



Facultad de Medicina y Odontología

Trabajo de fin de Grado

**Actualización de la aplicación de la farmacogenómica en**

**psicofarmacología**

**Autora:** Cristina Morán Álvarez

**Tutor:** Mario Páramo Fernández

**Cotutor:** Juan Carlos Díaz del Valle

**Departamento:** Servicio de Psiquiatría CHUAC

**Curso 2019-2020. Convocatoria Junio 2020**

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención do Grao en Medicina



## Resumen

La enfermedad psiquiátrica es la suma de predisposición genética, factores epigenéticos y estresores biológicos y psicológicos. Dichos factores se manifiestan en determinados clusters de síntomas o síndromes dentro de un espectro de enfermedad específico. La farmacogenómica trata de interpretar estos patrones de herencia, identificando los genes responsables y tratando de averiguar cómo regulan las distintas dianas terapéuticas.

Entre las diversas aplicaciones de la farmacogenómica en la psiquiatría destaca el desarrollo de psicofármacos y su monitorización, basándose en el estudio de complejos enzimáticos citocromosomales CYP450. Mediante el análisis del fenotipo metabolizador del paciente, clasificándolos en categorías, se puede ajustar la dosificación del fármaco en función de las necesidades terapéuticas.

El uso de test farmacogenéticos en psicofármacos metabolizados por citocromos CYP2D6 y CYP2C19, como son los antipsicóticos atípicos, ayudaría a predecir la aparición de efectos adversos por sobredosificación y ajustar las terapias individualmente.

**Palabras clave:** farmacogenómica, farmacogenética, CYP450, clozapina, CYP2D6, CYP2C19, SNPs, HTR1A, KCNH7.

## Abstract

Psychiatric illness is the sum of genetic predisposition, epigenetic factors, and biological and psychological stressors. These factors are manifested in certain symptom clusters or syndromes within a specific disease spectrum. Pharmacogenomics tries to interpret these inheritance patterns, identifying the responsible genes and trying to find out how they regulate different therapeutic targets.

Among the various applications of pharmacogenomics in psychiatry, the development of drugs and their monitoring stands out, based on the study of CYP450 cytochromosomal enzyme complexes. By analyzing the metabolizing phenotype of the patient, classifying them into categories, the dosage of the drug can be adjusted according to the needs of the patient.

The use of pharmacogenetic tests in psychiatric drugs metabolized by cytochromes CYP2D6 and CYP2C19, such as atypical antipsychotics, would help to predict the appearance of adverse effects due to overdose and adjust the therapies individually.

**Key words:** pharmacogenomics, pharmacogenetics, CYP450, clozapine, CYP2D6, CYP2C19, SNPs, HTR1A, KCNH7.

## Índice

<b>Resumen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Índice</b> .....	<b>5</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>7</b>
1.1 Justificación.....	7
1.2 Objetivos.....	7
1.3 La búsqueda de una medicina personalizada.....	8
1.4 Farmacogenómica y farmacocinética.....	8
1.5 Aplicaciones de la medicina personalizada en psicofarmacología.....	10
1.6 Futuro de la psicofarmacología personalizada.....	13
<b>Materiales y medios</b> .....	<b>14</b>
2.1 Revisión bibliográfica.....	14
2.2 Palabras clave.....	14
2.3 Años de inclusión.....	14
2.4 Parámetros de búsqueda.....	14
<b>Tabla de artículos</b> .....	<b>15</b>
<b>Comentario de artículos</b> .....	<b>17</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>26</b>
<b>Conclusión</b> .....	<b>28</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>29</b>
<b>Anexo 1</b> .....	<b>32</b>



# Introducción

## 1.1 JUSTIFICACIÓN

La farmacogenómica es una disciplina que evoluciona constantemente y sus aplicaciones están implantándose progresivamente en la práctica clínica. En este continuo desarrollo ha cobrado especial importancia su papel en la búsqueda de terapias personalizadas, que ofrecen al paciente una notable mejora en su calidad de vida, con fármacos ajustados al milímetro a su fenotipo y genotipo.

Como resultado de estos avances, un amplio abanico de enfermedades se han visto beneficiadas, desde la leucemia hasta la depresión, pasando por las infecciones víricas. La mejora de fármacos, cada vez más potentes y efectivos, minimizando los efectos secundarios, es la representación de un futuro cada vez más cercano, aunque conlleva también la responsabilidad de buscar nuevos modos de seleccionar pacientes con mejor respuesta al fármaco o mantener una eficacia constante con las mínimas interacciones posibles.

La realización de esta revisión bibliográfica busca analizar la aplicación de las herramientas que nos brinda la farmacogenómica en la búsqueda de terapias personalizadas, centrándonos en su influencia en el metabolismo de los psicofármacos, cuya naturaleza, así como su repercusión a nivel funcional, obligan a un ajuste más minucioso. Además, los pacientes psiquiátricos se verían especialmente beneficiados pudiendo disponer de fármacos que les ofrezcan una mejor calidad de vida a igual efectividad.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo general

Analizar la evolución de las diversas aplicaciones farmacogenómicas en el desarrollo psicofarmacológico.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Explicar el significado e implicaciones de la farmacogenética y farmacogenómica
- Revisar diversos artículos que expongan la relación entre distintos fármacos, esencialmente antipsicóticos, y las posibles intervenciones en su metabolismo.
- Describir brevemente la influencia de los citocromos en el metabolismo de los psicofármacos.
- Conocer las implicaciones que el desarrollo de nuevas herramientas farmacogenéticas ha tenido en la administración de nuevos psicofármacos, así como su influencia en la calidad de vida del paciente.

### **1.3 LA BÚSQUEDA DE UNA MEDICINA PERSONALIZADA**

La necesidad de una medicina personalizada nace de aunar el hecho de que el individuo es único con que se enfrenta a una heterogeneidad de enfermedades. Los distintos avances conseguidos en farmacogenética y farmacogenómica hacen posible aplicar esta variabilidad genética, que hace único a cada paciente, al metabolismo de los fármacos.

El paradigma de esto se observa en el uso de test farmacogenéticos en fármacos metabolizados por citocromos del grupo p450, en especial CYP2D6 y CYP2C19, íntimamente relacionados con la aparición de efectos adversos y el metabolismo ultrarrápido de los psicofármacos (1).

Todos estos aspectos hacen de la psiquiatría una especialidad idónea para asentar los pilares de una medicina personalizada; desarrollando fármacos con dosificaciones individualizadas, con la capacidad de anticiparse a posibles efectos secundarios y un seguimiento más estrecho en función de las necesidades del paciente. Sin embargo, la elección del fármaco más adecuado o la desescalada de dosis siguen dependiendo de la decisión del profesional y de criterios clínicos, aquí la genómica sólo puede ayudar a facilitar la decisión terapéutica (2).

A pesar de todo ello, sería sin duda una de las especialidades que más beneficio obtendrían de terapias personalizadas y donde antes se apreciarían resultados, tanto en prevención como en diagnosis o seguimiento (1).

Crear que estos avances harían abandonar los postulados de la Medicina tal y como la conocemos no es del todo cierto, ya que la aproximación diagnóstica al paciente psiquiátrico ha de seguir basándose en anamnesis y exploración física, así como en técnicas de imagen y análisis clínicos. Utilizando toda la información que nos brinda este proceso de entrevista y exploración, el profesional determina las dosis del psicofármaco apoyándose en estudios y en fármacos usados habitualmente en cada entidad diagnóstica, es decir, se apoya en su experiencia.

No olvidemos que el paciente psiquiátrico posee un genotipo único, así como comorbilidades y hábitos nutricionales que no concuerdan a veces con los estipulados y que pueden causar variaciones significativas en la farmacodinámica y farmacocinética, comprometiendo la eficacia del tratamiento (3).

### **1.4 FARMACOGENÓMICA Y FARMACOCINÉTICA**

Las bases de la revolución que supone las terapias personalizadas se asentaron en el año 2.000 con el Proyecto Genoma Humano, el cual arrojó luz sobre la genética e individualidad de cada paciente.

La farmacogenómica trata de interpretar los patrones de herencia de las enfermedades, identificando los genes responsables y cómo estos regulan las distintas dianas terapéuticas (receptores, transportadores...).

La farmacogenética, por el contrario, es un concepto algo más limitado, refiriéndose al análisis de la variabilidad genética en la farmacocinética y respuesta individual al fármaco (1).

A día de hoy, ambos conceptos se adoptan casi indistintamente, aplicándolos principalmente en la creación de fármacos y en la determinación de aquellos genes que supongan un aumento del riesgo de efectos adversos. Las limitaciones que presentan a la hora de identificar o anticipar los trastornos psiquiátricos se deben a que el componente hereditario de los mismos obedece normalmente a patrones poligénicos y además existen otros factores, como pueden ser los medioambientales, que tienen una grandísima influencia y capacidad de modificar a los anteriores (1).

#### **1.4.1 Metabolismo psicofarmacológico**

El metabolismo farmacológico puede definirse como las modificaciones químicas del fármaco que se dan en un medio biológico. El objetivo principal de este metabolismo es facilitar la "desactivación" y excreción del fármaco, así como formar metabolitos activos que tengan actividad farmacológica independiente y por ende, la misma o distinta acción biológica, incluyendo la capacidad de influir en el metabolismo de otros compuestos químicos (7).

El metabolismo de los fármacos se divide clásicamente en dos fases (1):

- Fase I: reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis. Convierten al fármaco original en un metabolito hidrofílico.
- Fase II: conjugación de metabolitos obtenidos en Fase I con grupos metilo o sulfato para facilitar la excreción renal.

Las reacciones de oxidación la Fase I están mediadas por las enzimas CYP (1,7), del complejo Citocromo P450, que se encuentra principalmente en el retículo endoplasmático de los hepatocitos u otras células encargadas del metabolismo farmacológico, como los enterocitos de la pared intestinal.

Se han definido al menos 17 familias de genes para CYP en mamíferos. Los CYP con el 40% o más de secuencias homólogas de ADN se clasifican en la misma familia y aquellos con el 55% o más, en la misma subfamilia. Así, CYP3A4 sería la designación de la enzima CYP, familia 3, subfamilia A, producto génico 4. Además, pueden presentarse en distinta forma o cantidad según el individuo. De esta forma, dividimos a la población en "poor metabolizers" (PM) y "extensive metabolizers" (7).

Cualquier fármaco puede ser el sustrato para uno o más CYPs (6,7). Una de las características de los p450 es su baja especificidad, lo que permite que sean capaces de metabolizar un número casi ilimitado de sustratos, principalmente a través de reacciones de oxidación.

En cuanto a psicofármacos, las CYP más relevantes son CYP 1A 2, 3 A4, 2D6, 2C9 y 2C19, en especial CYP2D6 y CYP2C19 (6).

- CYP2D6: responsable del metabolismo de antipsicóticos (risperidona, clozapina, olanzapina) y antidepresivos.

- CYP2C19: responsable del metabolismo de antidepresivos y benzodiazepinas.

La división establecida anteriormente según la velocidad metabólica de los citocromos se ve materializada en la práctica clínica con el uso de test genéticos farmacocinéticos, como el AmpliChip CYP450 para el CYP2D6 y CYP2C19. Estos analizan el genotipo del paciente y mediante polimorfismos de ADN (SNPS) predicen el fenotipo; clasificando los pacientes en metabolizadores “poor”, “moderate”, “extensive” y “ultrafast” de fármacos en cuya ruta estén CYP2D6 o CYP2C19 (1).

Además, la inducción e inhibición de los CYP están relacionadas con las interacciones farmacológicas. La influencia de la "polifarmacología" en la aparición de efectos adversos no se limita únicamente a que varios fármacos compitan por un CYP específico. Un fármaco, o sus metabolitos, pueden ser el sustrato para el propio CYP y también activarlo o inhibirlo. Por ello, al prescribir varios fármacos a la vez se pueden alterar los niveles séricos de los sustratos de los CYP (7).

## **1.5 APLICACIONES DE LA MEDICINA PERSONALIZADA EN PSICOFARMACOLOGÍA**

Las enfermedades psiquiátricas son, en esencia, multifactoriales (1). Aunque dos pacientes presenten un diagnóstico idéntico, los aspectos biológicos o psicosociales pueden ser completamente distintos. En realidad, no existe un diagnóstico concreto, si no que nos movemos en un continuum.

La etiología de estas enfermedades es al fin y al cabo la suma de una predisposición genética, unos factores epigenéticos y unos estresores biológicos y psicológicos. Estos factores se manifiestan en determinados clusters de síntomas o síndromes dentro de un espectro de enfermedad específico (esquizofrénico, bipolar, ansioso...).

En relación a esto, podemos esgrimir el hecho de que, por tanto, la eficacia de los psicofármacos no se limitaría a un diagnóstico concreto y que, mediante la farmacogenómica, se podría estimar de forma precisa en qué medida contribuye la genética a la enfermedad mental. De esta forma elegiríamos y monitorizaríamos los fármacos de una forma más exhaustiva, ofreciendo un tratamiento más ajustado a las necesidades reales del paciente (1).

El estrés o las experiencias vitales tienen, en ocasiones, igual o más relevancia a la hora de desarrollar o no la enfermedad mental que la herencia genética, por eso las pruebas farmacogenómicas tienen un valor predictivo limitado.

### **1.5.1 Elección del psicofármaco**

Las terapias personalizadas comienzan con la búsqueda de un psicofármaco específico para un paciente concreto.

El primer paso es descartar aquellos que no se adecúen a las características biológicas del paciente, sin tener en cuenta la farmacogenética (por ejemplo, suspender un fármaco

teratogénico en una gestante se basa en que muchos psicofármacos pueden causar daño fetal, independientemente de la genética, aunque se podría utilizar un test farmacogenético para evitar reacciones adversas (1)).

El segundo paso consiste en estrechar aún más la elección, contando sólo con aquellos fármacos adecuados según edad, sexo, peso, comorbilidades, entorno psicosocial...

El precio de determinados fármacos en algunos grupos sociales también tiene que tenerse en cuenta. El tercer paso de la elección personalizada es el más complicado, ya que evalúa el riesgo-beneficio, así como la seguridad y la eficacia (9).

La elección de fármacos individualizados son especialmente útiles en pacientes jóvenes que comienzan su tratamiento, ya que así se podrían obtener mejores resultados en eficacia y tolerabilidad, porque la medicación no interfiere tan significativamente en su vida diaria.

A raíz de todo esto, pueden surgir debates éticos, ya que se podrían usar psicofármacos de forma preventiva en jóvenes que muestren indicadores genéticos claramente positivos, o incluso pródromos. Concretamente, se ha estudiado esta situación en el estudio de los trastornos psicóticos, ya que se cree que la psiquiatría personalizada sería de enorme ayuda (8).

### **1.5.2 Ajuste del psicofármaco**

Tras la elección del psicofármaco se necesita definir el ajuste de las dosis necesarias, así como una desescalada de las mismas si fuera necesario. La posología y dosificación suele estar definida por el fabricante, aunque es frecuente que esta dosis predeterminada eleve o disminuya demasiado la concentración del fármaco disponible en el organismo.

Para evitar estas situaciones podemos aplicar también test farmacogenéticos que clasifiquen al paciente según su metabolismo del sistema enzimático CYP450. Esto cobra relevancia en fármacos cuya farmacocinética es lineal, como ocurre en la mayoría de los psicofármacos.

En algunos casos, no sigue una cinética lineal, como es el caso de la fluoxetina o paroxetina, que son autoinhibidores, o la lamotrigina, que es autoinductora. Esta situación obliga a un control más estrecho de la concentración del fármaco en sangre a lo largo de todo el tratamiento (1).

#### **1.5.2.1 Características de los fármacos con farmacocinética lineal (10):**

- La vida media es independiente a la concentración
- El aclaramiento es independiente a la dosis
- El aclaramiento es independiente a la posología

En el ajuste del psicofármaco también se deben tener en cuenta factores farmacodinámicos. Por ejemplo, el transportador de la serotonina no es igual de sensible en trastornos depresivos que en trastornos ansiosos, por lo que la dosis óptima variará, así

como la sensibilidad de los receptores D2 en la esquizofrenia no es la misma en jóvenes que en pacientes más mayores.

Además de todas estas variables, la capacidad que posee un test farmacogenómico para determinar con cierta exactitud las dosis requeridas del fármaco sólo es efectiva en aquellos con una ventana terapéutica estrecha, como algunos antidepresivos o antipsicóticos de primera generación. Los antipsicóticos de segunda generación no precisan ajuste de dosis mediante estas técnicas porque presentan una gran eficacia con un alto rango de tolerabilidad (8).

### **1.5.3 Predicción de efectos secundarios**

Cualquier fármaco puede causar efectos indeseados. Mientras los antipsicóticos de primera generación se asocian a discinesias tardías o a un síndrome extrapiramidal, los antipsicóticos de segunda generación pueden propiciar ganancia ponderal, diabetes o hiperlipidemias, con la consiguiente elevación del riesgo cardiovascular del paciente.

Todos estos efectos secundarios son, en parte, determinados por herencia poligénica (1). La identificación de estos genes, que específicamente son responsables de reacciones adversas, puede contribuir a que el psicofármaco elegido sea más eficaz, seguro y tolerable (11). Alrededor de un 5% de la población caucásica es metabolizador lento de CYP2D6, lo que conlleva un aumento de la concentración del fármaco metabolizado por esta vía, incrementando el riesgo de reacciones idiosincráticas (1).

La predicción de estos efectos no debe limitarse a resultados de test genéticos, si no formar parte de un algoritmo mucho más amplio que recoja toda la información del paciente y la planificación de la terapia.

Es decir, predecir los efectos no deseados de un psicofármaco no es posible únicamente mediante test genéticos, ya que estos representan sólo una parte del todo que es el paciente y su tratamiento (11).

#### **1.5.3.1 Ejemplo práctico de “poor metabolizers” en psicofármacos y mórficos**

- Poor metabolizer = baja actividad de CYP = no metabolismo correcto del psicofármaco = elevada concentración del mismo = reacciones adversas
- Poor metabolizer = baja actividad de CYP = no paso de codeína a morfina = baja concentración de mórfico = dosis insuficiente

Al aumentar la concentración del fármaco, activo vías alternativas y eso incrementa la aparición de los efectos secundarios.

### **1.5.4 Seguimiento personalizado.**

El seguimiento del paciente y su rehabilitación es también algo primordial que debe ser adaptado individualmente (1).

La psicofarmacoterapia se debe ajustar para asegurar una correcta remisión de la sintomatología pero también para reincorporar al paciente a su ambiente personal, familiar y laboral. Esto cobra especial importancia en aquellos sin comorbilidades, con

buena recuperación e integrados en su entorno familiar o laboral que requieran un tratamiento prolongado.

El plan de rehabilitación también se adapta al paciente, englobando tanto aspectos cognitivo conductuales como ocupacionales, creativos o sociales. Este programa debe explicarles la naturaleza de la enfermedad así como los estresores que podrían empeorarla, las técnicas que ayudarían a aliviar ciertos síntomas y, sobre todo, la importancia de una buena adherencia al tratamiento. Sin la farmacoterapia no sería posible una efectiva rehabilitación social, y viceversa (12).

## **1.6 FUTURO DE LA PSICOFARMACOTERAPIA PERSONALIZADA**

Sin duda, la inmensa variabilidad interindividual de la eficacia de la psicofarmacoterapia, así como el amplio intervalo de respuesta ante ella hacen que la solución a este problema se limite a un simple “ensayo y error” (8).

Los avances conseguidos en farmacogenómica y farmacogenética son esperanzadores si los aplicamos en la práctica clínica, ya que prometen diagnósticos más certeros y un tratamiento más ajustado a las necesidades reales del paciente en un momento concreto.

Mientras que para algunos autores (1), la completa implementación de la psiquiatría personalizada es el resultado del progreso natural en el ámbito de la genética (13), otros discrepan en que todavía los profesionales necesitan más educación en el uso racional de estas técnicas y más habilidades tecnológicas en la práctica diaria (8).

Parece especialmente prometedor la tipificación génica de los metabolizadores lentos y ultrarrápidos, aunque el elevado coste de los test farmacogenéticos supone una limitación en la práctica diaria.

Aun así, se pone en duda si esta información farmacogenética sería suficiente para establecer unas dosis individualizadas. La tipificación génica podría predecir las características metabólicas referidas a un fármaco en unas condiciones ideales que en la práctica no suelen darse, por lo que no se estarían aplicando en situaciones realistas. Además, los test genéticos no son sustitutos de la evaluación clínica basada en anamnesis y exploración.

Otro aspecto a mejorar parte del hecho de que el metabolismo de un fármaco depende de forma considerable de otros fármacos concurrentes, que pueden inhibirlo o estimularlo. Estos agentes no tienen que ser necesariamente farmacológicos, podemos incluir aquí a las drogas y otros tóxicos (tabaco, alcohol) o alimentos que influyan de forma significativa en la ruta metabólica del fármaco (1).

## **Materiales y medios**

### **2.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Para la búsqueda bibliográfica se ha empleado únicamente una base de datos, PubMed, consultando asimismo Web Of Science y ScienceDirect, introduciendo los términos de búsqueda que se detallan en el Anexo 1.

Para la estructuración de la Introducción del trabajo se han revisado diversas publicaciones en forma de revisión sistemática, obligando a su vez a consultar aquellos artículos citados en las mismas.

Para la estructuración de la Tabla de Autores (apartado 3, sección 1) se han consultado principalmente artículos que recogieran las distintas aplicaciones de la genómica, centrándonos en los grupos enzimáticos CYP, en la optimización de psicofármacos y su aplicación práctica.

Se han seleccionado principalmente aquellos artículos que relacionen directamente el metabolismo de un psicofármaco concreto con criterios farmacogenómicos. Además, se ha ajustado la búsqueda, limitándose solo a aquellos que ofrecieran el texto completo de forma gratuita.

### **2.2 PALABRAS CLAVE**

- Antidepressants; antipsychotics; pharmacogenetics; pharmacogenomics; psychopharmacotherapy, CYP2D6; adverse drug reaction; pharmacodynamics; pharmacokinetics; polymorphisms; risperidone, HTR1A polymorphisms.

### **2.3 AÑOS DE INCLUSIÓN**

De todos los resultados obtenidos se han seleccionado inicialmente aquellos artículos publicados entre Enero 2018 y Enero 2019, en Inglés.

Posteriormente, se han ampliado los criterios, ya que se han manejado más artículos añadidos, cuyas fechas de publicación comprenden un periodo más largo; Enero 2003 a Enero 2019.

### **2.4 PARÁMETROS DE BÚSQUEDA**

La premisa ha sido recoger los aspectos más importantes que relacionan el metabolismo psicofarmacológico con distintas herramientas genéticas, así como su posible aplicación en la práctica clínica. Los parámetros se consultan en el ANEXO 1.

## Tabla comentada de artículos

### 3.1 TABLA AUTORES Y ARTÍCULOS

Título	Autores	Fecha publicación	Keywords
<i>Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation.</i>	Richard M. Weinshilbourn Liewei Wang	2006	single nucleotide polymorphism succinylcholine, isoniazid, thiopurines, 6-mercaptopurine, azathioprine, gefitinib, warfarine
<i>Personalized pharmacotherapy in psychiatry.</i>	Pavo Filaković Anamarija Petek	2009	personalized pharmacotherapy psychiatry pharmacogenomics pharmacogenetics
<i>Prediction of response to drug therapy in psychiatric disorders</i>	Shani Stern Sara Linker Krishna C. Vadodaria, Maria C. Marchetto Fred H. Gage	2018	Prediction, bipolar disorder, major depression, autism spectrum disorder, schizophrenia
<i>CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment</i>	Apichaya Puangpetch, Natchaya Vanwong Nopphadol Nuntamool, Yaowaluck Hongkaew, Monpat Chamnanphon Chonlaphat Sukasem	2016	CYP2D6, risperidone, polymorphisms, adverse drug reaction, pharmacogenetics, pharmacokinetics, pharmacodynamics
<i>Impact of CYP1A2, CYP2C19, and CYP2D6 genotype- and phenoconversion-predicted enzyme activity on clozapine exposure and symptom severity</i>	Dorothea Lesche Sam Mostafa Ian Everall Christos Pantelis Chad A. Bousman	2020	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, clozapine, symptoms
<i>Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics</i>	Trevor I. Prior Glen B. Baker	2003	olanzapine, quetiapine ziprasidone, CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A4

<p><i>A pharmacogenetic risk score for the evaluation of major depression severity under treatment with antidepressants</i></p>	<p>Sofia H. Kandera, Claudia Pisanu  Marcus Bandstein Jörgen Jonsson Enrique Castela  Giorgio Pistis  Mehdi Gholam-Rezaee  Chin B. Eap  Martin Preisig  Helgi B. Schiöth</p>	<p>2020</p>	<p>depression genetic risk score, pharmacogenetics, random forest, treatment with antidepressant</p>
<p><i>HTR1A Polymorphisms and Clinical Efficacy of Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis</i></p>	<p>Yoshiteru Takekita  Chiara Fabbri  Masaki Kato  Yosuke Koshikawa Aran  Tajika Toshihiko  Kinoshita Alessandro  Serretti</p>	<p>2016</p>	<p>HTR1A, polymorphism, schizophrenia, antipsychotics, efficacy</p>
<p><i>Association Study of KCNH7 Polymorphisms and Individual Responses to Risperidone Treatment in Schizophrenia</i></p>	<p>Xueping Wang  Yi Su  Hao Yan  Zhuo Huang  Yu Huang  Weihua Yue</p>	<p>2019</p>	<p>schizophrenia, risperidone medications, KCNH7, treatment responses, pharmacogenomics</p>

## Comentario de artículos

### 1. Richard M. Weinshilboum, Liewei Wang (14):

En este artículo, cuyos datos se utilizaron para sentar las bases conceptuales del trabajo, se pone en relieve la importancia de la farmacogenética y la farmacogenómica en el futuro de la medicina personalizada y el papel de la genética en la respuesta a fármacos.

Aunque los aspectos ambientales determinan la respuesta a un fármaco tanto como la herencia, en los últimos 50 años se ha evidenciado que la genética ejerce un papel absolutamente determinante en el desarrollo de reacciones adversas a un fármaco y la variedad de las mismas. Además, también es responsable de que, con el mismo fármaco, se consiga una respuesta terapéutica adecuada (o la ausencia de la misma) en distintos pacientes.

Según el artículo, esta disciplina surgió de la combinación de los avances en farmacología molecular y la genómica. Originariamente, los estudios se centraban en rasgos monogénicos, como las variaciones genéticas en el metabolismo farmacológico. Sin embargo, posteriormente trataron “pathways” enteros de genes que codificaban proteínas que tenían influencia tanto en farmacocinética (factores que determinan la concentración del fármaco para alcanzar su diana) como en farmacodinámica (la diana terapéutica)

Así como se esgrimen con frecuencia en farmacogenómica ejemplos de rasgos monogénicos (CYP2D6, TPMT), en el artículo se anticipa que, en el futuro, cobrarán importancia otras de mayor complejidad, como las variaciones en CYP2C9 en la determinación de fármacos como la warfarina. También se habla al final del desafío que supone aplicar la farmacogenómica a la práctica diaria, lo que proporcionará nuevas habilidades para individualizar los tratamientos y hacer un uso más efectivo de los fármacos.

### 2. Filaković P., Petek A. (1):

Este artículo, también utilizado para sentar las bases conceptuales del trabajo, se explica la necesidad de una medicina personalizada aplicada a la psiquiatría. Uno de los caminos más explorados en este sentido es la influencia de la variabilidad genética, lo que hace único a cada paciente, en el metabolismo psicofarmacológico.

Se pone en relieve la importancia de los test farmacogenéticos para psicofármacos metabolizados por citocromos del grupo P450, como algunos antipsicóticos, en especial CYP2D6 y CYP2C19, estrechamente relacionados con la aparición de efectos adversos.

Según los autores, estos aspectos le auguran un prometedor futuro a la farmacogenómica en la psiquiatría, creando fármacos personalizados, dosis individualizadas y la capacidad

de anticiparse a posibles efectos secundarios. Todo esto ofrecería un seguimiento más estrecho del paciente y unas terapias más seguras.

Sin embargo, también se hace referencia a que la elección del psicofármaco más adecuado, el manejo de dosis o las terapias que integren al paciente en su entorno psicosocial siguen basándose en criterios clínicos y la experiencia del profesional. La farmacogenómica es una herramienta más para facilitar la toma de decisiones.

### **3. Stern S, Linker S, Vadodaria KC, Marchetto MC, Gage FH. (15):**

En este caso, también utilizado a modo introductorio, se aborda el futuro de la medicina personalizada, que cobra relevancia en numerosos ámbitos médicos como la psiquiatría.

Este tipo de praxis promete terapias farmacológicas más eficientes y una intervención mucho más precoz de las enfermedades, ya que se identificarían biomarcadores en el paciente que lo clasificarían en algoritmos para ayudar a predecir con más exactitud la respuesta al psicofármaco.

En la práctica diaria, lo que podrían parecer síntomas idénticos en varios pacientes, las causas biológicas podrían ser en realidad completamente distintas. Con un aumento progresivo de diagnósticos de enfermedad psiquiátrica, se cree necesario el desarrollo de medicina de precisión ajustada a las características individuales y únicas de cada individuo.

En el artículo, se han analizado varios estudios de asociación de genoma completo (GWAS, Genome-wide association studies) de enfermedades como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión o trastornos del espectro autista, que trataron de hacer hincapié en lo necesarios que son los estudios de asociación para la búsqueda de marcadores de respuesta a los fármacos disponibles pero a nivel individual. Además de los GWAS, los estudios de neuroimagen, la reprogramación celular o la secuenciación génica se postulan como herramientas perfectas para esa búsqueda de biomarcadores que caractericen a una determinada respuesta terapéutica y su uso para elegir el tratamiento más adecuado.

Además, en el artículo se revisan estudios de asociación entre la respuesta a un fármaco y marcadores genómicos y biológicos, con el gran inconveniente que, según está reflejado, es la imposibilidad de replicar estos estudios. Deberían, según los autores, repetirse en una cohorte más grande para asegurar su reproducibilidad.

Aunque se trabajaron los GWAS, no se obtuvieron resultados determinantes. Los avances actuales permiten una secuenciación del ADN más rápida y barata, pero no se asegura que el poder predictivo de estas pruebas sea suficientemente alto. Los SNP ofrecen excelentes resultados in vivo pero no se ha conseguido de momento que un programa informático imite la capacidad celular de trasladar una secuencia de ADN a un ARN con sus proteínas y un fenotipo final.

Resalta asimismo que con la genómica ocurre algo parecido, sería difícil trasladarlo a la práctica. Si aplicamos GWAS a un gran número de pacientes, las pequeñas variaciones

genómicas que convergen en fenotipos similares se perderían y parecerían insignificantes, cuando son realmente las que diferencian de forma más minuciosa. Sin embargo, si aplicamos lo mismo a un pequeño número de pacientes, eventualmente aparecerán los mismos fenotipos (pequeños y distintos cambios genómicos convergen en el mismo fenotipo).

Han desarrollado por tanto la hipótesis de que la expresión del ARN está más relacionada con el fenotipo final, por lo que observar la expresión de ARN o los niveles proteicos nos darían mucha más información acerca de las alteraciones genómicas de las células. Otro problema que explican es que en la práctica recogemos muestras de sangre, no de neuronas, que es donde se esperan las manifestaciones de la enfermedad.

**4. Puangpetch A, Vanwong N, Nuntamool N, Hongkaew Y, Chamnanphon M, Sukasem C. (16):**

Este artículo se centra ya en las enzimas del complejo citocromo P450. Se recoge que, estos complejos enzimáticos desempeñan un papel determinante en la biotransformación de psicofármacos. En este caso se centra en un antipsicótico atípico, la risperidona, en relación con la actividad del citocromo CYP2D6.

**4.1 Tabla: Substratos del CYP2D6 (16)**

Antidepresivos	Beta bloqueantes	Cáncer	Antipsicóticos		
Amitriptyline	Alprenolol	Tamoxifen	Haloperidol	Mexiletine	Methoxyamphetamine
Clomipramine	Carvedilol		Perphenazine	Minaprine	Bufuralol
Desipramine	Propafenone		Risperidone	Nebivolol	Chlorpheniramine
Imipramine	Bupranolol		Thioridazine	Nortriptyline	Chlorpromazine
Fluoxetine	Clonidine		Zuclopenthixol	Ondansetron	Clonidine
Paroxetine	Debrisoquine		Atomoxetine	Oxycodone	Codeine
Tamoxetine	Metoprolol		Alprenolol	Perhexiline	Debrisoquine
Trimipramine	Propranolol		Amphetamine	Aripiprazole	Phenformin

Las variaciones interindividuales en la respuesta al tratamiento y la posible toxicidad están, según los autores, influenciados por los polimorfismos de este enzima. Hacen especial hincapié en el efecto del CYP2D6 y sus polimorfismos en farmacodinámica, efectividad, efectos adversos y aplicación en la práctica clínica.

La risperidona se metaboliza por vía hepática, mediante el enzima CYP2D6, hasta obtener un metabolito activo, la 9-hidroxisperidona (o paliperidona), ambas con efectos farmacológicos equivalentes. Por tanto, la respuesta a la administración de risperidona es la suma de la mitad de las concentraciones de ambas sustancias. Hay evidencias de que

existan diferencias en el tratamiento de distintos individuos que podrían deberse a la actividad de ambas añadido a la presencia de distintos polimorfismos de CYP2D6.

Se han analizado más de 100 variantes de alelos del genotipo del CYP2D6 y concentrado en 4 fenotipos de metabolismo: extensivo (actividad normal), intermedio (actividad reducida), pobre (no actividad) y ultrarrápido (actividad elevada).

Los alelos con metabolismo enzimático no funcional son CYP2D6\*3, \*4, \*5 y son más frecuentes en etnias Caucásicas, Africanas y del Oriente Medio, así como en el sur y centro de Asia. El alelo CYP2D6\*4 es la variante alélica más frecuente en la población europea y norteamericana, y está presente en el 70-90% de los fenotipos no funcionales.

En el caso de la risperidona, el ratio metabólico (MR) para la concentración de risperidona y 9-hidroxisperidona en pacientes “poor metabolizers” y “intermediate metabolizers” difiere mucho del caso de los “extensive metabolizers”. Además, en los “poor metabolizers” variaban parámetros farmacocinéticos como la concentración máxima. Esto se traduce en que al aumentar la actividad enzimática de CYP2D6, disminuye la concentración de risperidona activa en el plasma. Al contrario, los metabolizadores lentos, con escasa o nula actividad, al no metabolizar el fármaco, presentan un riesgo muy elevado de presentar efectos adversos.

Los estudios recogidos en el artículo sugieren por tanto que los polimorfismos de CYP2D6 se asocian con la concentración plasmática de risperidona y 9-hidroxisperidona, pero sin un impacto significativo en los resultados clínicos. Además, los metabolizadores “pobres” del CYP desarrollan muchos más efectos adversos y más severos, como ganancia ponderal o hiperprolactinemia, en mayor medida que otros grupos fenotípicos.

Los conocimientos de la farmacogenómica del CYP2D6 en el tratamiento con risperidona están aún estudiándose y podrán utilizarse en el desarrollo de terapias psiquiátricas personalizadas, aunque la relación entre metabolismo y efectos secundarios continúa estudiándose. El “genotyping” del CYP y la monitorización del fármaco serán la base del uso de la risperidona basándose en criterios genéticos. Los test farmacogenéticos ayudarán a optimizar las decisiones clínicas y a predecir la probabilidad de efectos adversos.

En cuanto a los efectos adversos, no se ha determinado el mecanismo por el cual la risperidona causa efectos adversos metabólicos, ya que no todos los pacientes los presentan y existe una elevada variedad interindividual. Por ello se supone que la genética juega un papel muy importante en la susceptibilidad del individuo a padecerlos, lo que puede ser por tanto objeto de estudio para la farmacogenética. Tampoco se han encontrado asociaciones significativas entre alelos de CYP2D6 y efectos secundarios como síndromes extrapiramidales o hiperprolactinemia.

En cambio, sí se han encontrado ciertas relaciones entre los fenotipos CYP2D6 “poor metabolizers” y la aparición de discinesias tardías (43% frente a un 31% de no PM), aunque no lo suficientemente significativas.

Además de esto, se ha hallado una asociación significativa entre el alelo CYP2D6\*10 y la ganancia ponderal en pacientes tratados con risperidona. Este hallazgo podría estar

relacionado con el hecho de que los pacientes del estudio presentaban elevadas concentraciones del fármaco en sangre, debido a una exposición prolongada en el tiempo y creciente. Este aumento progresivo podría ser el causante de la activación de la ganancia ponderal y el efecto metabólico.

En el artículo se propone además que los niños y adolescentes se beneficiarían del análisis del genotipo CYP2D6 en cuanto a la aparición de efectos adversos así como para la monitorización de la respuesta a la risperidona y una predicción a largo plazo de la misma. Sin embargo, el screening farmacogenético podría aplicarse en todos los grupos de edad.

##### **5. Lesche D, Mostafa S, Everall I, Pantelis C, Bousman CA. (17):**

La clozapina es un antipsicótico atípico metabolizado por citocromos CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 y en menor grado CYP3A4, pertenecientes al complejo citocromo P450. Sin embargo, según los autores, estudios basados en la farmacogenómica de la clozapina arrojaron resultados muy débiles, que pueden poner en duda la importancia de los polimorfismos de estos citocromos en la monitorización de la respuesta al fármaco o a la hora de establecer las dosis.

En el artículo se explica que una de las razones de estos resultados puede ser la “fenoconversión”; un fenómeno en el cual el fenotipo metabolizador que hemos predicho mediante el genotipo (ultrarrápido, intermedio, pobre) no necesariamente concuerda con el fenotipo real. Esto puede deberse a la presencia de factores no genéticos, como otros fármacos o el tabaco.

El tabaco, unido a la administración de clozapina es el ejemplo más llamativo de “fenoconversión”. Se ha demostrado que aumenta los requerimientos de dosis de clozapina al inducir la actividad del enzima CYP1A2. Este, al activarse, metaboliza el fármaco, que ve disminuida su concentración y actividad, necesitando más dosis para llegar al mismo efecto.

Sin embargo, los efectos de “fenoconversión” derivados del uso concomitante de otros fármacos no han obtenido evidencias tan relevantes, debido a la alta prevalencia de planes terapéuticos basados en la administración conjunta de diversos psicofármacos, sobre todo en la esquizofrenia farmacorresistente. Además, la relación de la “fenoconversión” en las concentraciones de clozapina del plasma, la aparición de síntomas y su severidad no está clara.

En el estudio se incluyeron 66 pacientes adultos con esquizofrenia, tratados con terapias combinadas basadas en el uso de clozapina. Debido a esos inhibidores e inductores enzimáticos, se exploró el impacto de la actividad enzimática en la concentración sérica de clozapina y la severidad de los síntomas, primero sin tener en cuenta el ajuste inhibidor/inductor y después sí.

Sin corregir, los resultados de actividad enzimática no muestran una asociación significativa con el ajuste de dosis de clozapina o la severidad de síntomas.

Corrigiendo la actividad de CYP1A2 y CYP2D6 teniendo en cuenta aquellos inductores (por ejemplo, el tabaco) e inhibidores (fármacos concomitantes), se observó asociación con la dosis de clozapina y, en el caso de CYP1A2, con los síntomas. Esto, como se dijo, podría estar relacionado con el tabaquismo y ciertos inhibidores del metabolismo del fármaco como el esomeprazol.

### **5. 1 Características clínicas y demográficas de los participantes.**

- Edad ( $\pm$ sd) 40 años (10)
- Género n (%) masculino 48 (73)
- Ancestros n (%) CEU 56 (85)
- Fumador activo n (%) 31 (47)
- Dosis diaria de clozapina ( $\pm$ sd) mg 408 (162)
- Concentración plasmática de clozapina ( $\pm$ sd) 426 ng/mL (239)
- Duración del tratamiento ( $\pm$ sd) 87 meses (67)
- PANSS score ( $\pm$ sd) 62 (13)
- Prescripción de cualquier inhibidor concomitante 24 (36)
- Citalopram 8 (12)
- Esomeprazol 9 (13)
- Fluoxetina 5 (8)
- Anticonceptivos orales 2 (3)
- Pantoprazol 4 (6)
- Sertralina 5 (8)

Los hallazgos hacen ver la importancia clínica de los factores no genéticos como el hábito tabáquico y sugieren que la utilidad de estos CYP para guiar el tratamiento de la clozapina es, de momento, limitada.

### **6. Prior TI, Baker GB. (7):**

En este artículo se expone la relación entre el complejo citocromo CYP450 y los antipsicóticos de segunda generación, enfocados sobre todo al tratamiento de la esquizofrenia.

Los antipsicóticos de segunda generación presentan, de inicio, una menor incidencia de efectos secundarios, por lo que por su seguridad, se han convertido en fármacos de primera línea. En este caso, los antipsicóticos elegidos han sido: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona.

La clozapina se metaboliza por CYP1A2 y CYP3A4. El uso concomitante de este fármaco con otros fármacos o con inhibidores enzimáticos exige un control más preciso. Además, los pacientes que sean “extensive metabolizers” (EM), con múltiples copias del gen

CYP2D6, tienen una mayor posibilidad de presentar efectos adversos al tratarse con clozapina combinada con inhibidores de CYP2D6.

La risperidona es metabolizada por CYP2D6 y en menor medida por CYP3A4. Aunque el uso de varios fármacos puede derivar en una elevación de los niveles séricos del antipsicótico, el riesgo de inhibir el metabolismo del mismo es mínimo. De entre los antipsicóticos de segunda generación, la risperidona es la que produce una mayor inhibición del metabolismo de otros fármacos, aunque a las dosis clínicas normales, el riesgo de interacción es mínimo.

La olanzapina se metaboliza principalmente por CYP1A2, y en una menor medida por CYP2D6.

La quetiapina y la ziprasidona se metabolizan por CYP3A4. Ambos fármacos son relativamente nuevos, por lo que no existen suficientes datos clínicos para ahondar en la posibilidad de presentar interacciones fármaco-fármaco.

## **7. Kandors SH, Pisanu C, Bandstein M, et al. (18)**

Este artículo expone que la severidad de los síntomas, así como la eficacia de los antidepresivos en la depresión mayor (MDD), son modificados por polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs y que esto se da en distintos genes, ya sea mediante adición o sinergia.

Los autores trataron de determinar la severidad de la depresión en pacientes MDD a tratamiento con antidepresivos en relación a diversas variantes genéticas combinadas entre sí, utilizando una escala de riesgo genético o “genetic risk score” (GRS).

La muestra incluía 150 pacientes con depresión mayor en terapia antidepresiva, investigando 44 SNPs previamente asociados con la respuesta a antidepresivos. Los tres más relevantes; rs12248560, rs878567 y rs17710780 se combinaron y midieron con una escala.

Las variables medidas eran la presencia de un episodio depresivo mayor durante el seguimiento y un tratamiento antidepresivo correcto durante 6 meses.

La variante rs878567 presentó una asociación significativa con un mejor manejo de los episodios, así como pacientes homocigotos CC para rs12248560 presentan seis veces más probabilidad de eficacia de la terapia antidepresiva durante el seguimiento que los homocigotos TT (metabolizadores ultrarrápidos). En cambio, ningún SNPs ha mostrado asociación con la aparición de episodios depresivos mayores en el transcurso de la enfermedad.

Se sugiere, por tanto, que los SNPs a título individual no reflejan el impacto de la herencia genética en la severidad de la depresión, debiéndose tener en cuenta, en su lugar, factores farmacogenéticos de susceptibilidad.

## **8. Takekita Y, Fabbri C, Kato M, et al. (19)**

Los efectos de los antipsicóticos en la esquizofrenia están mediados por la interacción del fármaco con receptores situados a nivel cerebral. Los más importantes, que son dianas terapéuticas de estos psicofármacos, son los receptores de dopamina D2 y los receptores de serotonina 2 A.

El receptor de serotonina 1 A (5-HT1AR) es también determinante, ya que está implicado tanto en la patogenia de la esquizofrenia como en los mecanismos de acción de los antipsicóticos. Este receptor se expresa en diversas estructuras cerebrales, como el hipocampo, la amígdala y el hipotálamo.

Además, los antipsicóticos de segunda generación como la clozapina, lurasonida o aripiprazol, se supone que ejercen acciones agonistas parciales en el 5-HT1AR, ya que es una de sus dianas terapéuticas, mejorando la sintomatología psiquiátrica. Si se añaden ansiolíticos como buspirona, se potencia la acción agonista parcial, mejorando los síntomas psiquiátricos en pacientes esquizofrénicos. Basándose en estas observaciones, la acción de los antipsicóticos sobre 5-HT1AR es relevante, sobre todo enfocándonos en el manejo terapéutico de las enfermedades.

El gen HTR1A, que codifica el receptor 5-HT1AR, incluye aproximadamente 1200 pares de bases codificantes para 422 aminoácidos. Se han identificado varios SNPs para este gen, el más conocido es rs6295 (c-1019g), un polimorfismo funcional que regula la transcripción de HTR1A y sus posibles modificaciones. Por esta razón, los estudios farmacogenéticos se han centrado en este SNP, investigando su relación con la eficacia y control de psicofármacos, con el objetivo de desarrollar nuevos tratamientos potentes que se adecúen a las necesidades del paciente.

Según los autores, diversos estudios previos arrojaron datos acerca de la eficacia de ciertos antidepresivos relacionados con el polimorfismo rs6295, pero ninguno consiguió establecer una asociación significativa en la población (etnia caucásica/asiática).

También se asoció este polimorfismo con la mejora de los síntomas en la esquizofrenia en el transcurso del tratamiento antipsicótico, considerando una mejora de los síntomas generales poco significativa pero una deceleración en la progresión de síntomas negativos y una mejora significativa en la atención.

Otros polimorfismos del gen HTR1A se han investigado en relación a la respuesta a antipsicóticos, pero se desconoce por el momento si existe una asociación con la capacidad de respuesta al tratamiento.

En general, el artículo indica que el polimorfismo rs6295 de HTR1A puede tener un impacto sobre la mejora de los síntomas negativos, pero no tanto sobre los positivos o generales. Sin embargo, la muestra manejada era pequeña, así como el efecto muestral de los síntomas negativos.

## **9. Wang X, Su Y, Yan H, Huang Z, Huang Y, Yue W (20)**

La risperidona es utilizada en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia y para reducir las recaídas. Sin embargo, las respuestas al tratamiento muestran una enorme variabilidad entre los pacientes.

Según los autores, los canales de potasio de las neuronas pueden ser una diana terapéutica efectiva para los antipsicóticos. KCNH7, que compone el canal de potasio voltaje dependiente de la familia de los Kv11, ha mostrado relación significativa con la risperidona, obteniendo respuesta positiva en 393 pacientes con esquizofrenia.

Estos fueron tratados con risperidona durante 6 semanas y se utilizaron escalas de reducción de síntomas negativos y positivos (PANSS) para cuantificar la respuesta al fármaco administrado. También se examinaron las posibles asociaciones con polimorfismos SNP del KCNH7 y las respuestas a la risperidona.

El SNP rs77699177, en el intrón del gen de KCNH7, mostró una asociación significativa con la respuesta al tratamiento reflejada en PANSS, observándose que los pacientes con genotipo heterocigoto para este gen mostraban una eficacia mayor en su tratamiento antipsicótico. El SNP rs2241240 también mostró relación significativa con una respuesta adecuada al tratamiento.

A partir de estos hallazgos, se concluye que el canal de potasio voltaje dependiente KCNH7 es un potencial y eficaz marcador funcional de la respuesta al tratamiento con risperidona en pacientes esquizofrénicos.

Es interesante añadir que se investigó el papel de otro canal de potasio, KCNH2, más comúnmente conocido como h ERG. También se expresa principalmente a nivel cerebral y desempeña un papel esencial en el potencial de acción cardíaco. Sus mutaciones pueden causar un síndrome de QT largo. Por ello, el efecto de la risperidona en este caso estaría limitado severamente, debido al posible efecto adverso de prolongación del intervalo QT. Sin embargo, el KCNH7 no presenta estos problemas ni riesgo de efectos secundarios similares, convirtiéndose en una diana terapéutica segura e ideal para el diseño de nuevos antipsicóticos.

## 10. DISCUSIÓN

Tras la revisión de artículos, se puede entrever que el futuro inmediato de la farmacogenómica aplicada a la psiquiatría y el desarrollo de fármacos se basa en el estudio de los complejos enzimáticos, concretamente los citocromos CYP450.

Varios autores coinciden en la importancia de monitorizar el metabolismo de los psicofármacos mediados por enzimas de este complejo, clasificando a los pacientes en categorías para así ajustar el tratamiento de forma individualizada. Destaca CYP2D6, sobre todo en cuanto a antipsicóticos se refiere.

En el metabolismo de la risperidona, por ejemplo, se sugiere que la concentración del fármaco y de su metabolito (9-hidroxisperidona) se asocia con la concentración plasmática de CYP2D6, pero sin un impacto significativo en los resultados clínicos (16).

Los conocimientos de la farmacogenómica del CYP2D6 en el tratamiento con risperidona están aún estudiándose y podrán utilizarse en el desarrollo de terapias psiquiátricas personalizadas, aunque la relación entre metabolismo y efectos secundarios continúa estudiándose (16).

Otros estudios van más allá e intentan descubrir nuevas dianas terapéuticas para dicho psicofármaco, examinando posibles asociaciones de polimorfismos de canales de potasio voltaje dependiente como KCNH7 y la respuesta a este psicofármaco (20). Se vio que este canal es un eficaz marcador funcional de la respuesta terapéutica, con muchas aplicaciones potenciales, ya sea en monitorización del tratamiento como en desarrollo de nuevos fármacos.

Por otro lado, otro antipsicótico como la clozapina, también es metabolizada por CYP2D6 (además de CYP2C19 y CYP1A2) pero los estudios farmacogenómicos arrojaron resultados muy débiles (7) que pueden poner en duda la eficacia de usar los polimorfismos de estos citocromos si pretendemos monitorizar la respuesta al fármaco. Los hallazgos del estudio hacen ver la importancia clínica de los factores no genéticos, como el tabaquismo, que actúan de inhibidor o activador de estas enzimas, pero sugiere que la utilidad de estos citocromos para guiar el tratamiento de la clozapina es, por el momento, algo limitada (7).

En otro estudio, los resultados de actividad enzimática no muestran una asociación significativa con el ajuste de dosis de clozapina o la severidad de síntomas (17).

Además, en lo relativo a este fármaco, se pudo observar que los “extensive metabolizers”, que poseen múltiples copias del gen del citocromo, tienen una mayor posibilidad de presentar efectos adversos (17). El uso concomitante de la clozapina con otros substratos del CYP exige un control más preciso, como puede ocurrir si se combina este psicofármaco con un betabloqueante (16).

Otros fármacos de la misma familia, como la quetiapina o ziprasidona, se metabolizan también por CYP3A4, pero al ser, relativamente, de reciente aparición, no existen suficientes datos clínicos que permitan establecer una conclusión (7).

Además de esta aplicación de la farmacogenómica en la práctica clínica, que es determinar cómo metaboliza el paciente el antipsicótico y en base a eso instaurar unas dosis y esperar unos efectos secundarios, también se puede estudiar si los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) se relacionan con la severidad de síntomas depresivos y el desarrollo de su tratamiento (18). Se midieron varias variables asociadas a la respuesta a antidepresivos, la más relevante fue el polimorfismo rs878567, asociado con un mejor manejo de los episodios. Sin embargo, ningún SNP refleja el impacto de la genética en la severidad de la depresión o en una mejor respuesta al tratamiento (18), lo que relega estos métodos, dejando en primera línea de investigación al complejo CYP.

Los psicofármacos más estudiados, según se ve, son los antipsicóticos, muy utilizados en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia. En relación a esto, también se investigan los polimorfismos del gen HTR1A, que codifica el receptor 5-HT1AR, siendo el más conocido el rs6295 (19). Ciertos antidepresivos se relacionan, como vimos, con este polimorfismo, sin poder de momento establecer una asociación significativa (18,19). En cambio, en la esquizofrenia, este polimorfismo se asocia significativamente con una mejora de los síntomas con tratamiento antipsicótico. Los síntomas generales y positivos apenas se ven paliados pero los síntomas negativos sufren un enlentecimiento en su progresión muy notable (19).

Se observa entonces que, de momento, el área más desarrollada y que ofrece mejores resultados es el estudio de la influencia farmacogenómica en el tratamiento antipsicótico. Independientemente que los antipsicóticos de nueva generación son muy seguros y no requieren un control demasiado estricto de la dosis, mediante estos estudios podemos intuir la respuesta del paciente y anticiparnos a todas sus necesidades, ya sea intervenir ante posibles reacciones adversas o ajustar las dosis si fueran insuficientes.

## Conclusiones

El estudio de nuestro genoma avanza a pasos agigantados y era cuestión de tiempo que estos descubrimientos se implementasen en el desarrollo de terapias farmacológicas. Aunque por el momento no se han cumplido las expectativas en cuanto a su aplicación en la práctica diaria, ciertos test genéticos sientan las bases de un futuro en el que la creación de nuevos fármacos, o la monitorización y mejora de los existentes, pasa por reconocer la herencia genética del individuo y basar en ella su acción.

¿Se podría decir que nos encaminamos hacia una medicina personalizada? Las nuevas terapias y algoritmos terapéuticos permiten tratar al paciente y a su enfermedad como un conjunto único, adecuándose a sus necesidades y buscando la máxima efectividad.

En este trabajo se resumen y ejemplifican diversas situaciones en las que se intenta intervenir sobre el componente genético de la enfermedad en relación con el genotipo del paciente psiquiátrico y el posterior desarrollo de fármacos adecuados para cada caso. Es en esta especialidad en la que cobra especial relevancia la búsqueda de una “personalización”, ya que las enfermedades psiquiátricas están presentes en un sector amplísimo de la sociedad, en el que el entorno psicosocial varía enormemente de un paciente a otro, así como los síntomas que presenta o su respuesta a los fármacos que se le administran.

De esta forma, un psicofármaco no se limitaría a paliar un síntoma o actuar sobre una determinada diana terapéutica, sino que además podría moderar su acción en base a características únicas del paciente, como su metabolismo citocromosomal. Además, conociendo los polimorfismos de un individuo concreto se podría prever con cierta exactitud su respuesta ante el fármaco, anticipándonos a efectos adversos.

Lo que se persigue con todo ello es, sin duda, una mejora de la calidad de vida del enfermo, con terapias menos agresivas pero igualmente eficaces, que no impidan el desarrollo de sus actividades o que permitan un ajuste de dosis más preciso.

Es decir, conociendo su metabolismo farmacocinético se evitarían sobreexposiciones al fármaco, con sus posteriores efectos secundarios, o por el contrario, la administración de dosis por debajo de las necesidades farmacológicas del paciente, por lo que el tratamiento no sería eficaz.

Por el momento, estas ideas no poseen una aplicación factible en la práctica clínica, ya que los test genéticos disponibles no presentan una fuerza estadística lo suficientemente significativa como para su uso diario en consulta, independientemente del coste económico.

Avanzamos hacia una medicina personalizada y eficaz, sin embargo, la elección de los fármacos sigue dependiendo del profesional sanitario, que debe utilizar estas nuevas herramientas como algo complementario, sin olvidar la importancia de la entrevista clínica y la exploración física para decidir el tratamiento más beneficioso.

## Bibliografía

- (1) Filaković P, Petek A. Personalized pharmacotherapy in psychiatry. *Psychiatr Danub*. 2009;21(3):341-346.
- (2) Gurwitz D, Weizman A. Personalized psychiatry: a realistic goal. *Pharmacogenomics*. 2004;5(2):213-217. doi:10.1517/phgs.5.2.213.27487
- (3) Jain KK. Personalized medicine. *Curr Opin Mol Ther*. 2002;4(6):548-558.
- (4) Broich K, Möller HJ. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and personalized psychiatry: are we there yet?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258 Suppl 1:1-2. doi:10.1007/s00406-008-1001-x
- (5) Gurwitz D: Pharmacogenomics of schizophrenia: Towards personalized psychiatry. (editorial) *Drug Development Research* 2003; 60:71-74.
- (6) Ozdemir V, Basile V, Masellis M, Muglia P & Kennedy JL: Pharmacogenomics and personalized therapeutics in psychiatry. In Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds). *D Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress American College of Neuropsychopharmacology* 2002; 495-506
- (7) Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28(2):99-112.
- (8) De Leon J: The future (or lack of future) of personalized prescription in psychiatry. *Pharmacological Research* 2009; 59:81-89
- (9) Filaković P, Degmečić D, Koić E & Benić D: Ethics of the early intervention in the treatment of schizophrenia. *Psychiatria Danubina* 2007; 19:209-215
- (10) Kobayashi K, Jodrell DI, Ratain MJ. Pharmacodynamic-pharmacokinetic relationships and therapeutic drug monitoring. *Cancer Surv*. 1993;17:51-78.
- (11) Stahl SM: Side effects of Antipsychotics: metabolic issues and sedation. Chapter 3. In: Stahl SM (Ser. ed.) *Stahl's Neuroscience and mental health pocketbook series. Antipsychotics (First edition)* NEI Press 2008; 63-82.
- (12) Kopelowicz A & Liberman RP: Integrating treatment with rehabilitation for persons wit major mental disorders. *Psychiatr Serv* 2003; 54:1491-1498. 15
- (13) Gurwitz D & Weizman A: Personalized psychiatry: a realistic goal. *Pharmacogenomics* 2004; 5:213217.
- (14) Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006; 7:223-245. doi:10.1146/annurev.genom.6.080604.162315

- (15) Stern S, Linker S, Vadodaria KC, Marchetto MC, Gage FH. Prediction of response to drug therapy in psychiatric disorders. *Open Biol.* 2018;8(5):180031. doi:10.1098/rsob.180031
- (16) Puangpetch A, Vanwong N, Nuntamool N, Hongkaew Y, Chamnanphon M, Sukasem C. CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment. *Pharmgenomics Pers Med.* 2016;9:131-147. Published 2016 Dec 1. doi:10.2147/PGPM.S107772
- (17) Lesche D, Mostafa S, Everall I, Pantelis C, Bousman CA. Impact of CYP1A2, CYP2C19, and CYP2D6 genotype- and phenoconversion-predicted enzyme activity on clozapine exposure and symptom severity. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(2):192-201. doi:10.1038/s41397-019-0108-y
- (18) Kandors SH, Pisanu C, Bandstein M, et al. A pharmacogenetic risk score for the evaluation of major depression severity under treatment with antidepressants. *Drug Dev Res.* 2020;81(1):102-113. doi:10.1002/ddr.21609
- (19) Takekita Y, Fabbri C, Kato M, et al. HTR1A Polymorphisms and Clinical Efficacy of Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(5):pyv125. Published 2016 Apr 29. doi:10.1093/ijnp/pyv125
- (20) Wang X, Su Y, Yan H, Huang Z, Huang Y, Yue W. Association Study of KCNH7 Polymorphisms and Individual Responses to Risperidone Treatment in Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2019;10:633. Published 2019 Aug 30. doi:10.3389/fpsy.2019.00633
- (21) Reay WR, Cairns MJ. The role of the retinoids in schizophrenia: genomic and clinical perspectives. *Mol Psychiatry.* 2020;25(4):706-718. doi:10.1038/s41380-019-0566-2



## Anexo 1: Parámetros búsqueda bibliográfica

Base de datos	Parámetros búsqueda	Resultados
PUBMED	Perspectives[Title] AND pharmacogenetic[Title] AND tests[Title] AND neurology[Title] AND psychiatry[Title]	3
	Advancing[Title] AND psychiatric[Title] AND pharmacogenomics[Title] AND drug[Title] AND development[Title] AND paradigms[Title]	3
	CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment. AND (free full text[sb])	4
	Impact[Title] AND CYP1A2[Title] AND CYP2C19[Title] AND CYP2D6[Title] AND genotype[Title] AND phenoconversion-predicted[Title] AND enzyme[Title] AND activity[Title] AND clozapine[Title] AND exposure[Title] AND symptom[Title] AND severity[Title]	3
	Metabolism[Title] AND atypical[Title] AND antipsychotics[Title] AND involvement[Title] AND cytochrome[Title] AND p450[Title] AND enzymes[Title] AND relevance[Title] AND drug-drug[Title] AND interactions[Title]	2
	pharmacogenetic[Title] AND risk[Title] AND score[Title] AND evaluation[Title] AND major[Title] AND depression[Title] AND severity[Title] AND under[Title] AND treatment[Title] AND antidepressants[Title]	4
	Association[Title] AND Study[Title] AND KCNH7[Title] AND Polymorphisms[Title] AND Individual[Title] AND Responses[Title] AND Risperidone[Title] AND Treatment[Title] AND Schizophrenia[Title]	2
	role[Title] AND retinoids[Title] AND schizophrenia[Title] AND genomic[Title] AND clinical[Title] AND perspectives[Title]	2
	functional[Title] AND HTR1A[Title] AND polymorphism[Title] AND rs6295[Title] AND predicts[Title] AND short-term[Title] AND response[Title] AND lurasidone[Title] AND confirmation[Title] AND meta-analysis[Title] AND other[Title] AND antipsychotic[Title] AND drugs[Title]	6
	Clinical[Title] AND Utilization[Title] AND Pharmacogenetics[Title] AND Psychiatry[Title] AND Perspectives[Title] AND Pharmacists[Title] AND Genetic[Title] AND Counselors[Title] AND Implementation[Title] AND Science[Title] AND Clinicians[Title] AND Industry[Title]	5

