

CYP450 y farmacogenética en Guatemala. Revisión narrativa

CYP450 and pharmacogenetics in Guatemala. Narrative review

Rodrigo J. Vargas ^{1,2,3}, Oscar M. Cobar ^{1,2,4}

¹Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

²Red Latinoamericana de Implementación y Validación de pautas de farmacogenómica clínica (Relivaf-Cyted)

³Universidad Galileo, ⁴Universidad del Istmo

*Autor al que se dirige la correspondencia: rodrigovargas@galileo.edu

Recibido: 28 de junio 2020 / Revisión: 11 de febrero 2021 / Aceptado: 09 de junio 2021

Resumen

El proyecto HapMap ha generado información y preguntas sobre la diversidad genética en las distintas poblaciones del mundo. En las últimas décadas, proyectos como la elucidación del genoma del mestizo mexicano han revelado las distancias genéticas entre mestizos y amerindios en México. Cerca de 20 genes son actualmente estudiados en paneles comerciales asociados al metabolismo de fármacos, uno de ellos el gen que expresa la enzima *CYP2C19*, la cual metaboliza cerca de 26 fármacos de importancia clínica. El objetivo fue revisar la literatura científica en Google Scholar, PubMed y ScienceDirect que reporta resultados sobre estudios farmacogenéticos en Guatemala, otros que presentan hallazgos sobre distancias genéticas en el guatemalteco y se compara con lo que se conoce de otras poblaciones del continente y el mundo, haciendo énfasis en *CYP2C19*. El mestizaje en Guatemala fue único, por ello es importante investigar sus variantes alélicas asociadas al metabolismo de fármacos, para permitir una terapéutica más efectiva y segura que mejore la calidad de vida del guatemalteco.

Palabras claves: Amerindios, farmacogenética, enzimas metabolizadoras de fármacos, CYP450

Abstract

The HapMap project has generated information and queries about genetic diversity in the different populations around the world. In recent decades, research projects such as the elucidation of the genome of the Mexican Mestizo, have exposed the genetic distances between mestizos and Amerindians in Mexico. About 20 genes are currently studied in commercial panels associated with drug metabolism. One of them *CYP2C19*, that expresses the *CYP2C19* enzyme, that metabolizes about 26 drugs of clinical importance. The objective was to review the scientific literature in Google Scholar, PubMed and ScienceDirect that reports results on pharmacogenetic studies in Guatemala, others that presented findings over genetic distances in Guatemala, as well as a comparison with the knowledge about other populations of the continent and world, with emphasis in *CYP2C19* gen. Miscegenation in Guatemala was unique and is important to investigate the Guatemalan allelic variants associated with drug metabolism to allow a more effective and safe therapeutic and improve their quality of life.

Keywords: Amerindians, Pharmacogenetics, drug metabolizing enzymes, CYP450



Introducción

Las técnicas de Biología Molecular como herramientas de la Farmacogenética, son el presente en la Farmacología. La búsqueda de la adhesión a un tratamiento farmacológico de pacientes a quienes se les administra combinaciones de fármacos es compleja, por lo que es importante conocer información genética que coadyuve a mejorar la calidad y seguridad de la terapéutica, hasta alcanzar dosis personalizadas de medicamentos (Hewett et al., 2002).

Una de las familias de enzimas más importantes en el metabolismo de los fármacos es el complejo citocromo p450 (CYP450), el que consta de cerca de 80 miembros que, en conjunto, metabolizan más del 90% de los fármacos aprobados por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos y actualmente comercializándose. La región del gen *CYP2C19* expresa a la familia de enzimas *CYP2C19*, que metaboliza cerca del 10% de los fármacos en el mercado, algunas benzodiazepinas y antidepresivos como el clopidogrel, citalopram y escitalopram, entre otros (Zhang et al., 2020).

Sin embargo, polimorfismos en estas regiones genéticas, implican la expresión de variantes alélicas de la enzima, lo que repercute en el metabolismo de los fármacos, haciéndolos ineficientes o tóxicos a dosis convencionales y poco eficaces (Gonzalez et al., 2003)

En 2012 se publica la creación de la base de datos *The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB)*, un recurso para estudiar el impacto de la variación genética humana en la respuesta del organismo a la administración de medicamentos. *PharmGKB* proporciona información clínicamente relevante, como pautas de dosificación, anotaciones en etiquetas de los medicamentos y las asociaciones de genes/fármacos potencialmente procesables, así como las relaciones genotipo-fenotipo. Adicionalmente, permite determinar asociaciones de variantes genéticas y medicamentos, utilizando criterios bien definidos, basados en revisión cuidadosa de la literatura (Whirl-Carrillo et al., 2012).

Actualmente, la mayoría de estudios gen/fármaco se han llevado a cabo en poblaciones norteamericanas, europeas y asiáticas, sus resultados han permitido comprobar la variabilidad en la genética de sus poblaciones, comparándolas con otras. Resultados de estos estudios, muestran que la población guatemalteca comparte similitudes con el resto de la población latinoamericana (Garrido et al., 2013).

En 2011 en Memphis, Estados Unidos, se implementó el servicio de farmacogenética clínica en el

St. Jude Children's Research Hospital, en la que farmacéuticos resolvieron consultas, incluyendo interpretación de resultados de estudios farmacogenéticos y brindaron recomendaciones de aplicación terapéutica, obteniéndose muy buena aceptación por parte del sector médico (Crews, 2011).

A nivel centroamericano, en 2015, se publicó un estudio farmacogenético realizado en voluntarios sanos centroamericanos, que mostró diferencias en la frecuencia de algunos biomarcadores farmacogenéticos y por ende, variabilidad étnica entre la población centroamericana y otras poblaciones latinoamericanas (Céspedes-Garro et al., 2015).

Para *CYP2C19* existen diversos estudios farmacogenéticos, siendo el más cercano a Guatemala, el que se realizó en occidentales mexicanos-mestizos, obteniéndose una frecuencia de 6% y 4% respectivamente para metabolizadores pobres (MP) y ultrarrápidos (MUR) (Salazar-Flores et al., 2012). Posteriormente, en un estudio de casos y controles también en México, la frecuencia estimada de MP de *CYP2C19* fue del 8% en la población general (Martínez-Quintana et al., 2017). De igual forma en un estudio reciente da frecuencias estimadas de *CYP2C19* *1 y *2 fue de 91.6% y 8.4% respectivamente en voluntarios sanos de la ciudad de México, mientras que *CYP2C19* *3 no se encontró (León-Moreno et al., 2019). En Panamá, un estudio de *CYP2C19* en sus grupos amerindios, no encontró individuos MP en la población cuna de Panamá (Isaza et al., 2006).

Esta revisión se centra en los metabolizadores pobres del *CYP2C19* y sus estudios recientemente realizados en el continente y poblaciones ancestrales, así como estudios en Guatemala. Las bases Google Scholar, PubMed y ScienceDirect fueron consultadas con las palabras clave, *CYP2C19*, farmacogenética y Guatemala. Cuarenta artículos fueron encontrados y 11 fueron seleccionados, además fueron consultados artículos con temas de distancia genética, amerindios y países como México, Centroamérica y redes financiadas por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED), como la Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Pautas de Farmacogenómica Clínica (RELIVAF) y la Red Iberoamericana de Farmacogenética y Farmacogenómica (RIBEF), redes colaborativas para generación de conocimiento en farmacogenética en Latinoamérica. Los artículos publicados antes de 2002 fueron excluidos, artículos en inglés y español fueron incluidos.

Contenido

Genes asociados a metabolismo de fármacos

Cerca de 35 genes son determinados en la actualidad en paneles comerciales, la mayoría con interés preventivo en tratamientos farmacológicos (Haga & Kantor, 2018). Todos estos genes son de importancia según el tratamiento farmacológico del paciente, sin embargo, son los que expresan las enzimas de la familia del *CYP450* los más importantes, debido entre otros, a que realiza el metabolismo de xenobióticos en el organismo (Al Omari & Murry, 2007).

La naturaleza polimórfica de estos genes ha sido relacionada con la respuesta a la administración de fármacos, es el caso del *CYP450*, ya que ello determina como el organismo los metaboliza y el efecto (positivo o negativo) de los fármacos (Ingelman-Sundberg et al., 2007).

Se conocen numerosas enzimas que catalizan el metabolismo de fármacos de fase I. El hallazgo en la década de 1980, de que la hidrólisis del relajante muscular succinilcolina por la enzima butirilcolinesterasa estaba genéticamente condicionado (Levano et al., 2005), constituyó uno de los hitos que marcaron el desarrollo de la Farmacogenética. A partir de este descubrimiento, se han reportado numerosos ejemplos de variaciones farmacogenéticas clínicamente relevantes en las que intervienen enzimas metabolizadoras de reacciones de tipo I. Al respecto, una de las primeras enzimas estudiadas y de actividad mejor conocida, es la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) actuando sobre la azatioprina (Relling et al., 2019).

Citocromo P450

La respuesta del organismo a la administración de fármacos, es consecuencia de la interacción entre el fármaco y sus enzimas metabolizadoras, siendo *CYP450* la más ampliamente estudiada en sus genes que la expresan, lo que permite una comparación entre los diferentes grupos poblacionales y las frecuencias de variantes alélicas que poseen.

Una cantidad cada vez mayor de entidades farmacológicamente activas, tienen la capacidad de interactuar inhibiendo o estimulando el sistema enzimático *CYP450* (Manikandan & Nagini, 2018).

Los fármacos son xenobióticos, metabolizados por las enzimas expresadas por las regiones de genes 1A1, 1A2, 2A6, 2A13, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19,

2D6, 2E1, 2F1, 3A4, 3A5, 3A7, sin embargo, solo las familias enzimáticas *CYP450* 1, 2 y 3 se asocian al metabolismo de medicamentos, estando descritas en humanos 57 familias para *CYP450*. Si bien los fármacos pueden ser metabolizados por otras enzimas fuera del sistema *CYP450*, el 70% son metabolizados por *CYP450*. Esta familia de enzimas es altamente polimórfica y su distribución depende del grupo poblacional (Zanger & Schwab, 2013). A pesar de la conocida fuerte asociación entre *CYP450* y la respuesta farmacológica, continúa el estudio de alelos aún no conocidos y su selectividad hacia fármacos, lo que mejorará la predicción de respuestas farmacológicas basadas en genotipos (Shah et al., 2016).

CYP2C19

Una familia de enzimas *CYP450* es la *CYP2C19*, de la cual se han identificado más de 35 variantes alélicas (www.pharmvar.org), sin embargo, no todas son frecuentes en las poblaciones y las frecuencias pueden variar en una población a otra. Estudios indican que el alelo *CYP2C19*1* el primero que se identificó, es el más frecuente, seguido de alelos *2, *3 y en algunos casos un alelo asociado a respuesta ultrarrápida *CYP2C19*17* (Wedlund, 2000).

El alelo *CYP2C19*2* es originado por un defecto de *splicing* en el exón 5, generando un cambio en la posición 681 de una guanina en lugar de una adenina (Ibeanu et al., 1998) y es el alelo más frecuentemente asociado a un metabolizador pobre. Sus efectos ocasionan cambios en guías de práctica clínica en la administración de fármacos, donde esfuerzos como el *clinical pharmacogenetics implementation consortium* -CPIC- (cpicpgx.org), han permitido el desarrollo de guías de práctica clínica y protocolos para alrededor de 26 fármacos que son afectados en su metabolismo por el alelo *2. Sin embargo, estos esfuerzos son principalmente derivados de estudios en caucásicos, lo que ha motivado la creación de redes en Latinoamérica con el mismo propósito, tal es el caso de la red RELIVAF del CYTED.

La Farmacogenética se inicia en 1979 con el estudio de la deficiencia de la biotransformación de la metionina (Kupfer & Preisig, 1984), luego ha avanzado a la elucidación de la enzima responsable por estudios en tres dimensiones y entendimiento y predicción de posibles sustancias orgánicas con los diferentes alelos del *CYP2C19* (Deguchi et al., 2019).

Existe una pregunta sin responder de interés clínico sobre los cambios en *CYP2C19* con la edad.

Si bien existen planteamientos sobre los cambios que pueden existir (Xie et al., 2002), aún no existe una respuesta concluyente.

Metodologías para el estudio de la farmacogenética

Las técnicas para identificación de variantes alélicas del *CYP540* así como para la determinación de paneles de varios marcadores como mutaciones de fibrosis quística, tiopurina s-metiltransferasa, marcadores relacionados con anticoagulantes, analgesia, entre otros, son cada vez más utilizados en guías de práctica clínica, incluyendo información farmacogenética (Duong et al., 2020). Las técnicas varían entre desde PCR-RFLP descrita ya en estudios farmacogenéticos realizados en Guatemala (Xajil Ramos et al., 2020), hibridación inversa, prometedora técnica de fácil implementación (Gialeraki et al., 2010), hasta técnicas más modernas y complejas como Afimetrix (Gonzalez-Covarrubias et al., 2016), luminex (Spierings & Dunbar, 2013), MALDI-TOF (Schaeffeler et al., 2008), PsychArray (Martínez-Magaña et al., 2020) y también secuenciación de nueva generación (NGS por sus siglas en Inglés), que permite identificar las mutaciones y nuevas variantes alélicas aún no conocidas (Gaedigk et al., 2018). Esta última es la técnica que permitiría a Guatemala obtener el mapa de la diversidad genómica del guatemalteco a partir de la elucidación de genomas completos, como México en 2009 (Silva-Zolezzi et al., 2009). También es importante incluir análisis bioinformático para determinar el impacto funcional de las variaciones genéticas. Herramientas como VEP, PROVEAN y FATHMM han resultado útiles en farmacogenética (Gonzalez-Covarrubias et al., 2019).

Estudios en poblaciones

Resultados de investigaciones sobre las frecuencias alélicas de *CYP2C19* en cada grupo poblacional y su aplicación, ha sido una pregunta recurrente, evidenciada en la cantidad cada vez mayor de artículos sobre frecuencias alélicas de metabolizadores pobres asociados a *CYP2C19*. Un estudio paradigmático fue el realizado en las islas Vanuatú en 1999 (Kaneko et al., 1999). El estudio fue uno de los más extensos realizados hasta el momento ($n = 5,538$) y reveló que el 78% de la población poseía alelos de metabolizadores pobres para el *CYP2C19*. Esto planteó la pregunta sobre la

necesidad de conocer más sobre las frecuencias alélicas en las poblaciones no caucásicas. Hasta el momento, las más ampliamente estudiada en el mundo.

Las diferencias para *CYP2C19* en el alelo *2 (MP) más frecuente, son en general distintas; hispanos 12.6% asiáticos 34.5% y europeos 15.1% (Mirzaev et al., 2017). Los resultados han llevado a investigaciones en América en población mestiza y amerindia, donde resalta el estudio realizado en Bolivia, un país con porcentajes altos de población amerindia, donde sus frecuencias alélicas resultaron ser más altas para el alelo *CYP2C19**2 que la de caucásicos (Bravo-Villalta et al., 2005).

Otro avance significativo en el entendimiento del efecto de las frecuencias alélicas en mestizos y amerindios lo aportó México en 2012 (Salazar-Flores et al., 2012), donde se evaluaron cinco grupos de amerindios, resaltando el grupo tarahumara con un 31% para el alelo *CYP2C19**2, un valor sin duda alto en comparación con mestizos mexicanos.

El alelo *CYP2C19**3 un metabolizador pobre, es poco frecuente en Latinoamérica. En Costa Rica el primer estudio poblacional sobre *CYP2C19* fue realizado en 2016 y si bien, incluyen poblaciones ancestrales, resalta la presencia del alelo *17, un MUR frecuente en la población afrocaribeña y la ausencia de *3 en todas sus poblaciones estudiadas (Céspedes-Garro et al., 2016). En el occidente mexicano fue reportado un 8.61% y 14.29% para alelos *2 y *17 en mestizos, sin presencia del alelo *3 (Favela-Mendoza et al., 2015).

El mestizaje es distinto en cada país latinoamericano como producto de su historia y éste puede ser distinto aún dentro de un mismo país. En Venezuela la diferencia para *CYP2C19* en un heterogéneo grupo mestizo y el grupo ancestral warao fue demostrado en 2017 (Flores-Gutiérrez et al., 2017). Los grupos amerindios son objeto de análisis y comparación respecto a su respuesta farmacogenética, sin embargo, la información es aún insuficiente y los datos se interpretan como una población que no difiere de otros grupos mestizos. Estas diferencias dependen en gran medida del aislamiento del grupo ancestral (Leitão et al., 2020). Sin embargo, esto resulta cierto para *CYP2D6*, pero estudios que incorporan *CYP2C9* y *CYP2C19* concluyen en una mayor frecuencia de alelo salvaje *1 en grupos amerindios y diferencias importantes entre los grupos ancestrales en Latinoamérica (Naranjo et al., 2018). Resalta también el estudio realizado por Martínez-Magaña y colaboradores en México, en el que identifican los patrones de mestizaje con el objetivo de mejorar la consejería farmacogenética en dicho país (2020).

Farmacogenética en Guatemala

La pregunta sigue siendo: ¿Cuál es la frecuencia de MP en Guatemala?, un país con alta población de origen ancestral.

Hasta 2015, un consorcio regional, la RIBEF, realizó estudios sobre frecuencias alélicas en el continente americano, destacando una revisión de Céspedes-Garro y colaboradores en 2016, en donde estudios realizados en Guatemala sobre *CYP450* no habían sido publicados, no así la importancia clínica farmacogenética y farmacovigilancia en Latinoamérica (Sosa-Macías et al., 2016).

Resulta importante conocer si existe presencia de alelo *CYP2C19*3* en Guatemala, el cual en México solo fue encontrado en menos del 1% de mestizos y no fue encontrado en amerindios (Salazar-Flores et al., 2012).

La composición de la población mestiza de Guatemala se considera en equilibrio y su composición ancestral es compleja, sin embargo, su distancia frente a grupos amerindios de Guatemala es tan cercana que es posible afirmar que el mestizaje en Guatemala tiene una muy alta composición amerindia (Martínez-Espin et al., 2006).

La Red-Consorcio apoyada por CYTED, RELIVAF, generó un estudio sobre Cáncer de Colon y farmacogenética en Latinoamérica (López-Cortéz et al., 2019). Sin embargo, Guatemala no fue incluida en el estudio. A partir de 2019 Guatemala fue incluida en el Consorcio, lo que supone un aumento de información en farmacogenética para Guatemala en el futuro cercano.

Conclusión

La Farmacogenética en Guatemala está poco estudiada y desarrollada. No existen evidencias de estudios poblacionales que arrojen información sobre las frecuencias alélicas en los distintos grupos étnicos para *CYP450* en el país. Sin embargo, estudios en Latinoamérica con poblaciones ancestrales, subrayan y enfatizan la necesidad de realizar investigaciones de índole similar en Guatemala, fundamentalmente por sus distancias genéticas respecto a otros grupos poblacionales. Las poblaciones mayoritarias de Guatemala, principalmente aquellas aisladas, junto con el mestizo son prioritarias a investigar farmacogenéticamente.

Agradecimientos

Se agradece a Armando Cáceres por su valiosa colaboración y el apoyo brindado.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: todos los autores.

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: todos los autores.

Referencias

- Al Omari, A., & Murry, D. J. (2007). Pharmacogenetics of the cytochrome P450 enzyme system: review of current knowledge and clinical significance. *Journal of Pharmacy Practice*, 20(3), 206-218. <https://doi.org/10.1177/0897190007304821>
- Bravo-Villalta, H. V., Yamamoto, K., Nakamura, K., Bayá, A., Okada, Y., & Horiuchi, R. (2005). Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: An investigative and comparative study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61(3), 179-184. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-089-5>
- Céspedes-Garro, C., Naranjo, M., Ramírez, R., Serrano, V., Fariñas, H., Barrantes, R., & Llerena, A. L. (2015). Pharmacogenetics in Central American healthy volunteers: Interethnic variability. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 30(1), 19-31. <https://doi.org/10.1515/dmdi-2014-0025>
- Céspedes-Garro, C., Rodrigues-Soares, F., Jiménez-Arce, G., Naranjo, M. E. G., Tarazona-Santos, E., Fariñas, H., Barrantes, R., & Llerena, A. (2016). Relevance of the ancestry for the variability of the Drug-Metabolizing Enzymes CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms in a multiethnic Costa Rican population. *Revista de Biología Tropical*, 64(3), 1067-1076. <https://doi.org/10.15517/rbt.v64i3.20901>
- Crews, K. R. (2011). Development and implementation of a pharmacist-managed. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(2), 143-150. <https://doi.org/10.2146/ajhp100113>. Development

- Deguchi, S., Yamashita, T., Igai, K., Harada, K., Toba, Y., Hirata, K., Takayama, K., & Mizuguchi, H. (2019). Modeling of hepatic drug metabolism and responses in CYP2C19 poor metabolizer using genetically manipulated human iPSCs. *Drug Metabolism and Disposition*, 47(6), 632-638. <https://doi.org/10.1124/dmd.119.086322>
- Duong, B. Q., Arwood, M. J., Hicks, J. K., Beitelshes, A. L., Franchi, F., Houder, J. T., Limdi, N. A., Cook, K. J., Owusu Obeng, A., Petry, N., Tuteja, S., Eley, A. R., Cavallari, L. H., & Wiisanen, K. (2020). Development of customizable implementation guides to support clinical Adoption of pharmacogenomics: Experiences of the implementing GeNomics in practice (IGNITE) Network. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, (13), 217-226. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S241599>
- Favela-Mendoza, A. F., Martínez-Cortés, G., Hernández-Zaragoza, M., Salazar-Flores, J., Muñoz-Valle, J. F., Martínez-Sevilla, V. M., Velásquez-Suárez, N. Y., & Rangel-Villalobos, H. (2015). Genetic variability of CYP2C19 in a Mexican population: Contribution to the knowledge of the inheritance pattern of CYP2C19* 17 to develop the ultrarapid metabolizer phenotype. *Journal of Genetics*, 94(1), 3-7. <https://doi.org/10.1007/s12041-015-0477-1>
- Flores-Gutiérrez, S., Rodríguez-Larralde, Á., Vivenes de Lugo, M., & Castro de Guerra, D. (2017). Distribution of polymorphisms in the CYP2C9 gene and CYP2C19/CYP2C9 haplotypes among Venezuelan populations. *Annals of Human Biology*, 44(2), 191-198. <https://doi.org/10.1080/03014460.2016.1192218>
- Gaedigk, A., Ingelman-Sundberg, M., Miller, N. A., Leeder, J. S., Whirl-Carrillo, M., & Klein, T. E. (2018). The pharmacogene variation (PharmVar) consortium: Incorporation of the human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(3), 399-401. <https://doi.org/10.1002/cpt.910>
- Garrido, C., Santizo, V. G., Müllers, P., Soriano, D. R., Avila, G. B., Dean, M., & Jimenez-Morales, S. (2013). Frequency of thiopurine S-methyltransferase mutant alleles in indigenous and admixed Guatemalan patients with acute lymphoblastic leukemia. *Medical Oncology*, 30(7), 474. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0474-2>
- Gialeraki, A., Markatos, C., Grouzi, E., Merkouri, E., Travlou, A., & Politou, M. (2010). Evaluation of a reverse-hybridization StripAssay for the detection of genetic polymorphisms leading to acenocoumarol sensitivity. *Molecular Biology Reports*, 37(4), 1693-1697. <https://doi.org/10.1007/s11033-009-9587-2>
- Gonzalez, H. M., Romero, E. M., Peregrina, A. A., Chávez, T. D. J., Escobar-Islas, E., Felipe, L. K., & Hoyo-Vadillo, C. (2003). CYP2C19-and CYP3A4-dependent omeprazole metabolism in West Mexicans. *Journal of Clinical Pharmacology*, 43(11), 1211-1215. <https://doi.org/10.1177/0091270003258170>
- Gonzalez-Covarrubias, V., Martínez-Magaña, J. J., Coronado-Sosa, R., Villegas-Torres, B., Genis-Mendoza, A. D., Canales-Herrerias, P., Nicolini, H., & Soberón, X. (2016). Exploring variation in known pharmacogenetic variants and its Association with Drug Response in Different Mexican Populations. *Pharmaceutical Research*, 33(11), 2644-2652. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1990-5>
- Gonzalez-Covarrubias, V., Morales-Franco, M., Cruz-Correa, O. F., Martínez-Hernández, A., García-Ortiz, H., Barajas-Olmos, F., Genis-Mendoza, A. D., Martínez-Magaña, J. J., Nicolini, H., Orozco, L., & Soberón, X. (2019). Variation in actionable pharmacogenetic markers in natives and mestizos from Mexico. *Frontiers in Pharmacology*, 10, Article 1169. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01169>
- Haga, S. B., & Kantor, A. (2018). Horizon scan of clinical laboratories offering pharmacogenetic testing. *Health Affairs*, 37(5), 717-723. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1564>
- Hewett, M., Oliver, D. E., Rubin, D. L., Easton, K. L., Stuart, J. M., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2002). PharmGKB: The pharmacogenetics knowledge base. *Nucleic Acids Research*, 30(1), 163-165. <https://doi.org/10.1093/nar/30.1.163>
- Ibeanu, G. C., Goldstein, J. A., Meyer, U. R. S., Benhamou, S., Bouchardy, C., Dayer, P., Blaisdell, J., & Blaisdell, J. (1998). Identification of new

- human CYP2C19 alleles (CYP2C19* 6 and CYP2C19* 2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286(3), 1490-1495.
- Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gómez, A., & Rodríguez-Antona, C. (2007). Influencia de los polimorfismos del citocromo P450 en las terapias farmacológicas: aspectos farmacogenéticos, farmacoepigénéticos y clínicos. *Farmacología y Terapéutica*, 116(3), 496-526. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.09.004>
- Isaza, C., Henao, J., Isaza, J. H., Sepúlveda, J. C., & Beltrán, L. (2006). Caracterización genotípica y fenotípica *CYP2C19* de población mestiza colombiana. *Revista Médica de Risaralda*, 12(2), 5-13. <http://dx.doi.org/10.22517/25395203.979>
- Kaneko, A., Lum, J. K., Yaviong, L., Takahashi, N., Ishizaki, T., Bertilsson, L., Kobayakawa, T., & Björkman, A. (1999). High and variable frequencies of *CYP2C19* mutations: Medical consequences of poor drug metabolism in Vanuatu and other Pacific islands. *Pharmacogenetics*, 9(5), 581-590.
- Küpfer, A., & Preisig, R. (1984). Pharmacogenetics of mephenytoin: A new drug hydroxylation polymorphism in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 26(6), 753-759. <https://doi.org/10.1007/BF00541938>
- Leitão, L. P., Souza, T. P., Rodrigues, J. C., Fernandes, M. R., Santos, S., & Santos, N. P. (2020). The metabolization profile of the *CYP2D6* gene in Amerindian populations: A review. *Genes*, 11(3), 262. <https://doi.org/10.3390/genes11030262>
- León-Moreno, L. C., Saldaña-Cruz, A. M., Sánchez-Corona, J., Mendoza-Carrera, F., García-Zapién, A. G., Revilla-Monsalve, C., Islas-Andrade, S., Brito-Zurita, O., Pérez-Vargas, A., & Flores-Martínez, S. E. (2019). Distribution of potential risk alleles and haplotypes of the *CYP2C9* and *CYP2C19* genes in Mexican native populations: A comparative study among Amerindian populations. *Meta Gene*, 20, Article 100565. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2019.100565>
- Levano, S., Ginz, H., Siegemund, M., Filipovic, M., Voronkov, E., Urwyler, A., & Girard, T. (2005). Genotyping the butyrylcholinesterase in patients with prolonged neuromuscular block after succinylcholine. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 102(3), 531-535. <https://doi.org/10.1097/00000542-200503000-00009>
- López-Cortés, A., Paz-y-Miño, C., Guerrero, S., Jaramillo-Koupermann, G., Cáceres, Á. L., Intriago-Baldeón, D. P., García-Cárdenas, J. M., Guevara-Ramírez, P., Armendáriz-Castillo, I., Leone, P. E., Quiñones, L. A., Cayún, J. P., & Soria, N. W. (2019). Pharmacogenomics, biomarker network, and allele frequencies in colorectal cancer. *The Pharmacogenomics Journal*, 20(4), 1-23. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0102-4>
- Manikandan, P., & Nagini, S. (2018). Cytochrome p450 structure, function and clinical significance. *Current Drug Targets*, 19(1), 38-54. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>
- Martínez-Espin, E., Martínez-Gonzalez, L. J., Fernandez-Rosado, F., Entrala, C., Alvarez, J. C., Lorente, J. A., Budowle, B., & De Monroy, M. O. (2006). Guatemala mestizo population data on 15 STR Loci (Identifiler® Kit). *Journal of Forensic Sciences*, 51(5), 1216-1218. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2006.00249.x>
- Martínez-Magaña, J. J., Genis-Mendoza, A. D., Villatoro Velázquez, J. A., Camarena, B., Martín Del Campo Sanchez, R., Fleiz Bautista, C., Bustos Gamiño, M., Reséndiz, E., Aguilar, A., Medina-Mora, M. E., & Nicolini, H. (2020). The Identification of Admixture Patterns Could Refine Pharmacogenetic Counseling: Analysis of a Population-Based Sample in Mexico. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 324. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00324>
- Martínez-Quintana, E., Rodríguez-González, F., Medina-Gil, J. M., Garay-Sánchez, P., & Tugores, A. (2017). Actividad de *CYP2C19* y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome coronario agudo. *Medicina Clínica*, 149(6), 235-239.
- Mirzaev, K. B., Zelenskaya, E. M., Barbarash, O. L., Ganyukov, V. I., Apartsin, K. A., Saraeva, N. O., Nikolaev, K. Y., Ryzhikova, K. A., Lifshits, G. I., & Sychev, D. A. (2017). *CYP2C19* polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics and Personalized*

- Medicine*, 10, 107. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S126305>
- Naranjo, M. E. G., Rodrigues-Soares, F., Penas-Lledo, E. M., Tarazona-Santos, E., Farinas, H., Rodeiro, I., Terán, E., Grazina, M., Moya, G. E., López-López, M., Sarmiento, A. P., Calzadilla, L. R., Ramírez-Roa, R., Ortíz-López, R., Estévez-Carrizo, F. E., Sosa-Macías, M., Barrantes, R., Llerena, A. (2018). Interethnic variability in *CYP2D6*, *CYP2C9*, and *CYP2C19* genes and predicted drug metabolism phenotypes among 6060 Ibero-and native Americans: RIBEF-CEIBA consortium report on population pharmacogenomics. *Omics*, 22(9), 575-588. <https://doi.org/10.1089/omi.2018.0114>
- Relling, M. V., Schwab, M., Whirl-Carrillo, M., Suarez-Kurtz, G., Pui, C. H., Stein, C. M., Moyer, A. M., Evans, W. E., Klein, T. E., Antillon-Klussman, F. G., Caudle, K. E., Kato, M., Yeoh, A. E., Schmiegelow, K., Yang, J. J. (2019). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT 15 genotypes: 2018 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(5), 1095-1105. <https://doi.org/10.1002/cpt.1304>
- Salazar-Flores, J., Torres-Reyes, L. A., Martínez-Cortés, G., Rubi-Castellanos, R., Sosa-Macías, M., Muñoz-Valle, J. F., González-González, C., Ramírez, A., Román, R., Méndez, J.L., Barrera, A., Torres, A., Medina, R., & Rangel-Villalobos, H. (2012). Distribution of *CYP2D6* and *CYP2C19* polymorphisms associated with poor metabolizer phenotype in five Amerindian groups and western Mestizos from Mexico. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16(9), 1098-1104. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0055>
- Schaeffeler, E., Zanger, U. M., Eichelbaum, M., Asante-Poku, S., Shin, J.-G., & Schwab, M. (2008). Highly Multiplexed Genotyping of Thiopurine S-Methyltransferase Variants Using MALDI-TOF Mass Spectrometry: Reliable Genotyping in Different Ethnic Groups. *Clinical Chemistry*, 54(10), 1637-1647. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.103457>
- Shah, R. R., Gaedigk, A., Llerena, A., Eichelbaum, M., Stingl, J., & Smith, R. L. (2016). CYP450 genotype and pharmacogenetic association studies: A critical appraisal. *Pharmacogenomics*, 17(3), 259-275. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.172>
- Silva-Zolezzi, I., Hidalgo-Miranda, A., Estrada-Gil, J., Fernandez-Lopez, J. C., Uribe-Figueroa, L., Contreras, A., Balam-Ortiz, E., Bosque-Plata, L. del, Velazquez-Fernandez, D., Lara, C., Goya, R., Hernandez-Lemus, E., Davila, C., Barrientos, E., March, S., & Jimenez-Sanchez, G. (2009). Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(21), 8611-8616. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903045106>
- Sosa-Macías, M., Teran, E., Waters, W., Fors, M. M., Altamirano, C., Jung-Cook, H., Galaviz-Hernández, C., López-López, M., Ramírez, D., Moya, G., Hernández, F., Fariñas, H., Ramírez, R., Céspedes-Garro, C., Tarazona-Santos, E., & Llerena, A. (2016). Pharmacogenetics and ethnicity: Relevance for clinical implementation, clinical trials, pharmacovigilance and drug regulation in Latin America. *Pharmacogenomics*, 17(16), 1741-1747. <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0153>
- Spierings, G., & Dunbar, S. A. (2013). Pharmacogenetics Using Luminex® xMAP® Technology: A Method for Developing a Custom Multiplex Single Nucleotide Polymorphism Mutation Assay. En F. Innocenti, & R. H. N. van Schaik (Eds.), *Pharmacogenomics: Methods and Protocols* (pp. 115-126). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-435-7_7
- Wedlund, P. J. (2000). The *CYP2C19* enzyme polymorphism. *Pharmacology*, 61(3), 174-183. <https://doi.org/10.1159/000028398>
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(4), 414-417. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>

- Xajil Ramos, L. Y., Gaitán Izaguirre, G. M. E., Luna Aguilera, M. F., Vargas Rosales, R. J., Higueros Villagrán, R. A., & Saldaña Santiago, D. G. (2020). Respuesta farmacogenética a escitalopram en pacientes geriátricos en Guatemala. *Revista de la OFIL*, 30(2), 121-125. <https://doi.org/10.4321/s1699-714x2020000200011>
- Xie, H. G., Prasad, H. C., Kim, R. B., & Stein, C. M. (2002). CYP2C9 allelic variants: Ethnic distribution and functional significance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(10), 1257-1270. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00076-5](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00076-5)
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103-141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zhang, L., Sarangi, V., Moon, I., Yu, J., Liu, D., Devarajan, S., Reid, J., Kalari, K., Wang, L., & Weinshilboum, R. (2020). CYP2C9 and CYP2C19: Deep mutational scanning and functional characterization of genomic missense variants. *Clinical and Translational Science*, 13(3), 1-16. <https://doi.org/10.1111/cts.12758>