc. Elsevier. Frontiers.	2020-2025	Español. Inglés. Portugués.
Examinar los principales cambios en la practicas de prescripción médica en Costa Rica entre 2020 y 2025 asociados al desarrollo e integración de las terapias farmacogenómicas.	Prácticas de prescripción en Costa Rica. Desarrollo de terapias farmacogenómicas en Costa Rica.	Scielo. PubMed. Redalyc. Elsevier. Frontiers.	2020-2025.	Español. Inglés. Portugués.

Fuente: Elaboración propia, 2025.

3.5 Criterios de Inclusión y Exclusión.

Como se observa en la tabla sobre los criterios de inclusión y exclusión, se han seleccionado criterios que permitan establecer qué fuentes, investigaciones y datos serán considerados relevantes para el análisis retrospectivo del desarrollo de terapias farmacogenómicas en el ámbito neuropsiquiátrico en Costa Rica, durante el periodo 2020-2025. Al precisar dichas cualidades, se espera garantizar que la selección de información responda a los objetivos planteados, evitando sesgos y asegurando la coherencia metodológica. De esta manera, los criterios de inclusión se orientan a recopilar evidencia científica, normativa y clínica directamente vinculada con la farmacogenómica y su aplicación en neuropsiquiatría, mientras que los criterios de exclusión buscan descartar aquellos estudios o reportes que no aporten información pertinente, actualizada o contextualizada al marco temporal y geográfico definido.

La tabla 9, muestra la selección de los criterios de inclusión y exclusión mediante los cuales fueron seleccionados los artículos, documentos e información relevante durante la investigación.

Tabla 9. Criterios de Inclusión y Exclusión.

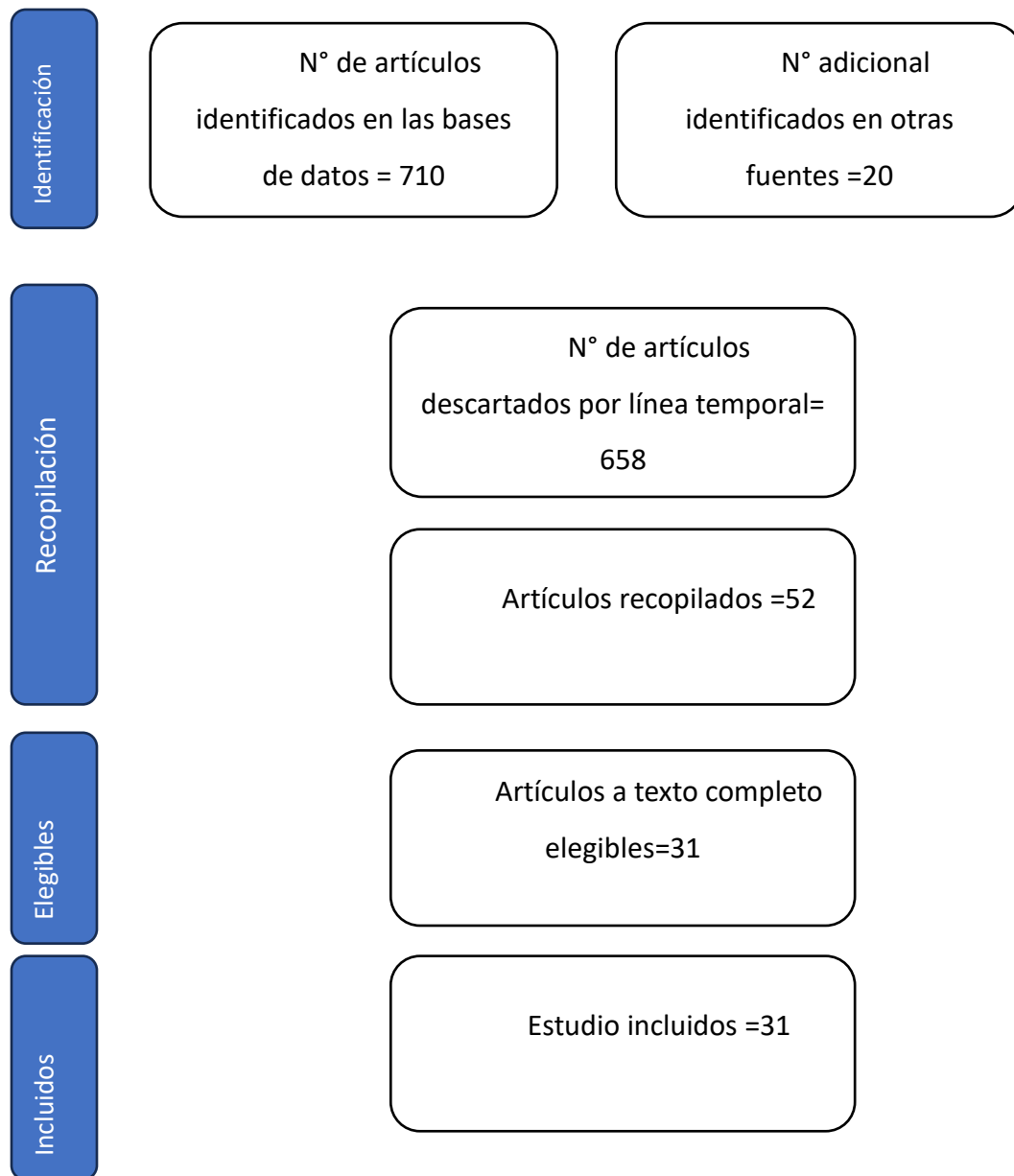
Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Estudios publicados entre 2020 y 2025, de preferencia por aquellos realizados entre 2020 y 2025 para mantener la actualidad y relevancia de los cambios clínicos.	Estudios enfocados en otras otro tipo de especialidades no relacionadas con neuropsiquiatría.
Investigaciones centradas en farmacogenómica aplicada a trastornos neuropsiquiátricos.	Investigaciones que no involucren ningún componente farmacogenómico, aunque traten sobre trastornos neuropsiquiátricos.
Artículos científicos revisados por pares que describan o evalúen estrategias clínicas de selección/dosificaciones basadas en genética.	Artículos publicados antes de 2020 o sin fechas claramente establecidas.
Estudios que incluyan análisis de variantes genéticas específicas, relacionadas con la eficacia o seguridad de medicamentos neuropsiquiátricos.	Publicaciones no científicas (como blogs, notas periodísticas, o documentos de opinión sin revisión por pares).
Publicaciones que documenten cambios en políticas de prescripción médica o guías clínicas en contextos nacionales o regionales, especialmente en Costa Rica o Latinoamérica.	Estudios cuyo enfoque no sea en humanos
Documentos en idiomas inglés o español, accesibles en bases de datos científicas reconocidas	Documentos que no estén disponibles en inglés o español o que no se puedan acceder en texto completo.

Fuente: Elaboración Propia, 2025.

3.6 Proceso de selección de la información.

La figura 9 presenta el diagrama de flujo del proceso de identificación, selección y depuración de la literatura utilizada en esta investigación, siguiendo una estructura de modelo de PRISMA para revisiones bibliográficas de manera que exista una evidencia sustancial de la recolección de datos de la investigación.

Figura 8. Diagrama de selección de la información.



Fuente: Elaboración Propia, 2025.

3.7 Clasificación de la información según nivel de evidencia.

Los niveles de evidencia propuestos por Sackett y colaboradores constituyen una jerarquía metodológica que permite valorar la calidad y el grado de confiabilidad de los resultados obtenidos en la investigación científica. Esta clasificación ordena los estudios desde aquellos con mayor rigor metodológico y menor sesgo potencial como las revisiones sistemáticas y los estudios de cohorte prospectivos hasta los de menor nivel de evidencia, como los estudios observacionales, analíticos o transversales⁸³.

Dicho sistema facilita la interpretación crítica de los hallazgos, al vincular el tipo de diseño con la solidez de las conclusiones y su aplicabilidad clínica. En el ámbito farmacogenómico, esta jerarquización es esencial para distinguir entre evidencia experimental y observacional, garantizando que las decisiones terapéuticas se sustenten en pruebas científicas válidas y reproducibles⁸³.

La tabla 10, clasifica esta evidencia según los niveles expuestos por Sackett, respaldando la información mostrada en el anexo 1, proporcionando los porcentajes utilizados de cada nivel para sustentar la información del capítulo IV referente al análisis de resultados de la investigación.

Tabla 10. Clasificación de la información según nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje
2	Revisión sistémica de estudios de cohorte Estudio cohorte prospectivo	10	10	33.3%
3	Revisión sistémica de estudios observacionales	10	10	33.3%
4	Estudios transversales Estudios de enfoque medio Estudio analítico y ecológico Estudio cuasiexperimental Estudio transversal y cualitativo	10	10	33.3%
5	Revisión bibliografía Estudio de caso individual Estudio geoespacial	0	0	0
Total		30	30	100

Fuente: Elaboración Propia, 2025.

3.8 Variables de la Investigación.

Existen elementos fundamentales que permiten medir, estudiar y analizar los fenómenos investigados, estas variables permiten que la identificación y clasificación precisa permita garantizar la coherencia en entre los objetivos de estudio, los indicadores y los instrumentos de recolección de datos⁸¹.

En la presente investigación, las variables se estructuran en torno a estrategias clínicas y variantes genéticas que influyen en la eficacia y seguridad de los tratamientos neuropsiquiátricos, con el propósito de evaluar su impacto en las prácticas de prescripción. Esta operacionalización facilita la interpretación de los hallazgos y el vínculo entre los componentes teóricos y empíricos del trabajo.

Tabla 11. Variable de la investigación.

Objetivo	Variable	Indicador	Instrumento
Identificar las estrategias clínicas fundamentales en farmacogenómica utilizadas para la selección y dosificación de fármacos en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos.	Estrategias clínicas para la selección y dosificación de fármacos en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos.	Estrategias clínicas Dosificación Tratamiento Trastornos neuropsiquiátricos	Revisión Bibliográfica
Describir las variantes genéticas consideradas en la implementación de terapias neuropsiquiátricas y los medicamentos cuya eficacia y seguridad se han visto influenciados por perfiles genéticos individuales.	Implementación de terapias neuropsiquiátricas y los medicamentos cuya eficacia y seguridad	Terapias neuropsiquiátricas Seguridad y eficacia de medicamentos	Revisión Bibliográfica
Examinar los principales cambios en las prácticas de prescripción médica en Costa Rica entre 2020 y 2025 asociados al desarrollo e integración de terapias farmacogenómicas.	Prácticas de prescripción médica en Costa Rica entre 2020 y 2025 asociados al desarrollo e integración de terapias farmacogenómicas.	Prácticas de prescripción médica Integración de terapias farmacológicas Años 2020 y 2025	Revisión Bibliográfica

Fuente: Elaboración Propia, 2025.

3.9 Análisis de la información.

La búsqueda de información para el análisis se realizó mediante la consulta de un total de 710 artículos con un plazo máximo de publicación de 5 años lo que corresponde al período 2020-2025, se consideraron artículos emitidos en 3 idiomas distintos español, inglés y portugués obtenidos de bases de datos académicas como ScienceDirect, PubMed, Redalyc y SciELO. Tras aplicar los criterios de inclusión, se seleccionaron únicamente estudios que abordaran la farmacogenómica aplicada a trastornos neuropsiquiátricos, que presentaran datos empíricos o revisiones sistemáticas, y que estuvieran publicados en idioma español, inglés o portugués.

Se excluyeron 658 artículos por no cumplir con la temporalidad establecida, por falta de rigor metodológico o por no relacionarse directamente con las terapias farmacogenómicas. Finalmente, 31 estudios cumplieron con los criterios y fueron clasificados según su nivel de evidencia y tipo de diseño metodológico, de acuerdo con la jerarquía propuesta por Sackett. Este proceso permitió garantizar la validez científica y la coherencia temática de los datos analizados, favoreciendo una interpretación sólida de los resultados obtenidos.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis de resultados permite integrar y contextualizar los hallazgos de esta investigación tomando como base los tres ejes esenciales que se aportan en los objetivos, como las estrategias clínicas de la farmacogenómica que se aplican a los trastornos neuropsiquiátricos, las variantes genéticas que se ven influenciadas y generan un impacto en la eficacia y seguridad de los fármacos neuropsiquiátricos y los cambios que observables en la prácticas de prescripción de Costa Rica que puedan estar asociadas al desarrollo e incorporación de terapias farmacogenómicas.

El propósito de esta investigación que a partir de la evidencia disponible sobre la utilidad clínica de los test farmacogenómicos, identificar los genes y su relación con los fármacos de mayor peso clínico así como analizar las barreras y facilitadores para su implementación en el contexto costarricense, basado en revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de implementación y estudios prospectivos multicéntricos recientes, priorizando las fuentes de acceso abierto para asegurar la veracidad y transparencia de la investigación.

Esta aproximación permite evaluar tanto la solidez de la evidencia como la aplicabilidad en el entorno clínico costarricense, permitiendo así favorecer una comprensión integral del potencial y los desafíos que representa la implementación de las terapias farmacogenómicas en el contexto social de Costa Rica en el ámbito de la neuropsiquiatría.

4.1 Identificar las estrategias clínicas fundamentales en farmacogenómica utilizadas para la selección y dosificación de fármacos en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos.

Desde un panorama general la ciencia de la farmacogenómica en la psiquiatría se basa en incorporar la información genética enfocándose en las que afectan la farmacocinética por ejemplo los citocromos CYP450 o la farmacodinamia que se influencia de los receptores y transportadores. Mediante estos se espera predecir una respuesta terapéutica reducción reacciones adversas y acortar el tiempo con la relación a la respuesta hasta la remisión^{62,84}.

Se constata que en la última década ha existido un aumento significativo en el número de guías y estudios clínicos que buscan orientar a cómo usar resultados genéticos en la práctica donde se puede dar mención a la guía de los inhibidores de recaptura de serotonina por sus siglas en inglés (CPIC)⁸⁴.

4.1.2 Modelos de uso clínico.

Existen diferentes modelos que permiten la obtención de los datos farmacogenómicos necesarios para la adecuación del fármaco según las necesidades del paciente, estos tienen pros y contras que permiten utilizarlos según las necesidades del paciente. Una estrategia clínica fundamental es el uso de paneles de genotipado dirigidos (paneles que incluyen CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, HLA-B) que informan sobre varios fármacos a la vez. Estos paneles permiten un enfoque pre-prescripción o preemptive donde el genotipo del paciente queda disponible antes de necesitar el medicamento^{48,85}.

La utilización de estos métodos facilita la toma de decisiones inmediatas sin esperar resultados puntuales. Estudios recientes han evaluado la cobertura de variantes en paneles comerciales y han mostrado variabilidad en la detección de alelos, lo que subraya la importancia de seleccionar paneles con buena cobertura para poblaciones admixed. Además, paneles que incluyen HLA son útiles para fármacos con riesgo de reacciones cutáneas severas dentro de los que se utilizan regularmente se menciona la carbamazepina. La elección del panel debe balancear coste, cobertura de alelos relevantes para la población local y la utilidad clínica para las terapias más prescritas en psiquiatría^{48,85}.

También se debe mencionar la estrategia del Model-Informed Precision Dosing (MIPD) y Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) las herramientas farmacocinéticas poblacionales que incorporan genotipo, edad, función hepática, renal y comedicación para predecir la pauta posológica inicial y actualizarla con datos reales del paciente. MIPD aplica modelos bayesianos y datos terapéuticos para individualizar dosis,

esto es especialmente útil para fármacos con ventana terapéutica estrecha o metabolismo altamente dependiente de CYPs polimórficos^{7,86}.

Aunque la integración clínica de MIPD está en crecimiento, la evidencia sugiere que reduce la exposición a dosis subóptimas y puede disminuir eventos adversos relacionados con sobredosificación o infra dosificación. La combinación de MIPD con genotipado preemptivo representa un paso hacia la verdadera “medicina de precisión” farmacoterapéutica. Sin embargo, su adopción exige infraestructura informática, software validado y capacitación clínica^{7,86}.

En la práctica clínica cotidiana, las decisiones informadas por farmacogenómica suelen combinar tres elementos: La evidencia de guías como CPIC/DPWG; El análisis de resultados del panel genético del paciente y el contexto clínico individual (comorbilidades, polifarmacia, tabaquismo, embarazo). La noción de fenocversión (cambios en la función enzimática por factores no genéticos, como los de inhibidores enzimáticos o inducción por fármacos, obliga al clínico a interpretar el genotipo junto con el perfil farmacológico completo^{7,87}.

Muchas implementaciones suelen ser mediante procesos que combinan las alertas clínicas en registros electrónicos y algoritmos que integran interacciones gen-fármaco y fármaco-fármaco. Finalmente, la literatura muestra que los equipos interdisciplinarios (psiquiatras, farmacólogos clínicos, farmacéuticos) aceleran la adopción y mejoran la adherencia a recomendaciones genotipo-dirigidas⁷.

De las estrategias clínicas una de las más discutidas en la literatura es distinguir entre pruebas genéticas preemptivas y reactivas, las primeras refieren al hecho de tener información anticipada lo que permite al clínico disponer el perfil genético antes de iniciar el tratamiento, facilitando la elección de tratamientos o dosis más adecuadas y seguras desde el inicio de la farmacoterapia, mientras que las segundas esperan el fallo terapéutico o bien la aparición de reacciones adversas o efectos no deseados. Revisiones recientes de implementación clínica sostienen que el uso preemptivo de paneles farmacogenómicos podría reducir el consumo de recursos sanitarios al evitar reacciones adversas esperables⁶⁷.

Entre el año 2020 al 2025 las estrategias clínicas de la farmacogenómica para psiquiatría se han encontrado en tres pilares fundamentales:

1. La dosificación guiada por genotipo para antidepresivos/antipsicóticos con metabolización por CYP2D6/CYP2C19.
2. Paneles multigénicos: estos incluyen genes farmacodinámicos como SLC6A4/HTR2A.
3. Integración con TDM y manejo de fenoverción por inhibidores/ inductores, estandarizados por las guías CPIC 2023 para ISRN/ISRs en algoritmos para la selección, dosis inicial y maniobras del cambio de fármaco en la práctica clínica, por medio del anclaje al nivel de evidencia y traducción de diplotipos a fenotipos clínicos⁶².

4.1.3. Dosificación guiada por genotipo.

CPIC para el año 2023 lanza nuevos lineamientos para los ISRS/ISRNs que consolidan la traducción clínica para los genotipos CYP2C19, CYP2D6 y CYP2B6 que están basadas en recomendaciones para fármaco y fenotipo con la idea de que sirva de modelo para reducir dosis o alternativas de medicación, lo que permite iniciar un tratamiento de dosis ajustada en pacientes que se conocen como metabolizadores pobres (PM) o ultrarrápidos (UM), con esto se vendría a mitigar efectos adversos, fallas terapéuticas tempranas. Esto se confirma con múltiples estudios que demuestran que la estrategia reduce el ensayo-error favoreciendo decisiones de cambio cuando el fenotipo predice sobre exposición⁶².

Durante el 2023 una cohorte poblacional sobre CYP2C19 mostró que este genotipo se asocia directamente con proxis clínicos de eficacia y tolerabilidad para ISRS, como ajustes de dosis, discontinuación y cambios de fármaco. En pacientes metabolizadores rápidos y lentos de CYP2C19 con citalopram y escitalopram, la exposición aumentó y la probabilidad de eventos adversos también, respaldando reducciones de dosis o alternativas; a la inversa, con UM pueden requerir dosis mayores o fármacos no dependientes de CYP2C19. Estos datos refuerzan la pertinencia de ajustes iniciales guiados por genotipo⁸⁸.

Otra evaluación del 2023 demostró la existencia de diferencias de tolerabilidad y eficacia entre fenotipos CYP2C19 con escitalopram y citalopram, destacando que los IM y los PM presentan más efectos adversos mientras que los UM demostraban resultados más consistentes con una adecuada titulación. Esta información fenotípica mejora la predicción de respuesta y permitió decisiones prematuras de modificaciones terapéuticas ante la mala tolerancia, que plasma el apoyo del cribado genético durante la primera dosificación antidepressiva⁸⁹.

En antipsicóticos metabolizados por CYP2D6, la dosificación también se beneficia del genotipo un ejemplo claro es el con aripiprazol, que estudios del año 2021 muestran que PM de CYP2D6 presentan más efectos intolerables y mayores concentraciones, justificando reducciones de dosis o intervalos más prolongados, modelos farmacocinéticos basados en fisiología (PBPK) indican que el ajuste por fenotipo iguala concentraciones entre grupos. En la práctica, incorporar CYP2D6 reduce abandono por eventos adversos⁹⁰.

Series documentales durante el 2023-2024 reportaron que un 20%-40% de combinaciones de CYP2C19 y CYP2D6 con antidepressivos, relación gen-fármaco accionable es sustancial para psiquiatría justificando cambios de dosis o de agente. Esta viabilidad clínica demuestra que pacientes con depresión mayor los esquemas guiados por farmacogenómica muestren mejoría de respuesta alrededor de un 20%-49% y de remisión de un 41%-78% frente a tratamiento comúnmente prescrito, lo que es aún más observable en pacientes que han demostrado fracasos previos⁹¹.

La tabla siguiente muestra las recomendaciones de CPIC 2023 para algunos casos específicos de CYP2C19, CYP2D6 para fármacos como escitalopram, citalopram, paroxetina, venlafaxina y desvenlafaxina.

Tabla 12. Acciones típicas de fenotipo en ISRS/ISRSNs relación gen-fármaco.

Gen-Fármaco	Metabolizador pobre (PM)	Metabolizador intermedio (IM)	Metabolizador Normal (NM)	Metabolizador rápido o ultrarrápido (RM/UM)
CYP2C19- Escitalopram, citalopram	Evitar el fármaco o usar 50% menos de la dosis inicial. Mayor riesgo de efectos adversos.	Reducir dosis 25-50% o considerar un fármaco alternativo.	Usar dosis estándar.	Puede requerir aumento de dosis o elegir fármaco alterno.
CYP2D6- Paroxetina	Evitar el fármaco o disminuir dosis significativamente. Alto riesgo de toxicidad.	Reducir dosis.	Usar dosis estándar.	No recomendado. Metabolismo excesivo- Inefectividad posible.
CYP2D6- Venlafaxina, Desvenlafaxina	Considerar alternativa, riesgo de acumulación y efectos adversos.	Ajustar dosis o vigilar respuesta.	Usar dosis estándar.	Considerar aumento de dosis o alternativa por respuesta reducida.

Fuente: Elaboración propia tomado de la referencia⁶².

4.1.4 Paneles multigénicos y su valor en la clínica.

Al hablar de paneles multigénicos se debe comprender que estos albergan tanto farmacocinéticos (CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6) con genes relacionados con farmacodinámica (SLC6A4, HTR2A). Desde el 2020 diferentes metaanálisis indican la

mejoría de resultados clínicos en respuesta y remisión del paciente desde la implementación de paneles multigénicos contra el tratamiento habitual, sin embargo, la evidencia sigue llevando a recaer el peso de la investigación en genes farmacogenómicos, mientras que la utilidad clínica de los farmacodinámicos se ve más heterogénea, por lo que siempre la recomendación clínica es priorizar en farmacocinéticos⁹².

Como lo menciono CPIC en su revisión en el 2023 sobre la evaluación de paneles multigénicos, pidió seguir manteniendo las recomendaciones sobre los farmacocinéticos, pero no para los SLC6A4 y HTR2A por inconsistencia y falta de estandarización del método. Aunque en la práctica clínica los paneles que incluyen SLC6A4/HTR2A pueden ofrecer hipótesis como la respuesta a ISRS por el tipo S-HTTLPR la decisión de dosis y selección sigue siendo dominada por CYPs⁶².

Un metaanálisis del año 2024 halló una asociación relacionada al SLC6A4 (5-HTTLPR), donde el alelo L demostraba una mejor respuesta-remisión a ISRS, esto principalmente en pacientes caucásicos y con ausencia de efecto en otros grupos, lo que para CPIC concluyó considerar la evidencia insuficiente para tomarla como recomendación de uso clínico, que nos sugiere que al reportar 5-HTTLPR en un panel, no debe sobreponerse la interpretación y manejarla con cautela según el contexto poblacional, que para una población latinoamericana donde la caucásica es limitada de ser de suma consideración⁹³.

La accionabilidad que se menciona en diferentes series y revisiones para la psiquiatría indican que lo accionable de los paneles se centra sobre los CYP2C19 y CYP2D6 y la adición sobre los farmacodinámicos donde muy esporádicamente se modifican dosis, pues en la clínica real, el reporte de múltiples genes puede aumentar la comprensibilidad, si el informe prioriza farmacocinéticos y presenta farmacodinámicos como moduladores no determinantes de respuesta. Aun así, el combinar biomarcadores podría mejorar la estratificación de pacientes en estudios futuros⁹¹.

La consolidación de los paneles multigénicos en psiquiatría ha marcado un cambio de paradigma, al permitir integrar de manera simultánea genes de farmacocinética y farmacodinámica en la interpretación clínica. Esta estrategia holística busca superar las

limitaciones de los análisis unigenéticos, ofreciendo una visión más completa del perfil terapéutico del paciente. No obstante, los resultados recientes destacan que el valor predictivo real de los paneles depende de la ponderación adecuada de cada componente: los genes CYP2D6 y CYP2C19 continúan siendo los determinantes principales de eficacia y seguridad, mientras que SLC6A4 y HTR2A contribuyen como moduladores secundarios en la respuesta al tratamiento con ISRS, especialmente en poblaciones caucásicas y asiáticas⁹³.

Investigaciones publicadas en *Frontiers in Psychiatry* y *BMC Psychiatry*, coinciden en que el futuro de estos paneles radica en su capacidad para integrar información farmacocinética, farmacodinámica y ambiental como la exposición a inductores o inhibidores enzimáticos, de modo que se traduzcan en algoritmos de prescripción más precisos y reproducibles en la práctica clínica⁹³.

En la tabla 13 se sintetiza la evidencia reciente de los principales genes incluidos en los paneles farmacogenómicos de uso psiquiátrico, diferenciando su función biológica, los fármacos afectados, el nivel de evidencia clínica, el impacto terapéutico y las recomendaciones actuales según la literatura de acceso abierto publicada entre 2020 y 2025. Esta comparación permite visualizar la jerarquía de acción entre genes con evidencia consolidada (CYP2D6, CYP2C19, HLA-B*15:02) y aquellos de carácter exploratorio (SLC6A4, HTR2A, DRD2/3), facilitando la interpretación crítica de cómo los paneles multigénicos pueden optimizar la eficacia terapéutica y reducir eventos adversos en la práctica psiquiátrica contemporánea.

Tabla 13. Síntesis comparativa de paneles farmacogenómicos.

Categorías	Gen/Variante principal	Función biológica.	Fármacos implicados.	Nivel de evidencia clínica 2020-2025.
Farmacocinéticos.	CYP2D6	Metaboliza ~25 % de fármacos psiquiátricos (ISRS, IRSN, antipsicóticos)	Paroxetina. Fluoxetina. Venlafaxina. Aripiprazol. Risperidona.	Alta (evidencia robusta y guías CPIC/DPWG 2023).
	CYP2C19	Metabolismo de ISRS/IRSN y algunos ansiolíticos.	Escitalopram. Citalopram. Sertralina. Amitriptilina	Alta. Validada en estudios clínicos 2023–2024.
	CYP2B6	Oxidación de bupropión y metadona	Bupropión. Ketamina. Metadona.	Moderada. Estudios 2023–2025 en expansión.
	CYP3A4 CYP3A5	Metabolismo de antipsicóticos y benzodiazepinas	Aripiprazol. Quetiapina. Midazolam.	Moderada–baja. Datos heterogéneos.
	UGT1A4 UG2B15	Glucuronidación y eliminación hepática.	Lamotrigina. Olanzapina. Lorazepam.	Moderada. Evidencia emergente.
Farmacodinámicos	SLC6A4 (5-HTTLPR)	Transportador de serotonina; modula respuesta a ISRS	Sertralina. Fluoxetina. Paroxetina.	Baja–moderada. Asociación dependiente de etnia.
	HTR2A (rs7997012) (rs6313)	Receptor 5-HT _{2A} ; modula tolerancia y efectos secundarios	ISRS, antipsicóticos atípicos.	Baja. Resultados inconsistentes.
	DRD2 DRD3	Receptores dopaminérgicos; implicados en respuesta a antipsicóticos.	Haloperidol. Risperidona. Aripiprazol.	Moderada. Variabilidad poblacional.
Inmunogénicos.	HLA-B15:02 HLA-A31:01	Riesgo de reacciones	Carbamazepina. Oxcarbazepina.	Alta (validada).

		cutáneas severas (SCARs)		Evidencia fuerte.
	HLA-DRB104:02. HLA-DQB105:02	Riesgo de agranulocitosis inducida por clozapina.	Clozapina.	Moderada (emergente).

Fuente: Elaboración propia, tomado de la referencia^{62,92}.

4.1.5 Manejo de inhibidores e inductores (Fenoconversion) en la integración de Monitorización Terapéutica de Fármacos. (TDM).

El fenotipo metabólico real de un paciente puede no coincidir con el perfil predicho por su perfil farmacogenético, es decir la forma en la que su organismo procesa el medicamento no coincide con que sea un tipo de metabolizador específico, esto ocurre cuando co-medicaciones o comorbilidades desplazan el fenotipo funcional con respecto al genotipo por ejemplo un metabolizador normal que se convierte en metabolizador intermedio o ultrarrápido. Para la psiquiatría el considerar la fenoconversión como la mejor predicción de concentraciones y eventos por tanto aumenta la proporción de pacientes clasificados como un metabolizador intermedio o rápido que reduce exposiciones extremas y eventos adversos⁹⁴.

Lo anterior está auspiciado por el estudio multicéntrico en psicosis del año 2024 que evaluó fenoconversión CYP2D6 bajo tratamiento psicofarmacológico y su valor predictivo sobre resultados clínicos, la reclasificación funcional se asoció con variaciones serias de exposición robusteciendo que la decisión terapéutica debe siempre contemplar interacciones por ejemplo la paroxetina, fluoxetina como inhibidores fuertes de CYP2D6 considerando también el genotipo, que demuestra la esencialidad en la clínica cuando se implementa múltiple farmacoterapia⁹⁵.

Esta combinación de farmacogenómica con el monitoreo terapéutico de fármacos permite hacer ajustes en ventanas terapéuticas y por ende disolver discordancias de genotipo-fenotipo, como se mostró en el estudio observacional en el 2023, donde se documentaron los cambios de manejo impulsados por el TDM y farmacogenómica que permitió comparar

concentraciones según el metabolismo frente a una herramienta in silico de interacciones que guió con precisión la dosificación individualizada y redujo decisiones empíricas⁹⁶.

Otra demostración lo da el hecho de que la seguridad hematológica de clozapina sigue dependiente de monitoreo, pero biomarcadores inmunogénicos como el HLA se perfilan a futuro como medio para la estratificación de riesgo. Si se consideran fármacos sin rango terapéutico claro la farmacogenómica ofrece la ventaja de predecir el agente y la dosis inicial, con ventajas definidas como se da en el caso de fármacos tricíclicos que el TDM confirma exposición y guía a las titulaciones, que lo convierte en un algoritmo práctico al integrar ambos según el fármaco, fenotipo y la co-medicación⁹⁷.

La integración entre la farmacogenómica y la monitorización terapéutica de fármacos representa una de las estrategias más avanzadas y efectivas para alcanzar la verdadera personalización del tratamiento farmacológico en psiquiatría. Si bien la farmacogenómica permite anticipar el comportamiento metabólico de un paciente a partir de su genotipo, la monitorización terapéutica complementa esta información al medir de forma directa las concentraciones plasmáticas reales del medicamento, reflejando el efecto conjunto del genotipo, las interacciones medicamentosas, el estado clínico y la adherencia terapéutica⁹⁷.

Dentro de este contexto, la fenoverción emerge como un fenómeno clínicamente relevante que puede alterar la interpretación de los resultados genéticos. Ocurre cuando un individuo, por causas extra genéticas como el uso de inhibidores o inductores enzimáticos, enfermedades hepáticas o polimedición, manifiesta un fenotipo metabólico diferente al previsto por su genotipo. Ignorar este fenómeno puede conducir a errores terapéuticos importantes, como sobredosificación o pérdida de eficacia, especialmente en fármacos con márgenes terapéuticos estrechos.

La Tabla 14 presenta un algoritmo clínico estructurado que combina estas tres dimensiones farmacogenómicas, TDM y fenoverción en un proceso dinámico y secuencial. Cada etapa del algoritmo (desde el genotipado inicial hasta el seguimiento longitudinal) describe las acciones específicas que el clínico debe aplicar, los objetivos terapéuticos asociados y las herramientas recomendadas según las guías CPIC 2023, DPWG

2024 y estudios recientes como Centanni et al ⁹⁷. Esta integración metodológica permite no solo ajustar dosis y seleccionar fármacos con mayor precisión, sino también anticipar y prevenir eventos adversos, logrando una optimización terapéutica basada en evidencia y en tiempo real⁶².

Tabla 14. Algoritmo de integración farmacogenómica, monitorización terapéutica en contexto con fenotipo conversión.

Etapa clínica.	Acción recomendada.	Objetivo terapéutico.	Herramienta o datos.
1. Evaluación inicial.	Realizar genotipado PGx de los principales genes metabolizadores: CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4/5, y cuando corresponda, HLA-B/HLA-A.	Identificar el fenotipo metabólico previsto (PM, IM, NM, UM) y riesgo inmunogénico.	Panel multigénicos validado (CPIC 2023; DPWG 2024).
2. Revisión del contexto clínico y farmacológico.	Evaluar medicaciones adicionales (inhibidores o inductores enzimáticos), comorbilidades y estilo de vida.	Determinar si existe riesgo de fenotipo conversión (genotipo diferente a fenotipo real).	Listas CPIC y FDA de inhibidores/inductores ; entrevista clínica.
3. Selección y ajuste de dosis inicial.	Aplicar las guías CPIC/DPWG según el fenotipo corregido. Elegir fármaco alternativo o reducir/incrementar dosis inicial.	Evitar sobreexposición o ineficacia temprana.	Algoritmos CPIC 2023 para ISRS/IRSN, antipsicóticos y tricíclicos.
4. Implementación de Monitorización Terapéutica (TDM)	Solicitar niveles plasmáticos del fármaco una vez alcanzado el estado estacionario (1–2 semanas).	Confirmar si las concentraciones están en el rango terapéutico óptimo.	Laboratorio clínico + interpretación farmacocinética

5. Revisión dinámica y ajuste continuo.	Si los niveles plasmáticos no concuerdan con el genotipo, reevaluar fenocversión, interacciones y adherencia.	Optimizar dosis de mantenimiento y minimizar eventos adversos.	Integración PGx + TDM + datos clínicos (síntomas, Efectos Adversos, eficacia).
6. Documentación y seguimiento longitudinal.	Registrar resultados genéticos, niveles plasmáticos y ajustes realizados.	Facilitar la toma de decisiones futuras y evitar repetición de errores terapéuticos.	Historia clínica electrónica con alertas farmacogenómicas.

Fuente: Tomado de la referencia^{62,97}.

4.2 Describir las variantes genéticas consideradas en la implementación de terapias neuropsiquiátricas y los medicamentos cuya eficacia y seguridad se han visto influenciados por perfiles genéticos individuales.

Cuando se habla de variantes genéticas las más reconocidas en la neuropsiquiatría son la CYP2D6 y la CYP2C19, ya que estas suelen estar asociadas con las variaciones clínicas que respectan a eficacia y seguridad de muchos antidepresivos y antipsicóticos. Los diferentes fenotipos de metabolizadores como los metabolizadores pobres, intermedios, normales y ultrarrápidos determinan sus concentraciones plasmáticas de cada fármaco. Desde el 2020, múltiples revisiones sistemáticas consensos internacionales demuestran que los genes del citocromo P450 son los de mayor impacto en esta área^{94,98}.

La importancia de estas variaciones no se sienta sobre el hecho de tener una respuesta adecuada individual solamente si no que también radica en la capacidad de guiar estrategias para el desarrollo de una prescripción que no solo optimiza la eficacia y seguridad si no que lleva a la prevención de efectos adversos fatales, como se ha demostrado que en pacientes con gen HLA-B*15:02 tienen mayor riesgo de síndrome de Steven Johnson e hipersensibilidad cutánea hasta reacciones más severas⁹⁹.

4.2.1 El CYP2D6 en antidepresivos.

El CYP2D6 gen perteneciente al citocromo P450 metaboliza alrededor de 20 fármacos psicotrópicos, donde se debe incluir medicamentos antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs) que se conoce que estos confieren fenotipo de metabolizador pobre y elevan concentraciones de ciertos fármacos como la paroxetina, fluoxetina y venlafaxina proporcionando aumento de los efectos no deseados, usualmente gastrointestinales, sexuales y de discontinuación, por otra parte los metabolizadoras ultrarrápidos suelen experimentar ineficacia terapéutica⁹⁴.

Esto demuestra la correlación entre el fenotipo genético y los niveles plasmáticos según el tipo de metabolizador, donde se ha demostrado incluso el fallo terapéutico por no considerar un estudio genético teniendo que buscar alternativas al fármaco sin tener certeza de la eficacia y seguridad para el paciente, lo que ha llevado a incluir el CYP en las guías de CPIC Y LA DPWG⁹⁴.

4.2.2 Influencia del CYP2C19 sobre inhibidores de recaptura de serotonina ISRS.

Como se hizo mención anteriormente el citocromo CYP en especial el CYP2C19 es de suma relevancia en el metabolismo de ISRS al metabolizar fármacos como citalopram, escitalopram y sertralina, que se ven influenciados según el tipo de metabolizador, los metabolizadores pobres pueden presentar concentraciones de hasta el doble que un metabolizador normal prolongando trastornos como insomnio, síntomas neurológicos hasta prolongación del intervalo QT, en contraste con los metabolizadores ultrarrápidos que llegan a requerir dosis mayores para obtener el resultado eficaz¹⁰⁰.

Desde una perspectiva de dar una terapéutica adecuada las guías de CPIC sugieren como alternativas para los pacientes UM y PM de CYP2C19 que se den ajustes de las dosis para evitar provocar cambios prematuros o la polifarmacia esperando la solución prevista de la terapia, como lo demuestra un metaanálisis que compara la efectividad farmacogenómica en pacientes con variantes en CYP2C19 y pudieron concluir la correlación entre el fenotipado genético y los niveles plasmáticos con muestras de inclusive falla terapéutica^{99,100}.

4.2.3 Otras variaciones de CYP con relevancia.

Los de mayor impacto han sido los CYP2D6 y el CYP2C19, no obstante, existen otras variantes que, aunque tienen menor relevancia clínica directa siguen siendo importantes como los CYP3A4, CYP3A5 y CYP1A2. El CYP3A4 se ve involucrado en el metabolismo de antipsicóticos como la quetiapina y ziprasidona, siendo modulado por inductores de carbamazepina o inhibidores como ketoconazol y anticonvulsivantes que a diferencia de otros citocromos la variabilidad genética de este es menor, no desvalorizando el hecho que se han descrito variantes funcionales que afectan la depuración de ciertos medicamentos¹⁰¹.

Se ha demostrado que existen polimorfismos como el *22 asociados directamente a concentraciones elevadas de quetiapina, midazolam generando un incremento en el riesgo de sedación. Lo que lo exalta en relación con las interacciones medicamentosas ya que al metabolizar diversos psicofármacos algunos ketoconazol, claritromicina o ritonavir aumentan drásticamente los niveles de quetiapina, incrementando el riesgo de sedación y efectos adversos. En contraste, inductores potentes como carbamazepina, fenitoína o incluso productos naturales como la hierba de San Juan reducen la eficacia de antipsicóticos y benzodiazepinas al disminuir su concentración plasmática¹⁰¹.

El CYP1A2, se ve alterado por variantes como 1F que afectan la metabolización de clozapina y olanzapina, que también son moduladas de manera importante por el tabaco y la cafeína^{102,103}.

Aun así, en la actualidad no existen recomendaciones por las guías CPIC sobre ajustes de la medicación por el genotipo pese a que la evidencia de cohortes resalta el impacto en los niveles plasmáticos y la respuesta clínica del paciente cuando se toma en consideración la el contexto ambiental, lo que presenta para estas variaciones un retraso para asegurar la calidad y la buena adherencia al tratamiento^{102,103}.

4.2.4 Genes relacionados con la farmacodinámica.

La utilidad clínica para el ajuste y dosificación de genes según la guía CPIC 2023 en antidepresivos donde se considera especialmente el gen SLC6A4 dedicado al transporte de serotonina y el gen HTR2A receptor de 5-HT_{2A}, es limitada en comparación con farmacocinéticos que se conoce su relación, aun así se comprende la relación existente entre su valor biológico y la toma de decisión basada primordialmente en CYPs, dejando estos marcadores como complementarios o para investigación debido a que en entornos clínicos, incorporar estos genes exige de fuerza en la evidencia y evitar que se den sobre ajustes que no tienen una sustentación robusta⁶².

CPIC sustenta que en pacientes con depresión tratados con ISRS o IRSN existen estudios que demuestran variantes de HTR2A donde se mencionan genes como (rs6311 y rs6313), también genotipos de SLC6A4 han demostrado correlación directa con algunos efectos adversos bien conocidos como náuseas y una probabilidad de respuesta, pero con una heterogeneidad metodológica y tamaños de efectos modestos, esto lo remarca la guía como un método de recomendación para no usar SLC6A4 o HTR2A para cambiar dosis y priorizar los CYP (2D6/2C19/2B6) para decisiones más concretas, reservando los genes de farmacodinamia para estratificación de riesgo o investigación⁶².

Esta alerta de la CPIC ayuda a evitar la polifarmacia empírica y permite focalizar recursos donde se genera un mayor impacto como lo han demostrado los farmacocinéticos. La guía también con este planteamiento está promoviendo una integración práctica lo que quiere decir que se elaboren reportes estandarizados en la historia clínica, aclarando que genes informan (CYPs) con la elección y dosis y cuáles de estos aportan un contexto por ejemplo si son SLC6A4/HTR2A. Esta integración para los servicios en Costa Rica es clave en esta forma de estandarizar los planes por costo-efectivo y para capacitar equipos clínicos a interpretar resultados sin pensar en genes con poca evidencia en dosificación, lo que optimiza la adopción de farmacogenómica sin sobrecargar laboratorios con expectativas surreales⁶².

4.2.5 Genes dopaminérgicos.

Al hablar de genes dopaminérgicos las revisiones exploran polimorfismos que se han visto relacionados con la resistencia de antipsicóticos atípicos como los son el DRD2 con el polimorfismo taq1A y el DRD3 con Ser9Gly, que codifican para receptor dopaminérgico D2, diana de fármacos como olanzapina y la modulación de dopamina respectivamente. Aunque estas asociaciones sugieren mala respuesta o necesidad de dosis altas, la consistencia de estudios es variable y su efecto suele ser moderada, por tanto, en la clínica la importancia de estos se centra en apoyar la estratificación de pacientes cuyo tratamiento es difícil de consignar, teniendo en cuenta el hecho de que no justifican cambios universales de dosificaciones, que sí se puede con los CYPs¹⁰⁴.

Otras variantes de DRD2 y DRD3 se han relacionado con eventos extrapiramidales e hiperprolactinemia, lo que merita poder anticipar la tolerabilidad, que en referencia a integración clínica podría consistir en el uso de estos marcadores para optar por antipsicóticos con menor afinidad dopaminérgica en individuos de alto riesgo, combinando genotipos y factores clínicos como edad, sexo y comorbilidades, lo que es sumamente pertinente en casos donde el esquema del paciente incluya fármacos como la clozapina o antipsicóticos de alta potencia¹⁰⁴.

Según las revisiones hay líneas prometedoras sobre scores combinatorios que integren los DRD2 y DRD3 con otros marcadores serotoninérgicos y CYPs para mejorar la predicción de respuesta al fármaco, sin embargo, estas mismas revisiones explican la necesidad de diseños prospectivos y tamaños de muestra adecuado para poder validar los modelos evitando los sobreajustes de dosis. En Costa Rica se debe priorizar primero CYPs guiados y TDM para adelante incorporar modelos dopaminérgicos como desarrollo para los casos resistentes en la psiquiatría y desde la utilización en la farmacia clínica¹⁰⁴.

4.2.6 Genes Antígeno Leucocitario Humano (HLA).

El HLA-B*15:02 se ve asociado directamente con la reducción de reacciones cutáneas severas lo que ofrece una mayor seguridad al paciente cuando se identifica antes de la dosificación de carbamazepina, esto se ha demostrado en estudios asiáticos donde el alelo se ha visto suele ser más predominante a partir de cribados sistemáticos se demostró impacto clínico y organizativo, lo que apoyó su adopción como estándar previo a la prescripción. En países con mayor mezcla genética como Latinoamérica, la decisión de incluir este sistema de cribado depende de la frecuencia alélica y costos operativos, que no deja de ser favorable en cuanto a relación riesgo beneficio cuando es asequible¹⁰⁵.

Los estudios demuestran que frente a pruebas cutáneas para predecir síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN) el gen HLA-B*15:02 siempre muestra mayor sensibilidad inducida por carbamazepina y u oxcarbazepina, a diferencia del HLA-A *31:01 que aporta información adicional o que está vinculada a un espectro mayor de hipersensibilidad por carbamazepina y no solo al SJS o TEN y puede aparecer en pacientes B*15:02 negativos por lo que su detección también ayuda a identificar un riesgo residual, por tanto en paneles complementarios se recomienda detectar ambos alelos, cuando se evalúa la seguridad de carbamazepina u oxcarbazepina¹⁰⁵.

En Costa Rica donde el mestizaje de frecuencias alélicas puede ser variados, es una estrategia el utilizar inicialmente paneles metabólicos asociados a CYP y considerar la incorporación de paneles HLA cuando el fármaco meta tenga alertas de seguridad como se demuestra con la carbamazepina y la oxcarbazepina y de precaución como la fenitoína o lamotrigina, que con la integración de estos resultados en el historial clínico electrónico¹⁰⁶.

4.2.7 Genes metabólicos e inmunológicos en paneles combinados.

El tratamiento guiado por paneles multigénicos mejora respuesta y adherencia, y reduce cambios de fármaco frente al estándar. Estos paneles integran marcadores farmacocinéticos como CYP2D6/CYP2C19/CYP2B6 y marcadores farmacodinámicos

como (SLC6A4/HTR2A) y cuando la indicación lo requiere, HLA como un marcador de seguridad. Las revisiones destacan que la calidad del panel que incluye (cobertura alélica, validación) y su integración al EHR determinan su impacto real, más que el número absoluto de genes¹⁰⁷.

Se debe considerar que en poblaciones admixed (poblaciones mestizas o genéticamente mezcladas), las investigaciones subrayan el uso de paneles con cobertura ampliada de alelos no europeos y validación técnica como por ejemplo la variación del número de copias (CNVs) en CYP2D6, esto con la esperanza de evitar clasificaciones erróneas en el fenotipado. En un país como Costa Rica una cobertura deficiente de fenotipo llevaría a tomar decisiones malogradas de dosis anulando los beneficios de la utilización del panel¹⁰⁷.

Finalmente, las revisiones subrayan la necesidad de protocolos institucionales: consentimiento informado, educación del equipo, alertas clínicas y rutas de reembolso. Cuando el panel incluye HLA para fármacos de alto riesgo (carbamazepina), el beneficio en seguridad puede ser inmediato en antidepresivos, el beneficio se expresa en tiempo a remisión y menos efectos no deseados. Estas ganancias, sumadas a Monitoreo Terapéutico de Medicación (TDM) y Dosificación de Precisión basada en Modelos (MIPD) cuando procede, apuntan a un modelo de medicina de precisión sostenible¹⁰⁷.

4.3 Examinar los principales cambios en las prácticas de prescripción médica en Costa Rica entre 2020 y 2025 asociados al desarrollo e integración de terapias farmacogenómicas.

4.3.1 Adopción global y regional de la farmacogenómica clínica.

Desde el contexto teórico sobre medicina de precisión la integración de datos farmacogenómicos se plantea el hecho que esto debería disminuir el ensayo-error o bien la variabilidad empírica en la prescripción, sin embargo, la documentación existente centra modelos fragmentados y centrados en el fármaco en los distintos centros sanitarios, obviando la lógica de la decisión clínica. Este hecho los demuestra revisiones regulatorias globales que plasman la proliferación de guías, pero escasos criterios de calidad de laboratorios, validación

clínica y mecanismos de cobertura financiera, que demuestran que la brecha no afina en tener pruebas o no, si no en la capacidad de convertir resultados genéticos en cambios consistentes de la práctica clínica¹⁰⁸.

La literatura actual sobre farmacogenómica muestra una tendencia ascendente en la implementación de estas terapias a nivel global dentro de las practicas clínicas, con una especial importancia en áreas de psiquiatría, oncología y cardiología, como se demuestra en el metaanálisis que evidencia el incremento sostenido en el número de hospitales que integran paneles de farmacogenómica dentro de sus protocolos de prescripción, aunque la desigualdad de recursos y políticas regulatorias es evidente se destaca el crecimiento para América Latina como el sitio de mayor crecimiento¹⁰⁹.

Estudios regionales en revistas de salud como la Revista Panamericana de Salud Pública y la Revista Médica de Chile descartan la fragmentación de la farmacogenómica a nivel latinoamericano por la dependencia del financiamiento público y académico, aun así países como Brasil y México ya cuentan con laboratorios clínicos certificados, mientras Costa Rica aún enfrenta limitaciones de guías operativas nacionales e infraestructura, donde la brecha de la aplicación a partir del del conocimiento teórico¹¹⁰.

La formación en farmacogenómica dentro de los programas educativos de medicina y farmacia en Costa Rica ha experimentado avances notables, así lo plantea un estudio observacional del 2023 que reportó que un 67% de los médicos en formación reconoce la relevancia de tomar la farmacogenómica por parte de la clínica, pero, desafortunadamente solo un 21% la aplica en su práctica clínica por el desconocimiento de guías como CPIC o DPWG, lo que coincide con patrones internacionales donde la educación farmacogenómica sé que queda más en algo teórico que aplicado¹¹¹.

4.3.2 Percepción profesional sobre la utilidad farmacogenómica.

Durante los últimos cinco años, la percepción profesional de los psiquiatras respecto a la farmacogenómica ha cambiado sustancialmente. Investigaciones recientes reflejan un creciente reconocimiento del valor predictivo de las pruebas genéticas para optimizar la

eficacia y reducir los efectos adversos de antidepresivos y antipsicóticos. En un estudio multicéntrico latinoamericano publicado en *Frontiers in Psychiatry*, más del 70% de los profesionales encuestados consideró la farmacogenómica una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas, aunque solo un 30% la había aplicado en la práctica cotidiana. Los autores atribuyen esta brecha a la falta de formación práctica y a la escasez de paneles validados localmente⁹².

Asimismo, un estudio publicado en *BMC Medical Education*, analizó la relación entre nivel de conocimiento y disposición al uso de farmacogenómica en profesionales de salud mental, hallando que la formación académica correlaciona positivamente con la intención de adopción clínica. Los médicos que habían recibido capacitación formal en farmacogenómica eran tres veces más propensos a considerar la farmacogenómica en su práctica, comparados con quienes no habían recibido formación específica. El estudio concluye que la educación continua en farmacogenómica representa el principal determinante para lograr su integración efectiva en la prescripción psiquiátrica¹¹².

Finalmente, investigaciones costarricenses y cubanas reflejan que la percepción favorable hacia la farmacogenómica se ve acompañada de una expectativa creciente de institucionalización dentro del sistema de salud. Artículos de *SciELO Cuba*, señalan que los profesionales la consideran como una oportunidad para elevar la calidad terapéutica y reducir la carga de polifarmacia, pero destacan la necesidad de políticas públicas que regulen su aplicación ética y equitativa. En particular, se enfatiza que la integración de farmacogenómica en la Caja Costarricense de Seguro Social requerirá un modelo colaborativo entre médicos, farmacéuticos y bioeticistas para garantizar una implementación segura y sostenible¹¹¹.

Para dar respuesta a este objetivo se realizó una investigación de los cambios ocurridos en distintas dimensiones del sistema de salud costarricense durante el periodo de estudio. Este enfoque se han considerado tanto las transformaciones institucionales y regulatorias como las variaciones en la infraestructura técnica, la capacidad de investigación y las prácticas clínicas vinculadas con la prescripción neuropsiquiátrica. Asimismo, se analizaron los avances en disponibilidad tecnológica, recursos humanos especializados, integración de

herramientas de apoyo a la decisión y evolución de la oferta de servicios de medicina personalizada. La combinación de estas dimensiones permitió construir una interpretación crítica y contextualizada sobre el estado actual y las tendencias emergentes del país en materia de farmacogenómica aplicada a la neuropsiquiatría, cuyos elementos se exploran a continuación.

4.3.3 Cambios observables en la prescripción en la práctica clínica y prescripción en Costa Rica.

En Costa Rica, la integración de la farmacogenómica inició una fase investigativa y educativa desde antes del año 2020, una variedad de grupos académicos impulsó proyectos centrados en la genética de trastornos como la esquizofrenia y la el trastorno bipolar, estos hallazgos quedaron solo en la investigación pues hasta ahora no se han traducido en guías o protocolos que permitan poner en práctica estas investigaciones, como el precedente marcado por una investigación del 2012 de Arrieta et al, que destacaba la necesidad de incorporar marcadores genéticos en la práctica clínica nacional⁶.

El Laboratorio de Genética Humana de la Universidad de Costa Rica demostró desde inicios de la década de 2010 su capacidad de genotipificación mediante estudios sobre variantes del CYP2D6, COMT y MAO-A, lo que facilitó la caracterización de fenotipos metabolizadores en la población costarricense. Estos avances constituyeron el pilar técnico para el desarrollo posterior de estudios farmacogenómicos en psiquiatría. El conocimiento acumulado en esos años sirvió para establecer biobancos y capacitar profesionales en biología molecular aplicada a la farmacología¹⁰⁶.

Durante el periodo 2020–2025, Costa Rica ha mostrado un interés creciente por integrar la farmacogenómica en su sistema sanitario, aunque todavía se encuentra en etapa de desarrollo temprano. Investigaciones de la Universidad de Costa Rica y del Centro Nacional de Innovaciones Biotecnológicas (CENIBiot) evidencian la consolidación de laboratorios con capacidad para genotipificación de genes CYP450, los cuales permiten evaluar variantes relevantes en la respuesta a psicofármacos. Sin embargo, estos proyectos se mantienen principalmente en el ámbito académico, sin una integración formal en los protocolos clínicos de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)¹¹³.

También se pueden evidenciar avances en el ámbito regulatorio, pues en el año 2023 el Ministerio de Salud de Costa Rica incorporó la farmacogenómica dentro de los temas prioritarios del Plan Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud, reconociendo su valor en medicina personalizada. No obstante, aún no existen guías clínicas nacionales que integren la interpretación de genotipos en la prescripción de medicamentos neuropsiquiátricos. Este vacío normativo genera una dependencia de guías internacionales como CPIC y DPWG, lo que dificulta la aplicación contextualizada a la población costarricense¹¹⁰.

Además, a nivel institucional la Caja Costarricense de Seguro Social y el Ministerio de Salud han comenzado a incluir terminología de "medicina personalizada" y "Farmacogenómica" en documentación técnica y comités de ética lo que remarca el futuro hacia el desarrollo de estas terapias mediante regulación, aunque queda claro que se enfrentan limitaciones en la implementación de las prácticas a nivel de seguro social por presupuestos e infraestructuras, retrasando un avance tan importante a nivel país¹¹⁴.

A nivel clínico existe evidencia de que a nivel nacional algunos de los hospitales del sistema de seguridad social como el Hospital México y el Hospital San Juan de Dios parecen haber comenzado programas piloto de farmacogenética aplicada a psiquiatría y farmacovigilancia, que tienen la finalidad de analizar polimorfismos presentes en citocromos de tipo CYP2C19 y CYP2D6 en pacientes con trastornos depresivos tratados con fármacos de uso neuropsiquiátrico como los son los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina¹¹⁵.

Los reportes internos muestran una reducción en la tasa de cambio de fármaco y en efectos adversos tras la aplicación de reportes genéticos interpretados por farmacéuticos clínicos, lo cual evidencia la viabilidad práctica de la farmacogenómica en entornos hospitalarios públicos, a pesar de que no hay una existencia de dominio público sobre estos reportes su afirmación deriva de la comunicación académica de fuentes secundarias y del contexto internacional extrapolado a la realidad costarricense por parte de investigaciones realizadas por la Universidad de Costa Rica, que describen las experiencias de este plan piloto

Desde la perspectiva ética y social, la implementación de la farmacogenómica en Costa Rica enfrenta desafíos relacionados con el consentimiento informado, la protección de datos genéticos y la equidad en el acceso a pruebas. La Comisión Nacional de Bioética (CNBI) y la UCR han elaborado recomendaciones para garantizar la confidencialidad genética y la integración responsable de la farmacogenómica en la atención pública. Estos lineamientos son consistentes con las políticas de la OPS/OMS y posicionan a Costa Rica como uno de los países centroamericanos con mayor preparación bioética para la adopción de medicina personalizada¹¹⁵.

La tabla 14. Nos muestra un resumen del impacto potencial de la farmacogenómica en la prescripción neuropsiquiátrica en Costa Rica, tomando como punto de partida el hecho existencial de instituciones que prestan el servicio de farmacogenética y cuatro aspectos claves (Dimensión, Situación país, la implicación y el reembolso) que indican si un país puede tomar la farmacogenómica para integrarlo como práctica clínica real, lo que da una referencia de como esto impacta las prácticas de prescripción ⁶⁶.

Tabla 15. Dimensión del impacto potencial de la farmacogenómica en la prescripción neuropsiquiátrica en Costa Rica

Dimensión	Situación 2020-2025	Implicación para la prescripción.
Capacidad de laboratorio	Presente (UCR, CIHATA, NGS (CCSS), CENIBIOT, BIOGEN)	Potencial técnico para paneles farmacogenómicos.
Marco Regulatorio.	Sin guías farmacogenómicas.	Uso no estandarizado, dependiente de criterio individual.
Formación profesional.	Escasa formación.	Baja confianza para la interpretación de resultados.
Acceso y equidad.	Oferta privada en crecimiento sin una cobertura pública.	Riesgo de acceso estratificado por nivel socioeconómico.

Fuente: Elaboración propia tomado de las referencias ^{66,116-118}

4.3.4. Incorporación del Expediente Digital Único en Salud (EDUS).

Al hablar de cambios estructurales en las prácticas de prescripción, un paso importante ha sido la consolidación del Expediente Digital Único en Salud, bien conocido por los costarricenses como (EDUS), esta plataforma nacional para el registro clínico y farmacoterapéutico que se viene implementando desde el año 2013 pero que hasta el año 2020 logra cubrir prácticamente la totalidad de los centros de salud de primer nivel y hospitales públicos, lo que permite unificar en un solo sistema la información de consultas, diagnósticos y medicamentos dispensados¹¹⁹.

Este modelo de integración ha facilitado la modernización de la práctica de prescripción, reduciendo errores, mejorando la trazabilidad terapéutica y facilitando el acceso del personal médico al historial del paciente, dando una mejora al seguimiento de pacientes con múltiples tratamientos, como ocurre frecuentemente en pacientes con trastornos psiquiátricos. Además, el EDUS incorpora herramientas de verificación de algunas alergias y duplicidades, lo que contribuye a una prescripción más eficaz y segura¹¹⁹.

4.3.5 Incorporación de la receta digital como nuevo estándar de la Caja Costarricense del Seguro Social y farmacias privadas.

Un cambio adicional de gran importancia a nivel estructural es la implementación de la receta digital, que a nivel del seguro social consolida el Expediente Digital Único en Salud como plataforma nacional para el registro clínico y farmacoterapéutico, sustituyendo el sistema de recetas manuscritas, lo que brindó una estandarización de la emisión y dispensado de medicamentos. Este sistema al incluirse al sistema EDUS, reduce errores asociados a la ilegibilidad, fortalece la trazabilidad del tratamiento y mejora la coordinación entre farmacias institucionales¹²⁰.

La implementación de la digitalización de la prescripción a través del EDUS y la receta electrónica establece condiciones favorables para la futura incorporación de farmacogenómica en la práctica clínica costarricense. En sistemas internacionales donde la farmacogenómica ya está integrada los resultados genéticos se almacenan en el expediente

digital y activan alertas clínicas que ajusta la selección o dosificación de las terapias farmacológicas individuales según la identificación de variantes genéticas^{65,120}.

Al Costa Rica contar con un expediente robusto digital y unificado, existe el potencial para que en el futuro se dé la incorporación de la farmacogenómica de manera automatizada reduciendo riesgos de efectos adversos, optimizando biodisponibilidad según el paciente. Esta estructura convierte al sistema de salud público en un candidato idóneo para transitar hacia un modelo de medicina personalizada^{65,120}.

A nivel privado el Ministerio de Salud informó que desde el 8 de noviembre de 2025 la prescripción de antibióticos, antivirales y antiparasitarios debe hacerse mediante receta digital obligatoria, a través del Sistema de Receta Digital de Antimicrobianos Sistémicos (SRDAS), con el fin de mejorar la trazabilidad, evitar dispensaciones sin supervisión y controlar el uso de estos fármacos. Esta nueva implementación transforma de manera significativa el modelo de prescripción costarricense, pues digitaliza el proceso desde la emisión hasta su validación en la farmacia, que desde la perspectiva de farmacogenómica, la existencia de esta estructura abre una ventana estratégica para el futuro pudiendo ser utilizado mediante un expediente único que involucre las farmacias de comunidad, que permitiría pasar de una medicina empírica a una medicina personalizada¹²¹.

4.3.4. Oferta privada de servicios de medicina personalizada.

El panorama de la farmacogenómica en Costa Rica ha demostrado avances puntuales, pero, fragmentados en adopción clínica, mayor disponibilidad privada de pruebas y actualización del andamiaje, sin que exista una política nacional específica de farmacogenómica.

El Hospital Clínica Bíblica incluyó en su portafolio de servicios “chequeo medicamento apropiado (farmacogenómica)”, que evidencia la posibilidad de realización de pruebas farmacogenómicas para la utilización clínica en el sector hospitalario privado donde incluye consulta genética, paneles y entrega de resultados, sin menos habilita la prescripción guiada con selección y dosificación del fármaco apoyado en el genotipo. Parece ser que actualmente

este servicio privado funciona como un medio para la adopción en el hospital privado de la consultas ambulatorias y especializadas hacia la medicina de precisión¹¹⁶.

Se debe hacer mención de importancia aún con una propuesta no tan sólida como la del Hospital Clínica Bíblica a otras instituciones privadas que están dando pie a esta investigación sobre la importancia que genera la farmacogenómica y cómo este auge impacta de manera progresiva en la sociedad, el laboratorio BIOGEN CR, VivitSalud cuentan también con paneles de farmacogenética que cubren desde condiciones psiquiátricas hasta enfermedades cardiovasculares y de dolor crónico. Sin embargo, la literatura no evidencia el impacto real en la prescripción, lo que dificulta discernir si están modificando de forma sustantiva los patrones de uso de psicofármacos o si su adopción se limita a pacientes altamente informados¹²².

Tabla 16. Instituciones y empresas relevantes en farmacogenómica y medicina personalizada en Costa Rica.

Institución/Empresa	Servicio	Áreas de relevancia.
Hospital Clínica Bíblica.	Panel "Chequeo medicamento apropiado (Farmacogenómica)".	Identificación de múltiples fármacos, incluidos los de psiquiatría.
Biogen CR.	Panel farmacogenético para más de 300 medicamentos.	Fármacos de psiquiatría, dolor crónico y cardiología.
Laboratorio Echandi.	Unidad de NGS de oncología.	Oncología.
Caja Costarricense de Seguro Social.	Programa Piloto.	Psiquiatría y Oncología.

Fuente: Elaboración propia, tomado de la referencia^{116,118,122}.

Desde antes del año 2020, que se intenta contextualizar esta investigación la integración de la farmacogenómica se encontraba en fases de investigación y de desarrollo educativo, diversos grupos de investigación impulsaron desde el 2012 proyectos que se centraron en la genética de trastornos como, la esquizofrenia y el trastorno bipolar como lo fue la realizada por Arrieta et al, en el que se investigaba la situación de la farmacogenómica en el país que se mencionaba desde el 2009 por el Centro Nacional de Innovaciones

Biotechnológicas, pero que no llegan a plasmar estos hallazgos en guías personalizadas de prescripción⁶.

Por otra parte el laboratorio de genética de la Universidad de Costa Rica demostró desde inicios del 2010 mediante un estudio sobre variantes de CYP2D6, COMT y MAO-A, la capacidad institucional de genotipificación, que permite caracterizar los fenotipos de los costarricenses según el tipo de metabolizar en metabolizador lento, metabolizador normal o metabolizador rápido o ultrarrápido, lo que constituye un pilar fundamental en el desarrollo de la investigación a nivel país para estudios posteriores en materia de fármacos utilizados en psiquiatría, acumulando conocimiento para establecer biobancos y capacitar en materia de biología molecular a los clínicos¹²³.

Se debe hacer mención al sistema de salud público costarricense, bien liderado por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), quien hasta ahora solo cuenta con protocolos de prescripción basado en guías clínicas tradicionales, actualmente no se cuentan protocolos que evidencien normativas o directrices que incorporen de manera sistémica marcadores genéticos, lo que representa un vacío incipiente sobre el desarrollo de las terapias. Aun así existe evidencia de implementación durante el 2025 de secuenciación de nueva generación (NGS) para detectar mutaciones genéticas en cáncer hematológico en el hospital Calderón Guardia¹¹⁸.

El Plan de Acción de Política Nacional de Salud Mental actualizado para el 2025-2029, presenta una descripción bastante amplia sobre la importancia de la farmacometría y su relación con la farmacogenómica y la medicina de precisión. Sin embargo, no hace referencia a un marco regulatorio, políticas nacionales ni lineamientos institucionales que converjan a la implementación de las terapias farmacogenómicas a nivel nacional, simplemente se limita a poner en contexto la relevancia científica y clínica y su papel como potencial para la individualización de terapias y optimización de tratamientos⁵⁷.

Aún con estos datos América Latina se ha considerado una región con mayor crecimiento en la adopción de farmacogenómica pero al mismo tiempo de mayor vulnerabilidad al no contar en la mayoría de la región con guías, planes de manejo,

instituciones desarrolladoras de investigación, esta brecha como se observa en la tabla 17 es clave para interpretar cambios a futuro dentro de Costa Rica⁶⁶.

Tabla 17. Comparación de la implementación clínica de la farmacogenómica una visión sintética.

Región/País	Evidencia de programas hospitalarios en farmacogenómica.	Guías nacionales específicas.	Biobancos/Estudios poblacionales relevantes.
Norteamérica. Europa.	<p>Estados Unidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanderbilt predict. • St. Jude PG4KDS (pediátrico). <p>Europa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consorcio UPGx ensayo PREPARE. • Hospital Universitario La Paz, Madrid. 	<p>Alto</p> <ul style="list-style-type: none"> • CPIC (Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium). • DWPG (Dutch Pharmacogenetic Working Group). • FDA (Food and Drug Administration). • EMA (European Medicines Agency) 	<p>Amplios y consolidados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PREPARE (UPGx) • Programas de La Paz / LPUH. • FDA (tablas de asociaciones farmacogenéticas)
Brasil. México. Chiles	<p>Intermedio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guías basadas en CPIC, DWPG. • Hospital Israelita Albert Einstein (Brasil): hospital privado con programa de medicina genómica. 	<p>Lineamientos parciales</p>	<p>En desarrollo. No se especifican.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • INMEGEN (México): Instituto Nacional de Medicina Genómica. • Universidad de Chile / RELIVAF-CYTED (Chile): laboratorios académicos de farmacogenética/oncología con estudios en toxicidad a 5-FU y variabilidad étnica. 		
Costa Rica. Otros de Latinoamérica.	<p>Incipiente. No existencia de guías.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sector privado: Hospital Clínica Bíblica ofrece el “Chequeo medicamento apropiado (farmacogenómica)” como servicio de medicina genética con paneles PGx y asesoría clínica. • Publico: CIHATA-UCR. Centro de investigación de hematología y trastornos afines. 	No específicas.	<p>Escasos y focalizados. CIHATA-UCR: centro de investigación en hematología y trastornos afines con larga trayectoria en gestión de muestras biológicas y datos asociados (biobanco hematológico), enmarcado en reglamentos nacionales de investigación biomédica; constituye infraestructura clave para futuros estudios</p>

Fuente: Elaboración propia tomado de la referencia^{16,39,44,62,113}.

4.3.5. Evidencia comparativa entre la teoría y la práctica clínica.

Al hablar de la teoría sobre la medicina de precisión o personalizada esta propone que la farmacogenómica reduce la variabilidad terapéutica al incorporar el genotipo como el eje central en la toma de decisiones sobre la elección del fármaco, en especial en psiquiatría donde se ante ponen que las tasas de fallo en la respuesta superan el 40%, no obstante la evidencia también muestra que este beneficio solo se logra materializar en sistemas donde el marco regulatorio, el entrenamiento clínico, la infraestructura y el reembolso. Los estudios multicéntricos en Estados Unidos y Europa demuestran que los paneles son útiles únicamente cuando se integran en modelos institucionales con soporte⁷.

En contraste Costa Rica en la actualidad no presenta un ecosistema clínico con soporte para modificaciones en la prescripción lo que limita los beneficios descritos por la investigación internacional, pues la comparación entre sistemas demuestra que una integración farmacogenómica exitosa requiere de infraestructura, políticas públicas y capacitación más que solo contar con disponibilidad de tecnología. Los países con estos sistemas establecidos demuestran que los programas preemptivo son solo efectivos cuando se acompañan con automatizaciones en expedientes clínicos interoperabilidad entre servicios de laboratorio y la farmacia clínica, así como contar con la cobertura de aseguradora.

Aun cuando la Caja Costarricense del Seguro Social parece tener un avance en materia de genómica, la falta del marco operativo que vincule laboratorios y unidades de manejo clínico produce un eslabón que limita el impacto en la prescripción neuropsiquiátrica, por tanto, existe un desajuste entre el potencial técnico y la aplicación in situ, que demuestra ser un fenómeno bien documentado en países de ingreso medio. La evidencia latinoamericana señala como se describió anteriormente que el avance en estos países se ha dado más en el sector privado, creando escenarios donde la innovación no produce cambios poblacionales, si no beneficios aislados para quienes pueden costearlo⁶⁶.

La evidencia también sustenta la brecha entre la teoría y la practica en ausencia de sistemas de clinical decision support (CDS), que son esenciales para la integración mediática en psiquiatría, ya que se ha demostrado que en países con estos sistemas permite la

incorporación de alertas automáticas en la historia clínica electrónica del paciente que indican el “no prescribir”, “modificar dosis”, según el genotipo del paciente, empero Costa Rica cuenta con un expediente clínico digital que permite incorporar estas metodologías pero, los hospitales públicos y privados funcionan con sistemas heterogéneos que dificultan la estandarización de alertas que integren la farmacogenómica¹²⁴.

Es por tanto que la evidencia sugiere que la transición de la farmacogenómica hacia la práctica depende de políticas de salud que incluyan los cuatro aspectos esenciales, algo ausente en Costa Rica, pues países que lograron implementar la farmacogenómica como Suiza o Reino Unido y Estados Unidos, lo hicieron cuando los seguros médicos comenzaron a cubrir las pruebas como las del citocromo CYP2C19 y CYP2D6, con el reembolso mediático que esta ausencia crea una barrera que inhabilita la adopción masiva, al solo existir en el sector privado en el país.

4.3.6. Barreras estructurales para la integración de la farmacogenómica.

Al hablar de barreras se debe tener conciencia que el primer elemento que afecta la integración de cualquier sistema es la inexistencia de los marcos regulatorios operativos, que impiden la trascendencia del entorno académico hacia la mesa de la práctica clínica, si bien se dijo anteriormente en el país se ha integrado términos de medicina personalizada farmacogenómica, en documentos como la Política Nacional de Salud Mental 2024-2029, esta integración solo permanece en nivel discursivo, sin lineamientos sobre que pares de gen-fármaco deben asociarse, ni cómo usarse, cuando usarse, ni bajo qué criterios clínicos¹²⁵.

La segunda barrera evidente es la falta de mecanismo de reembolso, lo cual nos deja por debajo de países donde se ha logrado este alcance, ya que vuelven asequible el poder realizar pruebas farmacogenómicas, donde los sistemas avanzados muestran que la adopción de pruebas, solo logra un alcance rutinario cuando los seguros públicos cubren los costos y estandarizan su uso, donde el seguro social costarricense, ni siquiera se contempla actualmente ningún papel en la adopción de panel farmacogenómico dentro de su catálogo de prestación de servicios, que no solo excluye a la mayoría de los costarricenses, si no que impide generar evidencia local¹²⁶.

El tercer obstáculo es la discontinuidad entre las capacidades técnicas y su integración en los procesos clínicos, que como se dijo anteriormente hay instituciones existentes que parecen prometedoras en la implementación de la terapia y que cuentan con infraestructura solida de secuenciación, pero estos recursos se encuentran desconectados de los flujos de prescripción en psiquiatría, lo que produce una genómica sin traducción, fenómeno bien documentado donde la capacidad técnica supera la integración institucional, que al no haber un acople mediático se ve directamente asociado al ensayo-error¹²⁷.

La escasa formación aplicada en farmacogenómica representa otra barrera clave entre los profesionales de salud, así como la ausencia de los sistemas de soporte de la decisión clínica y la inequidad de acceso que constituye la barrera más profunda, estos ya ampliamente descritos, conllevan a que la implantación dentro de Costa Rica sea solo un objetivo a futuro que aún se encuentra en fases iniciales, aun cuando se ha incorporado dentro de instituciones desde hace más de una década¹²⁷.

Tabla 18. Barreras estructurales para integración de la farmacogenómica.

Dimensión de la Barrera	Descripción crítica.	Consecuencias para la descripción de fármacos en neuropsiquiatría.	Comparación internacional.
Ausencia de marco regulatorio operativo.	No existen guías nacionales PGx, protocolos obligatorios ni lineamientos para definir cuándo solicitar o interpretar pruebas farmacogenómicas. La Política Nacional de Salud Mental	La farmacogenómica no ingresa formalmente a la toma de decisiones. Los médicos psiquiatras siguen guías internacionales sin adaptación genética. No se estandarizan	Países Bajos y Reino Unido integran la farmacogenómica mediante guías DPWG/NICE que son vinculantes para servicios clínicos.

	2024-2034 menciona medicina personalizada, pero no establece normas aplicables a clínica.	procesos ni se permite su adopción sistemática.	
Falta de mecanismos de financiamiento y reembolso.	La CCSS no cubre ninguna prueba; el acceso depende exclusivamente del pago privado. No existe catálogo de prestaciones genéticas aplicables a psicofármacos.	Restricción a pacientes con capacidad económica. No se generan cohortes poblacionales ni evidencia local. Nulo impacto en la prescripción pública.	Suiza, Francia y Estados Unidos, financian DPYD, CYP2C19, CYP2D6 y TPMT, lo que permite adopción rutinaria.
Desconexión entre infraestructura de laboratorio y práctica clínica.	Costa Rica tiene NGS y capacidad de genotipificación (CIHATA, UCR, Calderón Guardia), pero sin integración a flujos psiquiátricos. Los laboratorios producen resultados, pero no existen canales operativos para incorporarlos a	El conocimiento genético no influye en la elección o dosificación de ISRS, IRSN, antipsicóticos o estabilizadores del ánimo; la psiquiatría depende de ensayo y error.	En programas como PREDICT (Vanderbilt), los resultados se integran automáticamente al EHR y generan alertas clínicas.

	expedientes clínicos o protocolos.		
Formación insuficiente en farmacogenómica aplicada.	La formación es mayormente teórica y universitaria; no existen entrenamientos clínicos obligatorios para residentes o médicos de la CCSS. Profesionales reportan inseguridad interpretativa.	Los médicos carecen de confianza, no se solicitan pruebas ni se interpretan informes. Se genera una incertidumbre entre conocimiento y aplicación.	Programas en Chile, España y EE. UU. incluyen talleres prácticos, interpretación clínica y rotaciones en unidades farmacogenómicas.
Ausencia de sistemas de soporte a la decisión clínica.	Los expedientes costarricenses carecen de módulos farmacogenómicos. No existen alertas automáticas que indiquen ajustar dosis o evitar fármacos en metabolizadores lentos o rápidos.	No hay estandarización ni automatización de la toma de decisiones.	Las alertas son esenciales para la implementación exitosa en instituciones como St. Jude y La Paz.
Inequidades en acceso y dependencia del sector privado.	Solo está disponible en hospitales o laboratorios privados (Clínica Bíblica,	Se amplía la desigualdad socioeconómica y no se genera evidencia para	En países con modelos universales (Reino Unido, Francia), la farmacogenómica se

	BioGenCR). Los costos son altos y no representan al sistema público.	elaboración de guías nacionales.	integra a sistemas públicos reduciendo inequidad.
--	--	----------------------------------	---

Fuente: Elaboración propia, tomado de las referencias^{66,85,124-127}.

4.3.7 Oportunidades estratégicas para la integración progresiva de la farmacogenómica en la prescripción neuropsiquiátrica.

Las barreras sobre la implementación de las terapias farmacogenómicas en el país abren la puerta a las oportunidades de desarrollo, Costa Rica al contar con existencia de infraestructura avanzada como el CIHATA que cumplen estándares internacionales, se presenta como un eslabón para el impulso del desarrollo de las prácticas, lo que permitiría implementar paneles dirigidos sin requerir inversiones adicionales de alto costo, siempre que se desarrollen mediante rutas clínicas y mecanismos de interpretación estandarizados, que es congruente con modelos internacionales donde la transición de la investigación clínica se ha sustentado en capacidades ya existentes¹²⁷.

La consolidación de la medicina personalizada dentro de documentos de la nación como el Ministerio de Salud y la Caja Costarricense de Seguro Social, aún sin operar representa una oportunidad clave en el desarrollo de las terapias en el país. El hecho de que se incluyan conceptos como farmacogenómica, medicina de precisión o farmacogenética en la política nacional de salud mental constituye un puente de entrada en la promoción de guías en áreas de alto impacto como neuropsiquiátrica y oncología, dentro del marco regulatorio como se da en países como España o Canadá¹²⁵.

En Costa Rica se cuenta con un crecimiento importante en la farmacia clínica hospitalaria, disciplina que ha sido puente en los países con la terapia en práctica para relación entre resultados farmacogenómicos y las decisiones terapéuticas, programas como el Vanderbilt y el St. Jude según la literatura muestra que los programas más exitosos provienen de la integración de la farmacia clínica hospitalaria como motor de la farmacogenómica aplicada. Es entonces que a nivel país con el auge de farmacéuticos

clínicos se podría implementar modelos pilotos de farmacogenómica aplicada a trastornos depresivos y ansiosos, reduciendo el ensayo-error¹²⁸.

Finalmente, Costa Rica presenta una oportunidad de integrarse a redes regionales e internacionales de farmacogenómica como RELIVAF-CYTED, CPIC y U-PGx lo que permitiría generar datos poblacionales propios y validar variantes relevantes CYP2D6, CYP2C19, HLA y otros genes neuropsiquiátricos. La evidencia literaria sugiere que los países con implementación exitosa se benefician de la cooperación internacional para reducir costos, acceder a herramientas de interpretación, capacitar especialistas y armonizar estándares. A nivel nación, la participación activa en estas redes facilitaría el diseño de paneles adaptados a su población y fortalecería la transición desde la teoría hacia la práctica clínica⁶⁶.

4.3.8 Criterios para priorizar la integración progresiva de la farmacogenómica en los protocolos de prescripción neuropsiquiatría en Costa Rica.

La priorización de farmacogenómica en psiquiatría debe partir de un principio fundamental que consiste en integrar primero aquellos pares gen-fármaco con evidencia robusta, alto impacto clínico y relevancia poblacional. Como se ha demostrado en estudios internacionales del Consorcio CPIC y el Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) muestran que CYP2C19 e inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS), así como CYP2D6 y antidepresivos tricíclicos, representan las asociaciones más sólidas en términos de seguridad y eficacia. En sistemas con recursos limitados, como Costa Rica, iniciar por estos pares permite maximizar el beneficio clínico mientras se minimizan costos y complejidades, estrategia recomendada por revisiones recientes en países de ingresos medios⁸⁴.

Paralelamente, el análisis de frecuencias genéticas locales debe ser prioritario, pues la prevalencia de variantes en la población determina el valor clínico de incorporar pruebas. Latinoamérica presenta tasas intermedias a altas de metabolizadores lentos para CYP2C19 y CYP2D6, lo que se traduce en mayor riesgo de toxicidad o falla terapéutica para varios antidepresivos. Costa Rica no dispone aún de una caracterización genómica completa en

psiquiatría, pero estudios previos del Laboratorio de Genética Humana y datos regionales sugieren patrones de variabilidad similares a los de México y Colombia. Por lo tanto, priorizar genes con mayor impacto farmacocinético es una estrategia costo-efectiva para iniciar implementación¹²⁹.

Adicionalmente el potencial de mejorar resultados terapéuticos reduciendo la carga de enfermedad debe ser un criterio a considerar, sobre todo cuando de trastornos depresivos y ansiosos se habla que representan una de las principales consultas en el seguro social costarricense aunado a las tasas de cambio de tratamiento, abandono y la falta de respuesta terapéutica ya que como se demostró en la literatura los pacientes con menor tasa de intentos terapéuticos fallidos son aquellos en los que se ha dado un seguimiento farmacogenómico representando menor incidencia de efectos adversos y mayor adherencia, por lo que priorizar en la integración farmacogenómica para estos diagnósticos impactaría epidemiológicamente la evidencia comparativa proveniente de ensayos pragmáticos⁷.

En la priorización se debe tener consideración de la madurez de guías clínicas internacionales como el CPI o la DPWG quienes han mantenido estabilidad y actualización continua de recomendaciones para antidepresivos, esto permite reducir incertidumbre y facilita la adopción en sistemas como el caso de Costa Rica que no cuentan con normativa propia, por tanto, inicialmente trabajar con estas guías para estructurar los protocolos propios y poder iniciar de forma inmediata las terapias farmacogenómicas, usándolas como puente temporal mientras se constituyen normativas propias¹²⁹.

Complementario a estos criterios es la viabilidad operativa dentro del sistema de salud costarricense, la selección de pruebas debe alinearse con la capacidad del laboratorio actualmente disponible ya sea PCR, Microarreglos o NGS que posibiliten la capacidad de integrar reportes en expedientes electrónicos como el EDUS en la caja costarricense del seguro social, las instituciones actuales con sistema de farmacogenómica cuentan con procesadores de paneles básicos pero carecen de ese sistema de soporte a la decisión clínica. Es por tanto que en Costa Rica la priorización debe ser enfocada en pruebas de interpretación estandarizada y de bajo riesgo, reduciendo la necesidad de bioinformática compleja^{127,129}.

Finalmente la priorización debe considerar el impacto en equidad y acceso de modo que no se perpetue la desigualdad, Costa Rica puede adoptar modelos de integración gradual donde la inserción de estas pruebas se limite inicialmente a pacientes de alto riesgo, por ejemplo pacientes que tienen un trastorno esquizofrénico con fallas terapéuticas recurrentes o reacciones adversas severas, mientras se evalúa el impacto que va generando y se ajustan procesos, un enfoque que utilizó Canadá y Suiza donde iniciaron con oncología para luego expandirlo a otras áreas. Esto permitiría el avance sin depender exclusivamente del sector privado¹²⁶.

Tabla 19. Resumen de criterios para priorizar la integración de la farmacogenómica en la prescripción de fármacos neuropsiquiátricos en Costa Rica.

Criterio de priorización.	Justificación científica y clínica.	Aplicabilidad en Costa Rica.	Ejemplos internacionales de referencia.
Evidencia sólida de pares gen-fármaco.	CPIC y DPWG identifican pares de alto impacto (CYP2C19–ISRS, CYP2D6 tricíclicos) con fuerte evidencia sobre eficacia y seguridad.	Permite iniciar implementación con bajo riesgo y alto beneficio clínico, evitando paneles extensos o inespecíficos.	Países Bajos integra CYP2C19/2D6 en protocolos psiquiátricos. Estados Unidos utiliza estos pares en PREDICT y PGx Clinical Decision Support.
Frecuencias genéticas poblacionales.	Variantes comunes en AL (metabolizadores lentos/intermedios) justifican el uso de farmacogenómica en psicofármacos.	Costa Rica presenta patrones genéticos similares a México o Colombia, por lo que la relevancia clínica es alta.	Programas latinoamericanos (RELIVAF-CYTED) basan la priorización en prevalencia alélica regional.

Carga de enfermedad y potencial de impacto terapéutico.	Depresión y ansiedad tienen alta prevalencia y fallas terapéuticas frecuentes. Farmacogenómica reduce ensayo-error.	Alta demanda en CCSS, priorizar estos diagnósticos tendría impacto poblacional inmediato.	Ensayos pragmáticos en Estados Unidos y Europa evidencian mejor respuesta en depresión con Farmacogenómica.
Madurez y estabilidad de las guías clínicas.	CPIC y DPWG actualizan y validan continuamente recomendaciones.	Costa Rica puede adoptar de forma temporal guías como CPIC/DPWG mientras desarrolla sus propias guías nacionales.	Implantaciones en Canadá y España comenzaron adoptando CPIC.
Viabilidad operativa según infraestructura existente.	Recomendado iniciar con genes fáciles de interpretar y pruebas compatibles con la capacidad local (PCR/NGS).	Laboratorios nacionales pueden procesar genes CYP con mínima adaptación técnica.	Modelos escalonados de Chile y Brasil parten de capacidades preexistentes.
Impacto en equidad y acceso.	Priorizar grupos de alto riesgo (reacciones adversas severas o fallas repetidas) reduce inequidades sin depender del sector privado.	Estrategia viable para la CCSS, incluso sin reembolso inicial universal.	Canadá y Suiza aplican terapia farmacogenómica primero en grupos priorizados antes de su adopción general.

Fuente: Elaboración propia, tomado de las referencias^{7,126,129}.

4.4 Impacto de la farmacogenómica en la optimización de tratamientos neuropsiquiátricos en Costa Rica.

Metaanálisis recientes refuerzan la idea de un impacto clínico moderado pero consistente de la farmacogenómica en trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, particularmente cuando se utilizan paneles combinados que involucran múltiples genes ya sea CYP2D6, CYP2C19, SLC6A4, HLA y otros, estas revisiones concluyen con que la prescripción guiada mejora de forma significativa los desenlaces de respuesta y de remisión frente al cuidado estándar, aunque con heterogeneidad entre estudios y paneles disponibles. Esta evidencia apoya el argumento de esta investigación de que la farmacogenómica tiene la capacidad demostrada para optimizar las terapias subrayando la necesidad de adaptarla al sistema sanitario nacional, evaluando desempeño en poblaciones específicas⁹².

En psiquiatría, la farmacogenómica tiene un impacto potencial que adquiere particular relevancia debido a la elevada variabilidad interindividual en la respuesta de psicofármacos y al riesgo considerable de efectos adversos, pues la probabilidad de lograr remisión en pacientes con estas terapias con un primer antidepresivo ronda el 30% y cada intento fallido reduce las probabilidades de éxito terapéutico, aumentando los costos y la carga de la enfermedad. Contextualizando estos hechos el incorporar información genética sobre metabolizadores normales de CYP2D6 y CYP2C19 puede mejorar la selección inicial del fármaco y la dosificación, optimizando la respuesta y reduciendo la probabilidad de toxicidad¹³⁰.

En la relevancia poblacional de la farmacogenómica en Costa Rica se sustenta además en datos de farmacogenética de población, investigaciones globales de variación en CYP2C19 y CYP2D6 muestran que Costa Rica se ubica entre los países con una proporción alta de individuos “no metabolizadores normales” para CYP2C19 (aproximadamente un tercio de la población), lo que implica un riesgo incrementado de concentraciones subterapéuticas o tóxicas para diversos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Asimismo, estudios de variación alélica en CYP2D6 evidencian frecuencias relevantes de alelos no funcionales como *4 en la población costarricense, lo que refuerza la plausibilidad

biológica de que la farmacogenómica pueda optimizar la farmacoterapia neuropsiquiátrica en este entorno específico¹³¹.

A nivel centroamericano los costarricenses aparecen en investigaciones como uno de los países con mayor actividad investigativa en farmacogenética, siendo oncología el área más estudiada, es así que a nivel del seguro social hospitales cuentan con un plan piloto de investigación, esto se demuestra con que se considera que en Costa Rica se concentra gran parte de estudios de variación genética y de respuesta a fármacos destacándose el laboratorio de genética humana de la Universidad de Costa Rica, no obstante esto también resalta la mínima traslación de hallazgos a la clínica, especialmente en psiquiatría, por lo que el impacto actual se podría considerar en un plano inicial de preparación técnica y conceptual¹³².

El impacto de la farmacogenómica a nivel país también es notable si se hace una comparativa latinoamericano ya que es observable que existen iniciativas con resultados clínicos prometedores sobre la práctica psiquiátrica en farmacogenómica pues países como Chile, Brasil, México y Cuba han desarrollado programas pilotos o protocolos de uso de pruebas farmacogenómicas para antidepresivos y antipsicóticos, mientras que Costa Rica se mantiene en fase de exploración o de adopción fragmentada, lo que limita la capacidad como país de beneficiarse de las experiencias ya ejecutadas por países regionales, aunque aporta un marco comparativo útil para la planificación de las estrategias nacionales¹³³.

Un acierto que es particularmente relevante para considerar el impacto que esto puede traer a Costa Rica proviene de encuestas latinoamericanas sobre percepción de utilidad y barreras para la implementación de farmacogenómica, que un estudio en el 2023 demostró que los profesionales de la región consideran útil múltiples pares de fármaco-gen en psiquiatría por ejemplo CYP2D6-antipsicóticos o CYP2C19- con inhibidores de la recaptura de serotonina o la relación de HLA-carbamazepina, pero identifican como principales barreras la ausencia de guías y falta de estudios de costo efectividad y la carencia de sistemas que impulsan el uso clínico, que para los costarricenses estas barreras se expresan en la inexistencia de protocolos, lo que impide que esta contribuya de forma rutinaria a optimizar la respuesta⁶⁶.

El impacto actual de la farmacogenómica en Costa Rica se observa hoy casi exclusivamente en el sector privado como se ha evidenciado actualmente existe una brecha marcada entre el potencial clínico y la aplicación en el sistema sanitario. La evidencia científica internacional demuestra beneficios consistentes en la mejora de la respuesta terapéutica, la reducción de efectos adversos y la disminución de ensayo-error, especialmente en trastornos depresivos y ansiosos, sin poder traducir estos al contexto costarricense debido a la ausencia de guías nacionales, falta de reembolso, carencia de sistemas de soporte clínico y el uso limitado de la farmacogenómica en el sector público costarricense.

Aunque existen avances técnicos en la incorporación conceptual de políticas de salud el impacto actual sigue siendo principalmente potencial y circunscrito al sector privado, por lo que el desafío para los próximos años será potenciar en un impacto clínico tangible mediante la integración progresiva que permita que la farmacogenómica contribuya efectivamente a optimizar los tratamientos en la neuropsiquiatría costarricense.

**CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES.**

Conclusiones

- El desarrollo de estrategias clínicas basadas en farmacogenómica ha demostrado mejorías significativas en la eficacia terapéutica y estabilidad clínica de los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos, al optimizar la selección de fármacos y dosis desde el inicio de la terapia, reduciendo fallas terapéuticas, efectos adversos y mejorando el apego al tratamiento.
- La integración de algoritmos farmacogenómicos y guías como la CPIC y DPWG, ha permitido en los países que han implementado la farmacogenómica, reducir tiempos de respuesta clínica y rotación de fármacos, consolidando la prescripción guiada como una práctica sustentable basada en evidencia.
- El fortalecimiento de la precisión clínica está basado en la combinación de la Monitorización Terapéutica (TDM) y los resultados genéticos, mejorando el control de los efectos adversos y la adherencia.
- Los modelos de atención que ha incorporado la farmacogenómica han demostrado un impacto positivo en la seguridad del paciente, al disminuir hospitalizaciones y eventos adversos graves, lo que evidencia un potencial transformador de estas estrategias en neuropsiquiatría.
- Genes como el CYP2D6 y CYP2C19 fueron los principales determinantes de variabilidad genética en respuesta a los antidepresivos y antipsicóticos, lo que confirma su valor clínico en la predicción del metabolismo, fallos terapéuticos y biodisponibilidad del fármaco.
- Los genes como el HTR2A, SCL6A4 y DRD2 están relacionados con la respuesta farmacodinámica, aunque actualmente su aplicación en la clínica no ha dado un gran avance debido a la diversidad genética en Latinoamérica, lo que justifica que su uso dependa de la adaptación de paneles farmacogenómicos locales.
- Las variantes de HLA-B15:02 y HLA-A31:01 representan marcadores críticos en la identificación de reacciones adversas severas, en especial al usar carbamazepina y oxcarbazepina, siendo esenciales para la seguridad del paciente.

- La evidencia respalda el desarrollo de paneles multigénicos integrados que incluyan genes farmacodinámicos, farmacocinéticos y HLA, lo que permite decisiones terapéuticas más ajustadas al perfil genético de cada paciente, lo que es ideal para Costa Rica por la pluralidad genética.

- Entre 2020-2025 Costa Rica ha mostrado avances graduales en la adopción de terapias farmacogenómicas, que se han visto impulsadas por proyectos de índole académica en la Universidad de Costa Rica y el INCIENSA, esto evidencia la factibilidad técnica de genotipificación local.

- La formación profesional ha incorporado contenidos de farmacogenómica y medicina personalizada, que vienen a fortalecer el conocimiento de las guías internacionales, aún cuando no existe un programa institucional académico de farmacogenómica en instituciones educativas.

- A nivel institucional la Caja Costarricense del Seguro Social ha implementado receta digital y el Expediente Digital Único en Salud, que vino a modernizar la gestión clínica del país, facilitando la trazabilidad de tratamientos y el seguimiento farmacoterapéutico. Este sistema ha permitido una mayor integración entre médicos, farmacéuticos y pacientes creando las bases para incorporar el futuro de la farmacogenética en Costa Rica.

- La receta digital de la Caja Costarricense del Seguro Social, ha optimizado la seguridad en la prescripción y reducción de errores de dispensación, su adopción constituye un paso clave para integrar algoritmos de alerta farmacogenética que adviertan sobre interacciones o contraindicaciones.

- La consolidación de un sistema de receta electrónica de antimicrobianos que fortalece regulación en el uso de estos fármacos, mejorando la farmacovigilancia y garantizando trazabilidad y transparencia, abre la posibilidad de vincular en el futuro el sistema de EDUS, la receta digital de la CCSS y el sistema de receta electrónica para la implementación de las terapias farmacogenómicas impactando directamente en la salud de los costarricenses.

- Entre 2020 y 2025, la farmacogenómica en Costa Rica ha influido principalmente como un cambio progresivo en el enfoque de la prescripción neuropsiquiátrica, más que como una práctica clínica consolidada. Aunque la evidencia respalda su utilidad para optimizar tratamientos, su aplicación ha sido limitada y no sistemática. No obstante, los

avances en digitalización y medicina personalizada han sentado las bases para su futura integración clínica.

Recomendaciones.

- Se recomienda elaborar y aprobar guías clínicas nacionales de farmacogenómica psiquiátrica, adaptadas al perfil genético y epidemiológico de la población costarricense. Estas guías deben desarrollarse en el corto plazo mediante una comisión interinstitucional (MS, CCSS, UCR), para estandarizar el uso clínico de pruebas farmacogenómicas, que fortalecerían la seguridad terapéutica y reducirá reacciones adversas en pacientes neuropsiquiátricos.

- Implementación de programas piloto permanentes de farmacogenómica en hospitales de alta complejidad, priorizando servicios de Psiquiatría y Farmacia Clínica. Estas acciones deben acompañarse de protocolos de interpretación y seguimiento terapéutico. Su aplicación permitirá validar la eficiencia económica y clínica de la farmacogenómica dentro del sistema público y beneficiará directamente a pacientes con tratamientos resistentes o polifarmacia.

- A los laboratorios de investigación como el (INCIENSA), se sugiere continuar los proyectos de caracterización genética poblacional costarricense, con especial énfasis en los genes CYP2D6, CYP2C19 y HLA-B. Estos estudios deben actualizarse periódicamente y contar con financiamiento estatal. Su propósito es generar paneles farmacogenómicos localmente validados, garantizando que las decisiones terapéuticas respondan a la diversidad genética real del país.

- A los colegios profesionales de Médicos, Farmacéuticos y Bioquímicos: se recomienda promover capacitaciones continuas y certificaciones en farmacogenómica clínica, en colaboración con entidades académicas y organismos internacionales. Estas actividades deben realizarse anualmente y enfocarse en interpretación de resultados, ética genética y prescripción personalizada. De esta manera, se fomentará la actualización profesional y la seguridad en el uso de información genómica en la práctica diaria.

- A futuros investigadores en farmacogenómica psiquiátrica: se recomienda replicar y ampliar esta investigación hacia estudios multicéntricos que analicen el impacto de la farmacogenómica en resultados clínicos y costos en salud mental. Deben incluirse poblaciones diversas y variables psicosociales para profundizar el modelo costarricense. Estas investigaciones consolidarán la evidencia nacional y servirán de base para la implementación total de la farmacogenómica en el sistema de salud costarricense.

- A las universidades públicas y privadas (UCR, UIA, UNIBE, UCIMED), se recomienda incorporar la farmacogenómica junto con la medicina personalizada como parte del programa de estudios de Medicina, Farmacia, Enfermería y Psicología, donde se incluya las prácticas clínicas, interpretación de guías internacionales como CPIC con simulaciones de prescripción, como medio de fortalecimiento integral de los futuros profesionales.

CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* [Internet]. 2015 [citado el 20 de junio de 2025];526:343–50. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature15817>
2. Cowan HR, Mittal VA. Transdiagnostic Dimensions of Psychiatric Comorbidity in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Preliminary Study Informed by HiTOP. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado el 20 de junio de 2025];11:614710. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.614710/full>
3. Zhou Y, Lauschke VM. Next-generation sequencing in pharmacogenomics – fit for clinical decision support? *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2024 [citado el 18 de septiembre de 2025];17:213–23. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17512433.2024.2307418>
4. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Rev Médica Chile* [Internet]. 2017 [citado el 20 de junio de 2025];145:483–500. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000400009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. La otra epidemia: Costa Rica supera crecimiento mundial de casos por depresión y ansiedad | Instituto de Investigaciones Psicológicas (IIP) Costa Rica [Internet]. Universidad de Costa Rica. 2021 [citado el 3 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.iip.ucr.ac.cr/es/noticias/la-otra-epidemia-costa-rica-supera-crecimiento-mundial-de-casos-por-depresion-y-ansiedad>
6. Arrieta-Bolaños E, Alvarado-Ulate P, Baudrit-Carrillo O. Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica.
7. Skokou M, Karamperis K, Koufaki MI, Tsermpini EE, Pandi MT, Siamoglou S, et al. Clinical implementation of preemptive pharmacogenomics in psychiatry. *eBioMedicine* [Internet]. 2024 [citado el 6 de septiembre de 2025];101:105009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10879811/>
8. Relacion terapeutica y tratamientos en postpsiquiatria.
9. González RM, Brenes MC, Chavarría ALR, Quesada JAA. Medición de la concordancia en la elección de antidepresivos entre psiquiatras costarricenses que no aplican y sí aplican el Algoritmo de Razonamiento Psicofarmacológico. *Acta Médica Costarric* [Internet]. 2020 [citado el 4 de junio de 2025];61. Disponible en: http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/1021
10. Palumbo S, Mariotti V, Pellegrini S. A Narrative Review on Pharmacogenomics in Psychiatry: Scientific Definitions, Principles, and Practical Resources. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2024 [citado el 30 de septiembre de 2025];44:49.

Disponible en:
https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2024/01000/a_narrative_review_on_pharmacogenomics_in.10.

11. OMS OM de la S. Trastornos mentales [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
12. Daudén Tello E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. 2006 [citado el 4 de junio de 2025];97:623–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731006734822>
13. Adiukwu F, Adesokun O, Essien E, Yalcin N, Ransing R, Nagendrappa S, et al. Pharmacogenetic testing in psychiatry: Perspective on clinical utility. *Asian J Psychiatry* [Internet]. 2023 [citado el 4 de junio de 2025];86:103674. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876201823002307>
14. Karamperis K, Koromina M, Papantoniou P, Skokou M, Kanellakis F, Mitropoulos K, et al. Economic evaluation in psychiatric pharmacogenomics: a systematic review. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2021 [citado el 4 de junio de 2025];21:533–41. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41397-021-00249-1>
15. Jáuregui-Lobera I. Farmacogenética y trastornos mentales. *J Negat No Posit Results* [Internet]. 2020 [citado el 4 de junio de 2025];5:1262–7. Disponible en: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3596>
16. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario La Paz - IdiPAZ. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España., Borobia AM, Carcas AJ, Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario La Paz - IdiPAZ. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. Implementación de la farmacogenética en la práctica clínica: hacia las estrategias de genotipado anticipado. Frías Iniesta J, editor. *IBJ Clin Pharmacol* [Internet]. 2016 [citado el 5 de junio de 2025];1. Disponible en: <https://ibjournals.com/perspective-ibjcp-2530-4984-16v1-00002-implementacion-de-la-farmacogenetica-en-la-practica-clinica-hacia-las-estrategias-de-genotipado-anticipado/>
17. Pulley JM, Denny JC, Peterson JF, Bernard GR, Vnencak-Jones CL, Ramirez AH, et al. Operational Implementation of Prospective Genotyping for Personalized Medicine: The Design of the Vanderbilt PREDICT Project. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 [citado el 5 de junio de 2025];92:87–95. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2011.371>
18. Butler M. Pharmacogenetics and Psychiatric Care: A Review and Commentary. *J Ment Health Clin Psychol* [Internet]. 2018 [citado el 5 de junio de 2025];2:17–24. Disponible

en: <http://www.mentalhealthjournal.org/articles/pharmacogenetics-and-psychiatric-care-a-review-and-commentary.html>

19. Syrowatka A, Motala A, Lawson E, Shekelle P. Computerized Clinical Decision Support To Prevent Medication Errors and Adverse Drug Events [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2024 feb [citado el 5 de junio de 2025]. Disponible en: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/mhs4-computerized-cds/rapid-research>
20. Mendoza CG, Martínez CAL, Gutiérrez AGT. POLICLÍNICO UNIVERSITARIO “MARTA ABREU”. 2020;
21. Ana María WN, Mauricio MC, Lina OL. Uso de la farmacogenética como herramienta de precisión en psiquiatría: hacia una medicina personalizada. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2022 [citado el 5 de junio de 2025];33:163–73. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864022000347>
22. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics. *Science* [Internet]. 1999 [citado el 8 de junio de 2025];286:487–91. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.286.5439.487>
23. De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* [Internet]. 2006 [citado el 7 de junio de 2025];47:75–85. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033318206700299>
24. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, Hutz MH, Rohde LA. Association of the Adrenergic 2A Receptor Gene With Methylphenidate Improvement of Inattentive Symptoms in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *ARCH GEN PSYCHIATRY*. 2007;64.
25. Pirmohamed M. Pharmacogenetics: past, present and future. *Drug Discov Today* [Internet]. 2011 [citado el 5 de junio de 2025];16:852–61. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644611002571>
26. Aguilera Eguía R. ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. 2014 [citado el 5 de junio de 2025];21:359–60. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462014000600010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
27. Pacanowski MA, Zineh I. Pharmacogenomic strategies in drug safety. *Drug Discov Today Ther Strateg* [Internet]. 2012 [citado el 8 de junio de 2025];9:e67–74. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1740677311000118>
28. Otsubo Y, Asahina Y, Noguchi A, Sato Y, Ando Y, Uyama Y. Similarities and Differences between US and Japan as to Pharmacogenomic Biomarker Information in

- Drug Labels. Drug Metab Pharmacokinet [Internet]. 2012 [citado el 8 de junio de 2025];27:142–9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1347436715304687>
29. Benitez J, Jablonski MR, Allen JD, Winner JG. The clinical validity and utility of combinatorial pharmacogenomics: Enhancing patient outcomes. Appl Transl Genomics [Internet]. 2015 [citado el 8 de junio de 2025];5:47–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212066115000083>
 30. Gross T, Daniel J. Overview of pharmacogenomic testing in clinical practice. Ment Health Clin [Internet]. 2018 [citado el 5 de junio de 2025];8:235–41. Disponible en: <https://mhc.kglmeridian.com/view/journals/mhcl/8/5/article-p235.xml>
 31. Jameson A, Fylan B, Bristow GC, Sagoo GS, Dalton C, Cardno A, et al. What Are the Barriers and Enablers to the Implementation of Pharmacogenetic Testing in Mental Health Care Settings? Front Genet [Internet]. 2021 [citado el 8 de junio de 2025];12:740216. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.740216/full>
 32. Aldaz A, Bellés MD, Rojo A. Farmacocinética y farmacogenética en la optimización de los tratamientos en psiquiatría: Revisión sistemática. Farm Hosp. 2021;45.
 33. Bhattarai M, Salih M, Regmi M, Al-Akchar M, Deshpande R, Niaz Z, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. JAMA Netw Open [Internet]. 2022 [citado el 26 de noviembre de 2025];5:e2142078. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787632>
 34. Bhattarai M, Salih M, Regmi M, Al-Akchar M, Deshpande R, Niaz Z, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. JAMA Netw Open [Internet]. 2022 [citado el 8 de junio de 2025];5:e2142078. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787632>
 35. Alchakee A, Ahmed M, Eldohaji L, Alhaj H, Saber-Ayad M. Pharmacogenomics in Psychiatry Practice: The Value and the Challenges. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 [citado el 8 de junio de 2025];23:13485. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/13485>
 36. Solano Montero, A, Monge Villalobos, E. Trastorno bipolar. una revisión actualizada. Salud Ment Emocional SALME [Internet]. 2023;7:45–60. Disponible en: <https://revistasalme.com/edicion2023v7n2.pdf>
 37. 2024 Malet Olmos Informe_final_publicable_FMV_3_2020_1_162251.

38. Perna G, Caldirola D, Schatzberg AF, Nemeroff CB. Advancements, challenges and future horizons in personalized psychiatry. *World Psychiatry* [Internet]. 2024 [citado el 8 de junio de 2025];23:460–1. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.21257>
39. Bolaños-Palmieri P, Chavarria-Soley G, Contreras J, Raventós H. Un cuarto de siglo de investigación genética en los trastornos neuropsiquiátricos en Costa Rica. *Rev Biol Trop* [Internet]. 2019 [citado el 10 de junio de 2025];67:S1–25. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/view/37188>
40. Fuentetaja NS, Fernández LN. AVANCES EN FARMACOGENÉTICA: MEDICINA PERSONALIZADA. *Educ Contin En El Lab Clínico* [Internet]. 2021 [citado el 11 de junio de 2025];50:59–72. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/38/7590/85888673/154183/cms/tema-4-avances-en-farmacogenetica-medicina-personalizada.pdf>
41. National Library of Medicine (US9. Medicina de precisión [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services; 2023 [citado el 11 de junio de 2025]. Disponible en: <https://nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/genetics/precisionmedicine.html>
42. Paredes ME. Análisis de biomarcadores farmacogenéticos en la regulación española desde una perspectiva europea e internacional.
43. Álvarez Vázquez, Jorge. Página de la historia [Internet]. Camaguey, Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas “Carlos J. Finlay”; 2000. Disponible en: <https://www.studocu.com/my/document/universiti-sultan-azlan-shah/introduction-to-financial-account/hmc100307-e-mendel-en-conjunto-conocidas-como-genetica-mendeliana-son-el-conjunto-de/20056696>
44. Vélez Gómez S, Torres I, Manrique RD, Duque M, Gallo JE. Aplicación farmacogenómica de los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 implicados en el metabolismo de los fármacos clopidogrel y warfarina. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2018 [citado el 14 de junio de 2025];25:396–404. Disponible en: https://rccardiologia.com/previos/RCC%202018%20Vol.%2025/RCC_2018_25_6_NOV-DIC/RCC_2018_25_6_396-404.pdf
45. Rollinson V, Turner R. Farmacogenómica para atención primaria: una descripción general.
46. Rodríguez Duque, Raisa, Miguel Soca, Pedro Enrique. Farmacogenómica: Principios y aplicaciones en la práctica médica. *Rev Habanera Cienc Médicas* [Internet]. 2020;19:e3128. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3128>

47. Drug Label Annotations [Internet]. PharmGKB. [citado el 14 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotations>
48. Guevara M, Rodrigues-Soares F, De La Cruz CG, De Andrés F, Rodríguez E, Peñas-Lledó E, et al. Afro-Latin American Pharmacogenetics of CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 in Dominicans: A Study from the RIBEF-CEIBA Consortium. *Pharmaceutics* [Internet]. 2024 [citado el 6 de septiembre de 2025];16:1399. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/11/1399>
49. Fernandes MR, Rodrigues JCG, Maroñas O, Latorre-Pellicer A, Cruz R, Guerreiro JF, et al. Genetic Diversity of Drug-Related Genes in Native Americans of the Brazilian Amazon. *Pharmacogenomics Pers Med* [Internet]. 2021 [citado el 1 de octubre de 2025];Volume 14:117–33. Disponible en: <https://www.dovepress.com/genetic-diversity-of-drug-related-genes-in-native-americans-of-the-bra-peer-reviewed-article-PGPM>
50. formación) RMG (Coordinador del área de. Fármacos: ¿Cómo influyen nuestros genes? [Internet]. Genotipia. 2025 [citado el 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://genotipia.com/farmacos-como-influyen-genes/>
51. Farmacogenómica y la Farmacogenética, y su importancia en la Práctica Clínica - Guatemala - LatinAlliance [Internet]. [citado el 16 de junio de 2025]. Disponible en: https://latinalliance.co/2025/05/27/farmacogenomica-y-la-farmacogenetica-y-su-importancia-en-la-practica-clinica-guatemala/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=farmacogenomica-y-la-farmacogenetica-y-su-importancia-en-la-practica-clinica-guatemala
52. Celdrán Hernández. Atención Farmacéutica en Neuropsiquiatría. Madrid, España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2023.
53. Salud Mental - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2025 [citado el 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/salud-mental>
54. Mozafaripour S. Mental Health Statistics [2024] | USAHS [Internet]. University of St. Augustine for Health Sciences. 2024 [citado el 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.usa.edu/blog/mental-health-statistics/>
55. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5.^a ed., 2.^a reimp. Buenos Aires [etc.]: Editorial Médica Panamericana; 2016.
56. Esquizofrenia [Internet]. [citado el 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

57. politica_nacional_salud_mental.pdf [Internet]. [citado el 17 de junio de 2025]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/docsdescargar/Normas/No%20DE-44839/Version1/politica_nacional_salud_mental.pdf
58. Autoridades de salud en Costa Rica hacen llamado a reducir estigma y discriminación hacia salud mental - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2022 [citado el 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/7-10-2022-autoridades-salud-costa-rica-hacen-llamado-reducir-estigma-discriminacion-hacia>
59. Giannopoulou E, Katsila T, Mitropoulou C, Tsermpini EE, Patrinos GP. Integrating Next-Generation Sequencing in the Clinical Pharmacogenomics Workflow. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [citado el 17 de septiembre de 2025];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.00384/full>
60. Kanji CR, Mbavha BT, Masimirembwa C, Thelingwani RS. Analytical validation of GenoPharm a clinical genotyping open array panel of 46 pharmacogenes inclusive of variants unique to people of African ancestry. *PLOS ONE* [Internet]. 2023 [citado el 18 de septiembre de 2025];18:e0292131. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0292131>
61. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2021 [citado el 19 de septiembre de 2025];110:563–72. Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2350>
62. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2D6* , *CYP2C19* , *CYP2B6* , *SLC6A4* , and *HTR2A* Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2023 [citado el 6 de septiembre de 2025];114:51–68. Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2903>
63. Research C for DE and. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. FDA [Internet]. 2024 [citado el 23 de septiembre de 2025]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
64. Integrating pharmacogenomic results in the electronic health record to facilitate precision medicine at a large multisite health system - Morris - 2024 - JACCP: JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY - Wiley Online Library [Internet]. [citado el 1 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jac5.1996>

65. Newsom KJ, Hall B, Martinez KA, Nelson S, Starostik P, Nguyen K. Integration of pharmacogenetic data in epic genomic module drives clinical decision support alerts. *Front Pharmacol* [Internet]. 2024 [citado el 1 de octubre de 2025];15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1458095/full>
66. Salas-Hernández A, Galleguillos M, Carrasco M, López-Cortés A, Redal MA, Fonseca-Mendoza D, et al. An updated examination of the perception of barriers for pharmacogenomics implementation and the usefulness of drug/gene pairs in Latin America and the Caribbean. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023 [citado el 30 de septiembre de 2025];14:1175737. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10213898/>
67. Muller-Gass A, Mukerjee G, Dorfman R, Jetly R. Implementation of Pharmacogenomics Testing in Daily Clinical Practice: Perspectives of Prescribers from Two Canadian Armed Forces Medical Clinics. *J Pers Med* [Internet]. 2025 [citado el 30 de septiembre de 2025];15:101. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11943113/>
68. CR4 Ley de Protección de la Persona frente al Tratamiento de sus Datos Personales.pdf [Internet]. [citado el 2 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.oas.org/es/sla/ddi/docs/CR4%20Ley%20de%20Protecci%C3%B3n%20de%20la%20Persona%20frente%20al%20Tratamiento%20de%20sus%20Datos%20Personales.pdf>
69. PRODHAB. index [Internet]. [citado el 2 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://www.prodhab.go.cr/index.aspx>
70. Costa Rica | Institute for Bioethics | University of Miami [Internet]. [citado el 2 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://bioethics.miami.edu/international/pan-american-bioethics-initiative/latam-privacy/costa-rica/index.html>
71. Sharew NT, Clark SR, Schubert KO, Amare AT. Pharmacogenomic scores in psychiatry: systematic review of current evidence. *Transl Psychiatry*. 2024;14:322.
72. Nahid NA, Johnson JA. CYP2D6 pharmacogenetics and phenoconversion in personalized medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2022 [citado el 2 de octubre de 2025];18:769–85. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9891304/>
73. Alsultan MM. The Use of Psychotropic Medications Before and During the COVID-19 Pandemic and Its Associated Factors. *J Clin Med* [Internet]. 2024 [citado el 12 de septiembre de 2025];13:7419. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11642271/>

74. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC®) for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants: 2016 Update. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 [citado el 3 de octubre de 2025];102:37–44. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5478479/>
75. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2024;32:278–85.
76. Annotation of DPWG Guideline for risperidone and CYP2D6 [Internet]. *ClinPGx*. [citado el 3 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.clinpgx.org/guidelineAnnotation/PA166104943/history>
77. CPIC® Guideline for HLA genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine – CPIC [Internet]. [citado el 3 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-carbamazepine-and-hla-b/>
78. 020593s0411bl.pdf [Internet]. [citado el 3 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020593s0411bl.pdf
79. Edinoff AN, Nguyen LH, Fitz-Gerald MJ, Crane E, Lewis K, Pierre SS, et al. Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention. *Psychopharmacol Bull* [Internet]. 2021 [citado el 3 de octubre de 2025];51:96–114. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8146560/>
80. Radosavljevic M, Svob Strac D, Jancic J, Samardzic J. The Role of Pharmacogenetics in Personalizing the Antidepressant and Anxiolytic Therapy. *Genes* [Internet]. 2023 [citado el 14 de octubre de 2025];14:1095. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10218654/>
81. Hernández Sampieri R, Mendoza Torres CP. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. First edition. México: McGraw-Hill Education; 2018.
82. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [citado el 18 de octubre de 2025];372:n71. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
83. Chen YN, Chi CC. Levels of evidence and study designs: A brief introduction to dermatology-epidemiologic research methodology. *Dermatol Sin* [Internet]. 2023 [citado el 16 de octubre de 2025];41:199. Disponible en: https://journals.lww.com/ders/fulltext/2023/41040/levels_of_evidence_and_study_designs_a_brief.3.aspx

84. CPIC® Guideline for Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants and CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A – CPIC [Internet]. [citado el 7 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://cpicpgx.org/guidelines/cpic-guideline-for-sstri-and-snri-antidepressants/>
85. Forbes M, Hopwood M, Bousman CA. CYP2D6 and CYP2C19 Variant Coverage of Commercial Antidepressant Pharmacogenomic Testing Panels Available in Victoria, Australia. *Genes* [Internet]. 2023 [citado el 7 de septiembre de 2025];14:1945. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10606650/>
86. Authors, Young C, MacDougall D. An Overview of Pharmacogenomic Testing for Psychiatric Disorders: CADTH Horizon Scan [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 [citado el 6 de septiembre de 2025]. (CADTH Horizon Scans). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595332/>
87. den Uil MG, Hut HW, Wagelaar KR, Abdullah-Koolmees H, Cahn W, Wilting I, et al. Pharmacogenetics and phenoconversion: the influence on side effects experienced by psychiatric patients. *Front Genet* [Internet]. 2023 [citado el 6 de septiembre de 2025];14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2023.1249164/full>
88. Wong WLE, Fabbri C, Laplace B, Li D, van Westrhenen R, Lewis CM, et al. The Effects of CYP2C19 Genotype on Proxies of SSRI Antidepressant Response in the UK Biobank. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023 [citado el 7 de noviembre de 2025];16:1277. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/9/1277>
89. 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*. 2023;11:3245.
90. Jallaq SA, Verba M, Strawn JR, Martin LJ, DelBello MP, Ramsey LB. CYP2D6 Phenotype Influences Aripiprazole Tolerability in Pediatric Patients with Mood Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31:56–62.
91. Kee PS, Maggo SDS, Kennedy MA, Chin PKL. The pharmacogenetics of CYP2D6 and CYP2C19 in a case series of antidepressant responses. *Front Pharmacol*. 2023;14:1080117.
92. Tesfamichael KG, Zhao L, Fernández-Rodríguez R, Adelson DL, Musker M, Polasek TM, et al. Efficacy and safety of pharmacogenomic-guided antidepressant prescribing in patients with depression: an umbrella review and updated meta-analysis. *Front Psychiatry* [Internet]. 2024 [citado el 7 de noviembre de 2025];15. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2024.1276410/full>

93. Jarčušková D, Tkáč I, Hlaváčová N, Yaluri AS, Kozárová M, Habalová V, et al. Serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and escitalopram treatment response in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2024 [citado el 7 de noviembre de 2025];24:690. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12888-024-06162-8>
94. Scherf-Clavel M, Frantz A, Eckert A, Weber H, Unterecker S, Deckert J, et al. Effect of CYP2D6 pharmacogenetic phenotype and phenoconversion on serum concentrations of antidepressants and antipsychotics: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2023 [citado el 8 de septiembre de 2025];45:1107–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01588-8>
95. De Brabander EY, Breddels E, van Amelsvoort T, van Westrhenen R, GROUP Investigators. Clinical effects of CYP2D6 phenoconversion in patients with psychosis. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2024;38:1095–110.
96. Cuvelier E, Khazri H, Lecluse C, Hennart B, Amad A, Roche J, et al. Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacogenetic Testing as Guides to Psychotropic Drug Dose Adjustment: An Observational Study. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2024 [citado el 7 de noviembre de 2025];17:21. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/17/1/21>
97. Centanni M, Reijnhout N, Thijs A, Karlsson MO, Friberg LE. Pharmacogenetic Testing or Therapeutic Drug Monitoring: A Quantitative Framework. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63:871–84.
98. Austin-Zimmerman I, Wronska M, Wang B, Irizar H, Thygesen JH, Bhat A, et al. The Influence of CYP2D6 and CYP2C19 Genetic Variation on Diabetes Mellitus Risk in People Taking Antidepressants and Antipsychotics. *Genes* [Internet]. 2021 [citado el 8 de septiembre de 2025];12:1758. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8620997/>
99. Li D, Pain O, Fabbri C, Wong WLE, Lo CWH, Ripke S, et al. Metabolic activity of CYP2C19 and CYP2D6 on antidepressant response from 13 clinical studies using genotype imputation: a meta-analysis. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2024 [citado el 8 de septiembre de 2025];14:296. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-024-02981-1>
100. Siramshetty VB, Nguyen DT, Martinez NJ, Southall NT, Simeonov A, Zakharov AV. Critical Assessment of Artificial Intelligence Methods for Prediction of hERG Channel Inhibition in the “Big Data” Era. *J Chem Inf Model*. 2020;60:6007–19.
101. van der Gaag S, Kupka RW, Bet PM. [Carbamazepine and quetiapine: a neglected, but highly relevant interaction]. *Tijdschr Voor Psychiatr*. 2020;62:794–7.

102. Arnold BL, Halkett G, Dhillon H, Girgis A. Do radiation therapists feel able to routinely screen for symptoms and distress in people with cancer: barriers impacting practice. *J Med Radiat Sci.* 2021;68:149–56.
103. Squassina A, Paribello P, Pinna M, Contu M, Pisanu C, Congiu D, et al. A naturalistic retrospective evaluation of the utility of pharmacogenetic testing based on CYP2D6 e CYP2C19 profiling in antidepressants treatment in a cohort of patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2025 [citado el 8 de septiembre de 2025];137:111292. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584625000466>
104. Del Casale A, Simmaco M, Modesti MN, Zocchi C, Arena JF, Bilotta I, et al. DRD2, DRD3, and HTR2A Single-Nucleotide Polymorphisms Involvement in High Treatment Resistance to Atypical Antipsychotic Drugs. *Biomedicines* [Internet]. 2023 [citado el 30 de octubre de 2025];11:2088. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/7/2088>
105. Tiwattanon K, John S, Koomdee N, Jinda P, Rachanakul J, Jantararoungtong T, et al. Implementation of HLA-B*15:02 Genotyping as Standard-of-Care for Reducing Carbamazepine/Oxcarbazepine Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions in Thailand. *Front Pharmacol.* 2022;13:867490.
106. Céspedes-Garro C, Jiménez-Arce G, Naranjo MEG, Barrantes R, Llerena A, Institucional A. Ethnic background and CYP2D6 genetic polymorphisms in Costa Ricans. *Rev Biol Trop* [Internet]. 2014 [citado el 11 de noviembre de 2025];62:1659–71. Disponible en: <https://archivo.revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/view/12916>
107. Frye MA, Nemeroff CB. Pharmacogenomic testing for antidepressant treatment selection: lessons learned and roadmap forward. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2024;49:282–4.
108. Omran S, Gan SH, Teoh SL. Pharmacogenomics in drug therapy: global regulatory guidelines for managing high-risk drug reactions. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2025 [citado el 13 de noviembre de 2025];1–10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41431-025-01950-6>
109. Frontiers | Editorial: State of the science of pharmacogenomics implementation in healthcare systems and communities [Internet]. [citado el 8 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1463384/full>
110. SciELO - Salud Pública - Islands of data: cultivating an open data landscape for sustainable development in the Caribbean Islands of data: cultivating an open data landscape for sustainable development in the Caribbean [Internet]. [citado el 8 de

- noviembre de 2025]. Disponible en:
<https://www.scielosp.org/article/rpsp/2024.v48/e64/>
111. Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica [Internet]. [citado el 8 de noviembre de 2025]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000700003
112. Tekeş E, Güngör B, Silan C, Toraman Ç. Enhancing pharmacology education through role-play: impact on student attitudes. *BMC Med Educ* [Internet]. 2025 [citado el 8 de noviembre de 2025];25:1306. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12909-025-07900-6>
113. <https://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/312a3a61-564b-4cae-bd00-cdb2d0d5c138/content> [Internet]. [citado el 8 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/312a3a61-564b-4cae-bd00-cdb2d0d5c138/content>
114. (PDF) REFLEXIÓN CRÍTICA DE LA MEDICINA GENÓMICA EN PSIQUIATRÍA Y SUS POSIBLES REPERCUSIONES EN LAS CREENCIAS, LA PRÁCTICA CLÍNICA Y LA POLÍTICA PÚBLICA EN COSTA RICA [Internet]. [citado el 12 de noviembre de 2025]. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/381002428_REFLEXION_CRITICA_DE_LA_MEDICINA_GENOMICA_EN_PSIQUIATRIA_Y_SUS_POSIBLES_REPERCUSIONES_EN_LAS_CREENCIAS_LA_PRACTICA_CLINICA_Y_LA_POLITICA_PUBLICA_EN_COSTA_RICA
115. Científicas RC. Influencia de la farmacogenómica en la farmacoterapia de los pacientes [Internet]. *Revista Crónicas Científicas*. [citado el 8 de noviembre de 2025]. Disponible en:
<https://cronicascientificas.com/es/edicion-xxv-setiembre-diciembre-2023/influencia-de-la-farmacogenomica-en-la-farmacoterapia-de-los-pacientes>
116. Medicina Genética - Sede Central [Internet]. Hospital Clínica Bíblica. [citado el 12 de noviembre de 2025]. Disponible en:
<https://www.clinicabiblica.com/es/servicios/medicina-genetica>
117. [politica_nacional_salud_mental.pdf](#) [Internet]. [citado el 17 de junio de 2025]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/docsdescargar/Normas/No%20DE-44839/Version1/politica_nacional_salud_mental.pdf
118. Jiménez FA. Hospital Calderón Guardia implementa novedosa tecnología para tratar el cáncer [Internet]. Caja Costarricense de Seguro Social. 2025 [citado el 12 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/noticias/noticia?v=103220515258>
119. Chaves LO, Alvarado OMJ, Lemos FM de. Costa Rica's Unified Digital Health Record (EDUS) System: Best Practices, History, and Implementation. *IDB Publ* [Internet]. 2023 [citado el 4 de diciembre de 2025]; Disponible en:

<https://publications.iadb.org/en/costa-ricas-unified-digital-health-record-edus-system-best-practices-history-and-implementation>

120. CCSS | Farmacia [Internet]. [citado el 4 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/farmacia>
121. Díaz NS. Si necesita antibióticos, recuerde: ahora la receta es digital [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. [citado el 5 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/62-noticias-2025/2280-si-necesita-antibioticos-recuerde-ahora-la-receta-es-digital>
122. BioGenetic [Internet]. BioGenetic. [citado el 13 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.biogencr.com>
123. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. [citado el 12 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=64865&nValor3=77035¶m1=NRTC&strTipM=TC
124. Borobia AM, Dapia I, Tong HY, Arias P, Muñoz M, Tenorio J, et al. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Testing in a Hospital of the Spanish National Health System: Strategy and Experience Over 3 Years. *Clin Transl Sci.* 2018;11:189–99.
125. Costa Rica cuenta con nueva Política Nacional de Salud Mental 2024-2034 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2024 [citado el 13 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/19-12-2024-costa-rica-cuenta-con-nueva-politica-nacional-salud-mental-2024-2034>
126. Begré UBM, Jörger M, Aebi S, Amstutz U, Largiadèr CR. Clinical Implementation of DPYD Pharmacogenetic Testing to Prevent Early-Onset Fluoropyrimidine-Related Toxicity in Cancer Patients in Switzerland. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [citado el 13 de noviembre de 2025];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.885259/full>
127. Polimorfismo estudiado en el CIHATA se posiciona como principal causa genética de Alzheimer en el mundo | CIHATA [Internet]. [citado el 13 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://cihata.ucr.ac.cr/polimorfismo-estudiado-en-el-cihata-se-posiciona-como-principal-causa-genetica-de-alzheimer-en-el>
128. Karas Kuželički N, Prodan Žitnik I, Gurwitz D, Llerena A, Cascorbi I, Siest S, et al. Pharmacogenomics Education in Medical and Pharmacy Schools: Conclusions of a Global Survey. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2019 [citado el 13 de noviembre de 2025];20:643–57. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0009>

129. Esperón P, Martínez MF, Redal MA, Lazarowski A, López-Cortés A, Varela NM, et al. Editorial: Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Latin America: Ethnic Variability, New Insights in Advances and Perspectives: A RELIVAF-CYTED Initiative. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [citado el 13 de noviembre de 2025];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.833000/full>
130. Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR, et al. Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder: The PRIME Care Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2022 [citado el 13 de noviembre de 2025];328:151–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.9805>
131. Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, Hoek HW, van Harten PN. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado el 13 de noviembre de 2025];11:141. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-01129-1>
132. Céspedes-Garro C, Naranjo MEG, Rodrigues-Soares F, Llerena A, Duconge J, Montané-Jaime LK, et al. Pharmacogenetic research activity in Central America and the Caribbean: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2016;17:1707–24.
133. Ortiz L, Moreno M, Quiñones L. Pharmacogenomics in Psychiatric Practice: Latin America Initiatives. En: *Pharmacogenomics in Latin America: Challenges and Opportunities*. 2017. p. 125–34.

CAPÍTULO VII. ANEXOS.

Anexo A. Clasificación de Niveles de Evidencia según Sackett.

Autor/Abrev Revista/Año/	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Bousman CA et al. Clin Pharmacol Ther. 2023.	62	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants	Guía de práctica clínica / revisión sistemática y consenso experto	II	Pacientes tratados con antidepresivos de tipo inhibidores de la recaptación de serotonina	Bibliográfica / documental con análisis de evidencia (no experimental, no intervencional) – se trata de una revisión extensa y elaboración de recomendaciones	La variación genética en los genes metabolizadores CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6 influye de modo significativo en la farmacocinética, eficacia y tolerabilidad de numerosos antidepresivos (SSRIs, SNRIs y moduladores de serotonina).
Muller-Gass A.; Mukerjee G.; Dorfman R.; Jetly R. – J. Pers. Med. 2025.	68	“Implementation of Pharmacogenomics Testing in Daily Clinical Practice: Perspectives of Prescribers from Two Canadian	Estudio cualitativo observacional de implementación (entrevistas semiestructuradas	Nivel V de evidencia (opinión, experiencia de expertos, estudio cualitativo).	Trece prescriptores (médicos) que trabajaban en dos clínicas médicas del Canadian Armed Forces tras un periodo de implementación de	Investigación cualitativa aplicada. Descriptivo-exploratorio.	El estudio apoya los desafíos ya identificados en estudios de implementación de PGx (formación del personal,

		Armed Forces Medical Clinics.”	prescriptores tras un periodo de prueba de farmacogenómica en clínica militar).		pruebas farmacogenómicas.		interpretación de resultados, integración al flujo clínico). prescriptores (confianza,
Newsom KJ; Hall B; Martinez KA; Nelson S; Starostik P; Nguyen K. – <i>Front. Pharmacol.</i> 2024.	68	“Integration of pharmacogenetic data in Epic Genomic Module drives clinical decision support alerts.”	Estudio original de implementación (original research) sobre integración de datos farmacogenéticos en módulo de registro electrónico de salud y soporte de decisión clínica.	III (No randomizado, diseño no controlado, experimento antes/después, estudio de cohorte amplia) ya que no hay aleatorización ni grupo control aparente.	Resultados de laboratorio y del sistema de integración del Epic Genomic Module (modulo genómico del sistema EPIC) de la University of Florida Health Personalized Medicine Program (UF PMP), incluyendo más de 11 000 resultados de pacientes que fueron convertidos al nuevo sistema.	Investigación aplicada, de diseño tecnológico-organizacional.	Tras la implementación del Genomics Module, hubo un aumento de alrededor del 112 % en el número de alertas de soporte clínico disparadas e interaccionadas por los proveedores (pasó de 1 518 a 3 218)
Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) – *Clinical Pharmacology &	85	“Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4,	Guía de práctica clínica basada en revisión sistemática de la evidencia, elaboración de recomendaciones de	Nivel II.	Pacientes que reciben antidepresivos de tipo inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) y algunos inhibidores de la	Investigación documental/revisión bibliográfica (recopilación y síntesis de estudios previos). Alcance: Descriptivo y	Se encuentra que la variabilidad genética en los genes CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6 tiene un impacto significativo en la

Therapeutics. 2023.		and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants.”	prescripción farmacogenómica.		recaptación de serotonina-noradrenalina (SNRIs)	prescriptivo (describe asociaciones genotipo → fenotipo	farmacocinética, eficacia y tolerabilidad de varios antidepressivos SSRI/SNRIs
Forbes M., Hopwood M., Bousman C.A. – <i>Genes</i> 2023.	86	“CYP2D6 and CYP2C19 Variant Coverage of Commercial Antidepressant Pharmacogenomic Testing Panels Available in Victoria, Australia.”	Estudio original de evaluación descriptiva de cobertura de variantes genéticas en paneles comerciales de pruebas farmacogenómicas para antidepressivos.	Nivel III: se trata de un estudio observacional descriptivo, sin aleatorización ni intervención asignada.	Paneles de pruebas farmacogenómicas comerciales disponibles en el estado de Victoria (Australia) — laboratorios de patología que ofrecen pruebas para antidepressivos, en un entorno con población étnicamente diversa.	Investigación no experimental, descriptiva, con un alcance descriptivo y diseño de estudio transversal de corte.	Todas las pruebas incluyeron el conjunto mínimo recomendado (Tier 1) de variantes para CYP2C19 (*2, *3, *17). Existe una necesidad urgente de mayor estandarización en la cobertura de variantes de pruebas farmacogenómicas comerciales, especialmente en entornos con diversidad étnica.
Skokou M.; Karamperis K.; Koufaki M-I.; Tsermpini E-E.; Pandi M-T.;	87	Clinical implementation of preemptive pharmacogenomics in psychiatry.	Implementación clínica prospectiva multicéntrica (cohorte	II (estudio prospectivo comparativo en práctica real, sin	Cohorte psiquiátrica (esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar), n = 1 076; análisis de	Aplicada; alcance explicativo-descriptivo; diseño cuasi-	En pacientes con fenotipo accionable en el brazo PGx: -34,1% ADR,

Siamoglou S.; et al. eBioMedicine (Lancet) – 2024.			PREPARE (psiquiatría).	cegamiento individual).	subgrupo con fenotipo accionable. con PGx	experimental prospectivo (brazo guiado vs. estándar) con evaluación económica; variables: ADRs, hospitalizaciones, reingresos, polifarmacia, costes, QALYs	–41,2% hospitalizaciones (110 vs 187), –40,5% reingresos (19 vs 32), menos días de hospitalización y –48,5% de costes (MDD) con ligera mejora de QALYs (0,935 vs 0,925). Concluye que la PGx pre-emptiva es factible y potencialmente costo-efectiva en psiquiatría, aunque algunas diferencias no se mantuvieron al considerar toda la cohorte.
Young C.; MacDougall D. – CADTH Horizon Scan (monografía) – 2023.	88	An Overview of Pharmacogenomic Testing for Psychiatric Disorders: CADTH Horizon Scan	Horizon scan/overview de evidencia y tecnologías (revisión narrativa/ambiental).	V (síntesis narrativa/tecnológica y opinión experta informada; no estudio clínico primario).	Usuarios del sistema de salud canadiense; pruebas PGx en trastornos psiquiátricos (panorama de productos, evidencia y adopción).	Documental, alcance descriptivo-exploratorio; identificación de evidencia publicada y mapeo de implementación/i	Describe estado del arte de pruebas PGx en psiquiatría (genes, paneles, evidencia clínica y consideraciones de implementación/c

						mpacto; sin comparación experimental.	obertura). Señala beneficios potenciales, pero heterogeneidad de evidencia y retos (estandarización, integración en EHR, educación clínica y reembolso). Recomendado para toma de decisiones de política/gestión más que para inferencia clínica directa.
den Uil M.G.; Hut H.W.; Wagelaar K.R.; Abdullah-Koolmees H.; Cahn W.; Wilting I.; et al. – Front. Genet. 2023.	89	Pharmacogenetics and phenoconversion: the influence on side effects experienced by psychiatric patients.	Cohorte retrospectiva en clínica psiquiátrica ambulatoria.	III (observacional, no aleatorizado).	N = 117 pacientes psiquiátricos; genotipado CYP2C19/CYP2D6; evaluación de efectos adversos (escala UKU) y fenoverción por comedicación.	No experimental; alcance correlacional-descriptivo; diseño retrospectivo con comparación por fenotipo genotípico vs. fenovercionado; análisis de concentration-dose ratio en subgrupos	Fenoverción en ~10% (CYP2C19 10,3%; CYP2D6 9,4%). En fenotipo IM/PM fenovercionado: ↑ náusea/vómito (CYP2C19: 75% vs 9,1%) y ↑ depresión (CYP2D6: 64% vs 30,4%); CD-ratio de aripiprazol

						(aripirazol, risperidona, haloperidol, venlafaxina).	mayor en IM/PM. Sin asociación significativa con UKU total; polifarmacia se asoció a mayor carga de EA. Concluye que considerar fenoverción mejora la predicción de riesgo de EA en psiquiatría.
Wong W.L.E.; Fabbri C.; Laplace B.; Li D.; van Westrhenen R.; Lewis C.M.; et al. – Pharmaceuticals 2023.	90	The Effects of CYP2C19 Genotype on Proxies of SSRI Antidepressant Response in the UK Biobank.	Análisis observacional retrospectivo (UK Biobank) con proxies de respuesta (duración, discontinuación, cambio, EA).	III (observacional, base de datos poblacional, sin intervención).	Usuarios de SSRIs en UK Biobank (principalmente citalopram/escitalopram; también sertralina). Genotipos CYP2C19 y fenotipos derivados (incluye “fast” = RM/UM combinados).	No experimental; alcance correlacional; diseño retrospectivo con modelos multivariados y activity score; desenlaces proxy a partir de registros de atención primaria.	Menor capacidad metabólica (CYP2C19) se asocia a mayor cambio/discontinuación y menor duración con es/citalopram; ausencia de asociaciones consistentes con sertralina; no hubo relación clara con EA tras la primera prescripción. Apoya considerar genotipado

							CYP2C19 especialmente en usuarios de escitalopram con problemas de tolerancia/eficacia ; interpretar con cautela por desenlaces proxy y falta de ajuste por multiplicidad.
Mahajna M.; Abu Fanne R.; Berkovitch M.; Tannous E.; Vinker S.; Green I.; Matok I. – Biomedicines 2023.	91	Effect of CYP2C19 Pharmacogenetic Testing on Predicting Citalopram and Escitalopram Tolerability and Efficacy: A Retrospective, Longitudinal Cohort Study.	Cohorte retrospectiva longitudinal (EHR, Israel) en MDD tratados con escitalopram.	III (observacional longitudinal, sin asignación aleatoria).	N = 283 adultos con MDD y genotipo CYP2C19, seguidos mediana 5,1 años; 207 escitalopram, 77 citalopram.	No experimental; alcance correlacional-explicativo; modelos longitudinales (proportional-odds multilevel), activity score; latent-class analysis para subgrupos clínicos (adherencia/EA/cambios).	Por cada unidad ↑ en activity score de CYP2C19, disminuyen las probabilidades de intolerancia/EA (OR ≈ 0,69–0,73; IC95% 0,51–0,89); dos clases latentes: (1) EA múltiples/baja adherencia/cambios frecuentes (62%) vs (2) pocos EA/alta adherencia (38%); el fenotipo CYP2C19 predijo pertenencia de clase. Apoya

							utilidad clínica del genotipado CYP2C19 para personalizar es/citalopram.
Jallaq S.A.; Verba M.; Strawn J.R.; Martin L.J.; DelBello M.P.; Ramsey L.B. – J Child Adolesc Psychopharmacol. 2021.	92	“CYP2D6 Phenotype Influences Aripiprazole Tolerability in Pediatric Patients with Mood Disorders.”	Estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas (electronic medical records) en pacientes pediátricos que recibieron Aripiprazole y fueron genotipados para CYP2D6.	Nivel III (estudio observacional, no aleatorizado).	n = 277 pacientes ≤ 18 años (media ~14.3 años) con trastornos del ánimo que recibieron aripiprazole y tenían genotipo CYP2D6.	Tipo cuantitativo, no experimental, alcance descriptivo-analítico. Diseño retrospectivo de cohorte; técnicas: extracción de dosis máxima, concomitancia de inhibidores CYP2D6, clasificación de fenotipo (NM, IM, PM, UM) + cálculo de discontinuación por efectos adversos.	El estatus fenotípico de CYP2D6 (incluyendo fenocversión) se asocia con mayor riesgo de intolerabilidad del aripiprazole. Sugieren ajustar dosis o considerar alternativa si metabolizador pobre o fenocvertido.
Kee P.S.; Maggo S.D.S.; Kennedy M.A.; Chin P.K.L. – Front. Pharmacol. 2023.	93	“The pharmacogenetics of CYP2D6 and CYP2C19 in a case series of	Serie de casos retrospectiva (patients con ADRs o ineffectividad de	Nivel III (observacional, sin intervención asignada).	52 pacientes (85% de europeos de NZ), mediana edad 36 años (rango 15–73), que experimentaron ADRs (60%) o	Tipo cuantitativo no experimental, alcance descriptivo y exploratorio; diseño de serie de	Se identificaron 79 pares genofármaco con nivel A, A/B o B. En ~4 de cada 10 casos, el genotipo

		antidepressant responses.”	antidepresivos) analizando genotipo-fenotipo CYP2D6/CYP2C19.		inefectividad (21%) o ambos (19%) con antidepresivos.	casos; técnicas de genotipado (PCR + Sanger), inferencia de fenotipo, análisis de pares gen-fármaco con nivel de evidencia CPIC (A/A-B/B); cálculo de “accionabilidad” de cada par.	CYP2D6 o CYP2C19 podría explicar la ADR o ineffectividad; destaca que la utilidad clínica es mayor para tolerabilidad que para eficacia.
Tesfamichael K.G.; Zhao L.; Fernández-Rodríguez R.; Adelson D.L.; Musker M.; Polasek T.M.; Lewis M.D. – Front. Psychiatry. 2024.	94	“Efficacy and safety of pharmacogenomic-guided antidepressant prescribing in patients with depression: an umbrella review and updated meta-analysis.”	Revisión tipo “umbrella” + metaanálisis actualizado sobre PGx en antidepresivos.	Nivel I (revisión de ensayos clínicos RCTs y metaanálisis) — la más alta dentro de esta temática.	Adultos con depresión (más de 17 000 participantes incluidos en metaanálisis) analizados en ensayos y revisiones; predominio de caucásicos.	Investigación documental cuantitativa; alcance explicativo y evaluativo; diseño de revisión sistemática derivada + metaanálisis; técnicas: búsqueda en bases (PsycINFO, PubMed, Embase, Cochrane),	Los pacientes con tratamiento guiado por PGx tenían entre 41 %-78 % más probabilidad de lograr remisión y 20 %-49 % más de lograr respuesta en comparación con tratamiento habitual (TAU). El uso de PGx en antidepresivos mejora resultados clínicos, pero la magnitud del beneficio varía

						GRADE para calidad de evidencia, cálculo de RR/OR para respuesta/remisión.	según prueba/panel utilizado. Urge más estudios de alta calidad. Implicación para tu tesis: Fundamental para argumento de justificación de PGx; puedes vincularlo con la implementación/realidad en Costa Rica.
Mahajna M.; Abu Fanne R.; Berkovitch M.; Tannous E.; Vinker S.; Green I.; Matok I. – Biomedicines 2023.	95	“Effect of CYP2C19 Pharmacogenetic Testing on Predicting Citalopram and Escitalopram Tolerability and Efficacy: A Retrospective, Longitudinal Cohort Study.”	Cohorte retrospectiva longitudinal (EHR) en pacientes con depresión tratados con citalopram/escitalopram que tenían genotipo CYP2C19.	Nivel III (observacional longitudinal).	n = 283 pacientes con depresión mayor (207 en escitalopram, 77 en citalopram) con genotipo CYP2C19; mediana seguimiento ~5.1 años.	Cuantitativa, no experimental, alcance correlacional-explicativo; diseño longitudinal retrospectivo; técnicas: modelos de regresión de odds multilevel, latent-class analysis para subgrupos; actividad de	Por cada unidad de mayor “activity score” de CYP2C19, las probabilidades de intolerancia/EA disminuyeron (OR ≈ 0.73; IC95% 0.56-0.89). El genotipado CYP2C19 puede ayudar a personalizar la terapia con citalopram/escitalopram

						CYP2C19 (score) usada para predecir intolerancia/adherencia.	(tolerabilidad y eficacia) y distinguir pacientes de alto riesgo de fallo/adherencia pobre.
Scherf-Clavel M.; Frantz A.; Eckert A.; Weber H.; Unterecker S.; Deckert J.; et al. – Int J Clin Pharm. 2023.	96	“Effect of CYP2D6 pharmacogenetic phenotype and phenoconversion on serum concentrations of antidepressants and antipsychotics: a retrospective cohort study.”	Cohorte retrospectiva (TDM + PGx).	III (observación analítica, sin aleatorización).	N= 492 pacientes adultos tratados con antidepresivos o antipsicóticos, con genotipado CYP2D6 y TDM documentado.	No experimental; alcance correlacional-explicativo; diseño retrospectivo; comparación de concentraciones plasmáticas entre fenotipos genotípicos (NM, IM, PM, UM) y fenosconvertidos; análisis multivariado con ajuste por dosis y comedicación.	La fenosconversión de CYP2D6 ocurrió en ≈ 40 % de pacientes (uso de inhibidores enzimáticos); las concentraciones plasmáticas de fármacos dependientes de CYP2D6 fueron ≈ 1,5-2× mayores en fenosconvertidos que en NM; sin considerar fenosconversión, la capacidad predictiva del genotipo disminuye marcadamente.
De Brabander E.Y.; Breddels E.; van Amelsvoort	97	“Clinical effects of CYP2D6 phenoconversion in	Estudio prospectivo-observacional	II-III (según diseño prospectivo	N ≈ 350 pacientes con trastornos psicóticos tratados	Cuantitativa no experimental; alcance	La fenosconversión (CYP2D6 PM por inhibición) se

<p>T.; van Westrhenen R.; GROUP Investigators – J Psychopharmacol (Oxf Engl) 2024.</p>		<p>patients with psychosis.” Tipo de estudio Estudio prospectivo-observacional (clínica de psicosis del consorcio GROUP).</p>	<p>(clínica de psicosis del consorcio GROUP).</p>	<p>no aleatorizado).</p>	<p>con antipsicóticos dependientes de CYP2D6 (risperidona, aripiprazol, haloperidol).</p>	<p>explicativo; diseño de cohorte prospectiva con seguimiento clínico de efectos adversos (UKU), TDM y registro de interacciones farmacológicas; comparación entre fenotipos genotípicos y fenotipos fenotípicos.</p>	<p>asoció con incremento del riesgo de extrapiramidalismo y sedación (OR ≈ 1.9); reducción significativa de claro beneficio en dosis estándar. Conclusión: incluir el estado fenotípico mejora la predicción de efectos adversos y respalda la monitorización fenotípica dinámica.</p>
<p>Cuvelier E.; Khazri H.; Lecluse C.; Hennart B.; Amad A.; Roche J.; et al. – Pharmaceuticals 2024.</p>	<p>98</p>	<p>“Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacogenetic Testing as Guides to Psychotropic Drug Dose Adjustment: An Observational Study.”</p>	<p>Observacional retrospectivo (TDM + PGx combinados).</p>	<p>III</p>	<p>Pacientes en seguimiento psiquiátrico (n = 331) tratados con antidepresivos y antipsicóticos; PGx para CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, UGT1A4.</p>	<p>Cuantitativa, no experimental; alcance descriptivo-correlacional; diseño retrospectivo con análisis comparativo de niveles plasmáticos antes y después de</p>	<p>La concordancia entre ajustes TDM y PGx fue del 82 %; los ajustes guiados por ambas técnicas redujeron eventos adversos en ~40 %. Conclusión: PGx y TDM son complementarios; PGx predice dosis</p>

						ajuste según PGx/TDM.	óptima inicial y TDM ajusta en curso. Se recomienda modelo integrado PGx-TDM en psiquiatría para optimizar eficacia y seguridad.
Centanni M.; Reijnhout N.; Thijs A.; Karlsson M.O.; Friberg L.E. – Clin Pharmacokinet. 2024.	99	“Pharmacogenetic Testing or Therapeutic Drug Monitoring: A Quantitative Framework.”	Modelización farmacocinética y simulación basada en datos de población.	III-IV (modelo teórico y datos simulados).	Modelos de simulación para fármacos metabolizados por CYP2D6/CYP2C19 en poblaciones heterogéneas.	Investigación cuantitativa, no experimental, alcance predictivo; diseño de modelización computacional (PBPK y non-linear mixed effects); comparación de escenarios PGx vs TDM.	El modelo predijo que PGx pre-emptiva reduce variabilidad inicial ($\approx 30\%$), mientras que TDM mejora precisión durante tratamiento ($\approx 45\%$). Conclusión: un enfoque combinado PGx + TDM es más eficiente que usar solo uno; la PGx define “punto de partida” y el TDM mantiene el rango terapéutico.
Austin-Zimmerman I.; Wronska M.;	100	“The Influence of CYP2D6 and CYP2C19 Genetic	Cohorte retrospectiva en UK Biobank.	III.	N \approx 33 000 usuarios de antidepressivos/antip	Cuantitativa, no experimental; alcance	Los metabolizadores lentos (CYP2D6

Wang B.; Irizar H.; Thygesen J.H.; Bhat A.; et al. – Genes 2021.		Variation on Diabetes Mellitus Risk in People Taking Antidepressants and Antipsychotics.			sicóticos; análisis de riesgo de diabetes según fenotipo CYP2D6/CYP2C19.	correlacional; diseño retrospectivo transversal en bases UK Biobank; modelos de regresión ajustados por edad, sexo, IMC, uso de fármacos inductores de hiperglucemia.	PM) en tratamiento con antipsicóticos tuvieron OR 1.8 (IC95% 1.2-2.7) para diabetes tipo 2; sin efecto significativo para SSRIs aislados. Conclusión: la variación genética en CYP2D6 puede contribuir al riesgo metabólico asociado a psicofármacos; apoya monitoreo glucémico personalizado.
Li D.; Pain O.; Fabbri C.; Wong W.L.E.; Lo C.W.H.; Ripke S.; et al. – Transl Psychiatry. 2024.	10 1	“Metabolic activity of CYP2C19 and CYP2D6 on antidepressant response from 13 clinical studies using genotype imputation: a meta-analysis.”	Meta-análisis de 13 estudios clínicos con imputación genotípica a gran escala.	I (revisión cuantitativa de ensayos y cohortes controladas).	n≈ 5 843 pacientes con depresión tratados con antidepresivos (SSRIs/SNRIs) y genotipados para CYP2C19 y CYP2D6.	Investigación documental cuantitativa; alcance explicativo; diseño de meta-análisis con modelos mixtos y genotype imputation; variables dependientes:	Los metabolizadores lentos de CYP2C19 mostraron mayor tasa de abandono por efectos adversos (+28 %) y menor respuesta global a SSRIs (-15 %), mientras que los

						<p>respuesta y remisión clínica; técnicas de regresión meta-analítica y ajuste por ascendencia.</p>	<p>ultrarrápidos tuvieron peor respuesta a citalopram y escitalopram. El fenotipo CYP2D6 tuvo efecto moderado sobre fluoxetina y paroxetina. Concluye que ambos genes siguen siendo marcadores predictivos relevantes para individualizar tratamiento antidepresivo.</p>
<p>Siramshetty V.B.; Nguyen D.T.; Martinez N.J.; Southall N.T.; Simeonov A.; Zakharov A.V. – J Chem Inf Model. 2020.</p>	<p>10 2</p>	<p>“Critical Assessment of Artificial Intelligence Methods for Prediction of hERG Channel Inhibition in the ‘Big Data’ Era.”</p>	<p>Análisis computacional y metodológico de modelos predictivos de toxicidad cardíaca (qT/hERG).</p>	<p>V (estudio preclínico de modelado in-silico).</p>	<p>Base de datos de > 250 000 compuestos (farmacológicos y candidatos).</p>	<p>Cuantitativa no experimental; alcance predictivo; diseño de modelización computacional (machine learning y QSAR) comparando 11 algoritmos</p>	<p>El rendimiento de los modelos AI para predecir inhibición de hERG fue AUC 0.86–0.93, pero la transferencia entre datasets fue limitada. Concluye que el uso de IA puede apoyar la</p>

						(árboles, redes neuronales, SVM); validación cruzada y AUC.	evaluación farmacogenómica de seguridad, pero debe complementarse con validación experimental.
van der Gaag S.; Kupka R.W.; Bet P.M. – Tijdschrift voor Psychiatrie. 2020.	10 3	“Carbamazepine and quetiapine: a neglected, but highly relevant interaction.”	Reporte clínico y revisión breve de casos.	IV-V (serie de casos y opinión de expertos).	Pacientes con trastornos bipolares tratados con carbamazepina y quetiapina que presentaron pérdida de efecto por inducción enzimática.	Cualitativa-descriptiva; alcance explicativo; análisis de casos y revisión documental sobre interacción CYP3A4 y autoinducción.	La carbamazepina reduce > 80 % las concentraciones de quetiapina por inducción de CYP3A4; esta interacción puede llevar a ineficacia terapéutica. Concluye que la monitorización TDM y consideración de PGx (CYP3A4/5) son necesarias para ajustes de dosis personalizados.
Arnold B.L.; Halkett G.; Dhillon H.; Girgis A. – J Med Radiat Sci. 2021.	10 4	“Do radiation therapists feel able to routinely screen for symptoms and distress in people	Cuantitativo transversal (autoinforme de profesionales).	IV (encuesta transversal).	132 radioterapeutas australianos evaluados por cuestionario sobre actitudes y barreras	Cuantitativa no experimental; alcance descriptivo; cuestionario validado Likert;	Las principales barreras fueron falta de tiempo, capacitación y protocolos. Aunque no

		with cancer: barriers impacting practice.”			de detección de síntomas.	análisis estadístico descriptivo y temático.	farmacogenómico, este artículo ilustra factores de implementación (aceptación y flujo clínico) útiles para analizar la adopción de PGx en sistemas de salud.
Squassina A.; Paribello P.; Pinna M.; Contu M.; Pisanu C.; Congiu D.; et al. – Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2025.	105	“A naturalistic retrospective evaluation of the utility of pharmacogenetic testing based on CYP2D6 and CYP2C19 profiling in antidepressant treatment in a cohort of patients with major depressive disorder.”	Cohorte retrospectiva naturalista de utilidad clínica PGx.	III.	n = 211 pacientes con depresión mayor en seguimiento de 6 meses; perfil genético CYP2D6 y CYP2C19; tratados con antidepresivos ISRS/ISRN.	Cuantitativa, no experimental; alcance correlacional; diseño retrospectivo naturalista; comparación entre respuesta clínica (PHQ-9) y presencia de variantes accionables según CPIC; análisis multivariado y logístico.	La presencia de variantes accionables en CYP2D6 o CYP2C19 explicó ≈ 28 % de la varianza de respuesta a antidepresivos ($p < 0.01$). Los metabolizadores lentos tuvieron mayor tasa de cambio terapéutico (35 % vs 18 %) y de efectos adversos. Conclusión: el perfilado PGx es clínicamente útil para identificar

							pacientes con riesgo de falla terapéutica y mejorar tolerabilidad en MDD.
Del Casale A.; Simmaco M.; Modesti M.N.; Zocchi C.; Arena J.F.; Bilotta I.; et al. – Biomedicines – 2023.	10 6	DRD2, DRD3, and HTR2A Single-Nucleotide Polymorphisms Involvement in High Treatment Resistance to Atypical Antipsychotic Drugs.	Estudio observacional transversal (casos resistentes vs. no resistentes a antipsicóticos atípicos).	III (observacional analítico, no aleatorizado).	Pacientes con esquizofrenia/psicosis; genotipificación DRD2 rs1799732, DRD3 rs6280, HTR2A rs7997012 y relación con alta resistencia terapéutica a antipsicóticos de segunda generación.	Cuantitativa, no experimental; alcance correlacional-explicativo; comparación de frecuencias alélicas/genotípicas entre grupos; modelos de regresión para resistencia.	Combinaciones de SNPs en DRD2/DRD3/HTR2A se asociaron a mayor probabilidad de alta resistencia a antipsicóticos atípicos; sugiere utilidad de paneles farmacodinámicos para estratificación de riesgo, aunque requiere validación prospectiva.
Tiwattanon K.; John S.; Koomdee N.; Jinda P.; Rachanakul J.; Jantararoungtong T.; et al. – Front. Pharmacol. – 2022.	10 7	Implementation of HLA-B15:02 Genotyping as Standard-of-Care for Reducing Carbamazepine/Oxcarbazepine Induced Cutaneous Adverse	Cohorte retrospectiva de implementación a nivel sistema (2011–2020) usando EHR.	III observacional .	Pacientes candidatos a carbamazepina/oxcarbazepina en centros tailandeses con tamizaje HLA-B*15:02 como estándar de cuidado.	Cuantitativa, no experimental; alcance evaluativo-explicativo; diseño retrospectivo; comparación de	La implementación del genotipado HLA-B15:02 se asoció con reducción significativa de CADR's inducidas

		Drug Reactions in Thailand.*				incidencia de SCARs (SJS/TEN, DRESS, MPE) pre/post implementación; análisis de asociación.	por CBZ/OXC a nivel de sistema; respalda políticas de tamizaje pre-prescripción en poblaciones con alta prevalencia del alelo.
Frye M.A.; Nemeroff C.B. – Neuropsychopharmacology – 2024.	10 8	Pharmacogenomic testing for antidepressant treatment selection: lessons learned and roadmap forward.	Artículo editorial/perspectiva (síntesis y hoja de ruta).	V (opinión experta informada; no estudio primario).	No aplica (discusión de evidencia y práctica clínica en depresión).	Investigación documental-ensayística, alcance argumentativo; integra evidencia de RCTs/meta-análisis y experiencias de implementación para proponer recomendaciones .	Resume “lecciones aprendidas” en selección antidepressiva guiada por PGx (utilidad de CYP2D6/CYP2C19, necesidad de estandarización de paneles, integración en EHR y educación clínica) y plantea una hoja de ruta para adopción responsable.
David S.P.; Devine B.; Palaniappan L.; Houwink E.J. – Front. Pharmacol. – 2024.	10 9	Editorial: State of the science of pharmacogenomics implementation in healthcare systems and communities.	Editorial de número temático (horizon scan de experiencias de	V (opinión experta/editorship).	Síntesis de programas PGx en múltiples países y redes de salud (incluye ámbitos	Documental-descriptiva; alcance exploratorio-prospectivo (mapa de	Sitúa el estado del arte de la implementación PGx: expansión más allá del hospital, rol de

			implementación).		rurales/comunitarios).	iniciativas, barreras/facilidades, educación).	educación interprofesional, EHR/CDS, trabajo con comunidades y evaluación de equidad.
Hambleton I.R.; et al. – Pan Am J Public Health – 2024.	110	Islands of data: cultivating an open data landscape for sustainable development in the Caribbean.	Artículo de política/visión sobre datos abiertos (no clínico).	V (ensayo de políticas públicas).	Ecosistema de datos del Caribe (instituciones públicas, academia, sociedad civil).	Documental-propositivo; alcance descriptivo-propositivo; propone vías para expandir datos abiertos (clasificación en cuatro tipos) y gobernanza.	Define rutas para madurar ecosistemas de datos (infraestructura, gobernanza, alfabetización, interoperabilidad).
Rodríguez Duque R.; Miguel Soca P.E. – Revista Habanera de Ciencias Médicas / SciELO Cuba – 2020.	111	“Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica.”	Revisión narrativa crítica de la literatura.	V (síntesis documental, sin datos primarios).	No aplica directamente (artículo de revisión)	Investigación documental; alcance descriptivo; diseño de revisión crítica de artículos publicados entre 2008 y enero 2020; técnicas de búsqueda bibliográfica (SciELO,	Describe los principales fundamentos de la farmacogenómica (variabilidad genómica, metabolizadores, polimorfismos de citocromos, transporte, receptores), aplicaciones clínicas,

						PubMed, Scopus).	oportunidades para medicina de precisión y barreras para implementación (costos, infraestructuras, educación).
Gómez Vargas D.; Ramos-Chaves M.D.; Zavaleta Monestel E. – Revista Crónicas Científicas – Edición XXV (Setiembre-Diciembre 2023).	11 2	“Influencia de la farmacogenómica en la farmacoterapia de los pacientes.”	Comunicación breve / artículo de divulgación científica	V (opinión / divulgación, sin datos primarios).	No se especifica población clínica primara; es un análisis conceptual.	Investigación documental; alcance descriptivo; revisión de literatura sobre farmacogenómica, su historia, aplicaciones y relevancia en farmacoterapia clínica.	Plantea que la farmacogenómica facilita la medicina personalizada, reduce efectos adversos y mejora eficacia. Señala retos en países latinoamericanos (diversidad genética, recursos, capacitación, integración clínica). Conclusión: La farmacogenómica tiene potencial para transformar la farmacoterapia, pero se necesita infraestructura, políticas y

							formación para su adopción regional.
Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica – 2025.	11 3		Trabajo académico de tesis.	V (documental / no estudio primario).			