

Variantes alélicas de CYP2D6: *3, *4, *5 y *6 en pacientes con enfermedad de Huntington residentes en el municipio de Juan de Acosta, Atlántico (Colombia)

Aracely del Carmen García Cuan^{1a*}, Jennifer Andrea Flórez Cifuentes^{1b},
María Fernanda Macías Puente^{1c}, Jaime Antonio Navarro Navarro^{1d},
Fernando Rondón González²

¹Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Seccional Barranquilla, Colombia

²Grupo de Investigación en Microbiología y Genética, Escuela de Biología, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

ORCID:

^{1a}<https://orcid.org/0000-0003-0047-4073>, ^{1b}<https://orcid.org/0000-0001-6634-8737>,

^{1c}<https://orcid.org/0000-0001-7630-4228>, ^{1d}<https://orcid.org/0000-0002-4293224X>,

²<https://orcid.org/0000-0002-1930-9118>

Correos electrónicos:

^{1a}aracely450@gmail.com, ^{1b}Bellotaflo@hotmail.com, ^{1c}Marief_0318@hotmail.com,

^{1d}jaimea.navarron@unilibre.edu.co, ²ferongon@uis.edu.co

*Autora de correspondencia

Recibido: 23 de agosto de 2022

Revisado: 15 de marzo de 2023

Aceptado: 22 de marzo de 2023

RESUMEN

Introducción: las variaciones del metabolismo de fármacos se basan en factores constitucionales, genéticos y ambientales; por tanto, conocer el tipo y frecuencias alélicas del polimorfismo del gen CYP2D6 de pacientes con enfermedad de Huntington es relevante en la aplicación y eficacia de tratamientos farmacológicos beneficiosos y que mejoren su calidad de vida. **Objetivo:** establecer las frecuencias alélicas y genotípicas del gen CYP2D6: *3, *4, *5 y *6 en una muestra poblacional de pacientes con enfermedad de Huntington en Juan de Acosta, Colombia. **Materiales y métodos:** estudio transversal, con muestreo de conveniencia no probabilístico constituido por 23 individuos: 10 pacientes con signos y síntomas de la condición, 5 familiares y 8 personas no relacionadas. Previa firma de consentimiento informado, en muestras de sangre periférica se aisló y cuantificó ADN en espectrofotómetro

UV-Vis. La identificación de polimorfismos: *3, *4 y *6 se realizó por variante RFLP-PCR convencional y digestión con endonucleasas. El alelo *5 y duplicación del gen CYP2D6 se genotiparon mediante PCR real múltiple. **Resultados:** en la muestra poblacional los alelos CYP2D6 *4 y *6 tienen frecuencias de 0,304 y 0,435, respectivamente; CYP2D6 *3 es monomórfico; asumiendo equilibrio genético poblacional, la frecuencia del alelo mutado *5 es 0,295 y de 0,511, la duplicación CYP2D6. **Conclusiones:** el genotipo más representado en la población fue el alelo silvestre *1/*1 de CYP2D6*3, homocigótico, el genotipo *4/*4 con alelo mutado representa 30,4%; finalmente, una frecuencia de 26,1% con duplicación/multiplicación de alelos CYP2D6 activos, valor mayor a los reportados en poblaciones mestizas hispanoamericanas y colombiana.

Palabras clave: enfermedad de Huntington, genotipo, CYP2D6, clozapina, tetrabenazina, farmacogenética, frecuencia alélica.

SUMMARY

CYP2D6 allelic variants: *3, *4, *5 and *6 in patients with Huntington's disease residing in the municipality of Juan de Acosta, Atlántico (Colombia)

Introduction: Variations in drug metabolism are based on constitutional, genetic and environmental factors; therefore, knowing the type and allelic frequencies of the CYP2D6 gene polymorphism in patients with Huntington's disease is relevant in the application and efficacy of available pharmacological treatments that are beneficial and improve their quality of life. **Aim:** To establish the allelic and genotype frequencies of the CYP2D6 gene: *3, *4, *5 and *6 in a population sample of patients with Huntington's disease in Juan de Acosta, Colombia. **Material and methods:** Cross-sectional study, with non-probabilistic convenience sampling consisting of 23 individuals: 10 patients with signs and symptoms of the condition, 5 relatives and 8 unrelated people. After signing the informed consent, DNA was isolated and quantified in peripheral blood samples using a UV-Vis spectrophotometer. The identification of polymorphism: *3, *4 and *6 was performed by Variant RFLP-conventional PCR and digestion with endonucleasas. The *5 allele and CYP2D6 gene duplication were genotyped by multiplex real PCR. **Results:** In the population sample, the CYP2D6 *4 and *6 alleles have frequencies 0.304 and 0.435, respectively; CYP2D6 *3 is monomorphic; assuming population genetic equilibrium, the frequency of the mutated allele *5 is 0.295 and 0.511, the CYP2D6 duplication.

Conclusions: The most represented genotype in the population was the wild type *1/*1 of CYP2D6*3, homozygous, the genotype *4/*4 with mutated allele represents 30.4%; finally, a frequency of 26.1% with duplication/multiplication of active CYP2D6 alleles, a higher value than those reported in the Hispano-American and Colombian populations.

Keywords: Huntington's disease, CYP2D6 genotype, clozapine, tetrabenazine, pharmacogenetics, allelic frequency.

RESUMO

Variantes alélicas de CYP2D6: *3, *4, *5 e *6 em pacientes com doença de Huntington residentes no município de Juan de Acosta, Atlântico (Colômbia)

Introdução: variações no metabolismo de drogas são baseadas em fatores constitucionais, genéticos e ambientais; portanto, conhecer o tipo e as frequências alélicas do polimorfismo do gene CYP2D6 em pacientes com doença de Huntington é relevante na aplicação e eficácia de tratamentos farmacológicos benéficos que melhoram sua qualidade de vida. **Objetivo:** estabelecer as frequências alélicas e genotípicas do gene CYP2D6: *3, *4, *5 e *6 em uma amostra populacional de pacientes com doença de Huntington em Juan de Acosta, Colômbia. **Materiais e métodos:** estudo transversal, com amostragem não probabilística por conveniência composta por 23 indivíduos: 10 pacientes com sinais e sintomas da doença, 5 familiares e 8 pessoas não aparentadas. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, o DNA foi isolado e quantificado em amostras de sangue periférico em espectrofotômetro UV-Vis. A identificação dos polimorfismos: *3, *4 e *6 foi realizada pela variante RFLP-PCR convencional e digestão com endonucleases. O alelo *5 e a duplicação do gene CYP2D6 foram genotipados por PCR multiplex real. **Resultados:** na amostra populacional, os alelos CYP2D6 *4 e *6 apresentam frequências de 0,304 e 0,435, respectivamente; CYP2D6 *3 é monomórfico; assumindo o equilíbrio genético da população, a frequência do alelo *5 mutado é 0,295 e a duplicação CYP2D6 é 0,511. **Conclusões:** o genótipo mais representado na população foi o alelo selvagem *1/*1 de CYP2D6*3, homozigoto, o genótipo *4/*4 com alelo mutado representa 30,4%; por fim, uma frequência de 26,1% com duplicação/multiplicação dos alelos CYP2D6 ativos, valor superior aos relatados em populações hispano-americanas e mestiças colombianas.

Palavras-chave: doença de Huntington, genótipo, CYP2D6, clozapina, tetrabenazina, farmacogenética, frequência alélica.

INTRODUCCION

La enzima Citocromo P-450 CYP2D6 es una monooxigenasa partícipe del metabolismo de una gran variedad de fármacos neurolépticos y antipsicóticos de prescripción frecuente en la enfermedad de Huntington como la tetrabenazepina y clozapina, entre otros [1, 2]. El gen que codifica para CYP2D6 está situado en una región altamente polimórfica del cromosoma 22q13.1 [3]. Dentro de las principales causas de la variedad de respuestas interindividuales a fármacos que son metabolizados por el citocromo P450-CYP2D6 están las variantes alélicas, se han descrito alrededor de 70, las cuales, en su mayoría llevan a un cambio en la actividad enzimática (www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm).

El aumento, disminución o pérdida completa de la actividad enzimática resultado de la expresión génica permite definir cuatro fenotipos posibles: **los metabolizadores rápidos (normales) (MR)** poseen dos alelos con función normal, los **metabolizadores intermedios (MI)** poseen una copia del gen activo y una copia de un alelo no funcional o dos alelos con actividad enzimática reducida, mientras que los **metabolizadores lentos (ML)** son aquellos individuos que poseen ambos alelos no funcionales. Los **metabolizadores ultrarrápidos (MU)** son aquellos que tienen múltiples copias de alelos funcionales [4]. Existe una gran variabilidad étnica en la diversidad de los alelos y la incidencia en los fenotipos [5]. Entre un 5 a 10% de la población caucásica son ML para los sustratos de CYP2D6 y la delección completa del gen CYP2D6 (alelo *5) representa el 4-6% de la población [6-8].

En este trabajo se establecieron las frecuencias alélicas y genotípicas de los alelos *3, *4, *5 y *6 del gen CYP2D6 de pacientes sintomáticos con enfermedad de Huntington residentes en el municipio de Juan de Acosta – Colombia. Para ello, se usó una combinación de métodos basados en RFLP-PCR y la técnica de qPCR múltiplex.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, transversal y de investigación aplicada a seres humanos con muestreo de conveniencia no probabilístico. La muestra estuvo constituida por 23 individuos voluntarios, oriundos y residentes de Juan de Acosta: 10 pacientes (4 mujeres y 6 hombres) con signos y síntomas de la condición, cinco familiares y ocho personas sin parentesco, quienes fueron convocados e informados sobre los objetivos y la importancia del estudio. Los participantes cumplieron con los criterios propuestos de inclusión: voluntarios, mayores de 18 años, firma del consentimiento y exclusión, no alcohólicos ni con enfermedad hepática actual. Los pacientes con enfermedad de Huntington

reportaron que los fármacos prescritos con más frecuencia son tetrabenazina o clozapina; algunos, están tomando unos, amantadina y otros, ácido valproico.

Todas las actividades de este proyecto fueron previamente aprobadas por el comité científico y comité de Bioética de la Universidad Libre Seccional Barranquilla, las Secretarías de Salud Departamental y Municipal, y la Fundación de Enfermos de Huntington de Juan de Acosta.

Extracción de ADN:

Se extrajeron y procesaron 23 muestras de sangre periférica obtenidas de cada uno de los participantes. Se utilizó el método de columna para la extracción de células blancas según protocolo del kit GenElute Blood Genomic DNA (NA2020). El ADN se cuantificó con espectrofotómetro de microvolumen UV-Vis (Thermo Scientific™). La pureza del ADN fue verificada por electroforesis en agarosa al 0,8%, con el uso de coloración fluorescente intercalante de ADN de doble cadena NANCY 525 (Sigma). La concentración final del ADN se ajustó a 20 ng/μL. Luego, se reservó alicuotado a -60 °C para diferentes procedimientos moleculares.

Selección de Primers:

Se seleccionaron según las referencias a continuación mostradas y se confirmaron con el programa BLAST del NCBI (Tabla 1).

Para identificar los alelos CYP2D6 *3, *4 y *6, utilizando el método RFLP-PCR convencional con un juego de pares de primers confrontados, se procedió a la amplificación del segmento según protocolos publicados en la literatura científica consultada [8-11] (Tabla 2):

La reacción se llevó a cabo en 35 ciclos. Pre calentamiento a 95 °C por 5 min. Desnaturalización a 95 °C por 30 segundos. Anillamiento a 58,8 °C por 30 segundos. Extensión a 72 °C por 30 segundos, 72 °C por 5 min., 4 °C ∞. El Protocolo de electroforesis horizontal utilizado fue: Gel de agarosa 2%, buffer TBE 0,5X NANCY 520; los productos de PCR se separaron a 65 voltios por 1 hora y 20 minutos. Los amplificados se observaron en transiluminador de luz UV y luego, fotografiados. Se confirmó el segmento amplificado (Figura 1) por secuenciación realizada en Macro Gen.

Tabla 1. Primers usados en las pruebas de RFLP-PCR convencional y PCR-tiempo real.

GENOTIPO (ALELO)	PRIMERS 5'----3' FORWARD	PRIMERS 5'----3' REVERSE
CYP2D6*3 _A-2549-del.	D6*3F: GATGAGCTGCTAACTGAGCCC	D6*3R: CCGAGAGCATACTCGGGAC (10)
CYP2D6*4 G-1846-A	D6*4F: GCCTTCGCCAACCACTCCG	D6*4R: AAATCCTGCTCTTCCGAGGC (9)
CYP2D6*5 Delección total	D6*5F: CACCAGGCACCTGTACTCCTC	D6*5R: CAGGCATGAGCTAAGGCACCCAGAC (11)
CYP2D6*6 T-1707-del	D6*6F: CCTGGGCAAGAA GTCGCTGGACCAG	D6*6R: GAGACTCCTCGGTCTCTCG (9)
DPKup (5.100 pb)	D6LE-F: GTTATCCAGAA GGCTTTGCAGGCTTCA (11)	DPKlow: GCCGACTGAGCCCT GGGAGGTAGGTA
2D6dupl-F	CCTGGGAAGGCCCATGGAAG (11)	2D6dupl-R: CAGTTACGGCAGTGGTCAGCT

Fuente: tomado de Flores *et al.* (2015) [9], Saghafi *et al.* (2018) [10] y Dorado *et al.* (2018) [11]

Tabla 2. Amplificación del segmento por PCR convencional para determinar los polimorfismos.

Reactivo	Concentración inicial	Volumen a tomar (μL)	Concentración final
GoTaq Master Mix	2X	10	1X
Primer (Forward)	10 μM	1	0,5 μM
Primer (Reverse)	10 μM	1	0,5 μM
DNA	20 ng/ μL	1,6 μL	< 250 ng
H ₂ O TI	--	6,4 μL	--
	Volumen Total	20 μL	--

Fuente: elaborado por los investigadores (Tomado y modificado de [8-11]). μM : Micromoles; μL : microlitros; ng: nanogramos; H₂O TI: agua ultrapura tipo I.

La Tabla 3 muestra los segmentos generados de la digestión con enzimas de restricción correspondientes a los alelos de CYP2D6 *3, *4 y *6 (Figura 1).

Tabla 3. Productos de la digestión obtenidos con enzimas de restricción.

Polimorfismo	Longitud del producto (pb)	Enzima	Productos de la digestion
CYP2D6*3	276	<i>MspI</i>	Wild -type (AA): 188/88 Heterocigoto (A/-): 276/188/88 Mutante (-/-): 168/20
CYP2D6*4	309	<i>BstNI</i>	Wild-type (GG): 201/108 Heterocigoto (GA): 309/201/108 Mutante (AA): 309
CYP2D6*6	350	<i>BstNI</i>	Wild-type (GG): 190/160 Heterocigoto (GA): 350/190/160 Mutante (GC) (w: A o T): 350

Fuente: tomado de Saghafi *et al.* (2018) [10].

Aplicación del método qPCR – múltiplex para determinar la Delección*5 y Duplicación del CYP2D6.

Se utilizó el termociclador en tiempo real CFX96 (BIO-RAD), junto con el programa CFX manager para la realización del experimento y la visualización de los resultados y la supermix EvaGreen SSOFAST (BIORAD). Como control positivo se utilizó una muestra de ADN extra pura con número de referencia: NA1727 Coriell Institute for medical research [12]. Las concentraciones de las muestras se ajustaron a 15 µg/µL y el volumen a 20 µL [13], (Tabla 4).

Delección *5: La desnaturalización se realizó a 95 °C por 2 min durante un ciclo y 94 °C, 1 minuto por 35 ciclos; la hibridación a 65 °C por 1 min.; la extensión a 68 °C por 5 minutos y la extensión final a 68 °C por 7 min.

Duplicación de CYP2D6: La desnaturalización se realizó a 95 °C por 2 min durante un ciclo y 94 °C, 2 minuto por 35 ciclos; la hibridación a 52 °C por 1 min.; la extensión a 68 °C por 3 minutos y la extensión final a 68 °C por 8 min.

Los resultados consisten en la interpretación de las curvas generadas por el equipo.

Tabla 4. Mezclas de reacción para: qPCR del alelo *5 + DPK y detectar Duplicación del CYP2D6.

REACTIVOS	DELECIÓN ALELO *5 + DPK		DUPLICACIÓN DEL CYP2D6	
	Concentración	Volumen	Concentración	Volumen
EVAGREEN SSOFAST Super Mix	10x	10 µL	20x	10 µL
Primer F (DPKup)	100 µM	0,32 µL	100 µM	0,32 µL
Primer R (DPK low)	100 µM	0,32 µL	100 µM	0,32 µL
Primer F (5*)	100 µM	0,16 µL	--	--
Primer R (5*)	100 µM	0,16 µL	--	--
Primer 2D6dupl-Foward	--	--	100 µM	0,16 µL
Primer 2D6dupl-Reverse	--	--	100 µM	0,16 µL
Agua libre de RNasas	--	7,44 µL	--	7,44 µL
DNA	15 ng/mL	1,6 µL	15 ng/mL	1,6 µL

Fuente: elaboración por los investigadores. µM: micromoles; µL: microlitros; ng: nanogramos.

Análisis estadístico de los resultados: Para el equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) se realizó prueba que incluyó 10'001.406 permutaciones en Arlequín v3.5.2 ($p < 0,05$) [14]. Los genotipos fueron construidos a partir de los alelos observados en cada persona para predecir el fenotipo, a partir del genotipo molecular.

RESULTADOS

Las edades de los individuos vinculados al estudio estaban comprendidas entre 35 y 65 años (promedio: 45,5 años); el 65,21% (n=15) mujeres y 34,79% (n=8) hombres. El vínculo de parentesco entre los pacientes con enfermedad de Huntington y los familiares se encontraba desde, el primer grado hasta el cuarto grado de consanguinidad. El 37,5% toma medicamentos que no están asociados con la prescripción médica específica para su enfermedad, pero, les ayuda con los diferentes síntomas que se les presente como dolor de cabeza, oído y de las articulaciones. En contraste, los pacientes reportaron que los fármacos de prescripción para los síntomas de la patología, no los toma-

ban con la regularidad recomendada por los efectos secundarios como somnolencia, mareos y dificultad para realizar las labores cotidianas.

En la Figura 1 se observan los segmentos generados durante la digestión con enzimas de restricción correspondientes a los alelos de CYP2D6 *3, *4 y *6 de esta muestra poblacional.

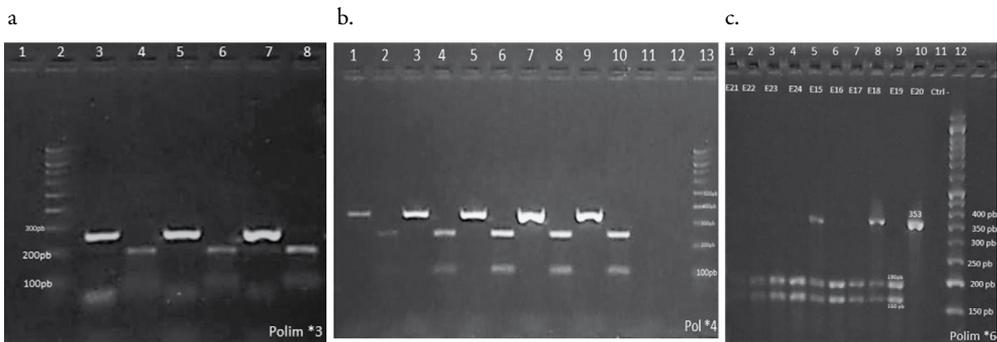


Figura 1. Patrones de corte con enzimas de restricción, electroforesis en agarosa al 3%.

a. Control negativo (línea 1), MP (línea 2), segmento sin tratamiento enzimático (línea 3, 5 y 7), segmentos digeridos (línea 4, 6, 8). b. Segmentos sin tratamiento enzimático (línea 1, 3, 5, 7, 9), Control negativo (línea 11), MP (línea 13). En a. y b en todas las líneas se observan muestras homocigotas para tipo salvaje (wt). c. segmentos digeridos del CYP2D6. En líneas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9 se observan muestras homocigotas para tipo salvaje (wt); líneas 5, 8, muestras heterocigotas, línea 10 homocigoto mutante, línea 11 control negativo y MP (marcador de peso molecular). Fuente: Elaboración por los investigadores.

Frecuencias alélicas y genotípicas de la muestra poblacional.

En la tabla 5 se muestran las frecuencias alélicas y genotípicas de los alelos *3, *4 y *6 del CYP2D6 de la muestra poblacional.

Tabla 5. Frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos CYP2D6*.

Polimorfismo	Genotipo	Proporción genotípica (%)	Alelo	fa*	Valor p (EHW)
Cyp2D6*3	*1/*1	100,0	*1	1,0	
	*1/*3	0	*3	0,0	
	*3/*3	0			
Cyp2D6*4	*1/*1	48,4	*1	0,696	0,36506
	*1/*4	42,3	*4	0,304	
	*4/*4	9,3			
Cyp2D6*6	*1/*1	31,9	*1	0,565	1,00000
	*1/*6	49,2	*6	0,435	
	*6/*6	18,9			

Fuente: elaboración por los investigadores. *fa: frecuencias alélicas.

Equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW): se encontró que en la muestra poblacional el polimorfismo Cyp2D6*3 es Monomórfico para el alelo silvestre. Los marcadores CYP2D6*4 y CYP2D6*6 no exhiben desviaciones de los preceptos de Hardy-Weinberg (EHW), dado los valores de $p > 0,05$, siendo este último marcador el que más aporta a la diversidad genética en términos de heterocigosidad esperada en la muestra poblacional (tabla 5). Todas las frecuencias esperadas se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg.

**5 Delección*

La proporción genotípica de individuos *5 corresponde a 8,7% mientras que la misma en los individuos con el fenotipo silvestre es 0,913. Asumiendo EHW, la frecuencia del alelo mutado es $f = 0,295$ y la del alelo silvestre es $f = 0,705$.

Duplicación

La proporción genotípica de individuos con la duplicación del gen CYP2D6 corresponde a 26,1% mientras que la misma en los individuos con el fenotipo silvestre es 73,9%. Asumiendo EHW, la frecuencia del alelo mutado es $f = 0,511$ y la del alelo silvestre es $f = 0,489$.

*Haplotipos CYP2D6**

En total se detectaron cuatro haplotipos en la muestra poblacional, siendo el más frecuente aquel que incluye los tres alelos silvestres y el menos frecuente, el que incluye el alelo silvestre de los polimorfismos CYP2D6*3 y CYP2D6*6 y el alelo mutado del polimorfismo CYP2D6*4 (Tabla 6).

Tabla 6. Tipo y frecuencia de haplotipos CYP2D6*.

Haplotipo	Proporción (%)	de*
*1*1*1	54,02	0,000
*1*1*6	15,55	0,000
*1*4*1	2,50	0,000
*1*4*6	27,93	0,000

Fuente: elaboración por los investigadores. *de: desviación estándar.

Se estableció que los pacientes y sus familiares comparten los haplotipos *1*1*1, *1*1*6 y *1*4*6. Adicionalmente, los individuos que no son pacientes tienen en común con el grupo de pacientes y sus familiares los haplotipos *1*1*1 y *1*1*6, y presentan exclusivamente el haplotipo *1*4*1.

DISCUSION

Es reconocido que determinar la prevalencia de los polimorfismos de CYP2D6 en pacientes que reciben tratamiento con fármacos neurolépticos y antipsicóticos es de gran importancia en la farmacogenética. La enzima CYP2D6 participa en la fase I del metabolismo de casi el 25% de los fármacos clínicos y sus polimorfismos pueden afectar el proceso metabólico de aproximadamente el 50% de estos. Las variantes alélicas CYP2D6 pueden clasificarse en categorías, las cuales, generan una proteína con actividad catalítica nula, disminuida, normal, aumentada o cualitativamente alterada [15, 16]. Entre las variantes más importantes se encuentran CYP2D6 * 2, CYP2D6 * 4, CYP2D6 * 5, CYP2D6 * 10, CYP2D6 * 17 y CYP2D6 * 41 [2]. Las frecuencias de los alelos más frecuentes en una población son diferentes en cada grupo étnico [17]. De acuerdo con los antecedentes históricos, en Colombia y otros países latinoamericanos relacionados con el descubrimiento de América, se pueden diferenciar tres grupos étnicos importantes: los pueblos indígenas, los afrodescendientes y los mestizos; así, la población mayoritaria mestiza del caribe colombiano, es el producto del cruce entre el blanco español, el indígena nativo y el negro africano [18, 19].

En el presente estudio se analizó una muestra poblacional de Juan de Acosta, que incluyó pacientes sintomáticos de enfermedad de Huntington, algunos familiares y un grupo de individuos sin parentesco. Se utilizó la técnica molecular RFLP-PCR convencional, la cual, fue seleccionada porque a través del tamaño de los fragmentos de restricción, es posible determinar la presencia o no de la mutación, por tanto, el genotipo del paciente de forma rápida, reproducible y confiable. Sin embargo, estas pruebas dirigidas por sí solas no detectan variantes del número de copias, lo que puede cambiar el fenotipo asignado [16]. Por otro lado, se aplicó también, qPCR- Múltiple para identificar la Delección*5 y la Multiplicación por su alta sensibilidad, especificidad, y se obtuvo una eficiencia de amplificación del 100% en todas las muestras, además de, permitir la cuantificación del número de copias del gen CYP2D6, con resultados reproducibles.

Asumiendo que, las distribuciones de las frecuencias genotípicas observadas se corresponden con las esperadas para los alelos *3, *4 y *6 identificados mediante ensayo de RFLP-PCR convencional, según la Ley de Hardy Weinberg, en la tabla 5, se encontró que:

En la muestra poblacional “costera” el genotipo más representado fue el homocigótico para el alelo silvestre *1/*1 de CYP2D6*3, igual resultado se obtuvo en la población de la región centroccidental de Venezuela [20]; la frecuencia esperada del alelo inactivo *3 fue de (0,0) en la muestra de la población “costera” presentándose monomórfico. El CYP2D6*3 presenta una delección de la adenina en la posición 2549 expresándose en

una proteína no funcional, sin actividad catalítica [21]. En el 2020, un estudio publicado por Sarmiento et al., realizado en Bogotá, con 212 sujetos voluntarios sanos no emparentados, de 18 a 58 años; 75% de ellos, hombres, reporta una frecuencia de 0,47% para este alelo CYP2D6*3 en población mestiza (una mezcla de poblaciones: españolas, amerindias y africanas) de Bogotá, haciendo la observación para el análisis de los resultados, que a esta ciudad han llegado personas de diferentes regiones del país que contribuyen con el incremento en los porcentajes de mezcla [22]. Isaza *et al.*, también, en población mestiza colombiana, reportó el CYP2D6*3 como alelo no funcional con una frecuencia de 1,2% [23].

En cuanto al genotipo *4/*4 en la muestra poblacional “costera”, la frecuencia esperada es de 9,3% y representa el 30,4% con el alelo mutado, en contraste con otros estudios realizados con mestizos en Colombia: el primero, realizado en Bogotá informa 4,25% para el genotipo y una frecuencia de 14,15% para el alelo mutado *4 [22] y la otra investigación, reportada en población colombiana, 19,4% para CYP2D6*4 [23]. Los amerindios, mestizos y eurodescendiente en América Latina presentan una prevalencia de este alelo de 0 a 21 [24]. En población venezolana de la región centroccidental la proporción del genotipo fue 2% y la respectiva variante *4, fue la que estuvo representada con mayor frecuencia (16,5%); en mestizos cubanos, la frecuencia para esta variante *4 fue 14,6% [10,17]; en poblaciones nativas de Argentina y Paraguay, identificadas como amerindios 51,2% [25] y en México 11,2% [26]. Todos los anteriores estudios informan frecuencias semejantes a aquellas reportadas para diferentes poblaciones europeas [6, 27-31], excepto, en Chile donde la frecuencia para el alelo *4 fue menor 3.6% [32]. La variante CYP2D6*4 presenta un cambio de guanina por adenina en la posición 1846, generando un codón de terminación que produce la síntesis de una proteína inactiva que contiene 181 aminoácidos en lugar de los 457 que codifica el alelo salvaje. Todas las variantes CYP2D6*4 presentan el mismo defecto del acortamiento de la proteína, pero, cada subtipo tendrá sus características propias [21, 33].

Con relación al genotipo *6/*6 se estimó la proporción genotípica esperada en la muestra poblacional de 18,9% y la alélica de 43,5%, evidenciando mayor presencia del alelo, comparado con las frecuencias reportadas para otras poblaciones mestizas en Colombia: 0,47% para un genotipo heterocigoto (*1/*6) y la respectiva del alelo mutado *6, de 0,47%, en Bogotá [22]; en población colombiana [23], se reportó 0.0 para el mutante *6, lo que indica 100% silvestre (wt), y en otras poblaciones mestizas americanas [4-6, 20, 25, 32, 34-36]. Este alelo se encuentra principalmente en poblaciones Caucásicas, sus descendientes americanos presentan una frecuencia menor de 1% [9, 37]. El CYP2D6*6 presenta una delección en el exón 3, de la timina en la posición 1707, expresando una proteína truncada, no funcional sin actividad catalítica (www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm).

Las altas frecuencias de las variantes CYP2D6*4 y CYP2D6*6 obtenidas en el presente trabajo no son comparables con otros estudios de poblaciones étnicas semejantes, debido a las limitaciones para su realización como son: a) la muestra es pequeña; b) el muestreo es no convencional, pues, se trata de un grupo familiar de 10 pacientes sintomáticos con enfermedad de Huntington, otros 5 con relaciones de consanguinidad, pero, sin diagnóstico de la patología y 8 individuos sin parentesco; c) la falta de estudios previos de investigación sobre el CYP2D6 en la Región Caribe colombiana.

En la muestra poblacional en estudio, el 8,7% de los individuos portan la delección CYP2D6 *5, el método utilizado PCR – tiempo real múltiple permitió la identificación (ausencia y/o presencia) sin discriminar si son homocigotos o heterocigotos. Se encontró una alta frecuencia (26,1%) de individuos con la duplicación/multiplicación de alelos CYP2D6 activos, valor mayor a los reportados en poblaciones mestizas hispanoamericanas, y bastante superior a la obtenida dentro de la población colombiana (1,2%) [22, 23].

Atendiendo a la revisión de la literatura científica sobre el tema, según la actividad metabólica, los genotipos pueden categorizarse [38], en:

- Funcionales, los Metabolizadores Rápidos (MR) e Intermedios (MI): los genotipos *1/*1; *1/*3; *1/*4; *1/*6.
- No Funcionales, Metabolizadores Pobres (MP): los genotipos *3/*3; *4/*4; *6/*6; delección *5.
- Ultra Metabolizadores: los genotipos con Duplicaciones/Multiplicaciones.

De acuerdo con las anteriores categorías, en la muestra poblacional estudiada, en los 23 individuos, se encontraron algunos hallazgos significativos: mutación del alelo 4* (3 metabolizadores lentos, 8 metabolizadores intermedios); mutación del alelo 6* (4 metabolizadores lentos, 12 metabolizadores intermedios); delección del alelo 5* (2 metabolizadores lentos y/o pérdida de la función de la enzima) y duplicación del gen CYP2D6 (6 metabolizadores ultrarrápidos), lo cual, genera una variabilidad interindividual en la biotransformación (Reacciones de Fase I) y como consecuencia, concentraciones plasmáticas diferentes durante el tratamiento a dosis terapéuticas, lo cual afecta de manera significativa la terapia farmacológica recibida por los pacientes, entre las que se destacan incrementos de las reacciones adversas, toxicidad medicamentosa y disminución de la efectividad [39].

Dentro del grupo de fármacos recibidos por los pacientes del estudio encontramos: Tetrabenazina (Inhibidor de la recaptación de monoaminas), el cual, es un inhibidor potente de la Isoforma CYP2D6, cuya consecuencia son las interacciones medicamen-

tosas fármaco-fármaco, en el metabolismo con los otros fármacos suministrados (Clonazepam, Ácido Valproico y Amantadina) produciendo en algunas ocasiones aumento de su concentración, reacciones adversas y posible toxicidad; el Ácido Valproico (Neuromoduladores) es también, un potente inhibidor del sistema microsomal P-450, especialmente, de las Isoformas CYP3A4 y CYP2D6 ocasionando iguales consecuencias a las descritas con Tetrabenazina, además, es un medicamento de margen terapéutico estrecho, y con el Clonazepam (Benzodiacepinas), son medicamentos catalogados según la legislación colombiana como de control especial, con alto potencial de generar adicción y dependencia, la interacción medicamentosa Ácido Valproico-Clonazepam se asocia a potencialización de los efectos del Clonazepam, relacionándose además con status convulsivo [40].

Es de anotar que los 3 medicamentos utilizados por los pacientes del estudio, en sus respectivas fichas técnicas publicadas por los laboratorios fabricantes, se reportan como reacciones adversas frecuentes clasificadas como Tipo A -Efecto Colateral según Rawlins y Thompson- las reportadas por los pacientes y/o cuidadores en la encuesta: somnolencia, astenia y sensación de mareo [41].

Es fundamental realizar un seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes estudiados, teniendo en cuenta los hallazgos obtenidos en el estudio genético, para realizar una terapia farmacológica individualizada basada en el ajuste de la dosificación, y lograr de esta manera, aumentar la efectividad de la terapia farmacológica e incrementar la seguridad de la misma disminuyendo los potenciales efectos tóxicos y/o reacciones adversas [42].

En los pacientes metabolizadores intermedios y lentos, es necesario realizar una disminución en la dosis para reducir la incidencia de las reacciones adversas sobre todo los efectos colaterales que son dependientes de la dosis y consecuencia del mecanismo de acción del principio activo y así, evitar los efectos tóxicos generados por la acumulación del fármaco o sus metabolitos; se debe ser muy cuidadoso con los medicamentos del grupo de las benzodiacepinas y neuromoduladores, ya que, su suspensión brusca puede generar efectos de rebote con exacerbación de la sintomatología del paciente [43].

En los pacientes metabolizadores rápidos debe efectuarse un incremento en la dosificación, previa medición de las concentraciones séricas de los fármacos utilizados, para lograr una adecuada biodisponibilidad del principio activo, reflejada en efectividad terapéutica y control clínico de los pacientes [43].

Los resultados obtenidos en este trabajo son importantes, puesto que, aporta conocimiento por ser el primer estudio centrado en pacientes con enfermedad de Huntington de la población mestiza de Juan de Acosta-Atlántico para establecer sus fenotipos

metabólicos extrapolados del genotipo del CYP2D6 que interviene en el metabolismo de los fármacos neurolépticos y antipsicóticos prescritos como la tetrabenazepina y la clozapina [44, 45].

CONCLUSIONES

En la muestra poblacional del municipio de Juan de Acosta, el genotipo más representado fue el homocigótico para el alelo silvestre *1/*1 de CYP2D6*3, la frecuencia esperada del genotipo *4/*4 fue de 9,3%, representando el 30,4% con el alelo mutado y por último, se encontró una alta frecuencia (26,1%) de individuos con la duplicación/multiplicación de alelos CYP2D6 activos, valor mayor a los reportados en poblaciones mestizas hispanoamericanas y muy superior a la obtenida dentro de la población colombiana. Esta información tiene aplicación potencial en la práctica médica porque CYP2D6 es crucial en el metabolismo de fármacos comúnmente prescritos en pacientes con enfermedad de Huntington, con la finalidad de reducir la incidencia de efectos adversos y aumentar el efecto terapéutico deseado.

RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar la investigación, incluyendo en una segunda fase estudios de biodisponibilidad de los fármacos utilizados por los pacientes vs. Polimorfismos del gen CYP2D6 para establecer correlaciones entre la variabilidad genética y la farmacoterapéutica (efectividad y seguridad), además de, incluir un grupo interdisciplinario que realice seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes para influir de forma positiva en su estado de salud y calidad de vida.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este trabajo reconocen y agradecen a la Universidad Libre seccional Barranquilla, al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, a la Secretaría de Salud del Atlántico, a la Secretaría de Salud Municipio de Juan de Acosta y a la Fundación Enfermos de Huntington del Municipio de Juan de Acosta.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen intereses en conflicto.

REFERENCIAS

1. M. Martín-Carrasco, Tetrabenazina en los trastornos del movimiento, *Psicogeriatría*, **2**(1), 3-14 (2010).
2. M. Ingelman-Sundberg, Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity, *Pharmacogenomics J.*, **5**(1), 6-13 (2005). Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500285>
3. M.C. Ledesma, J.A. Agundez, Identification of subtypes of CYP2D gene rearrangements among carriers of CYP2D6 gene deletion and duplication, *Clin. Chem.*, **51**, 939-943 (2005).
4. A. Gaedigk, S.D. Simon, R.E. Pearce, L.D. Bradford, M.J. Kennedy, J.S. Leeder, The CYP2D6 activity score: Translating genotype information into a qualitative measure of phenotype, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**(2), 234-242 (2008).
5. A. Llerena, P. Dorado, R. Ramírez, I. González, M. Alvarez, E.M. Peñas-Lledó, *et al.*, CYP2D6 genotype and debrisoquine hydroxylation phenotype in Cubans and Nicaraguans, *Pharmacogenomics J.*, **12**(2), 176-183 (2012). Doi: <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.85>
6. A. Crescenti, S. Mas, P. Gassó, M. Baiget, M. Bernardo, A. La Fuente, Simultaneous genotyping of CYP2D6 *3, *5 and polymorphisms in a Spanish population through multiplex long polymerase chain reaction and minisequencing multiplex single base extension analysis. *Clin. Experim. Pharmacol. Physiol.*, **34**, 992-997 (2007).
7. D. Marez, M. Legrand, N. Sabbagh, *et al.*, Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a Europe population: Characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution, *Pharmacogenetics*, **7**, 193-202 (1997).
8. M. Hersberger, J. Marti-Jaun, K. Rentsch, E. Hänseler, Rapid detection of the CYP2D6*3, CYP2D6*4, and CYP2D6*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6*5 allele by multiplex long PCR, *Clin. Chem.*, **46**(8), 1072-1077 (2000). Doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.8.1072>
9. C. Flores, C. Villegas, Y. Mora, J.A. Martínez, T. Oropeza, N. Moreno, variantes alélicas de CYP2D6 en una muestra de residentes del estado Aragua, Venezuela,

- Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública*, **32**(4), 746-751 (2015). Doi: <https://doi.org/10.17843/rpimest.2015.324.1767>
10. F. Saghafi, E. Salehifar, G. Janbabai, E. Zaboli, A. Hedayatizadeh-Omran, O. Amjadi, S. Moradi, CYP2D6*3 (A2549 del), *4(G1846A), *10(C100T) and *17(C1023T) genetic polymorphisms in Iranian breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen, *Biomedical Reports*, **9**, 446-452 (2018).
 11. P. Dorado, M.C. Cáceres, E. Pozo-Guizado, M.-L. Wong, J. Licinio, A. Llerena, Development of a PCR-based strategy for CYP2D6 genotyping including gene multiplication of worldwide potential use, *BioTechniques*, **39**(4S), S571-S574 (2005). Doi: <https://doi.org/10.2144/000112044>
 12. R. Romero-Geraldo, N. Hernández-Saavedra, D. Fimbres-Olivarria, N. García-Lagunas, Validación de genes de referencia adecuados para la normalización de PCR cuantitativa en tiempo real de juveniles de *Crassostrea gigas* expuestos a dinoflagelados tóxicos, *Biotecnia*, **22**(2), 94-102 (2020). Doi: <https://doi.org/10.18633/biotecnia.v22i2.1250>
 13. K. Puaprasert, C. Chu, N. Saralamba, *et al.*, Detección por PCR en tiempo real de variantes genéticas comunes de *CYP2D6* y su aplicación en un estudio de población de Karen, *Malar. J.*, **17**(1), 427 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2579-8>
 14. L. Excoffier, H.E.L. Lischer, Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows, *Mol. Ecol. Resour.*, **10**(3), 564-567 (2010). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x>
 15. Funcionalidad del alelo CYP2D6. URL: https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2D6_allele_functionaly_reference.xlsx. Consultado 4 marzo 2023.
 16. M. Kane, CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies, en: V.M. Pratt, S.A. Scott, M. Pirmohamed, *et al.* (editores), *Medical Genetics Summaries*, National Center for Biotechnology Information, Bethesda (MD), 2021. [Actualizado: 2021 Oct 15]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601/>. Consultado 4 marzo 2023.
 17. M. Sosa-Macias, A. Llerena, Cytochrome P450 genetic polymorphisms of Mexican indigenous populations, *Drug Metabol. Drug Interact.*, **28**(4), 193-208 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1515/dmdi-2013-0037>

18. A. Hernández, L. Salamanca, F. Ruiz, *Los grupos étnicos en la Colombia de hoy: Colombia una Nación Multicultural. Su diversidad Étnica*, Capítulo 2, DANE, Bogotá, 2007.
19. D. Solano, S. Paolo, Indígenas, mestizajes, tierra y poder en el departamento del Atlántico (Colombia) durante el siglo XIX, en: *Boletín de Historia y Antigüedades de Sabanalarga, Atlántico*, Vol. 7, Noviembre 2016, pp. 24-54. URL: https://www.researchgate.net/publication/319130538_Indigenas_mestizajes_tierra_y_poder_en_el_departamento_del_Atlantico_Colombia_durante_el_siglo_XIX_en_BOLETIN_DE_HISTORIA_Y_ANTIQUEDADES_DE_SABANALARGA_N_7_Sabanalarga_2016_pp_24-54. Consultado 4 marzo 2023.
20. P. Grimán, Y. Moráni, M. Camargo, M.A. Chiurillo, Caracterización de variantes alélicas de Citocromo CYP2D6 en la población de la región centroccidental de Venezuela, *Acta Biol. Colomb.*, **14**(1), 195-202 (2000).
21. P.M. Casas, A.I. Zavaleta, V. Izaguirre, M. López, Bases moleculares de los principales polimorfismos del gen CYP2D6, diferencias étnicas y consecuencias farmacológicas, *Ciencia e Investigación*, **10**(2), 89-101 (2007).
22. A.P. Sarmiento, P. Dorado, A. Borbón, F. de Andrés, A. Llerena A, CEIBA Consortium of the Ibero-American Network of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics RIBEF, High prevalence of CYP2D6 ultrarapid metabolizers in a mestizo Colombian population in relation to Hispanic mestizo populations, *Pharmacogenomics*, **21**(17), 1227-1236 (2020). Doi: <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0102>
23. C.A. Isaza, J. Henao, A.M. López, R. Cacabelos, Isolation, sequence and genotyping of the drug metabolizer CYP2D6 gene in the Colombian population, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **22**(9), 695-705 (2000). Doi: <https://doi.org/10.1358/mf.2000.22.9.802286>
24. A. Gaedigk, K. Sangkuhl, M. Whirl-Carrillo, T. Klein, Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations, *Genetics in Medicine*, **19**(1), 69-76 (2017).
25. G. Bailliet, M.R. Santos, E.L. Alfaro, J.E. Dipierri, D.A. Demarchi, F.R. Carnese, N.O. Bianchi, Allele and genotype frequencies of metabolic genes in Native Americans from Argentina and Paraguay, *Mutat. Res.*, **627**(2), 171-177 (2007). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.11.005>

26. M. López, J. Guerrero, H. Jung-Cook, M.E. Alonso, CYP2D6 genotype and phenotype determination in a Mexican Mestizo population, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **61**(10), 749-754 (2005).
27. C. Sachse, J. Brockmöller, S. Bauer, I. Roots, Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences, *Am. J. Hum. Genet.*, **60**(2), 284-295 (1997).
28. N. Sabbagh, A. Brice, D. Marez, A. Dürr, M. Legrand, J.M. Lo Guidice, *et al.*, CYP2D6 polymorphism and Parkinson's disease susceptibility, *Mov. Disord.*, **14**(2), 230-236 (1999).
29. E.A. Gaikovitch, I. Cascorbi, P.M. Mrozikiewicz, J. Brockmöller, R. Frötschl, K. Köpke, *et al.*, Polymorphisms of drug metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and p-glycoprotein in a Russian population, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **59**(4), 303-312 (2003).
30. M.G. Scordo, A.P. Caputi, C. D'Arrigo, G. Favaa, E. Spina, Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in an Italian population, *Pharmacol. Res.*, **50**, 195-200 (2004).
31. A. Menoyo, E. Del Rio, M. Baiget, Characterization of variant alleles of cytochrome CYP2D6 in a Spanish population, *Cell. Biochem. Funct.*, **24**(5), 381-385 (2006).
32. S. Muñoz, V. Vollrath, M.P. Vallejos, J.F. Miquel, C. Covarrubias, A. Raddatz, J. Chianale, Genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP1A1 and CYP2E1 in the South-Amerindian population of Chile, *Pharmacogenetics*, **8**(4), 343-351 (1998). Doi: <https://doi.org/10.1097/00008571-199808000-00008>
33. C.G. Don, M. Smieško, Microsecond MD simulations of human CYP2D6 wild-type and five allelic variants reveal mechanistic insights on the function, *PloS One*, **13**(8), e0202534 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202534>
34. C. Céspedes-Garro, G. Jiménez-Arce, M.E. Naranjo, R. Barrantes, A. Llerena, CEIBA.FP Consortium of the Ibero-American Network of Pharmacogenetics & Pharmacogenomics RIBEF, Ethnic background and CYP2D6 genetic polymorphisms in Costa Ricans, *Rev. Biol. Trop.*, **62**(4), 1659-1671 (2014).

35. B. Almoguera, R. Riveiro-Alvarez, B. Gomez-Dominguez, R. Lopez-Rodriguez, P. Dorado, C. Vaquero-Lorenzo, *et al.*, Evaluating a newly developed pharmacogenetic array: Screening in a Spanish population, *Pharmacogenomics*, **11**(11), 1619-1625 (2010). Doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.10.131>
36. A. Llerena, P. Dorado, E.M. Peñas-Lledó, M.C. Cáceres, A. De la Rubia, Low frequency of CYP2D6 poor metabolizers among schizophrenia patients, *Pharmacogenomics J.*, **7**, 408-410 (2007).
37. L. Bradford, CYP2D6 al allele frequency in European Caucasians, Africans and their descendants, *Pharmacogenomics*, **3**(2), 229-243 (2002).
38. S. Bernard, K.A. Neville, A.T. Nguyen, D.A. Flockhart, Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. population: Clinical implications, *Oncologist*, **11**(2), 126-135 (2006). Doi; <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-2-126>
39. K. van der Weide, J. van der Weide, The influence of the CYP3A4*22 polymorphism and CYP2D6 polymorphisms on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, pimozide, and risperidone in psychiatric patients, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **35**(3), 228-236 (2015). Doi: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000319>
40. A. Llerena, M.E.G. Naranjo, F. Rodrigues-Soares, E.M. Penas-Lledó, H. Fariñas, E. Tarazona-Santos, Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **10**(11), 1569-1583 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.964204>
41. P. Amariles-Muñoz, J.A. Hincapié-García, C.M. Jiménez-Estrada, F.J. Gutiérrez-Henao, N.A. Giraldo-Alzate, *Farmacoseguridad: Farmacovigilancia y Seguimiento Farmacoterapéutico*, Humax Pharmaceutical, Medellín, 2011.
42. H. Roblejo-Balbuena, Polimorfismos del gen CYP2D6 y su relación con la esquizofrenia, Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba, 2015. 9 p.
43. I. D'Empaire, C.J. Guico-Pabia, S.H. Preskorn, Antidepressant treatment and altered CYP2D6 activity: Are pharmacokinetic variations clinically relevant? *J. Psychiatr. Prac.*, **17**(5), 330-339 (2011). Doi: <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000405363.95881.01>

44. L. Dean, Deutetrabenazine therapy and CYP2D6 genotype, en: N.M. Pratt, S.A. Scott, M. Pirmohamed, *et al.* (editores), *Medical Genetics Summaries*, National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD), 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540716/> Consultado 4 marzo 2023.
45. L. Dean, M. Kane, Clozapine therapy and CYP genotype, en: N.M. Pratt, S.A. Scott, M. Pirmohamed, *et al.* (editores), *Medical Genetics Summaries*, National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD), 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK367795/> Consultado 4 marzo 2023.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

A.d.C. García-Cuan, J.A. Flórez-Cifuentes, M.F. Macías-Puente, J.A. Navarro-Navarro, F. Rondón-González, variantes alélicas de CYP2D6: *3, *4, *5 y *6 en pacientes con enfermedad de Huntington residentes en el municipio de Juan de Acosta, Atlántico (Colombia), *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **52**(2), 720-740 (2023). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v52n2.104393>