



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Distribución del alelo *4 del Citocromo CYP2D6 en
subpoblaciones peruanas**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Mayra Alejandra VILLAR ARIAS

ASESOR

Mg. Oscar ACOSTA CONCHUCOS

Lima, Perú

2018



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**"DISTRIBUCIÓN DEL ALELO *4 DEL CITOCROMO CYP2D6 EN
SUBPOBLACIONES PERUANAS"**

Que presenta la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

MAYRA ALEJANDRA VILLAR ARIAS

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

..... Dieciocho (18) Sobresaliente

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 19 de diciembre de 2018

Dra. Karím Lizeth Jiménez Aliaga
Presidente


Dra. Yaira Fernández Jeri
Miembro


Dr. Yovani Martín Condenhuamán Figueroa
Miembro


Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú
Teléfonos: (511) 328-4737 / (511) 679-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 – Lima 1
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres Jorge y Maritza, quienes con mucha fuerza, dedicación y constancia me enseñan a tener fortaleza para seguir adelante en todas las circunstancias que la vida me depare.

A mis 3 hermanos, abuelos y en especial a mamá Candy, por todo el apoyo recibido durante mis años de estudios.

A todos ellos, son mi motivación para ser la mejor y esforzarme en esta y en mis otras vidas.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor, Magíster Oscar Acosta Conchucos, por la orientación, tiempo, confianza, comprensión y demasiada paciencia brindada en la realización de este trabajo de investigación.

A la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por proporcionarme las muestras de Lima y Puno de su banco de ADN.

Al Vicerrectorado de Investigación de la Universidad, por la subvención económica al Proyecto A1704080a mediante el Fondo de Promoción de Trabajo de Tesis de Pregrado.

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN.....	13
2. OBJETIVOS	16
3. MARCO TEÓRICO	17
3.1 FARMACOGENÉTICA DEL CYP450	17
3.1.1 Variabilidad en la respuesta a los fármacos	17
3.1.2 Reacciones de Fase I y II	18
3.1.3 La superfamilia CYP450	19
3.1.3.1 Estructura y función	19
3.1.3.2 Genética molecular de CYPs	20
3.1.3.3 Variabilidad interindividual genética y en la actividad enzimática.....	23
3.2 CITOCROMO P450 2D6 (CYP2D6)	25
3.2.1 Polimorfismo genético del CYP2D6	25
3.2.1.1 Características generales de la enzima CYP2D6.....	25
3.2.1.2 Genética molecular del CYP2D6.....	28
3.2.2 Polimorfismo metabólico del CYP2D6	35
3.2.2.1 Evaluación de la actividad enzimática de la CYP2D6	35
3.2.2.2 Fenotipos metabólicos extrapolados CYP2D6	36
3.2.2.3 Relación fenotipo-genotipo CYP2D6.....	39
3.3 Variabilidad interétnica del polimorfismo genético CYP2D6.....	40
3.3.1 Estudios en poblaciones a nivel mundial.....	40
3.3.2 Estudios a nivel latinoamericano.....	45
4. METODOLOGÍA.....	49
4.1 Población estudiada	49
4.1.1 Criterios de inclusión y exclusión	49
4.2 Obtención de la muestra.....	50
4.3 Detección del alelo CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A)	50
4.3.1 Amplificación del ADN	50
4.3.2 Análisis de restricción	51
4.4 Clasificación funcional del alelo CYP2D6*4(SNP rs3892097, 1846 G>A)	52
4.5 Análisis estadístico	53
4.5.1 Estadística descriptiva	53

4.5.2 Estadística comparativa.....	53
5. RESULTADOS	54
5.1 Análisis de las frecuencias del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) entre las subpoblaciones de estudio y la población peruana en total	56
5.1.1 Análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W)	56
5.1.2 Análisis de las frecuencias genotípicas y fenotipos metabólicos extrapolados	57
5.1.3 Análisis de las frecuencias alélicas	59
5.2 Análisis comparativo de la población peruana de estudio con respecto a otras poblaciones del mundo	60
5.2.1 Análisis de las frecuencias genotípicas y fenotipos metabólicos extrapolados	61
5.2.2 Análisis de las frecuencias alélicas	64
5.2.3 Análisis de la distribución del alelo *4	66
6. DISCUSIÓN	70
7. CONCLUSIONES	79
8. RECOMENDACIONES.....	80
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
10. ANEXOS	90
10.1 Anexo. Secuencia nucleotídica del gen CYP2D6.....	90
10.2 Anexo. Materiales, reactivos y otros	94
10.3 Anexo. Resultados.....	96
10.4 Anexo. Frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones reportadas en el proyecto 1000 genomas	97

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxiribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
RAM	Reacción adversa al medicamento
SNV	<i>Single nucleotidic variant</i> o variante de nucleótido único
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> o Polimorfismo de nucleótido simple.
PharmVar	<i>The Pharmacogene Variation Consortium</i>
CPIC	<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i> o Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica
CYP2D6	Citocromo P450, familia 2, subfamilia D y miembro 6
DPWG	<i>The Dutch Pharmacogenetics Working Group</i> o Grupo de trabajo de farmacogenética holandesa
<i>wt</i>	<i>wild type</i> o alelo salvaje
ML	Metabolizadores lentos
ME	Metabolizadores extensivos
MU	Metabolizadores ultrarrápidos
AS	<i>Activity score</i> o puntaje de actividad
gML	Metabolizadores genéticamente lentos
gMI	Metabolizadores genéticamente intermedios
gMU	Metabolizadores genéticamente intermedios ultrarrápidos
gMN	metabolizadores genéticos normales
gMN -S	gMN lento
gMN - F	gMN-rápido
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> o Reacción en cadena polimerasa.
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i> o Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción
PGx	Estudios farmacogenéticos- farmacogenómicos
μL	Microlitros

ÍNDICE DE TABLAS

Página

Tabla 1. Enzimas CYP metabolizadoras de drogas, localizaciones cromosómicas, significancia clínica de la variabilidad genética y ejemplos de sustratos	22
Tabla 2. Asignación de fenotipos probables basados en ejemplos de diplotipos comunes	24
Tabla 3. Variantes alélicas del gen CYP2D6 humano	29
Tabla 4. Subtipos del Haplotipo CYP2D6*4	33
Tabla 5. Predicciones fenotípicas a partir de genotipos	37
Tabla 6. Asignación de fenotipos probables para el metabolismo de la codeína basados en el diplotipo CYP2D6.....	38
Tabla 7. Frecuencias alélicas (%) del CYP2D6 en poblaciones de África	42
Tabla 8. Variantes importantes y frecuencias de alelos del gen CYP2D6 humano en poblaciones.....	44
Tabla 9. Frecuencias alélicas (%) del CYP2D6 en poblaciones de Latinoamérica	47
Tabla 10. Condiciones de la PCR	51
Tabla 11. Fragmentos de restricción y genotipo.....	52
Tabla 12. Puntaje de actividad	52
Tabla 13. Subpoblaciones incluidas en el presente estudio	54
Tabla 14. Equilibrio de Hardy – Weinberg en las subpoblaciones entre las subpoblaciones de estudio.....	56
Tabla 15. Distribución genotípica del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) entre las subpoblaciones de estudio y población peruana total.....	57
Tabla 16. Fenotipos metabólicos extrapolados del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en las subpoblaciones de estudio	58
Tabla 17. Distribución alélica del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) entre las subpoblaciones de estudio y población peruana total.....	59
Tabla 18. Distribución del alelo *4 del Citocromo CYP2D6 (SNP rs3892097, 1846 G>A) entre las subpoblaciones de estudio	60

Tabla 19. Comparación de la distribución genotípica (%) del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en la población peruana con otras poblaciones mundiales.	61
Tabla 20. Comparación de la distribución genotípica (%) del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en la población peruana con otras poblaciones del continente americano.....	62
Tabla 21. Fenotipos metabólicos extrapolados del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en las subpoblaciones de estudio	63
Tabla 22. Comparación de la distribución alélica (%) del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en la población peruana con otras poblaciones mundiales.	64
Tabla 23. Comparación de la distribución alélica (%) del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en la población peruana con otras poblaciones del continente americano.....	65
Tabla 24. Distribución del alelo *4 del Citocromo CYP2D6 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en la población peruana y poblaciones mundiales	67
Tabla 25. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones mundiales	97
Tabla 26. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones del continente americano.....	98
Tabla 27. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones del continente asiático (Asia del Este).	99
Tabla 28. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones del continente europeo	100
Tabla 29. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones del continente asiático (Asia del Sur)	101
Tabla 30. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones del continente africano.....	102

ÍNDICE DE FIGURAS

Página

Figura 1. Reacción catalizada por la enzima CYP	19
Figura 2. Polimorfismo G1846A en el intrón 3 del gen CYP2D6 se presentan los alelos *1 y *4.	32
Figura 3. Principales variantes alélicas de CYP2D6 por región geográfica. Número de sujetos estudiados (n).....	40
Figura 4. Visualización de los genotipos del polimorfismo rs3892097(1846G>A) mediante electroforesis en gel de agarosa al 3%, Carril 1,2,4 y 5: sujetos con el genotipo heterocigoto wt/*4, Carril 3: sujeto con el genotipo * wt /*w.....	54
Figura 5. Visualización de los amplificadores (carril 1 al 5) en gel de agarosa al 1,5%. M es el marcador de peso molecular	96
Figura 6. Visualización de los genotipos del polimorfismo rs3892097(1846G>A) mediante electroforesis en gel de agarosa al 3%, Carril 1,2,3 y 4: sujetos con el genotipo heterocigoto wt/*4	96

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de la variante alélica CYP2D6*4 (SNP rs3892097, variante A) y predecir el fenotipo metabolizador lento en cuatro subpoblaciones peruanas. Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas del SNP rs3892097 previa amplificación por PCR y digestión con la enzima de restricción *MvaI* (BstI), la predicción del fenotipo metabolizador se realizó en base al *Activity score* y además, se compararon las frecuencias obtenidas con otras poblaciones del mundo.

El alelo CYP2D6*4 (rs3892097, G/A), en la población peruana total en estudio, tiene una frecuencia de 9,3%, mostrando diferencias significativas con la reportada en otras poblaciones del mundo ($p < 0,05$). Asimismo, las frecuencias de este alelo para las subpoblaciones de Huarochirí-Lima, Lima-ciudad-, Calca-Cusco y Puno fueron: 2,5%, 9%, 10,9% y 13,8%, respectivamente. El 1,2% de la población peruana en estudio se predice que, fenotípicamente, son metabolizadores lentos, representado en el 3,4% de la subpoblación de Puno y 1% de la población de Lima-ciudad. Este trabajo reporta la caracterización de alelos del CYP2D6 *4 en subpoblaciones peruanas, con la finalidad de aportar al desarrollo de la farmacoterapia personalizada en nuestro país.

Palabras clave: CYP2D6*4, metabolizador lento, rs3892097, farmacoterapia personalizada

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the frequency of the allelic variant CYP2D6 * 4 (SNP rs3892097, variant A) for predicting the poor metabolizing phenotype in four Peruvian subpopulations. The allelic and genotypic frequencies of the SNP rs3892097 were determined after PCR amplification and digestion with the *Mva*I restriction enzyme (BstI), was made on the basis of *Activity score*, in addition to this, the frequencies obtained were compared with other population of the world. The allele CYP2D6 * 4 (rs3892097, G / A), in the total Peruvian population under study, has a frequency of 9.3%, showing significant difference with that reported in other population of the world ($p < 0.05$). Likewise, the frequencies of this allele for the subpopulation of Huarochirí-Lima, Lima-city, Calca-Cusco and Puno were: 2.5%, 9%, 10.9% and 13.8% respectively. 1.2% of the Peruvian population under study is predicted to be phenotypically poor metabolizers, represented in 3.4% of the subpopulation of Puno and 1% of the population of Lima-city. This work reports the characterization of alleles of CYP2D6 * 4 in subpopulation, with the purpose of contributing to the development of personalized pharmacotherapy in our country.

Key words: CYP2D6*4, poor metabolizer, rs3892097, personalized pharmacotherapy

1. INTRODUCCIÓN

La variación en el metabolismo de los fármacos es una de las áreas mejor estudiadas de la farmacogenética. La mayoría de los medicamentos experimentan metabolismo, aunque hay algunas excepciones a esto. Los genes de los citocromos P450 son la familia más importante que contribuye al metabolismo oxidativo de una gama de diferentes fármacos ⁽¹⁾.

La superfamilia de los citocromos P450 (CYPs) es uno de los sistemas de enzimas más importante que participan en la biotransformación de muchas sustancias endógenas y exógenas ^(2,3). El genoma humano codifica 57 enzimas CYPs, implicadas en diversos procesos como biosíntesis de esteroides esenciales, moléculas de señalización o factores reguladores, metabolismo de xenobióticos, etc. De las enzimas CYPs implicadas principalmente en el metabolismo de xenobióticos, la CYP2D6 es una de las más investigadas y clínicamente más importantes que intervienen en el metabolismo de un gran número de fármacos ampliamente utilizados⁽⁴⁾.

El gen CYP2D6 se encuentra en el cromosoma 22 (22q13.1), es altamente polimórfico, producto de diferentes tipos de mutaciones, principalmente el polimorfismo de nucleótido único (SNP), hasta la fecha, se han descrito más de 100 variantes alélicas, los cuales han sido asociados en cuatro fenotipos metabolizadores lento, intermedio, rápido y ultrarrápido ⁽³⁻⁵⁾.

Los tipos de metabolizadores de fármacos pueden identificarse mediante métodos de fenotipado o genotipado. Sin embargo, el fenotipado tiene varios inconvenientes, ya que utiliza protocolos complicados y tiene riesgos de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) ⁽⁶⁾. El genotipado implica la identificación de mutaciones genéticas definidas que dan lugar al fenotipo específico del metabolismo del fármaco. Para predecir el fenotipo mediante el genotipo, Gaedigk y col. introdujo un sistema de puntaje de actividad, que asigna un número para cada variante alélica dependiendo de la funcionalidad del alelo ⁽⁷⁾.

Los alelos pueden clasificarse como un alelo natural/silvestre (funcional) o alelo mutante defectuoso (no funcional). Los individuos que portan dos alelos de tipo salvaje generalmente tendrán tasas de metabolismo "normales" (metabolizadores extensos), mientras que una persona que porta dos alelos mutantes tendrán inherentemente poca actividad enzimática (metabolizadores lentos). Aquellos que heredaron uno de cada alelo tendrán una actividad enzimática disminuida (metabolizadores intermedios). En ciertos casos, cuando la duplicación o multiplicación de genes da como resultado de más de dos copias génicas de alelos de tipo salvaje, la actividad de la enzima será mayor de lo normal (metabolizadores ultrarrápidos) ⁽⁸⁾.

De los alelos asociados al metabolismo lento, el alelo 4* en el gen CYP2D6 (CYP2D6*4) es una de las variantes no funcionales más comunes. Este polimorfismo genera una transición G→A en el primer nucleótido del exón 4, generando una proteína truncada debido a un defecto en el empalme o *splicing* ^(3,9).

A nivel poblacional, en diversos grupos humanos se ha evidenciado que existen diferencias en la distribución polimórfica del CYP2D6. Así, en los caucásicos, el alelo CYP2D6*4 es el más frecuente en metabolizadores lentos, representando el 75% del total, en cambio, en los grupos africanos y asiáticos, la frecuencia de este alelo es baja ⁽¹⁰⁾.

A nivel latinoamericano países como Argentina, Nicaragua, Puerto Rico, Chile, Colombia, México, Cuba, Brasil, Venezuela y Costa Rica se han reportado datos sobre las frecuencias alélicas CYP2D6 en sus respectivas subpoblaciones, siendo variable la distribución de las frecuencias, dependiendo del grado de mestizaje y procedencia geográfica ⁽¹¹⁻³¹⁾.

En el Perú, las frecuencias de los distintos alelos CYP2D6 son poco conocidas. Se han reportado datos sobre polimorfismos en el exón 7 en pobladores de Loreto, Amazonas, Apurímac, Puno, Lambayeque y Lima ⁽³²⁾. Estudios más específicos reportan las frecuencias de los alelos CYP2D6*4 y *2, pero sólo para

la ciudad de Lima. Por eso, se reafirma la necesidad de estudios de farmacogenética en muestras representativas en cada población ⁽¹³⁾.

En ese contexto, el presente trabajo de investigación tuvo como objetivo principal determinar la distribución del alelo CYP2D6*4 entre subpoblaciones peruanas, debido a la diversidad genética existente en nuestro país, a la relevancia clínica y la importancia en la toma de decisiones en farmacogenética o terapia personalizada.

La hipótesis planteada es que sí existen diferencias entre las subpoblaciones peruanas respecto a la variabilidad del CYP2D6*4(rs3892097), asociado al metabolismo lento.

2. OBJETIVOS

General

- Establecer la distribución del alelo CYP2D6*4 entre subpoblaciones peruanas.

Específicos

- Determinar los genotipos silvestres y mutantes, tipo de metabolizadores, según la distribución del alelo *4 (SNP rs3892097).
- Comparar las frecuencias del alelo *4 (SNP rs3892097) entre subpoblaciones peruanas.
- Comparar las frecuencias del alelo *4 (SNP rs3892097) con otras poblaciones del mundo.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 FARMACOGENÉTICA DEL CYP450

3.1.1 Variabilidad en la respuesta a los fármacos

La capacidad de metabolizar fármacos es un proceso natural que implica las mismas vías enzimáticas y sistemas de transporte que se utilizan para el metabolismo normal de los componentes de la dieta. Sin embargo, la mayoría de los fármacos muestran diferencias interindividuales en sus respuestas y eficacia debido a la variabilidad sustancial de la capacidad de las enzimas que metabolizan los fármacos entre los individuos ⁽³³⁾.

La variabilidad de la respuesta al fármaco es una consideración importante en la medicina clínica. La farmacogenética, es un término que fue inicialmente planteado en 1959 y se definió como “el estudio del rol de la genética en respuesta a las drogas” ⁽³⁴⁾, actualmente es el estudio de las diferencias en la respuesta a los fármacos causado por la variación alélica en aquellos genes que influyen sobre el metabolismo, la eficacia y las reacciones adversas de los mismos, tanto en su eficacia como a su toxicidad ⁽³⁵⁾. El campo de la farmacogenómica comenzó con las diferencias observadas en la respuesta al medicamento y la toxicidad en diferentes grupos étnicos / raciales. En la década de 1950 se informó sobre diferencias raciales / étnicas en la respuesta a los medicamentos. Estos primeros estudios fueron precursores importantes para identificar las diferencias en las respuestas a nivel individual ⁽³⁶⁾. Asimismo, comprendiendo cómo un determinado polimorfismo genético influye en el metabolismo y efecto de los fármacos, es posible predecir para cada paciente qué fármaco es el que ofrece mayor beneficio terapéutico y qué probabilidad existe de desarrollar reacciones adversas en función de su perfil genético.

Cuando los fármacos ingresan en el organismo, la mayoría de ellos son transformados parcial o totalmente en otras sustancias, y solo una minoría no sufre transformación alguna y son excretados sin modificación. Los fármacos que son lipófilos necesitan ser transformados en compuestos hidrosolubles para su excreción del cuerpo, si no conduce a la acumulación y toxicidad. Este proceso ocurre a través de reacciones de biotransformación que involucran dos fases; fase I y II.

3.1.2 Reacciones de Fase I y II

Las reacciones de Fase I o de funcionalización consisten en reacciones de oxidación y reducción, que alteran o producen nuevos grupos funcionales. En estas reacciones se introducen grupos funcionales como hidroxilo, amino o carboxilo (–OH, –NH₂ –COOH). Con estos cambios los productos resultantes tienden a ser compuestos polares, hidrosolubles y, por lo tanto, más fácilmente expulsables por la orina y por la bilis. Las reacciones metabólicas de oxidación son la vía más común de transformación en el organismo para la eliminación de fármacos y otros químicos ambientales, y la mayor parte de ellas son catalizadas por el sistema de hemoproteínas del citocromo P450 (CYP). Estas enzimas participan en la eliminación de xenobióticos (fármacos, carcinógenos, pesticidas, etc.) y en la transformación de sustancias endógenas (esteroides, vitaminas liposolubles A y D, sales biliares, alcaloides endógenos, etc.). Las enzimas CYP son responsables del 75-80 % de todo el metabolismo dependiente de la fase I y del 65-70 % del aclaramiento de las drogas usadas clínicamente.

Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación involucran la adición a de moléculas endógenas, que generalmente son polares y de alta biodisponibilidad en el organismo. Estos grupos endógenos son adicionados a grupos funcionales presentes ya en los compuestos xenobióticos, o que fueron adicionados o expuestos en la fase I del proceso de biotransformación. Las enzimas transferasas son responsables de la mayoría de las reacciones de fase II, por ejemplo, uridina difosfoglucuronosil transferasa (UGT), N-acetil transferasa (NAT), glutatión S-transferasa (GST) y sulfotransferasa (ST). La finalidad es de obtener moléculas polares y con bajo coeficiente de partición lípido/agua, facilitando su excreción al disminuir substancialmente su carácter lipofílico ⁽¹¹⁾.

3.1.3 La superfamilia CYP450

3.1.3.1 Estructura y función

Las enzimas del citocromo P450 (CYP450) son una superfamilia de hemoproteínas, los cuales tienen funciones cruciales en el metabolismo de compuestos endógenos y xenobióticos.

La purificación de las enzimas CYP se realizó con técnicas de estabilización química desarrolladas por Ichikawa y col. y Coon y col. en el año 1969 ⁽³⁷⁾. La estructura primaria de la proteína (estructura cristalina de alta resolución) se elucidó en *Pseudomonas putida* en 1982 ⁽³⁸⁾. En los mamíferos, estas enzimas se encuentran principalmente en la bicapa de fosfolípidos del retículo endoplásmico, en la superficie citosólica, dentro de las células hepáticas (hepatocitos), así como en muchos otros tipos de células ⁽³⁹⁾. La enzima llamada oxidorreductasa NADPH-CYP450, que se ve cerca del CYP, transfiere electrones a todas las formas de citocromos. Cada CYP contiene una molécula de hierro-protoporfirina IX que se une con oxígeno y una cadena polipeptídica unida no covalentemente. En general, la reacción catalizada por estas enzimas se puede resumir como sigue:

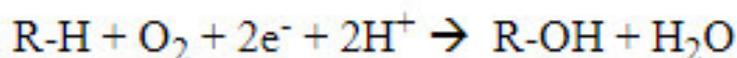


Figura 1. Reacción catalizada por la enzima CYP

Donde R-H es el sustrato y R-OH es el sustrato oxigenado. El oxígeno está unido al grupo hemo en el núcleo de la enzima CYP. Los protones (H⁺) generalmente se liberan del cofactor NADH o NADPH a través de aminoácidos específicos en la enzima CYP, que retransmiten los protones al sitio activo, donde son esenciales para una división reductora del oxígeno, por lo que se puede agregar un solo átomo a el sustrato. El estudio detallado de la estructura reveló dos conformaciones; abierta y cerrada. Estas simetrías son importantes ya que se necesita cambiar entre ellas para acceder al sustrato del sitio activo. La mayoría

de los P450 comparten el cambio de forma de cerrada a la configuración parcialmente abierta ⁽⁴⁰⁾.

3.1.3.2 Genética molecular de CYPs

Los CYP450 modernos se originaron a partir de un gen ancestral en procariontes que existió aproximadamente 3.500 millones de años atrás, antes del advenimiento de los eucariotes y de la existencia de una atmósfera rica en oxígeno, y funcionaban como nitrorreductasas y endoperoxido isomerasas. Cuando la atmósfera de la Tierra comenzó a acumular oxígeno, los CYPs protegieron las formas de vida tempranas de la toxicidad del oxígeno. Esta evolución ocurre por el proceso de repetidas rondas de expansión de los CYPs por duplicación de genes, mezcla de exones, expresión de genes superpuestos, cambio de marco programado, corte y empalme alternativo (*splicing defect*), edición de ARN e intercambio de genes. Alrededor de 1.5 billones de años atrás, algunas de estas expansiones dieron origen a genes metabolizadores de compuestos endógenos, y la última expansión ocurrió hace alrededor de 400 millones de años. Los CYPs son filogenéticamente uno de los genes que evolucionan más rápidamente, que es una característica que se necesita para proteger las células de lesiones cuando se exponen a compuestos xenobióticos tóxicos en aumento ⁽⁴⁰⁾.

La secuenciación genómica del citocromo P450 encontró que hay alrededor de 57 genes funcionales y 58 pseudogenes relacionados con su síntesis en humanos. Pertenece a una familia de multigenes y codifica proteínas con una identidad de secuencia de aminoácidos mayor al 40%. Las subfamilias incluyen proteínas relacionadas con una coincidencia de la secuencia de aminoácidos mayor al 70% ⁽⁴¹⁾.

La mayoría de los genes han sido divididos en 18 familias y 44 subfamilias en CYP humanos. Las familias se nombran CYP 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 17, 19, 20, 21, 24, 26, 27, 39, 46 y 51. Entre estas familias, CYP2, 3 y 4 contienen muchos más miembros que las otras 15 familias. La familia más grande en CYP humano es CYP2 que incluye 13 subfamilias y 16 genes funcionales. Los genes CYP a menudo se encuentran en grupos, con varios genes relacionados y

pseudogenes. Los pseudogenes son copias imperfectas de genes que no codifican ninguna proteína debido a las mutaciones acumuladas por la evolución, pero se ven genes cercanos a los activos.

Funcionalmente las familias CYP se dividen en dos tipos; tipo de desintoxicación (tipo D) y tipo de biosíntesis (tipo B). De los 57 genes, 35 son genes de tipo D y 22 son genes de tipo B. Los CYP 1, 2, 3 y 4 son CYP tipo de desintoxicación. Los genes de tipo B están más conservados que los genes de tipo D, como lo prueban sus tasas de pseudogenización ⁽⁴³⁾.

No obstante, la mayoría de las drogas son predominantemente metabolizadas por una única enzima CYP a concentraciones clínicamente relevantes en humanos. Por lo tanto, factores extrínsecos e intrínsecos que influyen en la actividad de la enzima CYP pueden tener un efecto importante en la farmacocinética de la droga. Para algunas drogas metabolizadas por la enzima CYP, en particular CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, la variabilidad genética explica en gran proporción las diferencias en la actividad enzimática, mientras que para otros CYPs, como el CYP1A2 y CYP3A4, esta proporción es mucho menor. El CYP3A4 representa aproximadamente el 50 % de todo el metabolismo farmacológico dependiente del CYP, aunque la capacidad individual para el metabolismo de fármacos mediado por CYP3A4 es muy variable. No hay variantes genéticas comunes que puedan explicar esta variación, a pesar del hecho de que se han descrito 20 alelos diferentes. Por el contrario, CYP2C19 y CYP2D6 son altamente polimórficos y juntos representan alrededor del 40 % del metabolismo de los medicamentos utilizados clínicamente. Además, CYP1A2, CYP2A6 y CYP2B6 son enzimas polimórficas que contribuyen significativamente al metabolismo de los xenobióticos ⁽⁴⁴⁾.

El polimorfismo genético caracterizado de estas enzimas proporciona una base para la posibilidad de ajustar la dosificación del fármaco y la elección del tratamiento farmacológico de acuerdo con el genotipo, que incluye evitar las reacciones adversas, ya que los CYP polimórficos son con frecuencia la causa de estos, ya sea por la formación de altos niveles de metabolitos o debido a la disminución del metabolismo del fármaco original ⁽⁴⁴⁾

Tabla 1. Enzimas CYP metabolizadoras de drogas, localizaciones cromosómicas, significancia clínica de la variabilidad genética y ejemplos de sustratos

Enzima/Gen	Cromosoma	Significancia de la variabilidad genética	Ejemplos de sustratos
CYP1A2	15q24.1	+/-	Agomelatina, cafeína, clozapina, lidocaína, melatonina, tacrina, teofilina, tizanidina
CYP2A6	19q13.2	+	Cotina, cumarina, letrozol, nicotina, tegafur
CYP2B6	19q13.2	+	Bupropion, efavirenz, ciclofosfamida
CYP2C8	10q23.33	+	Amodiaquina, cerivastatina, dasabuvir, imatinib, loperamida, montelukast, pioglitazona, paclitaxel, repaglinida, rosiglitazona
CYP2C9	10q23.33	++	Acenocumarol, diclofenaco, fluvastatina, glimepirida, glipizida, ibuprofeno, losartán, fenitoína, S-warfarina
CYP2C19	10q23.33	++	Amitriptilina (y otros antidepresivos tricíclicos de amina terciaria), clopidogrel, citalopram, omeprazol, pantoprazol, sertralina, voriconazol
CYP2D6	22q13.2	++	Amitriptilina (y otros antidepresivos tricíclicos), aripiprazol, codeína, dextrometorfano, fluvoxamina, metoprolol, ondansetrón, paroxetina, propafenona, risperidona, tamoxifeno, tioridazina, timolol, tramadol, tropisetron, venlafaxina
CYP2E1	10q26.3	+/-	Etanol, halotano, paracetamol
CYP2J2	1q32.1	+/-	Amiodarona, ácido araquidónico, astemizol, ciclosporina
CYP3A4	7q22.1	+/-	Alfentanil, alprazolam, atorvastatina, budesonida, buspirona, ciclosporina, dexametasona, eritromicina, felodipina, gefitinib, ibrutinib, lovastatina, midazolam, nifedipino, quetiapina, saquinavir, sildenafil, simvastatina, tacrolimus, testosterona, triazolam, verapamilo, vincristina
CYP3A5	7q22.1	++	Saquinavir, tacrolimus, verapamilo, sustratos se superponen con CYP3A4

+/- Menos o ninguna significancia clínica, + moderada significancia clínica, ++ mayor significancia clínica.

Fuente: Tornio y cols. ⁽⁴⁷⁾.

3.1.3.3 Variabilidad interindividual genética y en la actividad enzimática

Las enzimas CYP metabolizadoras de drogas son genéticamente muy variables, en parte debido a la baja restricción evolutiva, ya que muchos de ellos carecen de una función endógena esencial. La variabilidad se caracteriza por variantes de nucleótido único (SNV por sus siglas en inglés) raras y comunes, así como las variantes del número de copias (CNV por sus siglas en inglés), definidas como duplicaciones o deleciones. Las variantes de los genes CYPs son definidas por la nomenclatura del alelo mediante un asterisco (*), para la cual la Base de Datos de la Nomenclatura de los Alelos del CYP humano (*Human CYP Allele Nomenclature Database*) ha servido como un repositorio central por más de 15 años. La base de datos ha sido recientemente modificada para ser administrada por el Consorcio de variación de farmacogenes (PharmVar), disponible en www.PharmVar.org.⁽⁴⁵⁾

Por otro lado, dependiendo del fenotipo codificado por estos genes, la actividad enzimática sobre ciertas drogas puede ser variable. La capacidad de cada persona para metabolizar drogas está determinada por el emparejamiento de alelos individuales que heredó de sus progenitores. Cada alelo puede clasificarse como un alelo natural/salvaje (funcional) o variante (defectuoso). Los alelos de tipo salvaje se consideran "normales" y ocurren predominantemente en la población general, mientras que los alelos variantes pueden conferir actividad disminuida o nula. Los individuos que portan dos alelos de tipo salvaje generalmente tendrán tasas de metabolismo "normales" (metabolizadores extensos), mientras que una persona que porta dos alelos variantes (defectuosos) tendrá inherentemente poca actividad enzimática (metabolizadores lentos). Aquellos que heredaron uno de cada alelo tendrán una actividad enzimática disminuida (metabolizadores intermedios). En ciertos casos, cuando la duplicación o amplificación de genes da como resultado de más de dos copias génicas de alelos de tipo salvaje, la actividad de la enzima será mayor de lo normal (metabolizadores ultrarrápidos)⁽⁸⁾. La Tabla 2 muestra las variantes alélicas asociadas a estos metabolizadores. Con el fin de estandarizar la terminología utilizada para describir el estado funcional y el fenotipo de los

alelos, se publicó un documento de consenso por Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) ⁽⁴⁶⁾.

Para facilitar la transformación del conocimiento farmacogenético en la práctica clínica y proporcionar directrices basadas en la evidencia sobre cómo se deben utilizar los resultados de las pruebas genéticas para optimizar el tratamiento farmacológico, se han establecido varios consorcios. Tanto CPIC como el Grupo de trabajo de farmacogenética holandesa (DPWG) proporcionan pautas de dosificación basadas en genotipo basadas en pares gen-fármaco, con algunas diferencias en los métodos del desarrollo de las guías y el número de pautas producidas hasta el momento ⁽⁴⁷⁾.

Tabla 2. Asignación de fenotipos probables basados en ejemplos de diplotipos comunes

Fenotipo	Ejemplos de diplotipos			
	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A5
Metabolizador rápido o ultrarrápido	-	*17/*17, *1/*17	(*1/*1)xN ^a , (*1/*2)xN, (*2/*2)xN	-
Metabolizador normal	*1/*1	*1/*1	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*9, *1/*41, *41/*41, *1/*5, *1/*4	*1/*1
Metabolizador intermedio	*1/*2, *1/*3	*1/*2, *1/*3, *2/*17 ^b	*4/*41, *5/*9, *4/*10	*1/*3
Metabolizador lento	*2/*2, *2/*3, *3/*3	*2/*2, *2/*3, *3/*3	*4/*4, (*4/*4)xN, *3/*4, *5/*5, *5/*6	*3/*3

^a xN representa el número de copias del gen CYP2D6

^b Clasificación provisional

Clasificación fenotípica basada en los términos consensuados del CPIC

Fuente: Tornio y cols. ⁽⁴⁷⁾.

3.2 CITOCROMO P450 2D6 (CYP2D6)

3.2.1 Polimorfismo genético del CYP2D6

3.2.1.1 Características generales de la enzima CYP2D6

CYP2D6 es el acrónimo usado para referirse tanto a una enzima de la superfamilia del citocromo P450, 2 es la familia, 2D es la subfamilia y 6 es el número de miembro. Está representado de otras maneras como ENSG00000100197, CYP2D7AP, CYP2D8P2, P450DB1, CYP11D6, P450C2D, CYP2D7P2, CPD6, P450-DB1, CYP2D6, CYP2D7BP, CYP2D y CYP2DL1 ⁽¹⁷⁾. Otros nombres para esta enzima son monooxigenasa microsomal, monooxigenasa xenobiótica o debrisoquina 4-hidroxilasa.

CYP2D6 es una de las CYPs más ampliamente investigadas. El 25% de los fármacos actualmente comercializados son sustratos de la CYP2D6, aunque esta constituye únicamente el 5% de todas las CYPs hepáticas. Los sustratos típicos para la CYP2D6 son en gran parte bases lipófilas y el diferente metabolismo de los fármacos afectan el resultado clínico.

El sitio activo de los citocromos metabolizadores de fármacos se adapta a varios sustratos que explican las propiedades de metabolización de múltiples fármacos de varios citocromos. La cavidad del sitio activo de CYP2D6 está bordeada por el grupo hemo y revestida por muchos residuos de aminoácidos, tiene un tamaño de 540 Å³ (Angstrom) en el cual se pueden alojar un gran número de sustratos con diferentes estructuras. Cuatro aminoácidos se conservan en los 57 CYP funcionales; Glu-242 (glutamato), Arg-245 (arginina), Phe-310 (fenilalanina) y Cys-316 (cisteína), de los cuales se ven a la fenilalanina y cisteína cerca de la región de unión al grupo hemo ⁽⁴⁰⁾.

Sustratos del CYP2D6

Los CYP450 puede metabolizar una gran cantidad de compuestos endógenos y exógenos estructuralmente diversos debido a una amplia especificidad de sustrato y, en general, a una amplia regio y estereoselectividad. Los sustratos de CYP2D6 son generalmente bases lipófilas con un anillo aromático plano hidrófobo y un átomo de nitrógeno que puede protonarse a pH fisiológico y tener un potencial electrostático molecular negativo para la parte plana de la molécula. El átomo de hidrógeno es esencial para las interacciones electrostáticas con el grupo carboxilo de los aminoácidos que conforman el sitio activo de la CYP2D6. El propranolol es una base lipófila con anillo aromático y nitrógeno. Su interacción con el CYP2D6 ha sido estudiada extensamente. En el primer nanosegundo después de la unión de propranolol, Gly 218, Asp-301, Leu372 y Val374 cambian su ubicación sobre el propranolol en más de 2Å, que se muestra mediante dinámica molecular. La cavidad de unión del sustrato se reorganiza moviendo Glyc-218 y Leu-372 más cerca hacia el propranolol y la Val374 se aleja del sustrato. Sus sustratos incluyen antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina), otras drogas empleadas en psiquiatría (venlafaxina, aripiprazol, risperidona), atomoxetina, opioides (codeína, tramadol, oxicodona), antieméticos (ondansetrón, tropisetron), primaquina, tamoxifeno, y agente β -bloqueadores (metoprolol, timolol), antiarrítmicos, y entre otros ⁽⁴⁰⁾.

Inhibidores de la CYP2D6

Aunque el CYP2D6 es principalmente no inducible, está sujeto a inhibición por muchas drogas y compuestos que conducen a interacciones entre medicamentos. La interacción fármaco-fármaco puede ser leve, moderada o fatal. Por ejemplo, la interacción de venlafaxina-propafenona mediada por CYP2D6 puede causar alucinaciones y agitación psicomotora. Los inhibidores pueden ser inhibidores irreversibles o inhibidores reversibles. Los inhibidores irreversibles son cimetidina, paroxetina, pimozida, metanfetamina, metoclopramida y desetilamiodarona. Algunos sustratos y otros compuestos inhiben CYP2D6 de forma reversible. Los antipsicóticos como la olanzapina, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, tioridazina, risperidona, clozapina y el trifluoperidol son metabolizados por el CYP2D6 y también inhiben significativamente estas enzimas. Cuando se administran juntamente con antidepresivos como amitriptilina, imipramina y fluoxetina, su concentración plasmática aumentará. Los antagonistas del receptor H1 como la terfenadina, los agentes antifúngicos como la terbinafina son inhibidores del CYP2D6. El uso de nortriptilina con terbinafina causa niveles de fármacos supratherapéuticos en pacientes. Lansoprazol, un potente inhibidor reduce la conversión de dextrometorfano a dextrophan. Muchos productos naturales como Panax ginseng, *Ginkgo biloba*, inhiben el metabolismo de la debrisoquina mediado por CYP2D6 ^(40,49).

3.2.1.2 Genética molecular del CYP2D6

Se identificó el gen que codifica la inicialmente nombrada como “debrisoquina hidroxilasa” en el brazo largo del cromosoma 22 y lo asociaron con el factor sanguíneo en el año 1987⁽⁵⁰⁾. Independientemente, otro grupo de investigación liderado por González y cols. en el año 1988, a partir del ADNc humano del CYP2D6, y células somáticas híbridas de ratón-humano y hámster-humano localizaron el locus CYP2D6⁽⁵¹⁾. Posteriormente, en el año 1989, el gen CYP2D6 fue clonado y secuenciado, describiendo que se compone de 9 exones de ADN⁽⁵²⁾. Los 9 exones son típicos de otros genes de la familia CYP2⁽⁵³⁾.

El locus CYP2D está conformado por tres genes: CYP2D6 y dos pseudogenes altamente homólogos a este. El CYP2D6 es el único gen funcional en la subfamilia CYP2D del genoma humano. El gen CYP2D6 ha sido mapeado en el cromosoma 22, en la posición 22q13.1. CYP2D6 consta de 4383 pares de bases, que se agrupan en 8 intrones y 9 exones⁽⁵⁴⁾, adyacente a los pseudogenes inactivos CYP2D7P y CYP2D8P. La evolución del locus CYP2D6 ha implicado la eliminación de 3 genes, la inactivación de 2 genes (CYP2D7 y CYP2D8P) y la inactivación parcial de uno (CYP2D6)^(12,55).

El CYP2D7P contiene una inserción T en el exón 1 lo que origina una interrupción en el marco de lectura y una interrupción prematura de la traducción; mientras el CYP2D8P abarca múltiples deleciones e inserciones en estos exones⁽⁵⁶⁾.

Los pseudogenes CYP2D8P y CYP2D7P presentan un 92% y 97% de homogeneidad con la secuencia del gen CYP2D6, respectivamente⁽¹²⁾.

Variantes alélicas del CYP2D6

Actualmente, más de 100 variantes alélicas del CYP2D6 humano (* 1 a * 113) y una serie de subvariantes han sido identificados y designados por el Comité de Nomenclatura de Alelos del Citocromo P450.

Funcionalmente, estos alelos de CYP2D6 se pueden clasificar en tres grupos: alelos que dan como resultado un aumento de la actividad; alelos que dan como resultado actividad disminuida o pérdida de actividad; y alelos con actividad normal o aumentada. Estas variantes resultan de mutaciones puntuales, deleciones o adiciones, reordenamientos génicos y delección o

duplicación/multiduplicación del gen completo (Tabla 3). La distribución de estos alelos en varios grupos étnicos es diferente.

Tabla 3. Variantes alélicas del gen CYP2D6 humano

Nombre de Alelo	Número dbSNP	Tipo de variante/Cambio	Comentarios	Actividad enzimática
*1	Ninguna		Tipo salvaje (“ <i>Wild type</i> ”)	Normal
*2	rs16947, rs1135840	2850C>T, 4180G>C (pero estos también aparecen en otras variantes)	R296C, S486T; tiene varias subvariantes	normal (excepto subvariante *2XN)
*2xN	rs16947 rs1135840	1661G> C, 2850C> T, 4180G> C con copias múltiples	más de una copia de la variante * 2 en el cromosoma, N reemplazado por el número de copia	Incrementada
*3A	rs35742686	2549 del A	259frameshift	Ninguna
*3B	rs1135824 rs35742686	1749A>G, 2549delA	N166D; 259frameshift	Ninguna
*4	rs3892097	1846G>A	<i>Splicing defect</i> , tiene varias subvariantes	Ninguna
*4F	rs3892097 i4001456	1846G>A, 1858C>T	<i>splicing defect</i> , R173C	Ninguna
*4G	rs3892097 Ai4001467	1846G>A, 2938C>T	<i>splicing defect</i> , P325L	Ninguna
*4H	rs3892097 rs28371733	1846G>A, 3877G>C	<i>splicing defect</i> , E418Q	Ninguna
*5		delección de gen completo	CYP2D6 borrado	Ninguna
*6	rs5030655	1707delT	118frameshift	Ninguna
*7	rs5030867	2935A>C	H324P	Ninguna

*8	rs5030865	1758G>T	G169X	Ninguna
*9	rs5030656	2615-2617delAAG	K281del	Disminuida
*10	rs1065852	100C> T (pero también aparece en otras variantes)	P34S	Disminuida
*11	rs5030863	883G>C		Ninguna
*12	rs5030862	124G>A	G42R	Disminuida
*14	rs5030865	1758G>A	G169R	Ninguna
*17	rs28371706 rs16947	1023C> T, 2850C> T (pero también aparece en otras variantes)	T107I, R296C	Disminuida
*29	rs61736512 rs1058164 rs16947 rs59421388 rs1135840	1659G>A; 1661G>C; 2850C>T; 3183G>A; 4180G>C	V136M; R296C; V338M; S486T	Disminuida
*39	rs1135840	1661G>C, 4180G>C	S486T	Normal
*41	rs28371725	2988G>A	Aberrante <i>splicing</i>	Disminuida
*52	rs28371733	3877G>A	E418K	Posiblemente disminuida

^a Indica alelos cuya evaluación de la funcionalidad se basa únicamente en datos *in vitro*.

^b Indica alelos cuya evaluación de la funcionalidad se basa únicamente en datos *in vivo*.

Fuente: Goh y cols ⁽³⁹⁾.

Alelos nulos del CYP2D6

Los alelos nulos de CYP2D6 no codifican una proteína funcional y no hay actividad enzimática residual detectable. Está claro que los alelos * 3, * 4, * 5, * 6, * 7, * 8, * 11, * 12, * 13, * 14, * 15, * 16, * 18, * 19, * 20, * 21, * 38, * 40, * 42, * 44, * 56 y * 62 no tienen actividad enzimática. El CYP2D6*4 es el alelo más frecuente de estos, representando el 75% del total. Son responsables del fenotipo metabolizador lento cuando están presentes en constelaciones heterocigóticas, homocigóticas o compuestas. Estos alelos son de importancia clínica, ya que a menudo alteran la eliminación del fármaco y la respuesta al fármaco.

El mecanismo para una pérdida total de la función enzimática resultante de alelos nulos de CYP2D6 incluye lo siguiente: (a) polimorfismo de un solo nucleótido o pequeñas inserciones/deleciones que interrumpen el marco de lectura o interfieren con el corte y empalme correctos, lo que conduce prematuramente a codones de proteína / parada terminados (por ejemplo, CYP2D6 * 3, * 4, * 6, * 7, * 8, * 11, * 15, * 19, * 20, * 38, * 40, * 42, * 44, * 56 y * 62); (b) alelos no funcionales codificados de longitud completa (p. ej., CYP2D6 * 12, * 14 y * 18); (c) deleción de un gen CYP2D6 completo como resultado de grandes deleciones de secuencia (p. ej., CYP2D6 * 5) ; y (d) formación de un gen híbrido (por ejemplo, * 13 y * 16; hay una gran eliminación de secuencia en * 13 y * 16 y, como resultado, ambos contienen un gen híbrido CYP2D7-2D6) ⁽⁵⁶⁾.

Genética molecular del alelo CYP2D6*4

El CYP2D6*4 fue la primera variable alélica asociada al metabolismo lento en ser identificada por Kimura y col. en 1989, caracterizado por una sustitución de base G1846A (también conocido como 1934G> A en la bibliografía) ^(57,58) en el sitio de *splicing* entre el intrón 3 y el exón 4 del gen CYP2D6, cuya presencia conduce un empalme incorrecto del ARNm que produce un cambio en el marco de lectura, terminación de la traducción y generación; resultando de esta mutación una proteína truncada o no funcional ^(15,49).

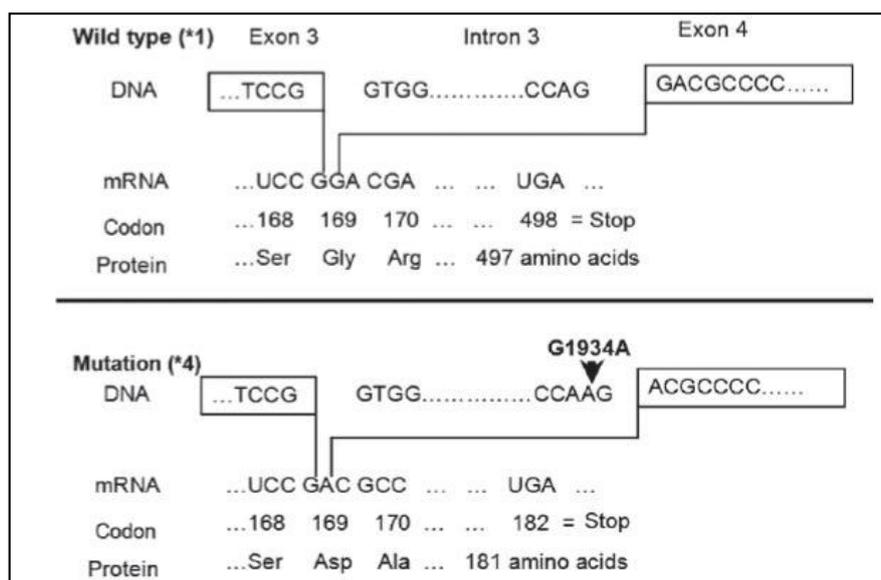


Figura 2. Polimorfismo G1846A en el intrón 3 del gen CYP2D6 se presentan los alelos *1 y *4.

Fuente: Levkovich y cols. ⁽⁴⁸⁾

Los homocigotos mutantes (*mutant type, mt*) del CYP2D6*4 se asocian a metabolizadores lentos mientras que los tipos salvajes (*wild type, wt*) a metabolizadores extensivos ⁽¹⁶⁾.

El alelo CYP2D6*4 presenta, hasta la fecha, 14 variantes (Tabla 4.), según PharmVar; Todas las variantes *4 se caracterizan por presentar el defecto en el procesamiento de ARNm mientras que cada subtipo tendrá sus características propias. Además, la sustitución de G a A se identifica como un defecto primario en el locus CYP2D6 y se evidencia en todos los subtipos descritos. En base a ello, el SNP rs3892097 en el gen CYP2D6*4, que presenta un cambio de G por A en la posición 1846, será tomado en cuenta para la determinación de la distribución del CYP2D6*4.

Tabla 4. Subtipos del Haplotipo CYP2D6*4

Alelo	Tipo de variante/Cambio	Comentarios	Referencias
*4	1846G>A (SNP rs3892097)	<i>Splicing defect</i> , tiene varias subvariantes	-
CYP2D6*4A	100C>T, 973C>A, 983A>G, 996C>G, 1662G>C, 1846G>A , 4181G>C	P34S, L91M, H94R, <i>splicing defect</i> /169frameshift	Gough et al, 1990 Hanioka et al, 1990 Kagimoto et al, 1990
CYP2D6*4B	100C>T, 973C>A, 983A>G, 996C>G, 1846G>A , 4181G>C	P34S, L91M, H94R <i>splicing defect</i> /169frameshift	Kagimoto et al, 1990
CYP2D6*4C	100C>T, 1662G>C, 1846G>A , 3888T>C, 4181G>C	P34S, <i>splicing defect</i> /169frameshift	Yokota et al, 1993
CYP2D6*4D	100C>T, 1038C>T, 1662G>C, 1846G>A , 4181G>C	P34S, <i>splicing defect</i> /169frameshift	Marez et al, 1997
CYP2D6*4E	100C>T, 1662G>C, 1846G>A 4181G>C	P34S, <i>splicing defect</i> /169frameshift	Marez et al, 1997
CYP2D6*4F	1846G>A , 1858C>T	<i>splicing defect</i> , R173C	Marez et al, 1997
CYP2D6*4G	1846G>A , 2938C>T	<i>splicing defect</i> , P325L	Marez et al, 1997
CYP2D6*4H	1846G>A , 3877G>C	<i>splicing defect</i> , E418Q	Marez et al, 1997
CYP2D6*4J	100C>T, 973C>A, 983A>G, 996C>G, 1662G>C, 1846G>A	P34S, L91M, H94R, <i>splicing defect</i> /169frameshift	Marez et al, 1997
CYP2D6*4K	100C>T, 1662G>C, 1846G>A , 2851C>T, 4181G>C	P34S, <i>splicing defect</i> /169frameshift	Sachse et al, 1997
CYP2D6*4L	100C>T, 996C>G, 1662G>C, 1846G>A , 4181G>C	P34S, <i>splicing defect</i> /169frameshift	Shimada et al, 2001
CYP2D6*4M	-1235A>G, 745C>G, 842T>G, 973C>A, 983A>G, 996C>G, 1662G>C, 1846G>A , etc.	L91M, H94R, <i>splicing defect</i> /169frameshift	Agundez et al, 1997 Fuselli et al, 2004 Gaedigk et al, 2006
CYP2D6*4N	-1426C>T,-1235A>G,-1000G>A, 100C>T, 310G>T, 745C>G, 1846G>A , etc.	P34S, L91M, H94R, <i>splicing defect</i> /169frameshift	Gaedigk et al, 2006
CYP2D6*4P	-1426C>T,-1235A>G,-1000G>A, 100C>T, 310G>T, 745C>G, 996C>G, 1662G>C, 1846G>A , etc	P34S, L91M, H94R, <i>splicing defect</i> /169frameshift	Dodgen et al, 2013

Fuente: Pharmacogene Variation Consortium - PharmVar ⁽²⁾.

Alelos con función parcial o residual

Los alelos CYP2D6 * 10, * 14, * 17, * 18, * 36, * 41, * 47, * 49, * 50, * 51, * 54, * 55 y * 57 dan lugar a una actividad significativamente disminuida. La actividad enzimática reducida a menudo se debe a la disminución de la estabilidad de la proteína, al reconocimiento interrumpido del sustrato y a la afinidad reducida de la enzima al sustrato. El cambio de actividad de la enzima puede ser dependiente del sustrato para algunos alelos, como * 17. Los individuos que albergan cualquiera de estos alelos son metabolizadores lentos o intermedios ⁽⁵⁶⁾.

Alelos con actividad normal o aumentada

Los estudios funcionales han demostrado una actividad enzimática significativamente alterada con varios alelos del CYP2D6, incluidos * 2A, * 17 · 2, * 27, * 35, * 39, * 41 · 2 y * 48. Marez y col. ⁽⁵⁹⁾ identificaron * 2A en los europeos y no encontraron ningún impacto funcional de este alelo, que mostró actividad metabólica similar a la del tipo salvaje. También identificaron CYP2D6 * 2B, * 2C, * 2D, * 2E, * 2F * 2G, * 2H y * 2K. Gaedigk y col. ^(60,61) identificaron dos alelos más en series * 2: * 2L y * 2M, que contenían mutaciones múltiples (por ejemplo, 310G> T, 746C> G y 843T> G). Los polimorfismos -1584C> G, -1235A> G, -740C> T y -678G> A se encuentran probablemente en la mayoría de las subvariantes del alelo CYP2D6 * 2 (* 2A a * 2H y * 2J a * 2N; * 2J = * 59) ⁽⁵⁶⁾.

Duplicación y Multiduplicación de CYP2D6

La duplicación/multiduplicación de genes es el resultado de eventos cruzados desiguales y otros mecanismos. La duplicación génica y la multiduplicación del CYP2D6 pueden dar como resultado enzimas que son funcionales, parcialmente funcionales y no funcionales. Gaedigk y col. ⁽⁶²⁾ encontraron eventos de duplicación de genes en * 1, * 2, * 4, * 6, * 10, * 17, * 29, * 35, * 43 y * 45 ^(56,62).

3.2.2 Polimorfismo metabólico del CYP2D6

3.2.2.1 Evaluación de la actividad enzimática de la CYP2D6

La capacidad de distinguir las tres clases de metabolizadores (Metabolizadores ultrarrápidos o MU; metabolizadores extensivos o ME; o metabolizadores lentos o ML) puede ser de valor clínico para predecir la respuesta adversa o inadecuada a los agentes terapéuticos. Las clases específicas de metabolismo de fármacos pueden identificarse mediante métodos de fenotipado o genotipado. El fenotipado se logra mediante la administración de un fármaco/droga de prueba (cuyo metabolismo depende únicamente de la función de una enzima específica) seguido de una medición de la tasa metabólica (MR por sus siglas en inglés). MR es la relación entre la dosificación del fármaco o el fármaco inalterado y el metabolito medido en suero u orina. Los dos sustratos prototípicos del CYP2D6 son debrisoquina y esparteína, las cuales son ampliamente usadas para determinar el fenotipo del metabolismo mediada por CYP2D6. La prueba de fenotipo con debrisoquina o esparteína proporciona una evaluación económica, confiable y directa del fenotipo metabólico del CYP2D6, pero ambos medicamentos no están actualmente disponibles. Asimismo, entre los cinco sustratos de prueba de CYP2D6, debrisoquina, esparteína, tramadol, dextrometorfano y el bufuralol, estos dos últimos son los comúnmente utilizados en estudios *in vitro* preferidos por los investigadores de la industria farmacéutica, con un 60% usando bufaralol como sustrato sonda y un 30% usando dextrometorfano ⁽⁵⁶⁾.

El fenotipado tiene varios inconvenientes, ya que utiliza protocolos complicados y tiene riesgos de reacciones adversas a los medicamentos ⁽⁶⁾. La asignación fenotípica correcta puede complicarse aún más debido a la administración conjunta de fármacos y los efectos de confusión propios de la enfermedad. El genotipado implica la identificación de mutaciones genéticas definidas que dan lugar al fenotipo extrapolado específico del metabolismo del fármaco. Este método requiere una pequeña cantidad de sangre o tejido y no se ve afectado por enfermedades o medicamentos subyacentes.

Hasta el momento, estudios *in vivo* e *in vitro* fueron implementados para investigar una fórmula aplicable con la que cierto genotipo de CYP2D6 pudiera

traducirse al fenotipo correspondiente. Por ejemplo, Gaedigk y col. introdujo un sistema de puntaje de actividad, que asigna un número para cada variante alélica dependiendo de la funcionalidad del alelo ⁽⁷⁾. Aunque se lograron más investigaciones en condiciones *in vivo* para evaluar el efecto del polimorfismo de CYP2D6 directamente sobre la actividad de la enzima, se recomienda el uso de sistemas derivados de humanos, tales como microsomas hepáticos humanos. La incubación de los microsomas con sustratos específicos de CYP nos proporciona información directa sobre la actividad específica de la enzima CYP ⁽³³⁾.

3.2.2.2 Fenotipos metabólicos extrapolados en CYP2D6

La determinación de la tasa metabólica *in vivo* de una enzima es la medida más exacta de la actividad metabólica del CYP2D6 en un momento determinado. Sin embargo, el coste menor y la disponibilidad de plataforma de genotipado han facilitado el estudio de los genotipos, a partir de los cuales se generan extrapolaciones del fenotipo.

De esta manera, se ha postulado que es posible predecir el tipo de metabolizador del individuo a partir de la extrapolación de los genes activos encontrados. ^(7, 63,64). Con el fin de facilitar la traducción del genotipo en fenotipo, se utiliza el sistema de puntaje de actividad (*Activity score*, AS), que posteriormente ha sido ampliamente aceptado desde que se publicó por primera vez hace 10 años. Esencialmente, a cada alelo se le asigna un valor de 0, 0.5 o 1 categorizándolo como no funcional, función disminuida o normal, respectivamente; para los alelos con dos o más copias génicas, el valor del alelo se multiplica por el número de copias génicas (por ejemplo, una duplicación del gen CYP2D6 * 1x2 recibe un valor de 2 para calcular el AS). La suma de los valores de ambos alelos proporciona el AS de un genotipo ⁽⁶⁵⁾.

Para especificar que el fenotipo fue predicho a partir del genotipo, utilizamos el prefijo "g"⁽⁶⁶⁾. Por ello, los sujetos con AS=0, AS=0.5 y AS>2 fueron designados como metabolizadores genéticamente lentos (gML), intermedios (gMI) y ultrarrápidos (gMU) respectivamente. Los sujetos con AS = 1, AS = 1.5 y AS = 2 fueron designados como metabolizadores genéticos normales (gMN). Debido a

que estos grupos de diplotipos cubren un amplio rango de actividad, los sujetos con AS = 1 se distinguen aquí como gMN lento (gMN -S), y los sujetos con AS = 1.5 y AS = 2 son designados como gMN-rápido (gMN-F) ⁽⁷⁾, como se detalla en la tabla 5.

Tabla 5. Predicciones fenotípicas a partir de genotipos

Grupo étnico	AS=0	AS=0.5	AS = 1, 1.5 o 2	AS=1	AS = 1.5 o 2	AS>2
	gML (%)	gMI (%)	gMN (%)	gMN- S (%)	gMN-F (%)	gMU (%)
Africano Americanos	2.38	10.99	83.69	28.00	55.69	3.67
África	2.78	10.63	84.36	27.89	56.47	3.80
Américas	1.92	2.77	92.32	20.08	72.24	4.62
Asia del este	0.41	5.48	93.79	29.06	64.73	1.37
Europa	5.44	5.37	89.31	29.93	59.38	3.13
Oriente medio	0.91	5.19	86.89	19.67	67.22	11.21
Oceanía	0.44	0.36	79.82	7.89	71.94	21.22
Asia Central y del Sur	1.05	3.82	93.42	24.77	68.65	2.77
Judíos	5.95	10.64	71.95	27.10	44.85	11.46

Fuente: Gaedigk y col. ⁽⁶⁷⁾

Asimismo, diversas pautas han sido diseñadas por el CPIC. Según las pautas para la terapia con codeína en el contexto del genotipo del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) ⁽⁶⁸⁾, el puntaje de actividad del CYP2D6 se relaciona con el sistema de clasificación del fenotipo, como se describe en la Tabla 6.

Tabla 6. Asignación de fenotipos probables para el metabolismo de la codeína basados en el diplotipo CYP2D6

Fenotipo probable ^a	Puntaje de actividad	Genotipos	Ejemplos de diplotipos
Metabolizador ultrarrápido (~1-2% de los pacientes)	>2.0	Un individuo que lleva más de dos copias de alelos funcionales	*1/*1xN, *1/*2xN
Metabolizador extensivo (~77-92% de los pacientes)	1.0–2.0 ^b	Un individuo que porta dos alelos que codifican la función completa o reducida o un alelo de función completa junto con un alelo no funcional o uno de función reducida	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *1/*4, *2/*5, *10/*10
Metabolizador intermedio (~2-11% de los pacientes)	0.5 ^b	Un individuo que porta un alelo reducido y uno no funcional	*4/*10, *5/*41
Metabolizador lento (~5-10% de los pacientes)	0	Un individuo portador de alelos no funcionales	*4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6

^a Las estimaciones de frecuencia se basan en datos de caucásicos y pueden diferir sustancialmente para otras etnias. ^b Algunos investigadores definen a los pacientes con un puntaje de actividad de 0.5 y 1.0 como metabolizadores intermedios y definen a los pacientes con un puntaje de actividad de 1.5 y 2.0 como metabolizadores rápidos. La clasificación de los pacientes con una puntuación de actividad de 1.0 como metabolizadores rápidos en esta guía se basa en datos específicos para la formación de morfina a partir de la codeína en estos pacientes. Fuente: Crews KR y cols. ⁽⁶⁸⁾

3.2.2.3 Relación fenotipo-genotipo CYP2D6

En una población determinada, el cálculo de gMLs permite identificar a los individuos con mMLs (metabolizadores lentos metabólicos) con una probabilidad de aproximadamente del 95 % (17, 58,69,70). A pesar de ello, aún no existe una correlación clara entre los gMUs y los mMUs (metabolizadores ultrarrápidos metabólicos), ya que los gMUs solo predicen entre un 10-40 % de los individuos clasificados como mMUs (70-72).

La exactitud de la predicción del fenotipo CYP2D6 mediante análisis genético podría mejorarse extendiendo la cobertura de alelos de los paneles de prueba o utilizando enfoques basados en secuencias (73,74), complementando dichos esfuerzos con un análisis de la variación del número de copias génicas capaz de determinar el número copia genética, variación alélica de las copias genéticas copiadas/multiplicadas, y estructuras génicas reorganizadas. Sin embargo, incluso la estrategia de prueba genética más avanzada tendrá sus limitaciones a menos que se integren otros factores, incluida la variación genética en otros *loci* que contribuyen al transporte, metabolismo y disposición de un sustrato/fármaco de interés y factores del sujeto como la medicación concomitante y las condiciones fisiológicas y patológicas subyacentes. La interpretación de las consecuencias funcionales de los fenotipos predichos para el aclaramiento del fármaco *in vivo* y, por lo tanto, la traducción en pautas de dosificación específicas para los pares individuales diplotipo-droga, se beneficiarán de estudios farmacocinéticos estratificados en el futuro para fármacos de alta prioridad.

3.3 Variabilidad interétnica del polimorfismo genético CYP2D6

3.3.1 Estudios en poblaciones a nivel mundial

Las diferencias étnico/raciales en el metabolismo de fármacos mediado por CYP2D6, los estudios clínicos y publicaciones relacionadas a esta enzima, hacen quizá de esta la más documentada de todas las enzimas hepáticas CYP hasta la actualidad. A nivel mundial, además del alelo CYP2D6 * 1, CYP2D6 * 2 es el alelo predominante (19,93%), seguido de CYP2D6 * 10 (19,05%) y CYP2D6 * 4 (11,32%) (Figura 3 y Tabla 8) ⁽⁶³⁾.

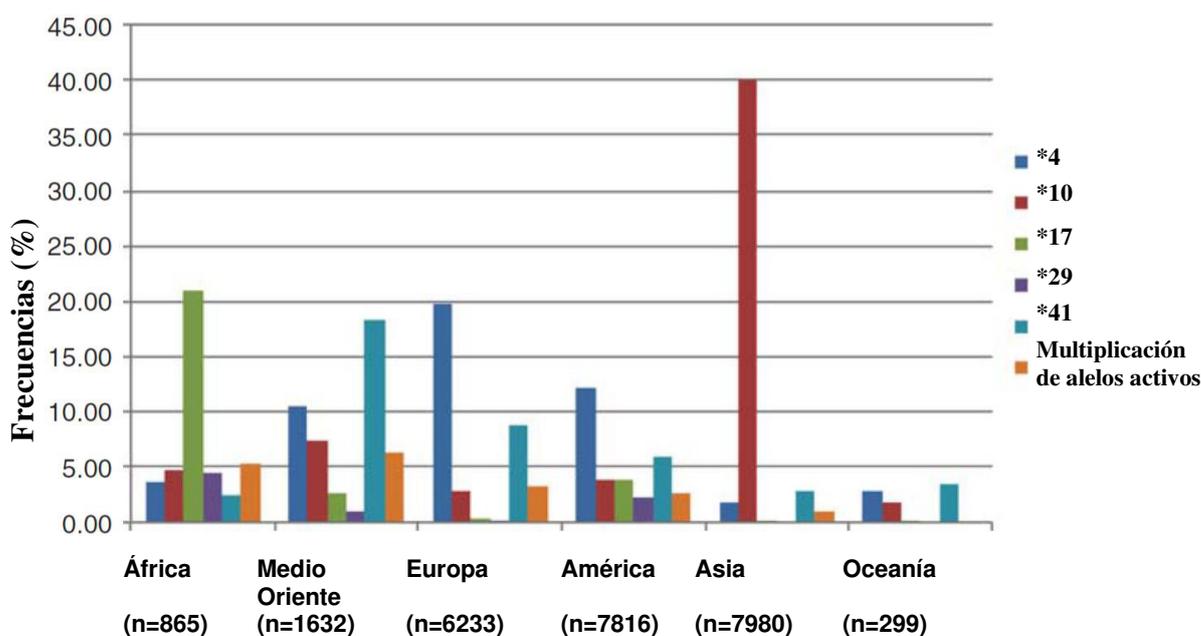


Figura 3. Principales variantes alélicas de CYP2D6 por región geográfica. Número de sujetos estudiados (n)

Fuente: Llerena y cols. ⁽⁶³⁾

En poblaciones caucásicas, la frecuencia de los alelos funcionales es alrededor del 71% mientras que los alelos no funcionales representan del 26%; siendo el CYP2D6 * 4 el gen no funcional más común asociado con el metabolismo lento, en una frecuencia del 20%. Además, la mayoría de la población caucásica es normalmente distribuida en población con metabolismo extensivo. Esto explica que, en la población caucásica, entre el 5 y el 10% son Metabolizadores lentos, de los cuales más del 75% de los Metabolizadores lentos llevan este alelo. La

frecuencia alélica del CYP2D6*4 en esta población caucásica oscila entre el 12% al 30%, siendo el más alto en los Escandinavos (26.29%) ⁽⁶³⁾. Otros alelos no funcionales frecuentes en las poblaciones europeas son los alelos CYP2D6*5 (1-7%), CYP2D6*3 (1-2%) y CYP2D6*6 (aproximadamente el 1%).

La duplicación de genes ocurre con poca frecuencia en poblaciones caucásicas. Cualquier duplicación se observa a una baja frecuencia entre el 1 -2%. La excepción a esto son los españoles, en los que del 7-10% portan alelos duplicados o triplicados asociados con el metabolismo ultrarrápido. Sin embargo, al menos en los caucásicos, la duplicación de alelos representa solo alrededor de un tercio del metabolismo ultrarrápido. Entre los caucásicos europeos, los españoles se distinguen por tener la frecuencia más baja de CYP2D6*4 y la frecuencia más alta de alelos duplicados.

A diferencia de la población caucásica, donde los alelos CYP2D6*1 y CYP2D6*2 son dominantes y representan alrededor del 71% de la variación en la población, estos alelos funcionales representan el 51,5 % en poblaciones asiáticas.

Al igual que los alelos funcionales, los alelos no funcionales desempeñan un papel menos importante en las poblaciones asiáticas en comparación con los caucásicos. La baja frecuencia observada del alelo CYP2D6*4 en los asiáticos se ha relacionado con la baja incidencia de metabolizadores lentos (1-2%) entre los descendientes de asiáticos en comparación con los caucásicos. CYP2D6 * 4 ocurre en menos del 1% en estudios de cohortes chinas y japonesas, pero puede aparecer un poco más frecuente en la población de Malasia, 2.8%. El alelo CYP2D6*5 es relativamente constante entre los asiáticos, oscilando entre 4-6%. La frecuencia mediana de alelos no funcionales en las poblaciones asiáticas es del 6,4%.

En las poblaciones asiáticas, existe una alta frecuencia de la mutación CYP2D6*10 que oscilan entre el 38 a 70%, presentando la frecuencia más alta en asiáticos orientales (45%) ⁽⁶³⁾. El alelo CYP2D6*10 se ha asociado con una actividad metabólica significativamente reducida (aproximadamente el 60% de la actividad normal). La frecuencia mediana para la clase de alelos de funcionamiento reducido (principalmente * 10) fue del 41%.

Las poblaciones africanas se han agrupado como: Occidental (Ghana y Gabón), Sureste (Zimbawe, Tanzania y Sudáfrica Venda) y Norte (Etiopía). La primera observación, que es evidente (y observada previamente) es que la población etíope se distingue de las otras poblaciones africanas en: frecuencias CYP2D6*10 más altas, frecuencias CYP2D6*17 más bajas y frecuencias extremadamente altas de duplicaciones de genes.

Tabla 7. Frecuencias alélicas (%) del CYP2D6 en poblaciones de África

Poblaciones africanas	N							
		*3	*4	*5	*6	*10	*17	*1 o *2x2
Etiopía	122	0	1.2	3.3	-	8.6	9.0	16.0
Gabón	154	0	0	0.7	-	0.0	24.0	-
Ghana	193	0.3	7.0	0.6	0	3.1	27.7	1.6
Tanzania	106	0	0.9	6.1	0	3.8	17.0	3.3
Zimbawe	80	0	2.5	3.8	-	5.6	34.0	2.5

N=números de sujetos

Fuente: LLerena y cols. ⁽⁶³⁾, Bradford y cols. ⁽⁷⁵⁾, Sistonen y cols. ⁽⁷⁶⁾.

Con respecto a los alelos funcionales, se observa una frecuencia media de 67.8% para los alelos CYP2D6*1 y CYP2D6*2. Asimismo, los alelos no funcionales en estas poblaciones se producen a frecuencias relativamente bajas, una frecuencia media para el CYP2D6*4 de 1,8%. Cabe recalcar que, en la población de Ghana, la aparición del CYP2D6*4 se evidenció en el 7% de la población, en comparación con el 1-2% en otros estudios africanos. En general, los alelos no funcionales en las poblaciones africanas se producen con una frecuencia del 6,6%, predominando el CYP2D6*5 (excepto Ghana) y posiblemente con una frecuencia mayor del CYP2D6*4 en Ghana.

Los alelos asociados con una considerable actividad metabólica reducida desempeñan un papel muy importante (predominantemente CYP2D6*17) y se producen a una frecuencia promedio del 24%, una cuarta parte de la frecuencia de alelos, en las poblaciones africanas. CYP2D6*17 fue más frecuente en africanos negros (22,36%) seguido de afroamericanos (17,62%) y africanos mezclados (12,63%), mientras que CYP2D6 * 29 fue más frecuente en

afroamericanos (7,45%) y africanos mezclados (4.55%) que en otros grupos étnicos. La frecuencia del alelo CYP2D6*10 varía de 3-8.6%, siendo la población de Etiopia la frecuencia más alta.

Por región geográfica, CYP2D6*4 (relacionado con la falta de actividad enzimática) fue mayor en Europa (19,70%) que en otros grupos geográficos ($p < 0,001$). En cuanto a los alelos con actividad enzimática disminuida, se encontró que CYP2D6*10 era más predominante en Asia (39,96%) en relación el resto, y el CYP2D6*41 presentó la frecuencia más alta en Oriente Medio (18,23%) seguido de Europa (8,84%; $p < 0,001$). CYP2D6 * 17 y * 29 eran más comunes en África (20.92 y 4.45%, respectivamente) y América (3.95 y 2.24%, respectivamente) que en otras regiones geográficas ($p < 0.001$). Sin embargo, la duplicación/multiplicación de los alelos activos (relacionada con el aumento de la actividad enzimática) fue más frecuente en Oriente Medio (6,40%, $p < 0,001$) y África (5,25%)⁽⁶³⁾.

Tabla 8. Variantes importantes y frecuencias de alelos del gen CYP2D6 humano en poblaciones

Frecuencias alélicas en poblaciones indicadas (expresada en %)					
Alelo	Europeos	Africanos	Asiáticos del este	Asiáticos del sur	Americanos mestizos
*1	33.1	9.3	13.6	25.8	40.2
*1xN	1	3.3	1	0.5	0.5
*2	34.3	26.7	14	36.2	32.7
*2xN	1.3	6	1	1	0.5
*3	4.1	0.3	0	0.1	0.3
*4	15.5	11.9	0.4	11.6	15.7
*5	3	4	6.5	2	3
*6	2.2	0.3	0	0.1	0.4
*7	0	<0.1	0	0.8	<0.1
*8	0	<0.1	0	<0.1	0
*9	1.6	0.4	0	0.2	1.3
*10	0.2	3.2	58.7	6.5	0
*11	0	<0.1	0	0	0
*12	0	<0.1	0	0	0
*14	0	0	1.6	<0.1	0
*17	<0.1	19.7	0	0.1	0.7
*29	0	9.2	<0.1	<0.1	0.4
*33	0.7	0.2	0	0.7	0.1
*41	3.0	3.0	3.0	13.5	3.5
*42	0	0.2	0	0	<0.1
*43	<0.1	2.0	<0.1	0.8	0.2
*53	0	<0.1	<0.1	<0.1	0.5
*62	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

Fuente: Zhou y cols. ⁽⁷⁷⁾.

3.3.2 Estudios a nivel latinoamericano

A nivel latinoamericano existen estudios sobre las frecuencias de las variantes alélicas de CYP2D6. Sólo en países como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, México, Nicaragua, Panamá, Perú y Venezuela, se han reportado datos sobre las frecuencias alélicas CYP2D6 en sus respectivas subpoblaciones, siendo variable la distribución de las frecuencias, dependiendo del grado de mestizaje y procedencia geográfica ⁽¹¹⁻³¹⁾.

México presenta una compleja diversidad de población integrada por indígenas mexicanos (IM) (7% de la población de México) y mestizos mexicanos (MM). De una revisión de 63 estudios farmacogenéticos realizados en voluntarios mexicanos sanos (56,292 voluntarios sanos, aprox. 71.58% MM), las frecuencias de los alelos CYP2D6 * 3, * 4, * 5, * 10, * 17, * 35 y * 41 en el grupo MM fueron diferentes de las informadas en el grupo IM ⁽⁴⁷⁾. La frecuencia de alelos no funcionales (CYP2D6*3, *5, *6) es similar en las poblaciones latinoamericanas estudiadas, siendo la frecuencia del alelo *3 y *6 menos del 1% y < 5% para el alelo *5.

Entre las variantes no funcionales, se observó que la frecuencia alélica del CYP2D6*4 en la población Tepehuana (IM) fue la más baja (0.3%) de todas las poblaciones estudiadas ^(18,78) caso contrario con las poblaciones colombianas mestiza, argentinas mixtas y judíos, donde se observa un 19,4%, 16,4% y 17,8% respectivamente de frecuencia para este alelo ^(19,20).

Entre las variantes de función reducida, la frecuencia del alelo CYP2D6*10 presenta una gran variación con un rango de entre 0 al 17.5%, y se observa más frecuentemente que el otro alelo de actividad disminuida CYP2D6*17. Las frecuencias más altas para el CYP2D6*10 se encontraron en la población mestiza de México (12,45%) ⁽²¹⁾ y la población indígena de Panamá (Ngawbe) con 17.5% ⁽²²⁾. La frecuencia de la variante alélica CYP2D6*17 depende de la presencia de población afrodescendiente en la población estudiada, con un rango <0.5% en población nicaragüense mestiza ⁽²²⁾, colombiana mestiza ⁽¹¹⁾, argentina ⁽²⁰⁾, mexicana mestiza e indígena ⁽²⁴⁻²⁷⁾; y el 18.4 % ⁽²³⁾ y 10.2% ⁽⁴⁶⁾ en población costarricense afrocaribeña y cubana mestiza respectivamente. Además, el alelo con actividad disminuida CYP2D6*41 ha sido estudiado en unas pocas poblaciones iberoamericanas.

En el Perú, las frecuencias de los distintos alelos CYP2D6 son poco conocidas. Se han reportado datos sobre polimorfismos en el exón 7 en pobladores de Loreto, Amazonas, Apurímac, Puno, Lambayeque y Lima ⁽³²⁾. Estudios más específicos reportan las frecuencias de los alelos CYP2D6*4 y *2, las cuales fueron 32.0 % y 17.5% respectivamente, pero sólo para la ciudad de Lima ⁽¹³⁾. Por eso, se reafirma la necesidad de estudios de farmacogenética en subpoblaciones.

Tabla 9. Frecuencias alélicas (%) del CYP2D6 en poblaciones de Latinoamérica

País/territorio	Poblacion/Ascendencia	N	Actividad funcional									Referencia
			Normal			No funcionales			Reducida			
			*2	*3	*4	*5	*6	*10	*17	*29	*41	
Argentina	Mixta(General)	246	17.4	0.6	16.4	2.8	0.4	3	0.2	-	7.7	(20)
	Jewish	173	12.7	1.1	17.8	1.1	0.3	3.2	0.7	-	16.2	(20)
Brasil	Mixta(General)	1020	21.5	0.7	9.4	4.6	-	2.05	5.6	3.4	5.5	(31)
	Africana	87	-	1.2	6.3	4.2	-	4.2	9.2	-	-	(22)
Chile	Mestiza	321	40.7	1.1	11.8	-	-	-	-	-	-	(12)
	Mapuche	84	18.5	-	3.6	4.2	-	1.8	-	-	-	(79)
	Española	105	40.47	0.95	13.8	3.33	-	1.9	-	-	-	(79)
Colombia	Mestiza	121	37	1.2	19.4	0.8	0	-	1.6	-	-	(19)
	Mestiza	288	20.7	0.3	17.7	1.4	0.7	0.5	0	-	4.9	(11)
Costa Rica	Mestiza	139	-	1.4	10.4	3.2	0.7	1.1	2.2	1.4	6.1	(23)
	Afrocaribeña	49	-	1	4.1	4.1	0	3.1	18.4	11.2	1	(23)
Cuba	Mixta(General)	254	-	0	14.3	1.6	-	0.8	10.2	-	-	(25)
Ecuador	Blanca-Europea	118	-	0.4	10.6	2.1	-	1.3	4	-	-	(17)
México	Mexico City Area(Mestizos)	243	19.34	1.44	11.21	2.67	-	12.45	1.65	-	-	(21)
	Durango(Mestizos)	112	10.7	0.9	13.1	1.3	-	2.3	-	-	2.2	(18); (78)
	Guerrero(Mestizos)	50	17	0	14	2	-	2	0	0		(24)
	Sonora(Mestizos)	46	34.8	0	14.1	2.1	-	3.3	0	0		(24)
	Jalisco(Mestizos)	125	-	1.2	5.6	-	-	-	-	-	-	(14)
	Chiapas(Mestizos)	100	-	0	11	2	-	1	0	-	0	(25)
	Chiapas(Mestizos)	102	18.1	0.5	8.8	2	-	1.5	1.5	-	1.5	(26)
	Nuevo León(Mestizos)	102	13.7	0.5	9.3	2.9	-	2	0	-	6.4	(26)
	Coras(Indígenas)	81	28	0	1	1.2	-	0	0	0	1	(27)

	Guarijíos(Indígenas)	15	23	0	3	0	-	0	0	0	0	(27)
	Huicholes(Indígenas)	107	21	0	7	0	-	-	0	0	0	(27)
	Lacandones(Indígenas)	154	20.8	0	10.4	0	-	0.6	0	-	1.3	(25)
	Mayos(Indígenas)	44	10	0	8	0	-	0	-	0	3	(27)
	Mexicaneros(Indígenas)	39	22	0	0	1.3	-	-	0	0	0	(27)
	Purépechas(Indígenas)	85	-	0	2.9	-	-	-	-	-	-	(14)
	Seris(Indígenas)	19	5	0	21	0	-	0	0	0	0	(27)
	Tarahumara(Indígenas)	88	-	0	7.3	-	-	-	-	-	-	(14)
	Tarahumara(Indígenas)	74	21	0	11.5	3.4	-	0.7	0	0	4.1	(27)
	Tepehuanos(Indígenas)	129	20	0	0.3	0.4	-	0	0	-	0.4	(18); (27); (78)
	Tojolabales(Indígenas)	43	-	0	1.2	-	-	-	-	-	-	(14)
	Tzotziles(Indígenas)	56	-	0	2.7	-	-	-	-	-	-	(14)
	Tzeltales(Indígenas)	19	-	0	5.3	-	-	-	-	-	-	(16)
	Tzoltziles and Tzeltales(Indígenas)	110	17.3	0.5	5.5	3.6	-	0.5	0.5	-	0	(26)
Nicaragua	Mestiza	98	-	0	14.2	4.6	0	3.1	0	-	-	(28)
Panamá-Colombia	Emberra	136	-	0	14	0	1.1	6.9	-	-	-	(22)
	Ngawbe	105	-	0	17.1	0	0.5	17.5	-	-	-	(22)
Perú	Mestiza	100	32	-	17.5	-	-	-	-	-	-	(13)
Venezuela	Nativa	179	-	0	12.3	0	-	2.8	0	-	-	(29)
	Mixta(General)	145	-	-	14.5	-	-	1	-	-	-	(30)
	Mestiza	100	-	0	16.5	-	0.5	-	-	-	-	(15)

Fuentes: Sarmiento ⁽¹¹⁾, Varela y cols. ⁽¹²⁾, Casas ⁽¹³⁾, Salazar-Flores y cols. ⁽¹⁴⁾, Grimán y cols. ⁽¹⁵⁾, Sosa-Macías y cols. ⁽¹⁶⁾, Dorado P y cols. ⁽¹⁷⁾, Sosa-Macías y cols. ⁽⁷⁸⁾; Sosa-Macías y cols. ⁽¹⁸⁾, Isaza y cols. ⁽¹⁹⁾, Moya y cols. ⁽²⁰⁾, López M y cols. ⁽²¹⁾, Jorge y cols. ⁽²²⁾, Céspedes-Garro y cols. ⁽²³⁾, Contreras y cols. ⁽²⁴⁾, López-López y cols. ⁽²⁵⁾, Perez-Paramo y cols. ⁽²⁶⁾, Lazalde-Ramos y cols. ⁽²⁷⁾, Llerena y cols. ⁽²⁸⁾, Pinto-Escalante y cols. ⁽²⁹⁾, Flores-Angulo y cols. ⁽³⁰⁾, Friedrich y cols. ⁽³¹⁾.

4. METODOLOGÍA

4.1. Población de estudio

Se analizaron 172 muestras de ADN genómico perteneciente a personas mayores de 18 años, quienes no presentaban grado de parentesco entre ellas. La muestra total fue conformada por varones y mujeres quienes procedían de los departamentos de Lima (provincia de Huarochirí y provincia de Lima), Cusco (provincia Calca) y Puno (provincia Puno).

Las muestras de ADN genómico de los departamentos de Lima y Puno fueron obtenidas del banco de ADN perteneciente a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las pertenecientes al departamento de Cusco se obtuvieron de frotis bucales en la ciudad de Calca. Todas las muestras seleccionadas contaron con los permisos y/o consentimientos informados requeridos para el estudio.

Se agrupó las muestras por subpoblaciones, siendo el número de personas en Huarochirí-Lima=20, Lima ciudad=100, Puno=29 y Calca-Cusco=23. El criterio de muestreo fue no probabilístico, con 2 o 3 generaciones anteriores viviendo en el lugar y una muestra por cada familia representativa del lugar.

4.1.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión fueron:

- Criterios de inclusión: Personas mayores de 18 años sin grado de parentesco entre ellos. Los voluntarios sanos deben pertenecer a las subpoblaciones en estudio y haber autorizado la donación de ADN en el consentimiento informado.
- Criterios de exclusión: Personas menores de 18 años y que presentan alguna patología.

4.2 Obtención de la muestra

Las muestras seleccionadas del banco de ADN fueron extraídas de sangre según metodología descrita por Miller y cols. (1998) ⁽⁸⁰⁾. Las muestras provenientes de Calca-Cusco fueron extraídas a partir de células epiteliales de la cavidad bucal siguiendo el protocolo descrito por Sandoval y cols. (2013) ⁽⁸¹⁾.

4.3 Detección del alelo CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A)

Se realizó la genotipificación del alelo *4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en el gen CYP2D6, asociado al metabolismo lento, mediante la técnica de PCR- RFLP. Lo descrito se ejecutó en el laboratorio del grupo de investigación GENOBIDC perteneciente al departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Mayor de San Marcos.

4.3.1 Amplificación del ADN

El fragmento que contiene el sitio polimórfico fue amplificado mediante la técnica de PCR según lo reportado por Schur y cols. (2001) ⁽⁶⁾. Las reacciones de amplificación se realizaron con la enzima Taq polimerasa (Thermo scientific) y primers específicos. La región que contiene el alelo *4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) fue amplificada por PCR con los primers F (Forward, 5'-GCC TTC GCC AAC CAC TCC G-3') y R (Reverse, 5'-AAA TCC TGC TCT TCC GAG GC-3'), con un tamaño de amplicón de 355 pares de bases.

El amplificado se realizó en un volumen final de 12,5 µL, con 8,15 µL de agua grado biología molecular, 1,25 µL de Buffer Taq polimerasa KCl 10X, 0,25 µL de Mix dNTP 10 uM, 0,75 µL de MgCl₂ 25 mM, 0,2 µL de los primers F y R 10 µM, 0,2 µL de Taq polimerasa (5 U/µl) y 1.5 µL de ADN genómico (100 ng/ µL).

La reacción de PCR se desarrolló en el termociclador Benchmark (TC9639 Thermal cycler) y Biometra tone, bajo ciertas condiciones (Tabla 10):

Tabla 10. Condiciones de la PCR

Desnaturalización inicial	94°C por 5 min.
32 ciclos:	
Desnaturalización	94°C por 40 seg.
Alineamiento	58°C por 40 seg.
Extensión	72°C por 40 seg.
Extensión final	72°C por 5 min.

El amplicón obtenido fue verificado mediante electroforesis en gel de agarosa al 1.5 %, usando 5 μ L de ADN amplificado, 1 μ L de colorante fluorescent dye reagent, marcador de peso molecular Gene Ruler 100 pb (Fermentas) y solución buffer Tris borato EDTA (TBE) 1X con un voltaje constante de 110 V /30 min.

4.3.2 Análisis de restricción

El análisis de restricción se llevó a cabo según las instrucciones dadas por el fabricante (Thermo scientific), y adaptado a las condiciones del laboratorio del grupo de investigación GENOBIDC.

Se utilizó un volumen total de 15 μ L para este análisis, siendo los volúmenes de la mezcla de reacción: 8 μ L de agua grado biología molecular; 1,5 μ L de buffer R 10X; 0,5 μ L de la enzima de restricción Mval (BstNI) (10 U/ μ L) y 5 μ L del amplificado. Esta mezcla de reacción se incubó a 37°C por 12 horas. Los genotipos obtenidos se visualizaron bajo luz UV (transiluminador) luego de realizar la electroforesis en gel de agarosa al 3 %.

Un fragmento sin digerir de 355 pares de bases (pb) fue indicativo de la presencia de la mutación en ambos alelos (homocigoto). Si el fragmento de PCR de 355 pb se digirió en dos fragmentos de 250 y 105 pb, esta mutación no estaba presente en ninguno de los alelos, y dio como resultado una determinación de tipo silvestre. Una mezcla de los tres tamaños de fragmentos fue indicativa del heterocigoto.

Tabla 11. Fragmentos de restricción y genotipo

Tamaños de los fragmentos de restricción	Genotipo		Diplotipo
355 pb	Homocigoto mutante	A/A	*4/*4
250 pb y 105 pb	Homocigoto silvestre	G/G	<i>wt/wt</i>
355 pb, 250 pb y 105 pb	Heterocigoto	G/A	<i>wt / *4</i>

wt = wild type o alelo salvaje

Fuente: Schur y cols. ⁽⁶⁾

4.4 Clasificación funcional del alelo CYP2D6*4(SNP rs3892097, 1846 G>A)

Como se ha expuesto anteriormente, las variantes alélicas se han clasificado según su actividad. Según esta evaluación funcional, el genotipo de un individuo tendrá un valor asignado de actividad que sería la suma de la puntuación de sus dos alelos ^(7,67).

A la variante alélica CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) se les asignó un valor de 0, al otro alelo salvaje *wt* se le asignó un valor de 1.

Tabla 12. Puntaje de actividad

Diplotipo	Puntaje	Fenotipo extrapolado
*4/*4	0	gMPs (metabolizador lento genético),
* <i>wt</i> / * <i>wt</i>	1	gMN lento (metabolizador normal - lento genético)
*<i>wt</i> / *<i>wt</i>	2	gMN rápido (metabolizador normal – rápido genético)

Fuente: Gaedigk y cols. ^(7,67)

4.5 Análisis estadístico

4.5.1 Estadística descriptiva

Se determinaron las frecuencias genotípicas, alélicas y fenotipo metabólico extrapolado. Además, se utilizó la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg.

4.5.2 Estadística comparativa

Según la naturaleza de la información obtenida, se emplearon pruebas comparativas entre las subpoblaciones peruanas en estudio con otras poblaciones mundiales. El programa Epidat 3.1 se utilizó para el análisis estadístico correspondiente.

5. RESULTADOS

La población peruana total de estudio estuvo constituida por cuatro subpoblaciones peruanas de los departamentos de Lima, Cusco y Puno. El 58,1 % de la población corresponde a Lima ciudad, 11,3 % de Huarochirí-Lima, 13,4 % de Calca-Cusco, y por último el 16,9 % de Puno.

Tabla 13. Subpoblaciones incluidas en el presente estudio

POBLACIÓN	SUBPOBLACIÓN	N	%
Lima	Lima ciudad	100	58,1
	Huarochirí-Lima	20	11,3
Cusco	Calca-Cusco	23	13,4
Puno	Puno	29	16,9
Población peruana total		172	100

N=número de individuos incluidos en el estudio

De estas subpoblaciones, se analizó las frecuencias alélicas y genotípicas del alelo CYP2D6*4(rs3892097), como se visualiza en la Figura 4.

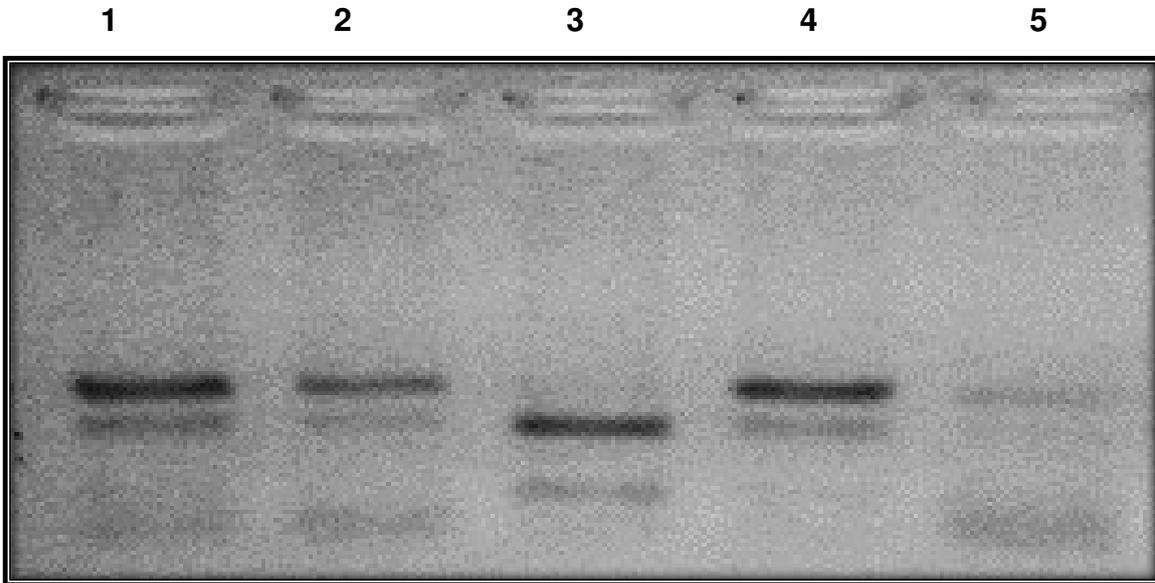


Figura 4. Visualización de los genotipos del polimorfismo rs3892097(1846G>A) mediante electroforesis en gel de agarosa al 3%, Carril 1,2,4 y 5: sujetos con el genotipo heterocigoto wt/*4, Carril 3: sujeto con el genotipo * wt /*wt

5.1 Análisis de las frecuencias del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) entre las subpoblaciones de estudio y la población peruana en total

5.1.1 Análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W)

Las frecuencias genotípicas esperadas se calcularon según el equilibrio de Hardy-Weinberg en la población peruana total y por subpoblaciones a partir de las frecuencias genotípicas para el genotipo homocigoto mutante (A/A), heterocigoto (G/A) y homocigoto silvestre (G/G).

En la población peruana total se obtuvo un $p = 0,91$. En las subpoblaciones de estudio, en Lima-ciudad el p fue 0,91, Huarochirí-Lima con $p = 0,98$, Calca-Cusco con un $p = 0,89$ y en Puno el p fue 0,86 (Tabla 14). Todas se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Tabla 14. Equilibrio de Hardy – Weinberg en las subpoblaciones entre las subpoblaciones de estudio

POBLACIÓN	SUBPOBLACIÓN	p	EQUILIBRIO H-W
Lima	Lima ciudad	0.91	Sí
	Huarochirí-Lima	0.98	Sí
Cusco	Calca-Cusco	0.89	Sí
Puno	Puno	0.86	Sí
Población peruana total		0,91	Sí

5.1.2 Análisis de las frecuencias genotípicas y fenotipos metabólicos extrapolados

Las frecuencias genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) se muestran en la Tabla 15. La población peruana total de estudio presenta 82,5 % para el genotipo G/G, 16,3 % para el genotipo G/A y 1,2 % para el genotipo A/A. De las subpoblaciones, Lima ciudad presenta 83 % para el genotipo G/G, 16 % para el genotipo G/A y 1 % para el genotipo A/A; Huarochirí-Lima 95 % para el genotipo G/G y 5 % para el genotipo G/A; Calca- Cusco 78,3% para el genotipo G/G y 21,7 % para el genotipo G/A; y finalmente Puno 75,9 % para el genotipo G/G, 20,7% para el genotipo G/A y 3,4 % para el genotipo A/A.

Tabla 15. Distribución genotípica del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) entre las subpoblaciones de estudio y población peruana total

POBLACIÓN	SUBPOBLACION	N	FRECUENCIA GENOTÍPICA ^a		
			G/G (%)	G/A (%)	A/A (%)
Lima	Lima ciudad	100	83 (83)	16 (16)	1 (1)
	Huarochirí-Lima	20	19 (95)	1 (5)	0 (0)
Cusco	Calca-Cusco	23	18 (78,3)	5 (21,7)	0 (0)
Puno	Puno	29	22 (75,9)	6 (20,7)	1 (3,4)
Población peruana de estudio		172	142 (82,5)	28 (16,3)	2 (1,2)

^a El análisis entre todos los pares posibles de las subpoblaciones no muestra diferencias significativas ($p > 0,05$), según test exacto de Fisher. No se realizó los cálculos para el homocigoto A/A entre los pares posibles para Lima-Huarochirí y Calca-Cusco.

N=número de individuos incluidos en el estudio

El fenotipo metabólico extrapolado de CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) se evaluó mediante el *Activity score* (AS) propuesto por Gaegdik y cols⁽⁷⁾. Según ello, el 1,2 % de la población peruana total de estudio predice un metabolismo lento según el genotipo, siendo un 1% y 3,4% para las subpoblaciones de Lima ciudad y Puno, respectivamente. Las demás frecuencias son descritas en la Tabla 16.

Tabla 16. Fenotipos metabólicos extrapolados del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en las subpoblaciones de estudio

POBLACIÓN	SUBPOBLACION	N	Fenotipo metabólico extrapolado ^b		
			Metabolizador genético lento (gML) (%)	Metabolizador genético normal(gMN)	
			Metabolizador genético normal – lento (gMN lento) (%)	Metabolizador genético normal – rápido (gMN rápido) (%)	
			AS = 0	AS = 1	AS = 2
Lima	Lima ciudad	100	1 (1)	16 (16)	83 (83)
	Huarocharí-Lima	20	0 (0)	1 (1)	19 (95)
Cusco	Calca-Cusco	23	0 (0)	5 (21,7)	18 (78,3)
Puno	Puno	29	1 (3,4)	6 (20,7)	22 (75,9)
Población peruana de estudio		172	2 (1,2)	28 (16,3)	142 (82,5)

AS= activity score, los valores de AS son adoptados de la referencia ^(7,67)

^bEl análisis entre todos los pares posibles de las subpoblaciones no muestra diferencias significativas ($p > 0,05$), según test exacto de Fisher. No se realizó los cálculos para el gML entre los pares posibles para Lima-Huarocharí y Calca-Cusco.

N=número de individuos incluidos en el estudio

5.1.3 Análisis de las frecuencias alélicas

La distribución alélica del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) se muestra en la Tabla 17. La población peruana total de estudio presenta 90,7 % para el alelo silvestre G y 9,3 % para el alelo mutante A.

De la subpoblación de Lima ciudad el 91 % para el alelo G y 18 % para el alelo A; Huarochirí-Lima con 97,5 % para el alelo G y 2,5% para el alelo A; Calca-Cusco con 89,1% para el alelo G y 10,9 % para el alelo A y Puno con 86,2% para el alelo G y 13,8 % para el alelo A.

Tabla 17. Distribución alélica del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) entre las subpoblaciones de estudio y población peruana total

POBLACIÓN	SUBPOBLACION	N° alelos	FRECUENCIA ALÉLICA ^c	
			G (%)	A (%)
Lima	Lima ciudad	200	182 (91)	18 (9)
	Huarochirí-Lima	40	39 (97,5)	1 (2,5)
Cusco	Calca-Cusco	46	41 (89,1)	5 (10,9)
Puno	Puno	58	50 (86,2)	8 (13,8)
N° de alelos en la población peruana de estudio		344	312 (90,7)	32 (9,3)

^c El análisis entre todos los pares posibles de las subpoblaciones no muestra diferencias significativas ($p > 0,05$), según test exacto de Fisher.

N=número de individuos incluidos en el estudio

La frecuencia del alelo *4 fue extrapolada de los resultados para el homocigoto mutante A para cada subpoblación.

En base a ello, se observa que el alelo *4 se encuentra en el 9,3 % de la población peruana total de estudio. Con referencia a las subpoblaciones, Lima ciudad presenta un 9 %, Calca-Cusco un 10,9%, Puno un 13,8 % y el más bajo porcentaje, Huarochirí-Lima con un 2,5%

Tabla 18. Distribución del alelo *4 del Citocromo CYP2D6 (SNP rs3892097, 1846 G>A) entre las subpoblaciones de estudio

POBLACIÓN	SUBPOBLACION	N	ALELO *4
Lima	Lima ciudad	100	9%
	Huarochirí-Lima	20	2,5%
Cusco	Calca-Cusco	23	10,9 %
Puno	Puno	29	13,8%
Población peruana de estudio		172	9,3 %

N=número de individuos incluidos en el estudio

5.2 Análisis comparativo de la población peruana de estudio con respecto a otras poblaciones del mundo

Las frecuencias de genotipos, alelos y fenotipos extrapolados que presenta la población peruana estudiada se comparan con las observadas en diferentes poblaciones representativas de la población general del mundo.

5.2.1 Análisis de las frecuencias genotípicas y fenotipos metabólicos extrapolados

Se recopilieron los genotipos del SNP rs3892097 del gen CYP2D6*4 de diferentes poblaciones en el mundo incluidas en el proyecto 1000 genomas.

Tabla 19. Comparación de la distribución genotípica (%) del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en la población peruana con otras poblaciones mundiales.

	N	Frecuencia genotípica			p ^d	Referencia bibliográfica
		G/G (%)	G/A (%)	A/A (%)		
Población peruana de estudio	172	142 (82,5)	28 (16,3)	2 (1,2)	-	Presente estudio
- Lima ciudad	100	83 (83)	16 (16)	1 (1)	0,99	Presente estudio
Africanos	661	589 (89,1)	64 (9,7)	8 (1,2)	0,049	(82)
Asiáticos del Este	504	502 (99,6)	2 (0,4)	0 (0)	-	(82)
Asiáticos del Sur	503	394 (80,6)	83 (17)	12 (2,5)	0,58	(82)
Europeos	489	339 (67,4)	141 (28)	23 (4,6)	0,001	(82)
Americanos	347	267 (76,9)	70 (20,2)	10 (2,9)	0,22	(82)

^d Según test exacto de Fisher.

N=número de individuos incluidos en el estudio

Con respecto a las poblaciones del continente americano, se compara la población peruana de estudio con cuatro poblaciones del continente americano incluidas en el proyecto 1000 genomas, dentro de la cual se encuentra una población de peruanos en Lima.

Tabla 20. Comparación de la distribución genotípica (%) del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en la población peruana con otras poblaciones del continente americano

	N	Frecuencia genotípica			p ^e	Referencia bibliográfica
		G/G (%)	G/A (%)	A/A (%)		
Población peruana de estudio	172	142 (82,5)	28 (16,3)	2 (1,2)	-	Presente estudio
- Lima ciudad	100	83 (83)	16 (16)	1 (1)	0,99	Presente estudio
Peruanos en Lima, Perú (1000 genomas)	85	75 (88,2)	9 (10,6)	1 (1,2)	0,47	(82)
Colombianos en Medellín, Colombia	94	67 (71,3)	23 (24,5)	4 (4,3)	0,058	(82)
Ancestros mexicanos en Los Ángeles, California	64	48 (75)	16 (25)	0 (0)	NA	(82)
Puertorriqueños en Puerto Rico	104	77 (74)	22 (21,2)	5 (4,8)	0,089	(82)

^e Según test exacto de Fisher.

N=número de individuos incluidos en el estudio

En base a estos resultados, podemos extrapolar el fenotipo con el genotipo obtenido para estas poblaciones, en la Tabla 21 se indican las frecuencias obtenidas.

Tabla 21. Fenotipos metabólicos extrapolados del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en las subpoblaciones de estudio

POBLACION	N	Fenotipo metabólico extrapolado			p ^f	Referencia bibliográfica
		gML (%)	gMN			
			gMN lento (%)	gMN rápido (%)		
AS = 0	AS = 1	AS = 2				
Población peruana de estudio	172	2 (1,2)	28 (16,3)	142 (82,5)	-	Presente estudio
- Lima ciudad	100	1 (1)	16 (16)	83 (83)	0,99	Presente estudio
- Huachochiri-Lima	20	0 (0)	1 (5)	19 (95)	-	Presente estudio
- Calca-Cusco	23	0 (0)	5 (21,7)	18 (78,3)	-	Presente estudio
- Puno	29	1 (3,4)	6 (20,7)	22 (75,9)	0,48	Presente estudio
Africanos	661	8 (1,2)	64 (9,7)	589 (89,1)	0,07	(82)
Asiáticos del Este	504	0 (0)	2 (0,4)	502 (99,6)	NA	(82)
Asiáticos del Sur	503	12 (2,5)	83 (17)	394 (80,6)	0,51	(82)
Europeos	489	23 (4,6)	141 (28)	339 (67,4)	0,002	(82)
Americanos	347	10 (2,9)	70 (20,2)	267 (76,9)	0,18	(82)
- Peruanos en Lima, Perú (1000 genomas)	85	1 (1,2)	9 (10,6)	75 (88,2)	0,53	(82)
- Colombianos en Medellín, Colombia	94	4 (4,3)	23 (24,5)	67 (71,3)	0,04	(82)
- Acestros mexicanos en Los Ángeles, California	64	0 (0)	16 (25)	48 (75)	NA	(82)
- Puertorriqueños en Puerto Rico	104	5 (4,8)	22 (21,2)	77 (74)	0,07	(82)

gML = Metabolizador genético lento; gMN = Metabolizador genético normal; gMN lento = Metabolizador genético normal – lento; gMN rápido = Metabolizador genético normal – rápido
^f Según test exacto de Fisher.

N=número de individuos incluidos en el estudio

NA =No aplica

5.2.2 Análisis de las frecuencias alélicas

Se recopilaron las distribuciones alélicas del SNP rs3892097 del gen CYP2D6*4 de diferentes poblaciones en el mundo incluidas en el proyecto 1000 genomas.

Tabla 22. Comparación de la distribución alélica (%) del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en la población peruana con otras poblaciones mundiales.

	Frecuencia alélica		p ^g	Referencia bibliográfica
	G (%)	A (%)		
Población peruana de estudio	312 (90,7)	32 (9,3)	-	Presente estudio
- Lima-ciudad	182 (91)	18 (9)	0,91	Presente estudio
Población mundial				
- Africanos	1242 (93,9)	80 (6,1)	0,039	(82)
- Asiáticos del Este	1006 (99,8)	2 (0,2)	0	(82)
- Europeos	819 (81,4)	187 (18,6)	0	(82)
- Asiáticos del Sur	871 (89,1)	107 (10,9)	0,39	(82)
- Americanos	604 (87)	90 (13)	0,079	(82)

^g Según test exacto de Fisher.

N=número de individuos incluidos en el estudio

Con respecto a las poblaciones del continente americano, se compara la población peruana de estudio con cuatro poblaciones del continente americano incluidas en el proyecto 1000 genomas, dentro de la cual se encuentra una población de peruanos en Lima.

Tabla 23. Comparación de la distribución alélica (%) del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en la población peruana con otras poblaciones del continente americano

	Frecuencia alélica		p ^h	Referencia bibliográfica
	G (%)	A (%)		
Población peruana de estudio	312 (90,7)	32 (9,3)	-	Presente estudio
- Lima-ciudad	182 (91)	18 (9)	0,91	Presente estudio
Peruanos en Lima, Perú (1000 genomas)	159 (93,5)	11 (6,5)	0,27	(82)
Colombianos en Medellín, Colombia	157 (83,5)	31 (16,5)	0,02	(82)
Acestros mexicanos en Los Ángeles, California	112 (87,5)	16 (12,5)	0,32	(82)
Puertorriqueños en Puerto Rico	176 (84,6)	32 (15,4)	0,03	(82)

^h Según test exacto de Fisher.

N=número de individuos incluidos en el estudio

5.2.3 Análisis de la distribución del alelo *4

La frecuencia del alelo *4 fue extrapolada de los resultados para el homocigoto mutante A para cada población incluida en el proyecto 1000 genomas. Las demás frecuencias fueron extraídas de diversos estudios realizados a poblaciones latinoamericanas incluidas en la Tabla 9

Tabla 24. Distribución del alelo *4 del Citocromo CYP2D6 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en la población peruana y poblaciones mundiales

	N	Frecuencia alélica CYP2D6*4	pⁱ	Referencia bibliográfica
Población peruana en estudio	172	9,3 %	-	Presente estudio
- Peruanos, Lima-ciudad	100	9 %	0,91	Presente estudio
- Peruanos, Huarochirí-Lima	20	2,5%	0,1	Presente estudio
- Peruanos, Calca-Cusco	23	10,9%	0,74	Presente estudio
- Peruanos, Puno	29	13,8%	0,31	Presente estudio
Africanos (1000 genomas)	661	5,4%	0,04	(82)
Asiáticos del Este (1000 genomas)	504	0,2%	0	(82)
Europeos (1000 genomas)	503	18,6 %	0	(82)
Asiáticos del Sur (1000 genomas)	489	10,9 %	0,39	(82)
Americanos (1000 genomas)	347	13 %	0,08	(82)
- Colombianos en Medellín, Colombia (1000 genomas)	94	16,5 %	0,02	(82)
- Ancestros mexicanos en Los Ángeles, California (1000 genomas)	64	12,5%	0,32	(82)
- Puertorriqueños en Puerto Rico (1000 genomas)	104	15,4 %	0,03	(82)
- Peruanos de Lima, Perú (1000 genomas)	85	6,5 %	0,27	(82)
- Peruanos(mestizos)	100	17,5 %	0,006	(13)
- Argentina(mixta)	246	16.4 %	0,002	(20)
- Argentina (judíos)	173	17.8 %	0,001	(20)
- Brasil (mixta)	1020	9.4 %	0,95	(31)

- Brasil (ascendencia africana)	87	6.3 %	0,24	(22)
- Chile (mestizos)	321	11.8 %	0,22	(12)
- Chile (mapuches)	84	3.6 %	0,014	(79)
- Chile (ascendencia española)	105	13.8 %	0,1	(79)
- Colombia (mestizos)	121	19.4 %	0,001	(19)
- Colombia (mestizos)	288	17.7 %	0,0003	(11)
- Costa Rica (mestizos)	139	10.4 %	0,64	(23)
- Costa Rica (ascendencia afrocaribeña)	49	4.1 %	0,07	(23)
- Cuba (mixta)	254	14.3 %	0,03	(25)
- Ecuador (ascendencia europea, blanca)	118	10.6 %	0,61	(17)
- Nicaragua (mestizos)	98	14.2 %	0,08	(28)
- Panamá-Colombia (Emberra)	136	14 %	0,07	(22)
- Panamá-Colombia (Ngawbe)	105	17.1 %	0,01	(22)
- Venezuela (ascendencia nativa)	179	12.3 %	0,2	(29)
- Venezuela (mixta)	145	14.5 %	0,043	(30)
- Venezuela (mestizos)	100	16.5 %	0,01	(15)
- México				
o Durango (Mestizos)	112	13.1 %	0,17	(18); (78)
o Guerrero (Mestizos)	50	14 %	0,19	(24)

○ Sonora (Mestizos)	46	14.1 %	0,19	(24)
○ Jalisco (Mestizos)	125	5.6 %	0,09	(14)
○ Chiapas (Mestizos)	100	11 %	0,52	(25)
○ Chiapas (Mestizos)	102	8.8 %	0,85	(26)
○ Nuevo León (Mestizos)	102	9.3 %	0,99	(26)
○ Huicholes (Indígenas)	107	7 %	0,34	(27)
○ Lacandones (Indígenas)	154	10.4 %	0,64	(25)
○ Mayos (Indígenas)	44	8 %	0,69	(27)
○ Mexicaneros (Indígenas)	39	0 %		(27)
○ Purépechas (Indígenas)	85	2.9 %	0,005	(14)
○ Seris (Indígenas)	19	21 %	0,04	(27)
○ Tarahumara (Indígenas)	88	7.3 %	0,46	(14)
○ Tarahumara (Indígenas)	74	11.5 %	0,46	(27)
○ Tepehuanos (Indígenas)	129	0.3 %	0	(18); (27); (78)
○ Tojolabales (Indígenas)	43	1.2 %	0,003	(14)
○ Tzotziles (Indígenas)	56	2.7 %	0,01	(14)
○ Tzeltales (Indígenas)	19	5.3 %	0,38	(16)
○ Tzoltziles and Tzeltales (Indígenas)	110	5.5 %	0,09	(26)

ⁱ Según test exacto de Fisher.

N=número de individuos incluidos en el estudio

6. DISCUSIÓN

CYP2D6 tiene un rol crucial en el metabolismo de la gran mayoría de drogas clínicamente importantes, por ello cualquier cambio en la actividad de la CYP2D6 influye en la respuesta del paciente hacia las drogas. La expresión del gen CYP2D6 no es inducible por muchos de los xenobióticos conocidos en contraste con otras enzimas CYP metabolizadoras de drogas. Sin embargo, el gen CYP2D6 es altamente polimórfico y el principal factor que determina la actividad enzimática es la presencia de variantes genéticas ⁽³³⁾. El polimorfismo CYP2D6*4 (determinado por el SNP rs3892097, G>A, en el presente estudio), es una de las variantes más estudiadas en europeos, africanos, asiáticos del sur y poblaciones americanas mestizas ⁽⁴⁷⁾.

La distribución del polimorfismo CYP2D6*4 en las poblaciones está influenciada por las diferencias étnicas que pueden influir en el metabolismo de fármacos. En Latinoamérica, donde cinco siglos de mestizaje entre los 2 grandes grupos ancestrales (americanos nativos, europeos) y africanos del Sub-Sahara, dio como resultado una extensa heterogeneidad en las poblaciones observadas hasta la fecha ⁽⁸³⁾. Por ello, las frecuencias genotípicas y alélicas para el CYP2D6*4 pueden variar de acuerdo con el grado de mestizaje de las poblaciones.

Perú presenta una compleja diversidad de población, es reconocido como un país multicultural, contando con más de 65 grupos étnicos entre quechuas, aymaras, aguarunas, asháninkas y otros pueblos indígenas amazónicos, cuya mayoría habita en 1.300 comunidades rurales y en periferias urbanas. Según el Informe del Estado de la Población Peruana del año 2007, los datos sobre identificación étnica señalan que el 57,6% de la población se identificó como mestizo, el 22,5% declararon ser quechuas, y en menores proporciones se identificaron con las siguientes categorías: Blancos (4,8%), Aymara (2,7%), de la Amazonía (1,7%) ⁽⁸⁴⁾. El 9,1% señaló categorías diferentes a las mencionadas. Asimismo, Perú es uno de los países con mayor diversidad humana y genética de Latinoamérica. La población peruana ha sufrido una serie de cambios a través

de la historia a causa de la colonización española que comenzó en el siglo XVI ⁽⁸⁵⁾. Toda esta composición, con distintos patrones de inmigración y diferentes procesos de mestizaje, resalta la importancia de los estudios farmacogenéticos-farmacogenómicos (PGx) en estas subpoblaciones peruanas.

En Perú, solo se ha reportado dos investigaciones relacionadas a la distribución del CYP2D6*4 hasta la fecha. Una de ellas en el año 2010, cuyo propósito fue determinar la frecuencia alélica CYP2D6*2 y CYP2D6*4 en una subpoblación de 100 voluntarios sanos pertenecientes a Lima ⁽¹³⁾; y otro estudio realizado por el Proyecto 1000 genomas ⁽⁸²⁾, donde se reportó frecuencias genotípicas y alélicas para el CYP2D6*4(SNP rs3892097, 1846G>A), el cual se realizó en 85 voluntarios de la ciudad de Lima. Sin embargo, debido al grado de mestizaje evidenciado en la población peruana, se resalta la importancia de considerar más subpoblaciones para la evaluación de la variante genética CYP2D6*4 y otras de relevancia clínica.

En el presente estudio sobre el análisis del CYP2D6*4(SNP rs3892097) se analiza por primera vez subpoblaciones peruanas, en especial subpoblaciones nativas y mestizas que comparten un área geográfica (departamento de Lima) y que pertenecen a regiones distantes (Calca-Cusco y Puno). De la población de 172 individuos aparentemente sanos, el 58,1 % pertenece a Lima ciudad, 11,3 % a Huarochirí-Lima, 13,4 % a Calca-Cusco y el 16,9 % a Puno provincia (Tabla 13). La población peruana total (N=172) y las subpoblaciones de Lima ciudad (N= 100), Huarochirí-Lima (N=20), Calca-Cusco (N= 23) y Puno provincia (N= 29) se encuentran en equilibrio génico de Hardy-Weinberg ($p>0,05$) para la variante genética CYP2D6*4(SNP rs3892097) (Tabla 14). Esto significa que, en ellas, no ha actuado la selección natural u otro factor que genere alguna mutación, de gran tamaño y donde todos los individuos son igualmente variables y fecundos, el proceso de la herencia, por sí mismo, no altera las frecuencias alélicas ni genotípicas de un determinado locus ⁽⁸⁶⁾.

En relación con las frecuencias genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097) de las subpoblaciones peruanas de estudio, se pudo observar que el genotipo G/G es el más frecuente, representando el 82,5% de la población peruana estudiada.

Las frecuencias genotípicas de este homocigoto silvestre (G/G) no muestra diferencia significativa entre las subpoblaciones en estudio, mostrando resultados similares ($p > 0,05$). Asimismo, en las subpoblaciones de Huarochirí-Lima y Calca-Cusco no se encontró el genotipo homocigoto mutante (A/A). Este último resultado indica que otros SNPs del CYP2D6 pueden estar involucrados en el metabolismo lento que puedan presentar estos pacientes. Para el resto de las subpoblaciones con respecto al genotipo A/A, las frecuencias encontradas fueron inferiores al 4% (Puno presenta 3,4% para este genotipo y Lima ciudad 1%).

Con respecto al genotipo heterocigoto (G/A), se evidencia que representa el 16,3% de la población peruana estudiada. Sin embargo, de las subpoblaciones incluidas en el estudio, se evidencia que la menor frecuencia para este genotipo la presenta la subpoblación de Huarochirí-Lima (5%) y la mayor frecuencia la subpoblación de Calca-Cusco (21,7%). Las frecuencias de las subpoblaciones estudiadas no muestran diferencias significativas entre los resultados para estos genotipos ($p > 0,05$) (Tabla 15).

Sobre los fenotipos metabólicos extrapolados y de acuerdo con los resultados descritos, se predijo el fenotipo a partir del genotipo, usando el puntaje de actividad o *Activity score* (AS) propuesto por Gaedigk y col. ⁽⁶⁷⁾. Este puntaje de actividad cubre un amplio rango de actividad, por ello, en base a la puntuación obtenida por la suma del valor asignado en base al diplotipo presente, se distinguen 4 predicciones fenotípicas en base al genotipo (gML, gMI, gMN y gMU). El metabolizador genético normal fue subdividido a su vez en gMN lento (gMN -S) y gMN-rápido (gMN-F). Por tanto, en base al AS, se observó que un 1,2% de la población peruana presenta un fenotipo metabólico extrapolado a metabolizadores pobres, los cuales corresponden principalmente a las subpoblaciones de Lima-Ciudad (1%, N=1) y Puno (3,4%, N=1), (Tabla 16).

Esta información tiene una aplicación potencial en la práctica médica/clínica, ya que es muy probable que los individuos que evidencian este fenotipo predictivo presenten efectos adversos o baja respuesta a determinados medicamentos de prescripción médica frecuente, los cuales son en su mayoría metabolizados por

la enzima CYP2D6. Por ejemplo, en el año 2016, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) autorizó y aprobó la comercialización de CERDELGA (Eliglustat), indicado para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher de tipo 1 para pacientes que son metabolizadores lentos, metabolizadores intermedios o metabolizadores rápidos del CYP2D6. Se indica que, antes de iniciar el tratamiento con CERDELGA, se debe genotipar el CYP2D6 para determinar sus características de metabolización ⁽⁸⁷⁾. Este medicamento se debe limitar su uso a pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos para CYP2D6, ya que pueden no alcanzar concentraciones adecuadas para lograr un efecto terapéutico y no recomiendan una dosificación específica para aquellos pacientes cuyo genotipo CYP2D6 no puede determinarse (metabolizadores indeterminados) ⁽⁸⁸⁾. Si bien la enfermedad de Gaucher-tipo 1 es considerada una enfermedad huérfana y con baja incidencia en nuestro país, estos resultados también son importantes para aquellos fármacos y profármacos utilizados en el área de psiquiatría, cardiología y manejo del dolor que son sustratos y metabolizados por la CYP2D6.

Por todo lo descrito, conocer el genotipo CYP2D6 del paciente le permite al profesional de la salud identificar a los pacientes con posible metabolismo lento en riesgo de RAM y tasas de dosificación significativamente más bajas para explicar la disminución del índice de aclaramiento metabólico o evitar prescribir el medicamento por completo. Además, el conocimiento del genotipo CYP2D6 puede permitir identificar pacientes con riesgo de fracaso terapéutico dada su incapacidad para activar profármacos y en su lugar considerar medicamentos alternativos para aumentar la probabilidad de una respuesta eficaz y disminuir un proceso de prescripción basado en prueba y error ⁽⁸⁹⁾.

Existen iniciativas como el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) y el Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandesa (DPWG) que se han desarrollado para generar directrices actualizadas basadas en la revisión sistemática de la base bibliográfica ampliamente creciente para ayudar a los médicos y farmacéuticos, con base en la PGx, estrategias de dosificación. Por ejemplo, según las pautas CPIC, para este 1,2% de la población peruana que presenta un fenotipo metabolizador lento extrapolado del genotipo, indicaría

evitar la amitriptilina y una reducción de la dosis de 50% a 70% para clomipramina, doxepina, nortriptilina e imipramina. En el caso de la venlafaxina y risperidona, el DPWG recomienda evitar su uso para este tipo de pacientes, ya que experimentan hasta 4 veces más eventos adversos, como náusea, vómitos, diarreas y en algunos casos, arritmias severas en el uso de venlafaxina y un significativo incremento de riesgo de reacciones adversas al medicamento ⁽⁸⁹⁾.

En relación con la distribución alélica, y tal como se expone en la Tabla 17, el alelo predominante es el alelo silvestre G, representando el 90,7% de la población peruana total. De esta última, la frecuencia más baja, con 86,2%, pertenece a la subpoblación de Puno y la más alta (97,5%) a la subpoblación de Puno. Cabe recalcar que no se evidencian diferencias significativas entre los resultados para las frecuencias alélicas en las subpoblaciones de estudio.

Las frecuencias del CYP2D6*4 se calcularon a partir del alelo mutante A del SNP rs3892097 (Tabla 18). La población peruana de estudio presenta un 9,3%. En las subpoblaciones evaluadas se evidencia que Lima muestra el 9%, Huarochirí-Lima el 2,5 %, Cusco el 10,9% y Puno el 13,8%, no encontrándose diferencias significativas ($p > 0,05$) entre ellas, aunque es resaltante el porcentaje para la subpoblación de Huarochirí-Lima, que muestra un valor muy bajo en comparación con las demás. Un estudio realizado por Sandoval y col. ⁽⁸¹⁾, menciona que las poblaciones de Puno tienen mayor componente nativo americano, y algunas poblaciones costeñas, como la de Lima, muestran mayor proporción de ascendencia europea. Sin embargo, en nuestros resultados, la mayor frecuencia del alelo*4, con gran porcentaje en poblaciones caucásicas, se presenta en la subpoblación de Puno, respecto a las otras subpoblaciones estudiada. Un factor que puede influir en estos resultados es el tamaño de la muestra en estas subpoblaciones y diferencia del mestizaje de las dos poblaciones ⁽¹¹⁾.

Al realizar el análisis comparativo de las frecuencias genotípicas de la población peruana del presente estudio con respecto a las poblaciones mundiales seleccionadas, se evidencia diferencias significativas con las poblaciones de africanos y europeos ($p < 0,05$) para el genotipo heterocigoto. Respecto a las

demás poblaciones (Asiáticos del Sur y americanos), no se evidencian diferencias significativas ($p > 0,05$). La frecuencia del genotipo homocigoto mutante(A/A) para todas las poblaciones representan $< 5\%$ (Tabla 19). En comparación con otras poblaciones americanas, la frecuencia del genotipo heterocigoto es estadísticamente similar entre las poblaciones americanas($p > 0,05$), oscilando entre el 10,6% al 25%. Además, las frecuencias del homocigoto mutante no exhiben diferencias significativas entre ellas. La población peruana del presente estudio y la población de Lima del proyecto 1000 genomas presentan 1,2% para este genotipo, la población colombiana un 4,3 % y la población de Puerto Rico un 4,8%. Caso contrario con la población de ancestros mexicanos en California, EE. UU. en el que ningún individuo presenta este genotipo. Este último dato es muy similar con lo obtenido en las subpoblaciones de Huarochirí-Lima y Calca-Cusco (Tabla 18).

En base a las frecuencias genotípicas registradas para el SNP rs3892097, se puede extrapolar el fenotipo en las poblaciones mundiales incluidas para esta variante (Tabla 21). Los fenotipos extrapolados de los genotipos de la población peruana de estudio no muestran diferencias significativas con las poblaciones incluidas en la Tabla 21, a excepción de la población de europeos y colombianos ($p < 0,05$).

Además, al comparar los valores de la población peruana en estudio y la población peruana incluida en el proyecto 1000 genomas, se observa que presentan la misma tendencia. El genotipo metabolizador lento se observa con mayor frecuencia en puertorriqueños (4,8%) y la población de europea (4,6%) y no se evidencia en las subpoblaciones de Huarochirí-Lima, Calca-Cusco, asiáticos del este y ancestros mexicanos en Los Ángeles, California(Tabla 21).

En relación con las frecuencias alélicas, se observa que el alelo mutante representa un 9,3% de la población peruana de estudio, la cual es similar a la encontrada en la población de asiáticos del sur (10,9%) y de americanos (13%), y con diferencias significativas ($p < 0,05$) con las poblaciones africanas, asiáticas del este y europeas. La población europea presenta el mayor porcentaje (18,6%) para este alelo mutante (Tabla 22).

En poblaciones americanas, la población peruana en estudio presentó diferencias significativas ($p < 0,05$) con las poblaciones colombianas de Medellín (16,5%) y puertorriqueños ^(36,46). Entre la población peruana de estudio y la población de Lima del proyecto 1000 genomas, no existe diferencia significativa y la frecuencia de este alelo mutante A varía entre el 6,5% al 9,3%, (siendo las frecuencias más bajas en poblaciones americanas incluidas en el proyecto 1000 genomas) (Tabla 23).

La distribución del CYP2D6*4 en la población peruana en estudio fue comparada con otras poblaciones del mundo, mostrando diferencias significativas con 18 de 49 poblaciones del mundo. Poblaciones continentales de africanos, asiáticos del este y europeos (reportadas en el proyecto 1000 genomas) reportaron 5,4%, 0,2% y 18,6% para este alelo, respectivamente; mostrando diferencias significativas con nuestra población total en estudio ($p < 0,05$). Varios estudios demuestran que la frecuencia del alelo en las poblaciones africanas y asiáticas muestra valores mínimos para este alelo, siendo el alelo no funcional *10 el más frecuente en poblaciones asiáticas ⁽⁶³⁾ y el alelo con función reducida *17 en poblaciones africanas ⁽⁶³⁾. Lo contrario ocurre en las poblaciones caucásicas, donde es común que la frecuencia para el alelo sea aprox. 20% ⁽⁶³⁾.

Respecto a las algunas poblaciones de Latinoamérica, se evidencia que 9 poblaciones (Colombia ⁽⁸²⁾, Puerto Rico ⁽⁸²⁾, argentinos mestizos ⁽²⁰⁾, argentinos judíos ⁽²⁰⁾, colombianos mestizos ^(11,19), Panamá-Colombia-Ngawbe⁽²²⁾, venezolanos mestizos⁽¹⁵⁾ y población de seris/México⁽²⁷⁾ presentan frecuencias mayores del alelo*4 y diferencias significativas en comparación con la población peruana en estudio (Tabla 24). La población judía en Argentina ⁽²⁰⁾ es el resultado de una ola de inmigración desde Europa, por ello, uno de los alelos más frecuentes es el alelo *4(17,8%). En la población colombiana mestiza, no perteneciente a ningún grupo étnico definido ⁽¹¹⁾, el alelo no funcional más frecuente fue el *4 (17,7%) y en otro estudio de 121 colombianos mestizos la frecuencia fue de 19,4% ⁽¹⁹⁾. Un estudio realizado en 100 voluntarios mestizos de Venezuela ⁽¹⁵⁾, la frecuencia es de 16,5% que difiere de venezolanos de ascendencia nativa (12,3%) ⁽²⁹⁾.

La población peruana en estudio muestra frecuencias similares a las subpoblaciones de Lima ciudad, Calca-Cusco, y a las reportadas en poblaciones mestizas de Brasil (9,4%) ⁽³¹⁾, mestizas de Costa Rica (10,4%) ⁽²³⁾, de ascendencia blanca en Ecuador (10,6%) ⁽¹⁷⁾ y mestizas de Nueva León-México ⁽²⁶⁾. Todas estas poblaciones tienen en común un componente de mestizaje entre los individuos incluidos en estos estudios. En consecuencia, no podemos definir a la población mestiza como una población única, ni homogénea, sino que debe ser interpretada como una población variable, heterogénea, y con características genéticas particulares.

Caso contrario con las poblaciones indígenas de México (Purépechas ⁽¹⁴⁾, Tepehuanos ^(18, 27, 78), Tojolabales ⁽¹⁴⁾ y Tzotziles ⁽¹⁴⁾) y chilenos mapuches ⁽⁷⁹⁾, donde se evidencian que las frecuencias para el alelo *4 en estas poblaciones es mínima, por debajo del 3%, y mostrando diferencias significativas con la población en estudio. Además, de las poblaciones incluidas en la Tabla 24, presentan bajas frecuencias para el alelo *4 los peruanos de Huarochirí-Lima (2,5%), asiáticos del este (0,2%) ⁽⁸²⁾, mapuches de Chile (3,6%) ⁽⁷⁹⁾, individuos de ascendencia afrocaribeña de Costa Rica (4,1%) ⁽²³⁾, indígenas de Purépechas ⁽¹⁴⁾, Tepehuanos ^(18, 27, 78), Tojolabales ⁽¹⁴⁾ y Tzotziles ⁽¹⁴⁾ de México (2,9%, 0,3%, 1,2% y 2,7% respectivamente).

Como se describió y se evidencia en los resultados, se revela un panorama de heterogeneidad de la mutación del gen CYP2D6 entre las poblaciones, evento que debe ser considerado en la salud pública, tomando en cuenta que el genotipo metabolizador lento, representado por el alelo no funcional *4, influye en la respuesta a fármacos. La diferencia en la distribución del alelo *4 del CYP2D6 entre las poblaciones puede ser explicada por las particularidades evolutivas, que en la actualidad se pone de manifiesto por la variabilidad en el metabolismo y efecto biológico de un gran número de medicamentos.

El amplio espectro de variaciones del gen CYP2D6 también permite la oportunidad de desarrollar estudios de población, que pueden ser útiles para predecir resultados farmacológicos en una comunidad definida. Mestizos y nativos americanos que comparten el mismo nicho geográfico constituyen

algunas comunidades latinoamericanas particulares. Ofrecen una oportunidad única para estudiar los efectos continuados de la ascendencia en los grupos de genes en un área circunscrita, para delinear el impacto de la entrada de alelos, y en el caso de esta enzima particular, para predecir las diferencias farmacogenéticas entre sus residentes.

Por lo tanto, la determinación del alelo *4, y otros marcadores que deben ser analizados, facilitará su uso en la práctica clínica asistiendo al desarrollo de una farmacoterapia individualizada. Se ha demostrado que la medicina personalizada, basada en pruebas farmacogenéticas/farmacogenómicas y el soporte guiado por el genotipo, mejora la eficacia del fármaco, disminuye el riesgo de efectos adversos, los costos médicos y reduce la polifarmacia. La evaluación combinatoria de los riesgos de interacción multigen y polifarmacia proporciona una imagen más completa de la verdadera carga de riesgo de la medicación del paciente. Un enfoque basado en paneles que refleje las interacciones fármaco-gen y fármaco-fármaco, mejora la sensibilidad para detectar fármacos de alto riesgo, identificar dosis más seguras, alternativas más eficaces y, en última instancia, mejorar los costos de la atención médica ⁽⁸⁹⁾.

7. CONCLUSIONES

- Las frecuencias genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097) en la población peruana total del estudio fueron 82,5 % para el genotipo G/G, 16,3 % para el genotipo G/A y 1,2 % para el genotipo A/A. Respecto a las subpoblaciones, la de Lima ciudad presentó 83 % para el genotipo G/G, 16 % para el genotipo G/A y 1 % para el genotipo A/A; la de Huarochirí-Lima 95 % para el genotipo G/G y 5 % para el genotipo G/A; la de Calca-Cusco 78,3% para el genotipo G/G y 21,7 % para el genotipo G/A; y finalmente la de Puno 75,9 % para el genotipo G/G, 20,7% para el genotipo G/A y 3,4 % para el genotipo A/A.
- El 1,2 % de la población peruana total en estudio predice un metabolismo lento según el genotipo, siendo un 1% y 3,4% para las subpoblaciones de Lima ciudad y Puno, respectivamente. Ningún individuo de las subpoblaciones de Huarochirí-Lima y Calca-Cusco predicen un metabolismo lento en base al genotipo.
- La población peruana en estudio presentó un 9,3% para el CYP2D6*4. Entre las subpoblaciones incluidas, las subpoblaciones de Lima ciudad y Huarochirí-Lima, que comparten un área geográfica, presentó 9% y 2,5%, respetivamente. La subpoblación de Calca-Cusco un 10,9% y la de Puno un 13,8% para este alelo.
- La población peruana en estudio muestra frecuencias similares a las poblaciones mestizas de Brasil, Costa Rica, Ecuador y mestizas de Nueva León-México. De 9 poblaciones, en su mayoría mestizas, de Colombia, Puerto Rico, argentinos mestizos/ judíos y Venezuela, presentan frecuencias mayores del alelo*4 y diferencias significativas en comparación con la población peruana en estudio.

8. RECOMENDACIONES

1. Ampliar los estudios del CYP2C6*4 y complementarlo con pruebas fenotípicas, como la incubación de los microsomas hepáticos con sustratos específicos de CYP, y otros factores que determinen predecir el metabolismo lento en subpoblaciones peruanas.
2. Debido a que la metabolización de fármacos no solo está definida por la variante alélica estudiada, es necesario investigar otros SNPs causantes del metabolismo lento, intermedio, extensivo y ultrarrápido en la población de Perú.
3. Se recomienda ampliar el número en la muestra de individuos de las subpoblaciones en estudio, así como de analizar otras poblaciones peruanas nativas conformadas por etnias amazónicas.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Martín A, García-Sánchez A, Isidoro-García M. Review on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Applied to the Study of Asthma. *Methods Mol Biol.* 2016; 1434:255-72.
2. PharmVar Pharmacogene Variation Consortium. [Internet]. CYP2D6 allele nomenclatura. [Consultado 28 de agosto 2018]. Disponible en: <https://www.pharmvar.org/htdocs/archive/cyp2d6.htm>
3. Zanger U, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013, 138(1):103-41.
4. Peñas-Lledó EM, Llerena A. CYP2D6 variation, behaviour and psychopathology: implications for pharmacogenomics-guided clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2014, 77(4):673-83
5. Fan H, Liu X. Establishment of CYP2D6 Reference Samples by Multiple Validated Genotyping Platform. *Pharmacogenomics J* 2014, 14(6): 564-572.
6. Schur BC, Bjerke J, Nuwayhid N, Wong SH. Genotyping of cytochrome P450 2D6*3 and *4 mutations using conventional PCR. *Clin Chim Acta.* 2001; 308(1-2): 25-31.
7. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83(2): 234–242.
8. McDonnell AM, Dang CH. Basic Review of the Cytochrome P450 System. *J Adv Pract Oncol.* 2013; 4(4): 263–268.
9. Kumar K, Reddy M, Laxmi A, Adithya V, Tabassun S, et al. Clinical Impact of CYP2D6 and SULT1A1 Polymorphisms and Tamoxifen with Breast Cancer. *Scientific Reports* 2013, 2: 683.
10. Ong C, Pan Y, Mak J, Ismail R. In vitro approaches to investigate cytochrome P450 activities: update on current status and their applicability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013, 9(9): 1097-113.

11. Sarmiento A. Farmacogenética del CYP2D6 en la población colombiana en relación con las iberoamericanas. [Tesis doctoral]. Universidad de Extremadura; 2015.
12. Varela N, Quiñoñes LA, Stojanova J, Garay J, Cáceres D, Cespedes S, et al. Characterization of the CYP2D6 drug metabolizing phenotypes of the Chilean mestizo population through polymorphism analyses. *Pharmacological Research*. 2015; 101: 124–129.
13. Casas P. Determinación de las frecuencias alélicas CYP2D6*2 y CYP2D6*4 en una subpoblación de estudiantes universitarios de Lima. [Tesis de grado]. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010.
14. Salazar-Flores J, Torres-Reyes LA, Martínez-Cortés G, Rubi-Castellanos R, Sosa-Macías M, Muñoz-Valle JF, et al. Distribution of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms associated with poor metabolizer phenotype in five Amerindian groups and western Mestizos from Mexico. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16:1098–104.
15. Grimán P, Moran Y, Camargo M, Chiurillo MA. Caracterización de variantes alélicas de citocromo CYP2D6 en la población de la región centroccidental de Venezuela. *Acta biol. Colomb.* 2009; 14(1): 195 – 202.
16. Sosa-Macías M, Lazalde-Ramos BP, Galaviz-Hernández C, Rangel-Villalobos H, Salazar-Flores J, Martínez-Sevilla VM, et al. Influence of admixture components on CYP2C9*2 allele frequency in eight indigenous populations from Northwest Mexico. *Pharmacogenomics J* 2013; 13:567–72.
17. Dorado P, Heras N, Machin E, Hernandez F, Teran E, Llerena A. CYP2D6 genotype and dextromethorphan hydroxylation phenotype in an Ecuadorian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:637–44.
18. Sosa-Macías M, Dorado P, Alanis-Bañuelos RE, Llerena A, Lares-Asseff I. Influence of CYP2D6 deletion, multiplication, -1584C→G, 31G→A and 2988G→A gene polymorphisms on dextromethorphan metabolism among Mexican tepehuanos and mestizos. *Pharmacology* 2010; 86:30–6.
19. Isaza CA, Henao J, López AM, Cacabelos R. Isolation, sequence and genotyping of the drug metabolizer CYP2D6 gene in the Colombian population. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2000; 22(9):695-705.

20. Moya G, Dorado P, Ferreiro V, Naranjo MEG, Peñas-Lledó EM, Llerena A. High frequency of CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotypes in an Ashkenazi Jewish population from Argentina. *Pharmacogenomics J*. 2017; 17(4): 378-381.
21. López M, Guerrero J, Jung-Cook H, Alonso ME. CYP2D6 genotype and phenotype determination in a Mexican Mestizo population. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61: 749–54.
22. Jorge LF, Eichelbaum M, Griese EU, Inaba T, Arias TD. Comparative evolutionary pharmacogenetics of CYP2D6 in Ngawbe and Embera Amerindians of Panama and Colombia: role of selection versus drift in world populations. *Pharmacogenetics* 1999; 9:217–28.
23. Céspedes-Garro C, Jiménez-Arce G, Naranjo M, Barrantes R, Llerena A. Ethnic background and CYP2D6 genetic polymorphisms in Costa Ricans. *Rev Biol Trop* 2014; 62:1659–71.
24. Contreras AV, Monge-Cazares T, Alfaro-Ruiz L, Hernandez- Morales S, Miranda-Ortiz H, Carrillo-Sanchez K, et al. Resequencing, haplotype construction and identification of novel variants of CYP2D6 in Mexican mestizos. *Pharmacogenomics* 2011; 12:745–56.
25. López-López M, Peñas-Lledó E, Dorado P, Ortega A, Corona T, Ochoa A, et al. CYP2D6 genetic polymorphisms in Southern Mexican Mayan Lacandones and Mestizos from Chiapas. *Pharmacogenomics* 2014; 15:1859–65.
26. Perez-Paramo YX, Hernandez-Cabrera F, Dorado P, Llerena A, Muñoz-Jimenez S, Ortiz-Lopez R, et al. Interethnic relationships of CYP2D6 variants in native and Mestizo populations sharing the same ecosystem. *Pharmacogenomics* 2015; 16:703–12.
27. Lazalde-Ramos BP, Martínez-Fierro M de la L, Galaviz-Hernández C, Garza-Veloz I, Naranjo ME, Sosa-Macías M, et al. CYP2D6 gene polymorphisms and predicted phenotypes in eight indigenous groups from northwestern Mexico. *Pharmacogenomics* 2014; 15:339–48.
28. Llerena A, Dorado P, Ramírez R, González I, Alvarez M, Peñas-Lledó EM, et al. CYP2D6 genotype and debrisoquine hydroxylation phenotype in Cubans and Nicaraguans. *Pharmacogenomics J* 2012; 12:176–83.

29. Pinto-Escalante D, Ceballos Quintal J. Estudio comparativo de consanguinidad entre una población suburbana y una urbana de Yucatán, México. *Rev. Biomed.* 5, 70–76 (1994).
30. Flores-Angulo C, Villegas C, Mora Y, Martínez J, Oropeza T, Moreno N. Variantes alélicas de CYP2D6: *4, *6 y *10 en una muestra de residentes del Estado Aragua, Venezuela. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015; 32(4):746-51.
31. Friedrich DC, Genro JP, Sortica VA, Suarez-Kurtz G, de Moraes ME, Pena SD. Distribution of CYP2D6 alleles and phenotypes in the Brazilian population. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110691.
32. Ho Kim Y. Presencia de mutaciones en la región exónica 7 del gen CYP2D6 en poblaciones peruanas y su posible aplicación en la salud pública [Tesis para optar el título Médico cirujano]. Lima: Universidad San Martín de Porres. Facultad de Medicina, 2014.
33. Kiss AF, Tótha K, Juhász C, Temesvári M, Paulik J, Hirkac G, et al. Is CYP2D6 phenotype predictable from CYP2D6 genotype?. *Microchem J.* 2018; 136: 209-214.
34. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Farmacogenética y Farmacogenómica. En: Thompson & Thompson. *Genética en Medicina.* 7ma ed. Madrid: Elsevier, S.L. MASSON; 2008. p. 493-501.
35. Shah RR, Shah DR. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage?. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74(4): 698-721.
36. McGraw J, Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8(3): 371-82.
37. Lu AY, Junk KW, Coon MJ. Resolution of the cytochrome system of liver microsomes into three components. *J Biol Chem.* 1969; 244(13): 3714-21
38. Poulos TL, Finzel BC, Howard AJ. High-resolution Crystal Structure of cytochrome P450cam. *J Mol Biol.* 1987; 195(3): 687–700.
39. Goh LL, Lim CW, Sim WC, Toh LX, Leong KP. Analysis of Genetic Variation in CYP450 Genes for Clinical Implementation. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169233
40. Gopisankar MG. CYP2D6 pharmacogenomics. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2017; 18(4): 309-313.

41. Mitani F. Functional zonation of the rat adrenal cortex: the development and maintenance. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2014; 90(5): 163–83.
42. Hardwick JP. Cytochrome P450 function and pharmacological roles in inflammation and cancer. Preface. *Adv Pharmacol.* 2015;74: 15-31.
43. De Montellano PR. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry.* 3rd ed. US: Springer-Verlag; 2005.
44. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: A peer reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics.* 2010; 4(4): 278-81.
45. PharmVar Pharmacogene Variation Consortium. [Internet]. CYP2D6. [Consultado 28 de julio 2018]. Disponible en: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>.
46. Caudle KE, Dunnenberger HM, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med.* 2017; 19(2): 215-223.
47. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol.* 2018; 83: 3-32
48. Levkovich N, Gorovenko N, Myasoedov D. Association of polymorphic G1934A variant (allele *4) of CYP2D6 gene with increased risk of breast cancer development in Ukrainian women. *Exp Oncol.* 2011; 33(3):136-9.
49. John S, Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, et al. NIH Publica Access. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52:755-63.
50. Eichelbaum M, Baur MP, Dengler HJ, Osikowska-Evers BO, Tieves G, Zekorn C, et al. Chromosomal assignment of human cytochrome P-450 (debrisoquine/sparteine type) to chromosome 22. *Br J Clin Pharmacol.* 1987; 23(4): 455-8.
51. González FJ, Vilbois F, Hardwich JP, McBride OW, Nebert DW, Gelboin HV, et al. Human debrisoquine 4-hydroxylase (P450IID1): cDNA and deduced amino acid sequence and assignment of the CYP2D locus to chromosome 22. *Genomics.* 1988; 2(2): 174-9.
52. Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification

- of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet.* 1989; 45(6): 889-904.
53. González FJ, Skoda RC, Kimura S, Umeno M, Zanger UM, Nebert DW, et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature* 1988; 331(6155):442-6.
54. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004; 369(1): 23-37.
55. Teh LK, Bertilsson L. Pharmacogenetics of CYP2D6: Molecular Genetics, Interethnic Differences and Clinical Importance. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012; 27(1): 55-67.
56. Zhou SF. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48 (11): 689-723.
57. Anwarullah, Muhammad A, Mazhar B, Rashda A, Aneesha S, Kafaitullah K, et al. Further evidence for the association of CYP2D6*4 gene polymorphism with Parkinson's disease: a case control study *Genes Environ.* 2017; 39:18.
58. Chou WH, Yan FX, Robbins-Weilert DK, Ryder TB, Liu WW, Perbost C, et al. Comparison of two CYP2D6 genotyping methods and assessment of genotype-phenotype relationships. *Clin Chem.* 2003; 49(4): 542–51.
59. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997; 7(3): 193-202.
60. Gaedigk A, Bhatena A, Ndjountché L, Pearce RE, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Identification and characterization of novel sequence variations in the cytochrome P4502D6 (CYP2D6) gene in African Americans. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5(3): 173-82.
61. Gaedigk A, Ndjountché L, Leeder JS, Bradford LD. Limited association of the 2988G>A single nucleotide polymorphism with CYP2D6*41 in Black subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77(3): 228-30.
62. Gaedigk A, Ndjountché L, Divakaran K, Dianne Bradford L, Zineh I, Oberlander TF, et al. Cytochrome P4502D6 (CYP2D6) gene locus

- heterogeneity: characterization of gene duplication events. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81(2): 242-51.
63. Llerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, Penas-Lledó EM, Fariñas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Drug Metab Toxicol.* 2014;10(11):1569-83.
64. Llerena A, Dorado P, Peñas-Lledó EM. Pharmacogenetics of debrisoquine and its use as a marker for CYP2D6 hydroxylation capacity. *Pharmacogenomics.* 2009;10(1): 17-28.
65. Gaedigk A, Dinh J, Jeong H, Prasad B, Leeder J. Ten Years' Experience with the CYP2D6 Activity Score: A Perspective on Future Investigations to Improve Clinical Predictions for Precision Therapeutics. *J Pers Med.* 2018. 17;8(2).
66. Hicks JK, Swen JJ, Gaedigk A. Challenges in CYP2D6 phenotype assignment from genotype data: a critical assessment and call for standardization. *Curr Drug Metab* 2014; 15:218–232.
67. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med.* 2017; 19(1): 69–76.
68. KR Crews, Gaedigk, HM Dunnenberger, TE Klein, DD Shen, JT Callaghan, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(2): 321–326.
69. Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U, Gaedigk A, Mikus G, Morike K, Stüven T, Eichelbaum M. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 1998; 8:15–26.
70. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60:284–95.
71. Løvlie R, Daly AK, Molven A, Idle JR, Steen VM. Ultrarapid metabolizers of debrisoquina: characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the CYP2D6 gene. *FEBS Lett* 1996; 392:30–4.

72. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F, Sjöqvist F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:516–20.
73. Qiao W, Yang Y, Sebra R, et al. Long-read single-molecule real-time (SMRT) full gene sequencing of cytochrome P450-2D6 (CYP2D6). *Hum Mut* 2016; 37:315-323.
74. Twist G, Gaedigk A, Miller N, et al. Constellation: a tool for rapid, automated phenotype assignment of a highly polymorphic pharmacogene, CYP2D6, from whole-genome sequence. *NPJ Genom Med*. 2016; 1: 15007.
75. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002; 3(2): 229-243.
76. Sistonen J, Fuselli S, Palo J, Chauhan N, Padh H, Sajantila A. Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scales. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19:170.
77. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):688-700.
78. Sosa-Macías M, Elizondo G, Flores-Pérez C, Flores-Pérez J, Bradley-Alvarez F, Alanis-Bañuelos RE, et al. CYP2D6 genotype and phenotype in Amerindians of Tepehuano origin and Mestizos of Durango, Mexico. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:527–36.
79. Acuña M, Pinto E, Olivares P, Rios C. Genetic Variants of Cytochrome CYP2D6 in Two Mixed Chilean Populations. *Hum Hered* 2016; 82:16-20
80. Miller SA, Dykes D and Polesky HF. A simple salting out procedure for exactin DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988; 11; 16(3): 1215.
81. Sandoval JR, Salazar GA, Acosta O, Castillo HW, Fujita R, et al. Tracing the genomic ancestry of peruvian reveals a major legacy of pre-columbian ancestors. *J Hum Genet*. 2013; 58(9):627-634.
82. Ensemble. [Internet]. rs3892097 SNP. [Consultado 02 de junio 2018]. Disponible en:

- https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=rs3892097;vdb=variation.
83. Suarez-Kurtz G, Parra E. Population Diversity in Pharmacogenetics: A Latin American Perspective. *Adv Pharmacol.* 2018; 83: 133-154.
 84. INEI. [Internet]. Estado de la población peruana, 2007. [Consultado 08 de junio 2018]. Disponible en: <https://www.inei.gov.pe/biblioteca-virtual/publicaciones-digitales/>
 85. Martínez M. Cambio en la Sociedad Incaica del Perú tras la conquista española. [Grado en Humanidades]. Universidad de Alicante. Facultad de Filosofía. 2016.
 86. Lessa E. Guía de estudio de genética de poblaciones. Laboratorio de Evolución. Facultad de Ciencias. Montevideo, Uruguay: 2014.
 87. Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos. [Internet]. DIGEMID aprueba CERDELGA (Eliglustat), un nuevo medicamento para tratar la enfermedad de Gaucher tipo 1. [Consultado 02 de junio 2018]. Disponible en: <http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/292-digemid-aprueba-cerdelga-eliglustat-un-nuevo-medicamento-para-tratar-la-enfermedad-de-gaucher-tipo-1>
 88. Sanofi Genzyme. [Internet]. Cerdelga. [Consultado 01 de agosto 2018]. Disponible en: <http://www.cerdelga.com/healthcare-professionals.html>
 89. Kristen K. Reynolds, Beth A. McNally, Mark W. Linde. Clinical Utility and Economic Impact of CYP2D6 Genotyping.

10. ANEXOS

10.1 Anexo. Secuencia nucleotídica del gen CYP2D6

Description: Cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6
[Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2625.

Location: Chromosome 22: 42,126,499-42,130,906 reverse strand.
GRCh38:CM000684.2 .

Comments: *The letter highlighted in red represents the exonic region.
The nucleobase in green colour is the position of rs3892097, where happens the SNP G>A.
The región highlighted in light blue represents the Primer F sequence.
The región highlighted in yellow represents the Primer R sequence.

```
ATGTGTGAATATTGTCTTTGTGTGGGTGATTTTCTGCGTGTGTAATCGTGTCCCTGCAAG
TGTGAACAAGTGGACAAGTGTCTGGGAGTGGACAAGAGATCTGTGCACCATCAGGTGTGT
GCATAGCGTCTGTGCATGTCAAGAGTGAAGGTGAAGTGAAGGGACCAGGCCCATGATGC
CACTCATCATCAGGAGCTCTAAGGCCCCAGGTAAGTGCCAGTGACAGATAAGGGTGTCTGA
AGGTCACTCTGGAGTGGGCAGGTGGGGGTAGGGAAAGGGCAAGGCCATGTTCTGGAGGAG
GGGTTGTGACTACATTAGGGTGTATGAGCCTAGCTGGGAGGTGGATGGCCGGGTCCACTG
AAACCCTGGTTATCCCAGAAGGCTTTGCAGGCTTCAGGAGCTTGGAGTGGGGAGAGGGGG
TGACTTCTCCGACCAGGCCCTCCACCGGCCTACCCTGGGTAAGGGCCTGGAGCAGGAAG
CAGGGGCAAGAACCTCTGGAGCAGCCCATACCCGCCCTGGCCTGACTCTGCCACTGGCAG
CACAGTCAACACAGCAGGTTCACTCACAGCAGAGGGCAAAGGCCATCATCAGCTCCCTTT
ATAAGGGAAGGGTCACGCGCTCGGTGTGCTGAGAGTGTCTGCCTGGTCCTCTGTGCCTG
GTGGGGTGGGGTGCCAGGTGTGTCCAGAGGAGCCATTTGGTAGTGAGGCAGGTATGGG
GCTAGAAGCACTGGTGCCCTGGCCGTGATAGTGGCCATCTTCCTGCTCCTGGTGGACCT
GATGCACCGGCGCCAACGCTGGGCTGCACGCTACCCACCAGGCCCTGCCACTGCCCGG
```

GCTGGGCAACCTGCTGCATGTGGACTTCCAGAACACACCATACTGCTTCGACCAGGTGAG
GGAGGAGGTCCTGGAGGGCGGCAGAGGTGCTGAGGCTCCCCTACCAGAAGCAAACATGGA
TGGTGGGTGAAACCACAGGCTGGACCAGAAGCCAGGCTGAGAAGGGGAAGCAGGTTTGGG
GGACGTCCTGGAGAAGGGCATTATACATGGCATGAAGGACTGGATTTTCAAAGGCCAA
GGAAGAGTAGGGCAAGGGCCTGGAGGTGGAGCTGGACTTGGCAGTGGGCATGCAAGCCCA
TTGGGCAACATATGTTATGGAGTACAAAGTCCCTTCTGCTGACACCAGAAGGAAAGGCCT
TGGAATGGAAGATGAGTTAGTCTGAGTGCCGTTTAAATCACGAAATCGAGGATGAAGG
GGGTGCAGTGACCCGTTCAAACCTTTTGCAGTGTGGGTCTCGGGCCTCACTGCTCACC
GGCATGGACCATCATCTGGGAATGGGATGCTAACTGGGGCCTCTCGGCAATTTTGGTGAC
TCTTGCAAGGTCATACCTGGGTGACGCATCCAACTGAGTTCCTCCATCACAGAAGGTGT
GACCCCAACCCCGCCACGATCAGGAGGCTGGGTCTCCTCCTTCCACCTGCTCACTCC
TGGTAGCCCGGGGGTCTCCAAGGTTCAAATAGGACTAGGACCTGTAGTCTGGGGTGAT
CCTGGCTTGACAAGAGGCCCTGACCTCCCTCTGCAGTTGCGGCGCCGCTTCGGGGACGT
GTTGAGCCTGCAGCTGGCCTGGACGCCGGTGGTCTGCTCAATGGGCTGGCGGCCGTGCG
CGAGGCGCTGGTGACCCACGGCGAGGACACCGCCGACCGCCCGCTGTGCCATCACCCA
GATCCTGGGTTTCGGGCCGCGTTCCCAAGGCAAGCAGCGGTGGGGACAGAGACAGATTC
CGTGGGACCCGGGTGGGTGATGACCGTAGTCCGAGCTGGGCAGAGAGGGCGCGGGGTCTG
GGACATGAAACAGGCCAGCGAGTGGGGACAGCGGGCCAAGAAACCACCTGCACTAGGGAG
GTGTGAGCATGGGGACGAGGGCGGGGCTTGTGACGAGTGGGCGGGGCCACTGCCGAGACC
TGCCAGGAGCCCAATGGGTGAGGCTGGCGCATTCCAGCTGGAATCCGGTGTGAAAGTG
GGGGCGGGGACCGCACCTGTGCTGTAAGCTCAGTGTGGGTGGCGGGGGCCCGCGGGGT
CTTCCCTGAGTGCAAAGGCGGTGAGGTTGGGCAGAGACGAGGTGGGGCAAAGCCCTGCC
CAGCCAAGGGAGCAAGGTGGATGCACAAAGAGTGGGCCCTGTGACCAGCTGGACAGAGCC
AGGGACTGCGGGAGACCAGGGGGAGCATAGGGTTGGAGTGGGTGGTGGATGGTGGGGCTA
ATGCCTTCATGGCCACGCGCACGTGCCCGTCCCACCCCAAGGGGTGTTCTGGCGCGCTA
TGGGCCCGCGTGGCGGAGCAGAGGCGCTTCTCCGTGTCCACCTTGCGCAACTTGGGCCT
GGGCAAGAAGTTCGCTGGAGCAGTGGGTGACCGAGGAGGCCGCTGCCTTTGTGCC GCCTT
CGCCAACCACTCCG GTGGGTGATGGGCAGAAGGGCACAAAGCGGGAAGTGGGAAGGCGGG
GGACGGGGAAGGCGACCCCTTACCCGCATCTCCACCCCA G GACGCCCTTTGCCCCA
ACGGTCTCTTGACAAAGCCGTGAGCAACGTGATCGCCTCCCTCACCTGCGGGCGCCGCT
TCGAGTACGACGACCCTCGCTTCTCAGGCTGCTGGACCTAGCTCAGGAGGGACTGAAGG

AGGAGTCGGGCTTTCTGCGCGAGGTGCGGAGCGAGAGACCGAGGAGTCTCTGCAGGGCGA
GCTCCCGAGAGGTGCCGGGGCTGGACTGGG**GCCTCGGAAGAGCAGGATTT**GCATAGATGG
GTTTGGGAAAGGACATTCCAGGAGACCCCACTGTAAGAAGGGCCTGGAGGAGGAGGGGAC
ATCTCAGACATGGTTCGTGGGAGAGGTGTGCCCGGTGAGGGGGCACCAAGGAGAGGCCAAG
GACTCTGTACCTCCTATCCACGTCAGAGATTTGATTTTAGGTTTCTCCTCTGGGCAAGG
AGAGAGGGTGGAGGCTGGCACTTGGGGAGGGACTTGGTGAGGTCAGTGGTAAGGACAGGC
AGGCCCTGGGTCTACCTGGAGATGGCTGGGGCCTGAGACTTGTCCAGGTGAACGCAGAGC
ACAGGAGGGATTGAGACCCCGTTCTGTCTGGTGTAG**GTGCTGAATGCTGTCCCCGTCCTC**
CTGCATATCCCAGCGCTGGCTGGCAAGTCTACGCTTCCAAAAGGCTTTCTGACCCAG
CTGGATGAGCTGCTAACTGAGCACAGGATGACCTGGGACCCAGCCAGCCCCCGAGAC
CTGACTGAGGCCTTCTGGCAGAGATGGAGAAGGTGAGAGTGGCTGCCACGGTGGGGGGC
AAGGGTGGTGGTTGAGCGTCCCAGGAGGAATGAGGGGAGGCTGGGCAAAGGTTGGACC
AGTGCATCACCCGGCGAGCCGCATCTGGGCTGACAGGTGCAGAATTGGAGGTCATTTGGG
GGTACCCCGTTCTGTCCGAGTATGCTCTCGGCCCTGCTCAG**GCCAAGGGGAACCCTGA**
GAGCAGCTTCAATGATGAGAACCTGCGCATAGTGGTGGCTGACCTGTTCTCTGCCGGAT
GGTGACCACCTCGACCACGCTGGCCTGGGGCCTCTGCTCATGATCCTACATCCGGATGT
GCAGCGTGAGCCCATCTGGGAAACAGTGCAGGGGCC**AGGGAGGAAGGGTACAGGCGGGG**
GCCCATGAACCTTGTGGACACCCGGGGCTCCAAGCACAGGCTTGACCAGGATCCTGTA
AGCCTGACCTCCTCAACATAGGAGGCAAGAAGGAGTGTGAGGGCCGGACCCCTGGGTG
CTGA**CCCATTGTGGGGACGCATGTCTGTCCAGGCCGTGTCCAACAGGAGATCGACGACGT**
GATAGGGCAGGTGCGGGCACCAGAGATGGGTGACCAGGCTCACATGCCCTACACCACTGC
CGTGATTCATGAGGTGCAGCGCTTTGGGGACATCGTCCCCCTGGGTGTGACCCATATGAC
ATCCCGTGACATCGAAGTACAGGGCTTCCGCATCCCTAAGGTAGGCCTGGCGCCCTCCTC
ACCCAGCTCAGCACCAGCACCTGGTGATAGCCCAGCATGGCTACTGCCAGGTGGGCC
ACTCTAGGAACCCTGGCCACCTAGTCTCAATGCCACCACACTGACTGTCCCCACTTGGG
TGGGGGGTCCAGAGTATAGGCAGGGCTGGCCTGTCCATCCAGAGCCCCGTCTAGTGGGG
AGACAAACCAGGACCTGCCAGAATGTTGGAGGACCAACGCCTGCAGGGAGAGGGGGCAG
TGTGGGTGCCTCTGAGAGGTGTGACTGCGCCCTGCTGTGGGGTCCGAGAGGGTACTGTGG
AGCTTCTCGGGCGCAGGACTAGTTGACAGAGTCCAGCTGTGTGCCAGGCAGTGTGTGCC
CCCGTGTGTTTGGTGGCAGGGGTCCCAGCATCCTAGAGTCCAGTCCCCACTCTCACCTG
CATCTCCTGCCAG**GGAACGACACTCATCACCACCTGTCATCGGTGCTGAAGGATGAGG**

CCGTCTGGGAGAAGCCCTTCGCTTCCACCCGAACACTTCCTGGATGCCAGGGCCACT
TTGTGAAGCCGGAGGCCTTCCTGCCTTTCTCAGCAGGTGCCTGTGGGGAGCCCGGCTCCC
TGTCCCCTTCGCTGGAGTCTTGCAGGGGTATCACCCAGGAGCCAGGCTCACTGACGCCCC
TCCCCTCCCCACAGGCCGCCGTGCATGCCTCGGGGAGCCCCTGGCCCGCATGGAGCTCTT
CCTCTTCTTCACCTCCCTGCTGCAGCACTTCAGCTTCTCGGTGCCCACTGGACAGCCCCG
GCCAGCCACCATGGTGTCTTTGCTTTCCTGGTGAGCCCATCCCCCTATGAGCTTTGTGC
TGTGCCCCGCTAGAATGGGGTACCTAGTCCCCAGCCTGCTCCCTAGCCAGAGGCTCTAAT
GTACAATAAAGCAATGTGGTAGTTCAA

CTCGGGTCCCCTGCTCACGCCCTCGTTGGGAT
CATCCTCCTCAGGGCAACCCACCCCTGCCTCATTCTGCTTACCCACCGCCTGGCCGC
ATTTGAGACAGGGGTACGTTGAGGCTGAGCAGATGTCAGTTACCCTTGCCATAATCCA
TGTCCCCCACTGACCCA

ACTCTGACTGCCAGATTGGTGACAAGGACTACATTGTCCTGG
CATGTGGGGAAGGGGCCAGAATGGGCTGACTAGAGGTGTCAGTCAGCCCTGGATGTGGTG
GAGAGGGCAGGACTCAGCCTGGAGGCCATATTTCAGGCCTAACTCAGCCCACCCACAT
CAGGGACAGCAGTCCTGCCAGCACCATCACAACAGTCACCTCCCTTCATATATGACACCC
CAAAACGGAAGACAAATCATGGCGTCAGGGAGCTATATGCCAGGGCTACCTACCTCCCAG
GGCTCAGTCGGCAGGTGCCAGAACGTTCCCTGGGAAGGCCCATGGAAGCCCAGGACTGA
GCCACCACCCTCAGCCTCGTCACCTCACCACAGGACTGGCTACCTCTCTGGGCCCTCAGG
GATGCTGCTGTACAGACCCCTGACCAGT

10.2 Anexo. Materiales, reactivos y otros

1. MATERIALES

- Probetas Pyrex
- Matraces Pyrex
- Beakers Pyrex
- Fiolas Pyrex
- Micropipetas de 5 μ L, 10 μ L, 100 μ L y 1000 μ L de capacidad.
- Tubos Eppendorf
- Tips
- Guantes de nitrilo

2. REACTIVOS:

- Buffer tris borato EDTA (TBX) (Thermo Scientific)
- Fluorescent dye reagent (GeneOn)
- Geles de agarosa (Promega)
- Marcadores de peso molecular (KAPA™ Universal Ladder y Gene Ruler-Fermentas).
- Agua grado biología molecular (Thermo Scientific).
- Deoxinucleótidos (Thermo Scientific): dATP, dCTP, dGTP, dTTP
- Primers:
 - Primer F: 5'-GCC TTC GCC AAC CAC TCC G-3'
 - Primer R: 5'-AAA TCC TGC TCT TCC GAG GC-3'
- Enzima Taq polimerasa + Buffer KCl 10X + MgCl₂ 25mM (Thermo scientific)
- Enzima de restricción MvaI(BstNI) + Buffer R (Thermo Scientific)

3. EQUIPOS

- TERMOCICLADOR: Benchmark (TC9639 Thermal cycler) y Biometra tone
- INCUBADORA: Modelo Biobase, marca Biobase, rango de trabajo: 20 – 100°C
- MICROCENTRIFUGA: Modelo C883E, marca PoerSpin TM BX, rango de trabajo: hasta 10000 rpm.
- CÁMARAS ELECTROFORÉTICAS HORIZONTAL: Modelo MSMINIDUO, marca Cleaver scientific.
- FUENTE DE PODER: Modelo MP-2000P, marca Cleaver scientific, con un rango de trabajo hasta 2000 v.
- BALANZA ANALÍTICA: Modelo ABT220- 4M, marca KERN, sensibilidad: e=1ug y d= 0.1mg, rango de trabajo 10µg-220g.
- TRANSILUMINADOR

10.3 Anexo. Resultados

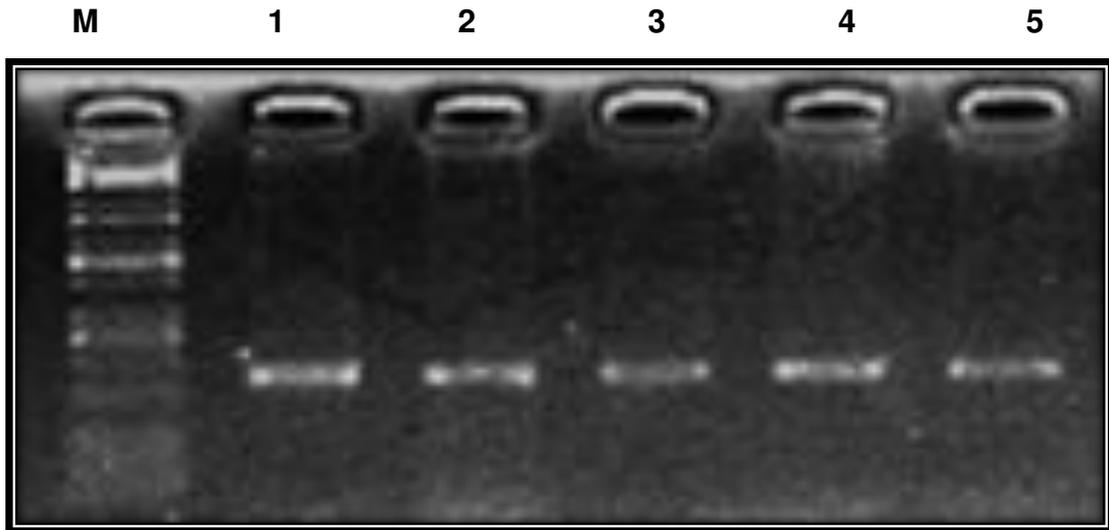


Figura 5. Visualización de los amplificados (carril 1 al 5) en gel de agarosa al 1,5%. M es el marcador de peso molecular

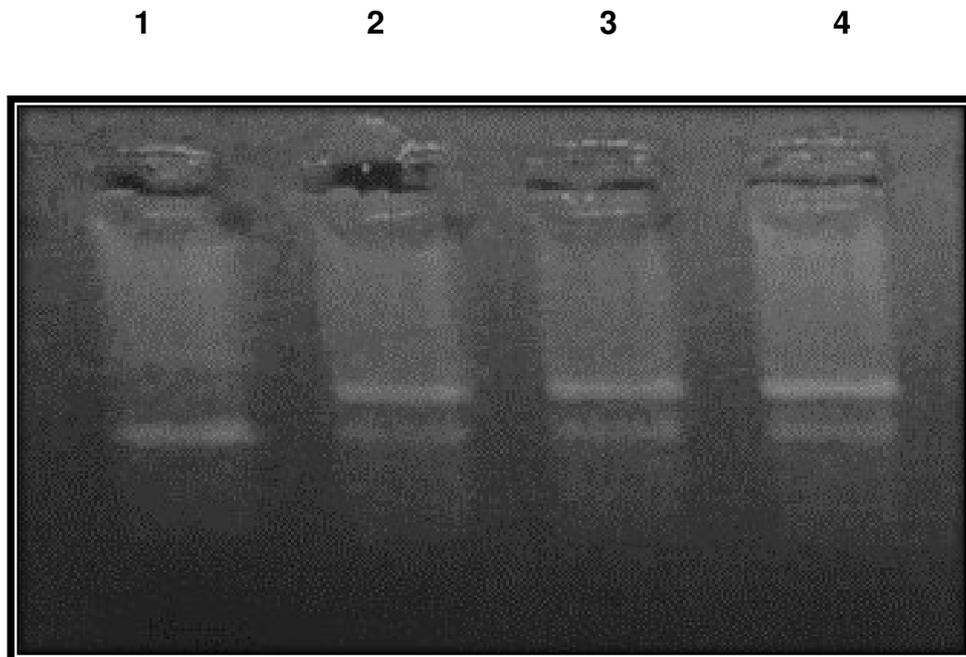


Figura 6. Visualización de los genotipos del polimorfismo rs3892097(1846G>A) mediante electroforesis en gel de agarosa al 3%, Carril 1,2,3 y 4: sujetos con el genotipo heterocigoto wt/*4

10.4 Anexo. Frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones reportadas en el proyecto 1000 genomas

Tabla 25. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones mundiales

	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica		
	G (%)	A (%)	G/G (%)	G/A (%)	A/A (%)
Población mundial	4542 (90,7)	466 (9,3)	2091 (83,5)	360 (14,4)	53 (2,1)
- Africanos	1242 (93,9)	80 (6,1)	589 (89,1)	64 (9,7)	8 (1,2)
- Asiáticos del Este	1006 (99,8)	2 (0,2)	502 (99,6)	2 (0,4)	0 (0)
- Europeos	819 (81,4)	187 (18,6)	339 (67,4)	141 (28)	23 (4,6)
- Asiáticos del Sur	871 (89,1)	107 (10,9)	394 (80,6)	83 (17)	12 (2,5)
- Americanos	604 (87)	90 (13)	267 (76,9)	70 (20,2)	10 (2,9)

Tabla 26. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones del continente americano

	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica		
	G (%)	A (%)	G/G (%)	G/A (%)	A/A (%)
Americanos	604 (87)	90 (13)	267 (76,9)	70 (20,2)	10 (2,9)
- Colombianos en Medellín, Colombia	157 (83,5)	31 (16,5)	67 (71,3)	23 (24,5)	4 (4,3)
- Ancestros mexicanos en Los Ángeles, California	112 (87,5)	16 (12,5)	48 (75)	16 (25)	0 (0)
- Peruanos en Lima, Perú	159 (93,5)	11 (6,5)	75 (88,2)	9 (10,6)	1 (1,2)
- Puertorriqueños en Puerto Rico	176 (84,6)	32 (15,4)	77 (74)	22 (21,2)	5 (4,8)

Tabla 27. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones del continente asiático (Asia del Este).

	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica		
	G (%)	A (%)	G/G (%)	G/A (%)	A/A (%)
Asiáticos del Este	1006 (99,8)	2 (0,2)	502 (99,6)	0.004 (2)	0 (0)
- Chinos Dai en Xishuangbanna, China	186 (100)	0 (0)	93 (100)	0 (0)	0 (0)
- Chinos Han en Beijing, China	205 (99,5)	1 (0,5)	102 (99)	1 (1)	0 (0)
- Chinos Han del Sur, China	210 (100)	0 (0)	105 (100)	0 (0)	0 (0)
- Japoneses en Tokyo, China	208 (100)	0 (0)	104 (100)	0 (0)	0 (0)
- Kinh en la ciudad de Ho Chin Minh, Vietnam	197 (99,5)	1 (0,5)	98 (99)	1 (1)	0 (0)

Tabla 28. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones del continente europeo

	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica		
	G (%)	A (%)	G/G (%)	G/A (%)	A/A (%)
Europeos	819 (81,4)	187 (18,6)	339 (67,4)	141 (28)	23 (4,6)
- Residentes de Utah con ascendencia europea del norte y oeste	153 (77,3)	45 (22,7)	59 (59,6)	35 (35,4)	0.051 (5)
- Finlandés en Finlandia	171 (86,4)	27 (13,6)	74 (74,7)	23 (23,2)	2 (2)
- Británicos en Inglaterra y Escocia	138 (75,8)	44 (24,2)	55 (60,4)	28 (30,8)	8 (8,8)
- Poblaciones ibéricas en España	183 (85,5)	31 (14,5)	79 (73,8)	25 (23,4)	3 (2,8)
- Toscani en Italia	174 (81,3)	40 (18,7)	72 (67,3)	30 (28)	5 (4,7)

Tabla 29. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones del continente asiático (Asia del Sur)

	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica		
	G (%)	A (%)	G/G (%)	G/A (%)	A/A (%)
Asiáticos del Sur	871 (89,1)	107 (10,9)	394 (80,6)	83 (17)	12 (2,5)
- Bengalí en Bangladesh	151 (87,8)	21 (12,2)	68 (79,1)	15 (17,4)	3 (3,5)
- Indio Gujarati en Houston, TX	180 (87,4)	26 (12,6)	79 (76,7)	22 (21,4)	2 (1,9)
- Indio Telugo en el Reino Unido	181 (88,7)	23 (11,3)	82 (80,4)	17 (16,7)	3 (2,9)
- Punjabi en Lahore, Pakistán	177 (92,2)	15 (7,8)	82 (85,4)	13 (13,5)	1 (1)
- Sri Lanka Tamil en el Reino Unido	182 (89,2)	22 (10,8)	83 (81,4)	16 (15,7)	3 (2,9)

Tabla 30. Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del CYP2D6*4 (SNP rs3892097, 1846 G>A) en poblaciones del continente africano

	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica		
	G (%)	A (%)	G/G (%)	G/A (%)	A/A (%)
Africana	1242 (93,9)	80 (6,1)	589 (89,1)	64 (9,7)	8 (1,2)
- Afrocaribeños en Barbados	175 (91,1)	17 (8,9)	81 (84,4)	13 (13,5)	2 (2,1)
- Ascendencia africana en el suroeste de Estados Unidos	107 (87,7)	15 (12,3)	48 (78,7)	11 (18)	2 (3,3)
- Esan en Nigeria	183 (92,4)	15 (7,6)	85 (85,9)	13 (13,1)	1 (1)
- Gambianos en la división occidental, Gambia	217 (96)	9 (4)	105 (92,9)	7 (6,2)	1 (0,9)
- Luhya en Webuye, Kenya	193 (97,5)	5 (2,5)	94 (94,9)	5 (5,1)	0 (0)
- Mende en Sierra Leona	163 (95,9)	7 (4,1)	80 (94,1)	3 (3,5)	2 (2,4)
- Yoruba en Ibadan, Nigeria	204 (94,4)	12 (5,6)	96 (88,9)	12 (11,1)	0 (0)