

A. Gesteira<sup>1,2,3</sup>  
 F. Barros<sup>1,2,4</sup>  
 A. Martín<sup>5,6</sup>  
 V. Pérez<sup>5,6</sup>  
 A. Cortés<sup>7</sup>  
 M. Baiget<sup>7,8</sup>  
 A. Carracedo<sup>1,2,3,4</sup>

# Estudios Farmacogenéticos del tratamiento con Antipsicóticos: Estado actual y perspectivas

<sup>1</sup>Grupo de Medicina Xenómica  
 Santiago de Compostela

<sup>3</sup>Universidad de Santiago de Compostela  
 Instituto de Medicina Legal

<sup>6</sup>CIBERSAM

<sup>2</sup>CIBERER U-711  
 Santiago de Compostela

<sup>4</sup>Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica

<sup>7</sup>Servicio de Genética  
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
 Barcelona

<sup>5</sup>Servicio de Psiquiatría  
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
 Barcelona

<sup>8</sup>CIBERER  
 U-705, Barcelona

En este trabajo se revisa, a la luz de los conocimientos actuales, la relevancia de los estudios farmacogenéticos en el tratamiento con fármacos antipsicóticos. Se han descrito un gran número de asociaciones entre distintos marcadores genéticos y la respuesta al tratamiento, así como a la aparición de efectos adversos. Sin embargo, no se ha identificado aún ningún biomarcador "estrella" capaz de predecir de forma inequívoca el beneficio clínico de un determinado tratamiento ni su toxicidad. La utilización de marcadores farmacogenéticos individuales se ha demostrado de poca utilidad clínica, por lo que la combinación de la información obtenida del estudio de diversos genes parece una estrategia más prometedora. La inclusión de estudios farmacogenéticos en ensayos clínicos realizados de forma prospectiva incluyendo un elevado número de pacientes podría, sin duda, contribuir de forma significativa al desarrollo de protocolos de medicina personalizada.

**Palabras Clave:**  
 Farmacogenética, Antipsicóticos, Citocromos, Serotonina, Dopamina

*Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(5):301-16

## Pharmacogenetic studies on the antipsychotic treatment. Current status and perspectives

Based on present knowledge, in this work we review the importance of the pharmacogenetic tests in the treatment with antipsychotic drugs. Many associations have been reported between different genetic markers and response to treatment as well as to the appearance of adverse reactions. However, up to now, no "prime" biomarker capable of unequivocally predicting the clinical benefits of a specific treatment or its toxicity has been

identified. The use of individual pharmacogenetic markers has been demonstrated to have little clinical utility, and therefore the combination of information obtained from the analysis of different genes seems to be a more promising strategy. Inclusion of pharmacogenetic tests in clinical trials conducted prospectively and that include a large number of cases could, undoubtedly, significantly contribute to the development of individualized medicine protocols.

**Key words:**  
 Pharmacogenetics, Antipsychotics, Cytochromes, Serotonin, Dopamine

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental grave incluido dentro de los trastornos psicóticos. Se estima que tiene una incidencia anual del 0,23 por cada 1000 personas<sup>1</sup> con una tasa de prevalencia a lo largo de la vida del 1%<sup>2</sup>; las prevalencias puntuales en diversos estudios varían desde el 2,5 al 5,3‰. En España, se ha estimado una incidencia anual de 0,8 nuevos casos por cada 10000 habitantes, y una prevalencia anual del 3,0‰ en hombres y del 2,86‰ en mujeres<sup>3</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud y el Banco Mundial, la esquizofrenia es la novena causa en importancia de discapacidad en personas de 15 a 44 años en todo el mundo, y la cuarta en los países desarrollados<sup>4</sup>. Además, supone un importante gasto económico para la sociedad, tanto por el coste del tratamiento y la asistencia pública, como por el coste indirecto de la asistencia familiar y las pérdidas ocasionadas por la disminución de la productividad laboral y por la muerte temprana, pues se estima que estos pacientes presentan una reducción en la esperanza de vida del 20% con respecto a la población general, un incremento de 1,6 veces la mortalidad esperada y hasta el 10% fallece por suicidio<sup>5-7</sup>. No olvidemos tampoco el importante coste emocional, pues esta enfermedad ocasiona un gran agotamiento social y psicológico, tanto a los pacientes como a sus familias.

Más que una enfermedad, actualmente se considera un síndrome, pues se distinguen diferentes tipos de esquizofrenia

Correspondencia:  
 Alejandro Gesteira  
 Unidad de Medicina Molecular  
 Hospital Clínico Universitario  
 C/Choupana s/n 15706 Santiago de Compostela  
 Telf: 981.951490 Fax: 981 951473  
 Correo electrónico: jandrog@gmail.com

dependiendo de los síntomas predominantes (según DSM-IV: paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual). Estos síntomas pueden dividirse en dos grupos, positivos y negativos, reflejando ambos alteraciones de las funciones normales, los primeros por exceso o distorsión, y los segundos por disminución o pérdida. A su vez, los síntomas positivos podrían dividirse en dos dimensiones, la "dimensión psicótica", que hace referencia a la ideación delirante y a las alucinaciones de cualquier modalidad sensorial - aunque con frecuencia son auditivas - y la "dimensión de desorganización", que incluye la desorganización tanto del lenguaje como del comportamiento. Por su parte, los síntomas negativos suponen restricciones del ámbito e intensidad del afecto, de la fluidez y productividad del pensamiento, del lenguaje y de la volición. Así pues, el diagnóstico de esta enfermedad es eminentemente clínico, siguiendo unos criterios definidos<sup>8</sup>.

La esquizofrenia se considera, en general, un trastorno crónico, aunque puede seguir varios patrones, que determinan en parte el pronóstico de la enfermedad. El curso de mejor pronóstico es aquél caracterizado por episodios en que hay síntomas positivos y/o negativos, que remiten por completo interepisódicamente; sin embargo, en la mayoría de los pacientes persisten síntomas residuales que ensombrecen el pronóstico.

Uno de los factores que, sin duda, influyen en el curso que sigue la enfermedad, es la respuesta al tratamiento farmacológico mediante antipsicóticos. De hecho, un meta-análisis de 320 estudios longitudinales realizados entre 1946 y 1967, concluyó que la introducción de estos fármacos permitió cambiar de forma significativa la evolución de los pacientes afectados por este trastorno, disminuyendo claramente el número de ingresos hospitalarios<sup>9</sup>. Por antipsicóticos entendemos un grupo amplio y heterogéneo de fármacos de diversa naturaleza, cuya aparición se remonta a principios de la década de los 50, y que actualmente podemos dividir en dos tipos, típicos o de primera generación, y atípicos o de segunda-tercera generación.

Los antipsicóticos típicos se caracterizan, principalmente, porque su acción terapéutica se debe al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en la vía mesolímbica. No obstante, también bloquean estos receptores en otras vías dopaminérgicas, con los consiguientes efectos secundarios a la disminución de dopamina en estas zonas, a saber, síntomas extrapiramidales por el aumento de acetilcolina en los ganglios basales secundario al bloqueo de receptores D2 en la vía nigroestriada, amenorrea y otros trastornos debidos al aumento de prolactina ocasionado por el bloqueo en la vía tuberoinfundibular, y síndrome deficitario (síntomas negativos y cognitivos) por el bloqueo en la vía mesocortical.

Los antipsicóticos atípicos tienen diferentes mecanismos de acción. Además de ser antagonistas dopaminérgicos, pueden serlo también de los receptores serotoninérgicos

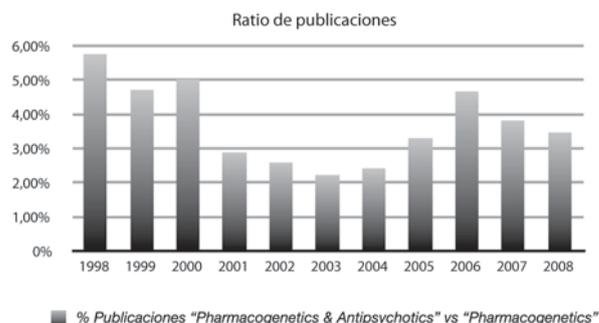


Figura 1

Evolución del número de publicaciones de Farmacogenética de Antipsicóticos en relación al número total de publicaciones de Farmacogenética. Periodo 1998-2008

(como Risperidona, Ziprasidona y sertindol), e incluso de los colinérgicos, histaminérgicos y adrenérgicos (Clozapina, Quetiapina y Olanzapina). Por otra parte, pueden bloquear específicamente los receptores D2 y D3 (Amisulpride), o ser agonistas parciales de los receptores dopaminérgicos (Aripiprazol). Provocan menos efectos extrapiramidales que los de primera generación, pero no están exentos, sin embargo, de desarrollar reacciones adversas igual de importantes, como por ejemplo el síndrome metabólico, la disfunción sexual y, en el caso concreto de la Clozapina, la agranulocitosis tardía.

En un reciente artículo<sup>10</sup>, la Asociación Mundial de Psiquiatría revisa los distintos estudios que comparan la efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia, llegando a la conclusión de que los atípicos son tan efectivos como los típicos en el tratamiento de los síntomas positivos<sup>11</sup>, pero superiores en el tratamiento de los síntomas negativos, cognitivos y depresivos, con menos riesgo de efectos extrapiramidales<sup>12</sup>. De hecho, el antipsicótico atípico más representativo, la Clozapina, es el único que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a antipsicóticos. Por todo esto, actualmente los antipsicóticos atípicos están considerados como fármacos de primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia en las guías clínicas más importantes. No obstante, los antipsicóticos típicos aún se emplean con frecuencia, en especial en los países en vías de desarrollo, dado que la mayoría de ellos están libres de patente. Otro factor que propicia su empleo es la disponibilidad en forma depot, que permite la administración intramuscular cada 2-4 semanas, y que está, por tanto, indicada en aquellos pacientes con baja conciencia de enfermedad que no cumplen el tratamiento vía oral<sup>13</sup>. Según un reciente estudio de la OMS, las intervenciones más costoeficaces en el mundo en desarrollo son aquellas basadas en el uso de antipsicóticos típicos junto a tratamiento psicosocial, en el marco de un modelo de servicios basado en la comunidad; se calcula que la relación costoeficacia relativa

de las intervenciones basadas en antipsicóticos atípicos es mucho menos favorable<sup>14</sup>.

Pese a los avances acontecidos en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, el 40% de los pacientes con un primer episodio no responde favorablemente a dosis adecuadas de antipsicótico tras 6-8 semanas de tratamiento. Además, la presencia de efectos secundarios limitantes asociados a la medicación, constituye otro de los aspectos negativos de las actuales alternativas farmacológicas; éstos, junto a la falta de conciencia de enfermedad psíquica, favorecen el mal cumplimiento terapéutico, y éste a su vez las recaídas – se estima que causa más del 50% de las mismas<sup>15</sup> –, las cuales ensombrecen el pronóstico del paciente hasta llegar a la ausencia de respuesta<sup>16,17</sup>. Los factores que influyen en el mal cumplimiento terapéutico son, fundamentalmente, la aparición de reacciones adversas, la falta de respuesta, las dificultades cognitivas y de memoria que presentan estos pacientes y la falta de conciencia de enfermedad, la cual, de hecho, fue descrita a principios de los 70 por Carpenter como el síntoma más frecuente de esta enfermedad<sup>18-20</sup>. En esta línea, cabe señalar que el estudio multicéntrico CATIE ha descrito una tasa de abandono del tratamiento superior al 70% en un plazo de año y medio.

La Farmacogenética es definida por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como "el estudio de las variaciones en la molécula de ADN que tiene relación con la respuesta a los fármacos"<sup>21</sup>. Estas variaciones genéticas pueden ser debidas a la existencia de: i) mutaciones o polimorfismos que comprometen uno o muy pocos nucleótidos, Los SNPs (single nucleotide polymorphisms) pueden ser no sinónimos (si implican un cambio en algún aminoácido de la proteína o modifican la actividad del promotor), o bien sinónimos (si su alteración no provoca cambio aminoácido); ii) los VNRT (variable number of tandem repeats) ; iii) eventos de ganancia o pérdida de grandes regiones del genoma, lo que se conoce como CNVs (Copy Number Variants), como ocurre con el gen CYP2D6. Se ha postulado que también pueden estar implicados en la variabilidad de la respuesta a fármacos otros factores como los epigenéticos, fundamentalmente la variación en los patrones de metilación.

Desde que en 1977 se relacionaran los primeros polimorfismos de CYP2D6 con el desarrollo de efectos secundarios a la debrisoquina<sup>22</sup> el auge de la Farmacogenética ha ido en aumento. Dado que la determinación de qué antipsicótico y a qué dosis es el óptimo para un determinado paciente viene dada por el método ensayo-error, la farmacogenética de los antipsicóticos se dibujó como uno de los campos de estudio más prometedores. Sin embargo, tal como ilustra la Figura 1, en los últimos años hemos asistido a un descenso, tanto en el número de publicaciones como en el impacto de las mismas, en favor de otras áreas como el tratamiento del cáncer o las enfermedades cardiovasculares. Son pocos los casos en los que la respuesta se comporta como un rasgo monogénico, y

éstos son, evidentemente, los que se aplican a la clínica con mayor facilidad.

En el ámbito concreto de la esquizofrenia, la aproximación mediante el estudio de genes candidatos no parece la más idónea, teniendo en cuenta la etiología probablemente poligénica y multifactorial de la enfermedad. Lo mismo sucede con la respuesta a antipsicóticos, pues se comporta como un rasgo poligénico complejo y debe ser entendido como un proceso global, del que son responsables tanto genes implicados en la farmacocinética (fundamentalmente CYPs) como en la farmacodinámica (receptores). A pesar de que no se conocen en profundidad todos los mecanismos de acción de los distintos antipsicóticos, existe ya un conocimiento amplio de la farmacogenética de este tipo de fármacos. En el presente trabajo se revisan los datos actuales referentes a la Farmacogenética del tratamiento con fármacos antipsicóticos.

## GENES IMPLICADOS EN LA VARIABILIDAD FARMACOCINÉTICA

### Genes de Citocromos P450

De todos los posibles enzimas implicados en la farmacocinética de los antipsicóticos, los Citocromos P450 o CYPs (una superfamilia de citocromos de baja especificidad implicados en el metabolismo de Fase I, fundamentalmente a nivel hepático) han sido los más estudiados debido, en gran medida, a la alta variabilidad que presentan a nivel genético. Estas diferencias se traducen, en muchos casos, en variabilidad a nivel de actividad enzimática. En la Figura 2 se esquematiza la importancia de los distintos citocromos en el metabolismo de los fármacos.

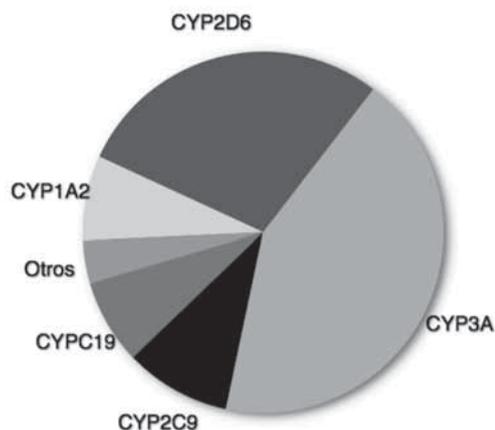


Figura 2

Importancia relativa de los distintos CYPs en el metabolismo de los medicamentos

Los enzimas de esta superfamilia proteica, evolutivamente muy conservada, catalizan unas reacciones de oxidación de los distintos sustratos para incrementar la hidrosolubilidad de los mismos y facilitar tanto su excreción como su bioactivación (Figura 3).

En el metabolismo de las moléculas antipsicóticas, los citocromos más relevantes se detallan en la tabla 1, y se comentan, a continuación, de forma individualizada.

### El citocromo CYP1A2

El CYP1A2 representa el 15% aproximadamente de los CYPs. Está implicado en la demetilación de la cafeína en los microsomas hepáticos, quizá el paso más importante en la biotransformación de esta molécula, la cual depende en más de un 90% de la actividad de este enzima<sup>23</sup>, por lo cual se utiliza la tasa de demetilación de cafeína como método para establecer su actividad enzimática (fenotipado)<sup>24</sup>. Se ha descrito que ésta puede modificarse por distintos factores externos como por ejemplo el tabaco: el metabolismo de CYP1A2 se ve incrementado notablemente en fumadores debido a la acción de los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el tabaco<sup>25</sup>. La influencia de factores externos sobre la actividad de CYP1A2 es relevante, ya que muchos de sus inductores e inhibidores son sustancias de uso habitual. Como inductores hay que destacar además del tabaco, fármacos como el Omeprazol, la Rifampina, el Ritonavir o la Carbamazepina. Como inhibidores cabría destacar los antidepresivos Fluoxetina, Fluvoxamina<sup>26</sup>, Amitriptilina, Nortriptilina<sup>27</sup> y la cafeína.

El enzima CYP1A2 explica aproximadamente el 70% el metabolismo de la Clozapina, catalizando, a nivel hepático, el paso de Clozapina a N-Demetil-Clozapina, de modo que las variaciones en la actividad de CYP1A2 se han relacionado con el aclaramiento del fármaco<sup>28</sup>. Considerando estos hechos, se ha postulado para el CYP1A2 un papel de biomarcador farmacogenético en el tratamiento con Clozapina<sup>28, 29</sup>. También la Olanzapina usa principalmente (en un 60% aproximadamente) la vía del CYP1A2 para la formación de sus metabolitos principales N-demetil-Olanzapina y 7-hidroxi-Olanzapina. Así, se ha comprobado que variaciones en la actividad de CYP1A2 afectan al metabolismo de la Olanzapina<sup>30</sup>.

El gen CYP1A2 está situado en el brazo largo del cromosoma 15, en la región 15q24 y posee 7 exones, el primero de los cuales no es codificante. El Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Comité<sup>31</sup> define la existencia de 16 alelos, numerados del \*1 al \*16. También detalla que en el alelo \*1 se distinguen 21 subtipos. De estos alelos destacan por su relación con los cambios de la actividad enzimática los alelos \*1C, \*1F, \*1K, \*7 y \*11. La presencia de los alelos \*1C, \*1K, \*7 y \*11 se asocia a un patrón de metabolismo lento

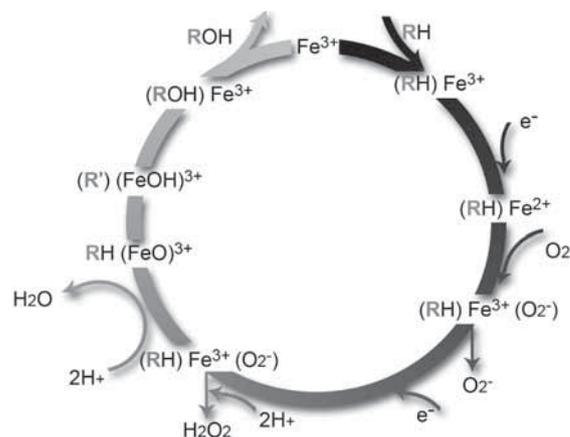


Figura 3

Esquema de la reacción de monoxidación mediada por el complejo citocromo P450. R es la molécula sustrato

Tabla 1

Implicación de los distintos CYPs en el metabolismo de los antipsicóticos más utilizados

Antipsicótico	Vía del Complejo Citocromo P450
Ziprasidona	CYP3A4
Risperidona	CYP2D6
Olanzapina	CYP1A2
Quetiapina	CYP3A4
Haloperidol	CYP3A4, CYP2D6
Clozapina	CYP1A2

y se ha postulado que la presencia del alelo \*1F confiere un incremento en el metabolismo de aproximadamente 1,6 veces en fumadores<sup>32</sup>. Este incremento podría explicar la falta de respuesta al tratamiento con antipsicóticos como la Clozapina, y posiblemente la Olanzapina, de ciertos pacientes. A este respecto se han realizado varios estudios pero no se han alcanzado resultados concluyentes.

### El citocromo CYP2D6

El citocromo CYP2D6 es el primer enzima metabolizador de fármacos documentado como polimórfico<sup>22, 33, 34</sup>. Su implicación en el metabolismo de la Debrisoquina hace que aún hoy se le denomine Debrisoquina-4-hidroxilasa, y fue con este medicamento con el que se determinaron las primeras implicaciones farmacogenéticas de CYP2D6. Participa en el metabolismo de analgésicos opioides (Codeína), antiarrítmicos,  $\beta$ -bloqueantes, numerosos antidepresivos

Tabla 2		Frecuencias de los alelos más prevalentes de CYP2D6 en distintos grupos étnicos			
CYP2D6 alelo	Actividad Enzimática	Caucásicos (%) <sup>40</sup>	Afro-americanos (%) <sup>42</sup>	Asiáticos (%) <sup>41</sup>	Españoles (%) <sup>43</sup>
*1	funcional	30-40	28-50	20-40	31
*2	funcional	20-35	10-80	9-20	38
*3	no funcional	1-4	0-0,5	0,8-1	0,9
*4	no funcional	12-13	2-7	0,5-3	13,8
*5	no funcional	1,5-7	0,5-7	4-6	3,3
*6	no funcional	0,5-1	0	-	0,9
*9	reducida	0-3	0	3	2,4
*10	reducida	2-8	3-8	40-70	1,9
*17	reducida	0,1-0,3	10-30	0,5	0
*41	reducida	8	-	-	3,5
*1xN	incrementada	0,2-1	2-5	0,5	1,9
*2xN	incrementada	0,5-1,5	1,5-2,5	0-1	1,9
*4xN	no funcional	0,1-0,5	0,9	-	0,5

(Amitriptilina, Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina, etc.)<sup>35, 36</sup> y varios antipsicóticos (Haloperidol, Risperidona y Aripiprazol).

El gen CYP2D6 está situado en el brazo largo del cromosoma 22, en la región 22q13 y posee nueve exones. Es un gen altamente polimórfico, y al igual que en otros CYPs existe una nomenclatura para sus combinaciones haplotípicas o alelos. En la actualidad hay descritos unos 71 alelos<sup>31</sup>, algunos de los cuales pueden llegar a poseer hasta 13 subtipos, como ocurre con CYP2D6\*2.

CYP2D6 tiene una característica que lo hace interesante a nivel farmacogenético: existe una correlación casi perfecta entre el genotipo y la actividad metabólica del enzima, pudiendo diferenciarse cuatro fenotipos predictivos, dependiendo de la combinación de alelos presentes en un individuo:

i) Metabolización Extensiva:

Los individuos que posean de una a dos copias activas del gen, tendrán un metabolismo normal. Evidentemente la mayor parte de la población muestra este genotipo.

ii) Metabolización Intermedia:

Es, quizá, la clase más discutida: existen grupos que denominan Metabolizadores Intermedios (IMs) a aquellos individuos con una copia inactiva y otra con actividad reducida, mientras otros reservan este término para aquellos con una única copia activa del gen (con lo cual los EMs serían aquellos con dos copias activas). Además, se cree que esta categoría posee interés únicamente a nivel experimental, ya que fenotípicamente los IM no parece que se distingan de los EM, con lo cual ambos fenotipos suelen agruparse cuando se realiza un genotipado orientado a la clínica.

iii) Metabolización Pobre o Deficiente:

Aquellos individuos que no hayan heredado ninguna copia activa del gen, bien por que posean dos copias de un enzima defectivo con actividad disminuida, bien porque sólo posean una copia del gen (la otra copia estaría delecionada) y ésta sea defectuosa o incluso porque carezca en absoluto del gen (ambas copias delecionadas, lo cual es sumamente raro), tienen un metabolismo más lento de lo normal y se denominan Pobres Metabolizadores (PM)<sup>37</sup>. Éste es el patrón que se asocia con más frecuencia, con la aparición de efectos adversos.

iv) Metabolización Ultrarrápida:

En el caso contrario al anterior, existe la posibilidad de que el individuo presente más de dos copias activas del gen. No todos los alelos parecen ser susceptibles de duplicación; se han detectado en los alelos \*1, \*2, \*4, \*10 y \*35 fundamentalmente<sup>38, 39</sup>. De ellos, únicamente son activos los alelos \*1, \*2 y \*35, mientras que \*10 implica una actividad enzimática reducida y \*4 codifica un enzima totalmente inactivo.

Un individuo con más de dos copias de un alelo funcional expresará mayor cantidad del enzima, lo cual incrementará el metabolismo de toda sustancia que utilice la vía del CYP2D6. A estos individuos se les denomina Metabolizadores Ultrarrápidos (UM) y debido a que catalizan de forma mucho más efectiva la monooxidación del fármaco, éste dispone de menos tiempo para ejercer su acción puesto que será degradado rápidamente. A dosis normales, un paciente UM tendrá una pobre respuesta terapéutica.

En la tabla 2 se muestran las frecuencias de los alelos CYP2D6 más prevalentes, en distintas etnias<sup>40-42</sup>. Se han detallado las frecuencias descritas en población española<sup>43</sup>.

Además de la variabilidad genética, existen causas externas capaces de modificar la actividad metabólica de este gen: varios fármacos comunes presentan capacidad inhibitoria de la actividad de CYP2D6, como la Fluoxetina o la Paroxetina. Así, individuos Metabolizadores Extensivos se comportarían fenotípicamente como Pobres Metabolizadores cuando existiese cotratamiento con estos fármacos, pudiendo desarrollar reacciones adversas a tratamientos que utilicen la vía del CYP2D6.

El citocromo CYP2D6 está implicado en el metabolismo de la Risperidona, en la conversión de Risperidona a 9-Hidroxi-Risperidona. Se ha constatado que los PMs presentan concentraciones altas del primero y bajas del segundo.

Inicialmente se pensaba que ambos metabolitos eran activos a nivel de receptor, con lo que se creyó que ni el estatus metabolizador de CYP2D6 definido por sus variantes alélicas, ni la introducción de fármacos inhibidores de este enzima tendrían efecto sobre la efectividad de la Risperidona. De hecho en la información relativa al fármaco se señala que no se han observado diferencias en la aparición de efectos adversos entre los pacientes catalogados como PM o como EM.

Bork y colaboradores<sup>44</sup>, en cambio, comprobaron la implicación de este gen en el metabolismo de este antipsicótico, de forma que los cinco pacientes PMs del estudio desarrollaban efectos secundarios. En un estudio posterior que analizaba 554 pacientes tratados con Risperidona, se demostró que los pacientes PMs poseían un riesgo tres veces mayor de desarrollar efectos adversos que los individuos EMs o IMs. Además se demostró que los pacientes con un genotipo PM tenían seis veces más probabilidades de abandonar ese tratamiento que los EMs<sup>45</sup>.

Una vez demostrado que la actividad reducida o ausente del citocromo CYP2D6 implicaba un incremento en la toxicidad del tratamiento, cabía preguntarse si el incremento de actividad metabólica presente en los pacientes con genotipo Metabolizador Ultrarrápido, implicaría una peor respuesta al tratamiento. Distintos estudios que han analizado este tema, indican que existe dicha relación<sup>46,47</sup>.

A la luz de los conocimientos actuales, la relación entre genotipo UM y fenotipo UM no parece ser bidireccional, es decir: si bien los individuos con un incremento en el número de copias del gen CYP2D6 presentan un fenotipo Metabolizador Ultrarrápido, no se ha podido evidenciar un aumento del número de copias del gen CYP2D6 en todos los individuos con un fenotipo Ultrarrápido. Bergmann et al.<sup>48</sup> han demostrado que el valor predictivo de la duplicación de CYP2D6 es bajo y sugieren que deben existir otras causas capaces de explicar las bases biológicas de la metabolización ultrarrápida, más allá de las duplicaciones génicas.

En algunos centros asistenciales europeos y de EEUU se ha planteado el empleo del genotipado de CYP2D6 como predictor de respuesta a Risperidona.

Un antipsicótico atípico de relativamente reciente aparición, el Aripiprazol, incluye en su guía de aplicación la advertencia de que el metabolismo de este fármaco está claramente influenciado por el genotipo CYP2D6 del paciente. Sin embargo, aún no se indica expresamente la necesidad de un análisis farmacogenético previo al tratamiento.

### *El citocromo CYP3A*

La familia 3A del complejo de los citocromos P450 (CYP3A) está implicada en el metabolismo de un 45-60% de todos los medicamentos conocidos (Figura 2). Como ocurre en otros CYPs, esta familia de enzimas presenta en su expresión una enorme variabilidad tanto poblacional como a nivel interindividual.

A nivel hepático, en el adulto, la isoformas más relevantes son CYP3A4 y CYP3A5. Ambos enzimas comparten susstratos y posiblemente metabolizan las mismas reacciones.

Los genes de los citocromos CYP3A4 y CYP3A5 se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma 7 en la región q21 – q22.1, en una estructura en tandem. La familia CYP3A es la responsable del metabolismo de dos antipsicóticos atípicos utilizados en el tratamiento de las psicosis, especialmente en esquizofrenia: la Quetiapina y la Ziprasidona<sup>49,50</sup>. También es posible que actúe como enzima alternativo en el metabolismo de otros fármacos como la Risperidona<sup>44</sup>.

La isoforma CYP3A4 supone un 30% de todos los CYPs presentes en el hígado y es responsable de la elevada variabilidad interindividual en el metabolismo de los numerosos fármacos que utilizan la vía CYP3A, y por ello es uno de los citocromos P450 más estudiados.

Se ha estimado que entre un 60 y un 90% de la variabilidad interindividual de la actividad de CYP3A4 a nivel hepático tiene una base genética<sup>51</sup>. Sin embargo, los estudios de frecuencias alélicas de este gen, así como los estudios realizados con respecto a su funcionalidad no muestran una variabilidad equivalente, con lo cual se postula la existencia de otros mecanismos de variabilidad genética como fenómenos de epigenéticos u otras variables haplotípicas aún no descritas<sup>52</sup>. De los veinte alelos de CYP3A4 incluidos en la base de datos "Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature", se conocen datos relativos a la actividad enzimática de pocas variantes: los alelos \*8, \*11, \*13, \*16 y \*17 se asocian a una disminución de la actividad; El alelo \*18A, codifica un enzima con una actividad superior a la normal y se considera el alelo \*1 como el salvaje asociado a una actividad normal<sup>51</sup>. La variante alélica más frecuente es el alelo \*1B caracterizado por la sustitución de un nucleótido de Adenina por uno de Guanina en la posición

-392. Se estima que esta variante está presente en, aproximadamente, un 4% de los españoles<sup>53</sup>, pero su implicación farmacogenética no está todavía clara.

El CYP3A4 es el responsable principal de la biotransformación de fármacos antipsicóticos atípicos como Ziprasidona o Quetiapina o típicos como el Haloperidol. Se ha probado que la co-administración de inhibidores (ketoconazol) / inductores (carbamazepina, fenitoina, rifampicina) de CYP3A4 provoca una modificación considerable de la acción de la Ziprasidona mediante el incremento o disminución de su aclaramiento hepático<sup>54</sup>.

Recientemente, se ha descrito una asociación entre la presencia del alelo salvaje \*1A en homocigosis (-392A) y la falta de respuesta a antipsicóticos típicos como el Haloperidol<sup>55</sup>.

La mayor parte de los estudios efectuados en individuos de raza blanca, consideran al isoenzima CYP3A4 como el principal a nivel hepático, debido a que en este grupo poblacional, la expresión de CYP3A5 es baja (está presente en un 33% de los caucosidos norteamericanos, y en el 60% de la población afroamericana)<sup>56</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que, en aquellos individuos en los que se expresa CYP3A5, éste tiene tanta actividad metabólica como CYP3A4, con lo que se cree que podría intervenir en la alta variabilidad en la respuesta a fármacos mediados por la familia CYP3A.

El Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Comité define, al igual que ocurre con el resto de CYPs relevantes una serie de alelos en función de la presencia de variaciones con respecto a un alelo salvaje o alelo \*1. Los experimentos de Kuehl y cols.<sup>56</sup> indican que sólo aquellos individuos que portan el alelo \*1 producen altas cantidades de mRNA completo y expresan CYP3A5 en su hígado, mientras que los dos alelos defectivos descritos por Kuehl, \*3 y \*6, serían los responsables de la falta de CYP3A5 funcional. Así, se ha demostrado que en los portadores del alelo CYP3A5\*1, CYP3A5 representaría aproximadamente el 50% del total de proteína CYP3A. Un estudio realizado en población española demuestra que el porcentaje de homocigotos para el alelo \*1 es de un 2,8 %, siendo la frecuencia del alelo es de un 20,2 %<sup>57</sup>. Esto confiere al genotipado de CYP3A5 una importancia que anteriormente se reservaba de forma exclusiva a CYP3A4. Recientemente, se ha asociado la presencia de la alelo \*3 en homocigosis (6986G) con la resistencia a antipsicóticos típicos, en especial a Haloperidol<sup>55</sup>.

## GENES IMPLICADOS EN LA VARIABILIDAD FARMACODINÁMICA

### Genes de los receptores de serotonina 5-HT2

La importancia de los receptores de serotonina (5-Hidroxitriptamina, 5HT) 5-HT2A y 5-HT2C, tanto en la etio-

logía de la esquizofrenia, como en su tratamiento justifica el estudio de las variaciones genéticas que pudiesen estar asociadas tanto a la enfermedad como a la variabilidad de la respuesta antipsicótica entre pacientes.

### *El gen del receptor de serotonina 5-HT2A*

Este receptor pertenece, junto a 5-HT2C, a la familia de receptores 5-HT2, con probadas implicaciones en la efectividad de los antipsicóticos de segunda generación. El 5-HT2A es un receptor postsináptico acoplado a proteína-G que presenta una elevada afinidad por Clozapina y Olanzapina<sup>58</sup> y que podría estar relacionado con la acción de estos fármacos sobre los síntomas negativos y posiblemente también sobre los positivos. El gen que lo codifica, HTR2A, se encuentra en la región cromosómica 13q14-21, y sus polimorfismos más relevantes son His452Tyr y el 102C>T.

El cambio de un residuo de Histidina por uno de Tirosina en el codón 452 se debe a la sustitución del nucleótido citosina por timina en la posición 1354 del gen HTR2A. Este aminoácido se encuentra en el extremo C-Terminal citoplasmático del receptor, encargado de activar la proteína-G. Los estudios de Hazelwood y colaboradores han demostrado que este cambio no influye en la expresión, ni impide la unión de las moléculas a nivel del receptor, sino que provoca que éste sea ineficaz a la hora de activar la proteína G afectando así a su función<sup>59</sup>. Esto implicaría una disminución de la eficacia de las moléculas antipsicóticas, que ya había sido comprobada con anterioridad: distintos estudios habían demostrado que el alelo 452Tyr se encuentra con mayor frecuencia entre pacientes esquizofrénicos no respondedores a la Clozapina<sup>60</sup>. Arranz y colaboradores encontraron una asociación con entre respuestas y genotipo completo (P=0,07), entre respuesta y genotipo considerado recesivo al alelo Tyr452 (P=0,02) y entre respuesta y la presencia del alelo (P=0,02). Esta asociación ha sido confirmada mediante un meta-análisis realizado por los mismos autores.

El polimorfismo 102C>T se trata, por el contrario, de un cambio sinónimo, estudiado tanto por su asociación con la esquizofrenia como por su papel en la respuesta a tratamientos antipsicóticos como la Clozapina. Un estudio de asociación realizado con 62 pacientes y 96 controles demostró que este polimorfismo se encontraba con mayor frecuencia en pacientes esquizofrénicos que en individuos sanos (P = 0,049)<sup>65</sup>. Este estudio ha sido replicado con éxito<sup>66</sup>. Con respecto a la asociación de este polimorfismo con la respuesta antipsicótica, parece que el alelo 102C está significativamente sobre-representado entre los no respondedores con respecto a los respondedores a Clozapina en población Europea<sup>61</sup>. Pese a que otros estudios<sup>67</sup> no han conseguido replicar estos resultados, un meta-análisis de ocho estudios previos confirmó los resultados iniciales<sup>64</sup>. Se ha demostrado también la relación del polimorfismo 102C>T con la respues-

ta a antipsicóticos típicos<sup>68, 69</sup>. Por otra parte, la presencia del alelo C se ha relacionado con la aparición de Diskinesia Tardía (TD) en pacientes esquizofrénicos<sup>70</sup>.

Teniendo en cuenta que la sustitución en el nucleótido 102 no induce cambio alguno en la secuencia aminoacídica del receptor, se ha postulado que este SNP se encuentre en desequilibrio de ligamiento con algún otro cambio funcional, ya sea de la región codificadora, ya sea de la zona del promotor. En este sentido, se ha detectado la existencia de dicho desequilibrio con respecto a un polimorfismo del promotor, -1438A>G. A pesar de que los estudios de expresión del gen HTR2A con esta variación no ofrecen resultados concluyentes, no puede excluirse la funcionalidad de la región promotora como causa de la asociación entre el SNP silente y la respuesta a antipsicóticos. El hecho de que este desequilibrio de ligamiento no sea completo en ciertas poblaciones, podría explicar los datos discordantes que aparecen en la literatura.

En un estudio de asociación del polimorfismo de la región promotora, se ha evidenciado que la presencia en homocigosis del alelo A de dicho polimorfismo se asocia a una mejor respuesta a la Olanzapina, especialmente en lo a que síntomas negativos se refiere<sup>71</sup>.

Se ha postulado que un mecanismo epigenético podría conferir funcionalidad al SNP 102C>T. En un trabajo reciente<sup>72</sup>, se ha demostrado que el alelo C presenta un patrón de metilación alelo-específico que modifica la expresión del gen HTR2A.

### *El gen del receptor de serotonina 5-HT2C*

El receptor serotoninérgico 5-HT2C está también ligado a proteína G. Tanto la Clozapina como la Olanzapina han demostrado una elevada afinidad por este receptor. Este hecho hace que el gen HTR2C, localizado en el cromosoma Xq24, sea un gen candidato excelente para los estudios tanto de asociación con la enfermedad como farmacogenéticos.

La mayor parte de los estudios del gen del receptor 5-HT2C se han centrado en un polimorfismo situado en la región codificadora, un cambio de Guanina por Citosina en la posición 68, que provoca un cambio de Cisteína por Serina en el codón 23 de la proteína, que afecta a la porción N-Terminal del receptor, modificando su estructura. La variante 23Ser parece ser la menos común, aunque se han descrito diferencias poblacionales entre Caucosoides y Afrodescendientes Americanos.

Los primeros estudios farmacogenéticos, realizados en población de Europa Occidental, sobre esta variable y la respuesta a la Clozapina demostraban una relación estadísticamente significativa de la variante 23Ser con una mejor

respuesta<sup>73</sup>. En estudios posteriores realizados en otras poblaciones europeas y americanas<sup>74, 75</sup> no se replicaron estos resultados. Sin embargo, otros trabajos<sup>76, 77</sup> mostraron una tendencia no significativa de asociación entre este alelo y una buena respuesta a Clozapina. Un meta-análisis realizado con posterioridad demostró esta relación<sup>78</sup>.

Se han descrito en el promotor del gen HTR2C tres SNPs (-995G>A, -759C>T y -697G>C) y un polimorfismo de repetición tipo VNTR (-1027(GT)). Determinados haplotipos construidos utilizando estos polimorfismos se han relacionado con un incremento en la actividad del promotor<sup>79</sup>. Arranz y colaboradores demostraron que la capacidad predictiva del análisis del gen HTR2C aumenta si al genotipado de Cys23-Ser se le añade el del polimorfismo de repetición del promotor -1027(GT)<sup>77</sup>.

Un estudio en pacientes españoles que incluía el estudio de polimorfismo -330-GT/-244-CT, ha demostrado una tendencia a la asociación con la respuesta a Olanzapina (Mata-Pastor et al., 2002).

Los estudios dirigidos a asociar las variantes genéticas de HTR2C con los efectos secundarios derivados del tratamiento antipsicótico, fundamentalmente la Diskinesia Tardía y el incremento de peso han resultado prometedores aunque aún poco concluyentes<sup>80-84</sup>.

### **Genes del transportador de serotonina**

Si bien la recepción de serotonina está mediada por múltiples receptores pre y postsinápticos, la recuperación de serotonina a nivel presináptico depende de una única molécula: el transportador de serotonina 5HTT (5-Hydroxytryptamine Transporter). Se trata de un transportador activo de alta afinidad que, mediante la recaptación, modula la acción extracelular de la serotonina encargándose de mantener el reservorio presináptico de este neurotransmisor.

El gen que codifica este transportador se ubica en la región 17q11.1-q12. Se han descrito dos polimorfismos principales que, aunque no afectan a la estructura proteica del transportador, si modificarían la actividad transcripcional del gen.

El polimorfismo de repetición denominado 5HTTLPR (5HTT gene-linked polymorphic region) consiste en una deleción / inserción de 44 pares de bases localizada en la región promotora, que implicaría elementos de repetición, dando lugar a dos alelos; uno largo (L) y uno corto (S).

El otro polimorfismo descrito es un polimorfismo de repetición en tándem, denominado 5HTTVNTR, localizado en el intrón 2 del gen 5HTT. Los alelos más frecuentes corresponden a 9, 10 y 12 repeticiones.

El 5HTTLPR ha sido relacionado con la respuesta a la Clozapina en población europea<sup>77</sup>, pero los resultados en población asiática no han resultado concluyentes<sup>85</sup>.

Un estudio reciente realizado en 129 pacientes asiáticos determina el papel de ambos polimorfismos como marcadores genéticos de respuesta a Risperidona: si bien de forma individual únicamente el 5HTTLPR resultaba predictivo, el análisis de haplotipos determinó que la presencia del L/12 se encontraba asociada a una buena respuesta a este antipsicótico<sup>86</sup>.

## Genes de los receptores de histamina

La relación entre el sistema histaminérgico y la esquizofrenia<sup>87</sup> ha renovado el interés del estudio de dicho sistema en la farmacogenética del tratamiento con antipsicóticos.

Los receptores histaminérgicos son, al igual que los serotoninérgicos, receptores acoplados a proteína-G, mediante la cual median su función. Existen cuatro tipos de receptores de histamina: H1, H2, H3 y H4, siendo H2 el más estudiado desde el punto de vista farmacogenético. Este receptor se expresa en las neuronas de la mayor parte del córtex cerebral. Se ha comprobado que varios antidepresivos tricíclicos y ciertos antipsicóticos exhiben una inhibición potente de la adenilato ciclasa ligada a los receptores H2, lo cual implica que este receptor podría mediar en la respuesta a este tipo de fármacos. Se ha descrito también que la Clozapina presenta una elevada afinidad por este receptor<sup>88</sup>.

El gen que codifica para este receptor (H2), se localiza en 5q21-23. De acuerdo a un estudio publicado por Arranz y col., el análisis de un conjunto de polimorfismos de receptores y transportadores de serotonina (5-HT2A 102T>C, His452Tyr, 5-HT2C -330 GT/-244 CT, 5-HT2C Cys23Ser y 5-HTTLPR) en combinación con el polimorfismo -1028G>A del receptor de Histamina H2, consigue un nivel de predicción del 76,86% de la respuesta a Clozapina<sup>77</sup>.

En un estudio posterior, únicamente se consiguió replicar el resultado con respecto al polimorfismo de este receptor, mediante una asociación estadísticamente significativa del alelo -1028A con una buena respuesta al tratamiento con Clozapina<sup>88</sup>.

## Receptores de dopamina

Dado que los fármacos antipsicóticos, especialmente los típicos, se caracterizan por su capacidad antagonista del sistema dopaminérgico, se le atribuye un papel importante en la etiología de la enfermedad psicótica.

Los genes más estudiados en relación con la respuesta antipsicótica son los de los receptores D2 y D3. Los estu-

dios de los genes codificantes de otros receptores, como el D4, con una elevada afinidad por la Clozapina, no han sido fructíferos<sup>89-92</sup>.

## El gen del receptor D2

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 parece el mecanismo de acción principal de los neurolépticos sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, y se supone que ese mismo antagonismo es responsable de los efectos secundarios de tipo parkinsoniano asociados a este tipo de tratamientos. Distintos grupos de investigadores han analizado la validez de diversos polimorfismos del gen DRD2, localizado en la región cromosómica 11q23, como marcadores farmacogenéticos de respuesta al tratamiento con antipsicóticos.

El polimorfismo -141C ins/del parece estar relacionado con la expresión del receptor D2, de modo que la presencia del alelo -141C del se asocia con una mayor expresión del mismo<sup>93</sup>. Más recientemente, se ha constatado que los individuos portadores de este alelo presentan tiempos de respuesta mayores en primeros tratamientos con Olanzapina y Risperidona<sup>94</sup>. Otro polimorfismo relacionado con la expresión de D2 es el polimorfismo de restricción conocido como Taq1A. El alelo A1 se asocia con una menor densidad del receptor y con una función disminuida<sup>95</sup>. En un análisis farmacogenético<sup>96</sup> se ha relacionado la presencia de un diplotipo de los polimorfismos Taq1A y -141C ins/del (Ins A2/Del A1) con una buena respuesta a la Risperidona. Otro polimorfismo que se ha mostrado predictivo de respuesta a este fármaco ha sido el Ser311Cys<sup>97</sup> del gen DRD2.

En un trabajo reciente<sup>94</sup> se ha asociado también con la respuesta a Risperidona y a Olanzapina, un nuevo polimorfismo, el A241G, de forma que los portadores del alelo G presentarían un menor tiempo de respuesta. En un estudio en población asiática se ha evidenciado que el alelo A de este polimorfismo está asociado con buena respuesta a Risperidona<sup>98</sup>.

En dos recientes meta-análisis<sup>99, 100</sup> se concluye que existe relación entre el alelo A1 del polimorfismo de restricción Taq1A del gen del receptor de dopamina D2 (DRD2) y la aparición de discinesia tardía derivada del tratamiento.

## El gen del receptor D3

Los estudios farmacogenéticos que incluyen el análisis del gen del receptor D3 se justifican por la elevada afinidad que distintos antipsicóticos típicos presentan por dicho receptor. El gen DRD3 se localiza en la región cromosómica 3q13.3 y el polimorfismo más estudiado es el Gly9Ser.

La presencia del alelo Gly en homocigosis se ha asociado a una mejor respuesta a antipsicóticos, especialmente en lo

que a síntomas positivos se refiere<sup>101, 102</sup>. Recientemente se ha encontrado asociación entre el haplotipo T/A/G/A/C de los polimorfismos rs6280, rs963468, rs2134655, rs1486012 y rs7631540 del gen DRD3 y la falta de respuesta a antipsicóticos típicos, siendo el haplotipo C/G/G/T/T más frecuente entre respondedores. Además, la presencia de este haplotipo, parece incrementar el riesgo de resistencia a neurolépticos asociado a aquellos individuos con el alelo \*3 del gen CYP3A5 en homocigosis<sup>55</sup>.

En cuanto a la aparición de efectos secundarios, parece que existe una asociación entre la presencia del alelo Gly y la discinesia tardía<sup>100, 103-105</sup>. También se ha relacionado la presencia de este alelo con la aparición de Acatisia Aguda derivada del tratamiento antipsicótico<sup>106</sup>.

## OTROS GENES RELACIONADOS CON LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA ANTIPSICÓTICA

### El gen ABCB1

La glicoproteína P (P-gp), codificada por el gen ABCB1, también conocido como MDR1 (Multidrug Resistance Gene), es una molécula transportadora que se expresa en las células endoteliales de los capilares que cubren la barrera hematocefálica, regulando el paso de sustancias desde el sistema sanguíneo al sistema nervioso central. Entre estas sustancias se encontrarían los antipsicóticos puesto que se ha detectado *in vitro* una elevada afinidad entre este transportador y Risperidona, Quetiapina u Olanzapina<sup>107</sup>. El gen MDR1, situado en la región 7q21.1 del genoma, es un gen muy polimórfico y en estudios recientes se han relacionado distintas variables genéticas con la respuesta a antipsicóticos. En población asiática se ha asociado el alelo T/T del polimorfismo 1236C>T (rs1128503) con una buena respuesta a la Risperidona<sup>108</sup>. Se ha asociado también el alelo T del polimorfismo 2677G/T/A (rs2032582) con una buena respuesta a la Olanzapina en mujeres<sup>109</sup>.

### El gen COMT

El gen COMT, ubicado en la región cromosómica 22q11.21-23, codifica el enzima catecol-O-metiltransferasa, encargado de catalizar la reacción de O-metilación de las catecolaminas, entre las cuales se encuentra la dopamina. Esta es la vía principal de degradación de este neurotransmisor. El estudio de las variantes genéticas de COMT y su papel como biomarcador farmacogenético deriva de la importancia de esta función, que lo sitúa además como uno de los genes candidatos de la esquizofrenia<sup>110</sup>.

El gen COMT contiene un polimorfismo, Val158Met, del cual el alelo Met parece conferir una actividad enzimática disminuida y por tanto daría lugar a una acumulación de dopamina en el espacio sináptico.

Con respecto a la importancia farmacogenética de este gen, un primer estudio, realizado con pacientes asiáticos, concluía que el cambio Val158Met no estaba asociado a la respuesta a Risperidona<sup>96</sup>. Estudios posteriores encontraron, sin embargo, asociación entre el alelo de metabolización lenta Met en homocigosis y la resistencia a antipsicóticos de primera generación<sup>111, 112</sup>. Contrariamente, este mismo alelo se ha relacionado con una mayor eficacia de la Clozapina sobre los aspectos cognitivos de la esquizofrenia<sup>113</sup> y con una mejor respuesta a la Olanzapina, tanto sobre síntomas negativos como sobre las alteraciones de la función del cortex prefrontal y la memoria a corto plazo<sup>114, 115</sup>. En un trabajo reciente, realizado en pacientes españoles, Molero y colaboradores señalan la existencia de asociación entre el genotipo COMT, la gravedad de la sintomatología psicótica y la respuesta al tratamiento con neurolépticos<sup>116</sup>.

En lo que se refiere al efecto del SNP Val158Met sobre las reacciones adversas derivadas del tratamiento antipsicótico, un meta-análisis reciente ha demostrado la asociación entre la discinesia tardía y esta variación, concluyendo que el alelo Met conferiría un efecto protector frente a la aparición de este efecto secundario<sup>117</sup>.

## ¿EN QUÉ BENEFICIARÁ LA FARMACOGENÉTICA AL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA?

Si bien la idea de la medicina individualizada parece útil para todos los tratamientos, existe un grupo de terapias en el que cobra especial relevancia: aquellas en las que los efectos secundarios son graves y frecuentes y aquellas en las que la optimización de la dosis, utilizando el método del ensayo-error, conlleva un periodo de tiempo demasiado largo. Los tratamientos antipsicóticos cumplen ambas condiciones. La mayoría de los fármacos utilizados presentan una ventana terapéutica muy estrecha con lo cual la detección de la dosis óptima es una tarea difícil. Suelen pasar meses, incluso años, hasta que se logra un tratamiento correcto para el paciente, tiempo en el cual la enfermedad sigue su curso. En esquizofrenia es especialmente importante el tiempo de respuesta ante la primera crisis, no sólo por razones físicas o bioquímicas, sino por el impacto psicológico que la enfermedad tiene sobre el paciente y su entorno<sup>118</sup>.

- a) En el ámbito de la enfermedad y su tratamiento: Hay que tener en cuenta que la falta de respuesta antipsicótica, especialmente en primeros episodios, y la alta frecuencia de efectos adversos derivados del tratamiento son dos de las causas de la elevada tasa de abandono del tratamiento<sup>17</sup>, determinando en gran medida el pronóstico de la enfermedad. Es muy posible que el fallo del tratamiento, derivado de estos factores, sea responsable, además, del incremento de la mortalidad en los pacientes esquizofrénicos. El interés de los estudios farmacogenéticos en este

campo terapéutico tiene por tanto un claro objetivo: identificar aquellos marcadores capaces de predecir qué tratamiento produciría menos efectos secundarios y una mayor respuesta clínica. De esta forma, la farmacogenética ayudaría a aumentar el éxito del tratamiento al reducir el tiempo de estabilización y la tasa de abandono, colaborando, en última instancia, a mejorar el pronóstico del paciente esquizofrénico.

b) En el ámbito socio-económico:

Hay que tener en cuenta que la esquizofrenia es una enfermedad altamente discapacitante y con una prevalencia elevada<sup>3</sup> y que implica un alto coste sanitario. Se ha estimado que el coste total derivado de la esquizofrenia supone en España unos 2000 millones de euros anuales<sup>119</sup>. Esta cifra incluye tanto los costes directos como los indirectos.

Se estima que los costes directos derivados del tratamiento de la esquizofrenia suponen en torno a los mil millones de euros anuales, un 2,7% del presupuesto sanitario y corresponden esencialmente a tres categorías: consultas ambulatorias (aproximadamente unos 33 millones de euros al año), gasto farmacéutico (unos 250 millones de euros) y estancias hospitalarias (unos 760 millones de euros)<sup>119</sup>. Hay que tener en cuenta que los tratamientos con antipsicóticos atípicos son especialmente costosos y las fases agudas generadas por los primeros brotes y recaídas suelen precisar el ingreso del paciente.

Los costes indirectos son soportados fundamentalmente por la familia del paciente y se deben principalmente al incremento de la mortalidad, a la situación de dependencia y al bajo grado de integración social derivados de la enfermedad. Aunque son difícilmente cuantificables, se estima que supondrían en torno al millón de euros anuales<sup>119</sup>.

Los pacientes esquizofrénicos desarrollan una vida productiva muy corta: la esquizofrenia supone una de las principales causas de discapacidad y se estima que el 84% de los pacientes esquizofrénicos viven en situación de dependencia.

El aspecto psico-social es, además, importante en los pacientes esquizofrénicos. Existen evidencias de que terapias complementarias a la farmacológica (cognitivo-conductuales, familiares...) ayudan en la evolución de la enfermedad<sup>120</sup>. Éste tipo de terapias también forman parte de los costes indirectos, ya que no siempre están soportadas por los sistemas sanitarios.

La falta de adherencia al tratamiento derivada tanto de la ineficacia antipsicótica como de la aparición de reacciones adversas contribuye a incrementar tanto los costes directos como los indirectos.

No se estima que la introducción de la farmacogenética vaya a suponer una disminución importante del coste farmacológico de la esquizofrenia, dado que los tratamientos son, en muchos casos, crónicos. Sin embargo, el poder predecir la respuesta y prevenir los efectos adver-

sos derivados del tratamiento si podría ayudar a reducir el número de estancias hospitalarias (la mayor parte de los reingresos se producen por falta de adherencia al tratamiento o por falta de eficacia) y su duración, así como los costes indirectos derivados de la enfermedad. El coste-efectividad de una prueba farmacogenética depende por un lado de los beneficios, tanto económicos (unidades monetarias) como en calidad de vida del paciente (unidades clínicas), y por otro del coste de la aplicación de la prueba en sí. El coste de una prueba farmacogenética dependerá en gran medida del coste del genotipado. Las técnicas de genotipado de alta capacidad permiten en la actualidad un coste por muestra relativamente bajo y la implementación de mejoras tecnológicas ayudarán, en el futuro, a disminuir estos costes.

### ¿CÓMO DEBE SER UNA PRUEBA FARMACOGENÉTICA PARA FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS?

Un punto importante es qué información debe estar integrada en un estudio farmacogenético de este tipo. ¿Debe contener información sobre un sólo marcador, sobre todos los marcadores que intervienen en la respuesta a un antipsicótico específico, o debe buscar una integración más completa?

La mayor parte de la información científica disponible al respecto se refiere a la asociación de variaciones en genes individuales con la respuesta o con la aparición de efectos adversos. Sin embargo, ya que la respuesta a los antipsicóticos es un proceso complejo en el que median tanto factores farmacocinéticos como factores farmacodinámicos, como factores ambientales, una estrategia de estudio simplista (de uno o muy pocos marcadores) no parece la más adecuada. Así, cualquier prueba farmacogenética, debe incluir el estudio de genes implicados tanto en la variabilidad farmacocinética como en la farmacodinámica y tener en cuenta el componente poblacional.

En el caso concreto de la esquizofrenia, la elevada tasa de cambio de fármaco en el tratamiento<sup>17</sup>, requiere que el análisis farmacogenético englobe todos aquellos marcadores predictores de respuesta y de efectos adversos para todos los antipsicóticos de uso común, con el fin de incrementar la utilidad de la información obtenida.

Otro punto a tener en cuenta es la capacidad de escalabilidad del método de genotipado elegido. Tanto la farmacogenómica como la investigación en el campo nuevos tratamientos puede aportar nuevos datos que hagan recomendable la adición de marcadores en un momento dado, por lo cual es recomendable el uso de métodos que no sólo lo permitan, sino que lo faciliten.

## ¿PUEDE REALIZARSE YA UNA PRUEBA FARMACOGENÉTICA PARA FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS?

En enfermedades como el cáncer, el cambio de tratamiento o dosis se realiza de forma muy controlada y siguiendo parámetros muy estrictos de respuesta, aparición de efectos secundarios etc. Los efectos de un mal ajuste de la medicación pueden resultar fatales para el paciente, bien por implicar una progresión irreversible de la enfermedad, bien por la aparición de reacciones adversas de consecuencias importantes. En este campo es por tanto necesario un grado de seguridad casi total en la predicción farmacogenética, como ocurre en el caso del UGT1A1 en la respuesta al Irinotecan en cáncer colorectal<sup>121</sup>.

En el caso del tratamiento con antipsicóticos en esquizofrenia, la situación es diferente: la elección inicial del tratamiento se realiza sin un criterio fisiopatológico preestablecido, pudiendo variar la dosis y el fármaco en función del facultativo prescriptor. En este escenario, parece razonable postular la integración de los estudios farmacogenéticos en la clínica diaria.

Desde el punto de vista tecnológico, se dispone en la actualidad de los medios necesarios para realizar miles de genotipados en un tiempo tal que resulte útil para el psiquiatra, que debe decidir qué fármaco y a qué dosis tratar a un paciente y esto es especialmente importante en primeros episodios. Los avances en este campo han sido espectaculares en estos últimos años: se dispone de técnicas de medium-throughput como la minisecuenciación por SNaPshot, técnicas de high-throughput como las basadas en espectrometría de masas Maldi-TOF<sup>122</sup> e incluso toda una suerte de chips de genotipado tanto comerciales, como el Amplichip P450®, como a la carta. Sin embargo una prueba farmacogenética depende de mucho más que de la capacidad cuantitativa del análisis: hay que saber qué analizar y qué implican los resultados de dicho análisis.

Si bien se han identificado, mediante estudios de asociación de distinta naturaleza, numerosos marcadores de respuesta y efectos secundarios en el tratamiento antipsicótico, la mayor parte son de tipo exploratorio y sólo algunos han sido validados, como por ejemplo el CYP2D6. Lamentablemente no existe un marcador "estrella" y son pocos los estudios replicados con éxito. De modo que, aunque el valor predictivo de la mayor parte de los marcadores es limitado, su utilización estaría justificada ya que se trata de una herramienta con la cual se busca mejorar una intervención terapéutica que se produciría de todas formas, y para la cual existen alternativas.

Las discrepancias entre algunos estudios de asociación<sup>77,88</sup> se deben, probablemente, a diferencias en las características de la muestra utilizada (diferencias a nivel clínico y/o a ni-

vel poblacional). Además, salvo excepciones, ni los estudios basados en genes de moléculas implicadas en la farmacocinética (citocromos) incluyen el análisis simultáneo de genes farmacodinámicos (receptores) ni a la inversa. Este hecho podría contribuir también a la aparición de discrepancias entre estudios y a la falta de potencia en sus resultados<sup>123</sup>, dado que la respuesta final al tratamiento viene mediada por ambos factores.

La inclusión de estudios farmacogenéticos en ensayos clínicos realizados de forma prospectiva incluyendo un elevado número de pacientes podría, sin duda, contribuir de forma significativa al desarrollo de protocolos de medicina personalizada.

## TRASLACIÓN A LA CLÍNICA: INFORME FARMACOGENÉTICO

Se ofrecen ya algunos tests farmacogenéticos comerciales de diversa naturaleza (PHARMACHip de Progenika, DRUGINCODE de Ferrer inCode, el Amplichip P450 de Roche). A pesar de que alguno de ellos está homologado para su uso clínico su penetración en el mercado es aún relativamente escasa. En ello influyen, sin duda, cuestiones económicas y técnicas, pero fundamentalmente de conocimiento. Es imprescindible implementar la traslación de los resultados procedentes del análisis de los genotipos del paciente al clínico. No hay que olvidar que el fin último de la farmacogenética es ofrecer unas pautas de actuación terapéutica a partir del análisis de las variaciones genéticas. No basta con concluir que el paciente tiene un fenotipo predictivo pobre metabolizador o que su receptor serotoninérgico presenta una función disminuida, sino que es necesario establecer qué hacer ante estos resultados, es decir, en última instancia, cómo modificar el tratamiento: incrementar o disminuir la dosis con respecto a la dosis habitual o cambiar de fármaco<sup>124, 122</sup>. Hay que tener en cuenta, además, la enorme influencia de factores no genéticos en la respuesta final. Estos factores también pueden y deben ser tenidos en cuenta en un informe farmacogenético.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto intramural 07/705.1 del CIBERER y por el Programa DIANA-USC de la Fundación Barrié de la Maza.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Saha S, Chant D, Mcgrath J. Meta-analyses of the incidence and prevalence of schizophrenia: conceptual and methodological issues. *Int J Methods Psychiatr Res* 2008;17(1):55-61.
2. OMS, 1960

3. Gutierrez-Recacha P, Chisholm D, Haro JM, Salvador-Carulla L, Ayuso-Mateos JL. Cost-effectiveness of different clinical interventions for reducing the burden of schizophrenia in Spain. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114 (Suppl. 432):29-38.
4. Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1999 and Projected to 2020*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1996.
5. Andlin- Sobocki P, Jönsson B, Wittchen H-U, Olesen J. Cost of Disorders of the Brain in Europe. *European J Neurology* 2005;12 (suppl 1):1-27.
6. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004; 363(9426):2063-72.
7. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psych* 1998;173:11-53.
8. American Psychiatric Association. *Diagnosis and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
9. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Wateraux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151(10):1409-16.
10. Tandon R, Belmaker R, Gattaz W, Lopez-Ibor J, Okasha A, Singh B, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008;100(1-3):20-38.
11. Erik Johnsen, Hugo A. Jørgensen. Effectiveness of second generation antipsychotics: A systematic review of randomized trials. *BMC Psychiatry* 2008;8:31.
12. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):553-64.
13. Ozdemir V, Aklilu E, Mee S, Bertilsson L, Albers LJ, Graham JE et al. Pharmacogenetics for off-patent antipsychotics: reframing the risk for tardive dyskinesia and access to essential medicines. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:119-33.
14. Dan Chisholm, Oye Gureje, Sandra Saldivia, Marcelo Villalón Calderón, Rajitha Wickremasinghe, et al. Schizophrenia treatment in the developing world: an interregional and multinational cost-effectiveness analysis. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86:542-51.
15. Weiden PJ & Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995;21(3):419-29.
16. Wyatt RJ, Henter ID. The effects of early and sustained intervention on the long-term morbidity of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998;32(3-4):169-77.
17. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
18. Lieberman JA. What the CATIE study means for clinical practice. *Psychiatr Serv* 2006;57(8):1075
19. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004;15;72(1):41-51.
20. Carpenter WT Jr, Strauss JS, Bartko JJ. Flexible system for the diagnosis of schizophrenia: report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Science* 1973; 21;182(118):1275-8.
21. Committee for medicinal products for human use European Medicines Agency (CHMP). Reflection paper on the use of pharmacogenetics in the pharmacokinetic evaluation of Medicinal Products. European Medicines Agency (EMA) 2007.
22. Mahgoub A, Idle JR, Dring DG, et al. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977;2:584-6.
23. De Leon J, Diaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L, Ghosheh O, et al. A pilot study of plasma caffeine concentrations in a US sample of smokers and non-smoker volunteers. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:165-71.
24. Bertilsson L, Carrillo JA, Dahl ML et al. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:471-3.
25. De Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004;55:491-3.
26. Chiu CC, Lane H, Huang M, Liu H, Jann M, Hon Y, et al. Dose-Dependent Alternations in the Pharmacokinetics of Olanzapine During Coadministration of Fluvoxamine in Patients With Schizophrenia. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2004;44(12):1385-90.
27. Jeppsen U, Gram LF, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Brosen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:73-8.
28. Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003;13:169-72.
29. Doude van Troostwijk LJ, Koopmans RP, Vermeulen HD, Guchelaar HJ. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2003;20:451-7.
30. Shirley K, Hon Y, Penzak S, Lam Y, Spratlin V, Jann M. Correlation of Cytochrome P450 (CYP) 1A2 Activity Using Caffeine Phenotyping and Olanzapine Disposition in Healthy Volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2002;28:961-6.
31. <http://www.cypalleles.ki.se/>
32. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1999 Apr; 47(4):445-9.
33. Tucker GT, Silas JH, Iyoon AO, Lennard MS, Smith AJ. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine. *Lancet* 1977;2:718.
34. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steinke B, Dengler HJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16:183-7.
35. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, Eschenhagen T. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(5):386-93.
36. Thuerauf N, Lunkenheimer J. The impact of the CYP2D6-polymorphism on dose recommendations for current antidepressants. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006 Aug;256(5):287-93.
37. Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U, Gaedigk A, Mikus G, Morike K, et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 1998;8(1):15-26.
38. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Jul;274(1):516-20.
39. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(24):11825-9.
40. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and

- phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997;60:284-95.
41. Kubota T, Yamaura Y, Ohkawa N, Hara H, Chiba K. Frequencies of CYP2D6 mutant alleles in a normal Japanese population and metabolic activity of dextromethorphan O-demethylation in different CYP2D6 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:31-4.
  42. Griese EU, Asante-Poku S, Ofori-Adjei D, Mikus G, Eichelbaum M. Analysis of the CYP2D6 gene mutations and their consequences for enzyme function in a West African population. *Pharmacogenetics* 1999;9:715-23.
  43. Menoyo A, del Rio E, Baiget M. Characterization of variant alleles of cytochrome CYP2D6 in a Spanish population. *Cell Biochem Funct* 2006;24:381-5.
  44. Bork J, Rogers T, Wedlund P, de Leon J. A pilot study of risperidone metabolism: the role of cytochrome P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry* 1999;60:469-76.
  45. De Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch W, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005;66:15-27.
  46. Guzey C, Aamo T, Spigset O. Risperidone metabolism and the impact of being a cytochrome P450 2D6 ultrarapid metabolizer (letter). *J Clin Psychiatry* 2000;61:600-1.
  47. Albrecht A, Morena PG, Baumann P, Eap CB. High dose of depot risperidone in a nonresponder schizophrenic patient. *J Clin Psychopharm* 2004;24:673-4.
  48. Bergmann TK, Bathum L, Brosen K. Duplication of CYP2D6 predicts high clearance of desipramine, but high clearance does not predict duplication of CYP2D6. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:123-27.
  49. Gunasekara N S & Spencer C M. Quetiapine - a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 1998;9(4):325-40.
  50. Prakash C, Kamel A, Cui D, Whalen RD, Miceli JJ, Tweedie D. Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:35S-42S.
  51. Ozdemir V, Kalowa W, Tang BK, Paterson AD, Walker SE, Endrenyi L, et al. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. *Pharmacogenetics* 2000;10:373-88.
  52. Wandel C, Witte JS, Hall JM, Stein CM, Wood AJ, Wilkinson GR. CYP3A activity in African American and European American men: population differences and functional effect of the CYP3A4 1B 5'-promoter region polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:288-94.
  53. Sinues B, Vicente J, Fanlo A, Vasquez P, Medina JC, Mayayo E, et al. CYP3A5\*3 and CYP3A4\*1B allele distribution and genotype combinations: differences between Spaniards and Central Americans. *Ther Drug Monit* 2007;29(4):412-6.
  54. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research Briefing Information for Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee Meeting. July 2000.
  55. Kohlrausch FB, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Callegari-Jacques SM, Gesteira A, et al. Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(7):599-609.
  56. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27(4):383-91.
  57. Gervasini G, Vizcaino S, Gasiba C, Carrillo JA, Benitez J. Differences in CYP3A5\*3 Genotype Distribution and Combinations With Other Polymorphisms Between Spaniards and Other Caucasian Populations. *Ther Drug Monit* 2005;27:819-21.
  58. Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(4):353-9.
  59. Hazelwood LA, Sanders-Bush E. His452Tyr Polymorphism in the Human 5-HT2A Receptor Destabilizes the Signaling Conformation. *Mol Pharmacol* 2004;66:1293-300.
  60. Masellis M, Basile V, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Macciardi FM, et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:123-32.
  61. Arranz MJ, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* 1995;346:281-2.
  62. Arranz MJ, Collier D, Munro J, Sham P, Kirov G, Sodhi M, et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci Lett* 1996 Oct 18;217(2-3):177-8.
  63. Arranz MJ, Munro J, Owen MJ, Spurlock G, Sham PC, Zhao J, et al. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT2A receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry* 1998;3:61-6.
  64. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophrenia Research* 1998;32:93-9.
  65. Inayama Y, Yoneda H, Sakai T, Ishida T, Nonomura Y, Kono Y, et al. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1996 Feb 16;67(1):103-5.
  66. Erdmann J, Shimron-Abarbanell D, Rietschel M, Albus M, Maier W, Korner J, et al. Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT2A) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Hum Genet* 1996;97(5):614-9.
  67. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Breier A, Buchanan R, Pickar D. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and antipsychotic response to clozapine. *Am J Psychiatry* 1996;153:1092-4.
  68. Joobar R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S, et al. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci* 1999 Mar;24(2):141-6.
  69. Anttila S, Kampman O, Illi A, Rontu R, Lehtimäki T, Leinonen E. Association between 5-HT2A, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: a serotonergic approach. *BMC Psychiatry* 2007 May 23;7:22.
  70. Lattuada E, Cavallaro R, Serretti A, Lorenzi C, Smeraldi E. Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(4):489-93.
  71. Ellingrod VL, Lund BC, Miller D, Fleming F, Perry P, Holman TL, et al. 5-HT2A receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(2):109-12.
  72. Poleskaya OO, Aston C, Sokolov BP. Allele C-specific methylation of the 5-HT2A receptor gene: evidence for correlation with its expression and expression of DNA methylase DNMT1. *J Neurosci Res* 2006;83(3):362-73.
  73. Sodhi MS, Arranz MJ, Curtis D, Ball DM, Sham P, Roberts GW, et al. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT2C receptor gene. *NeuroReport* 1995;7:169-72.
  74. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Rooney W, Clifton A, Buchanan RW, et al. Clozapine response and the 5HT2C Cys23Ser

- polymorphism. *Neuroreport* 1996a; 2;7(13):2100-2.
75. Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Moller HJ, Propping P, Nothen MM. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT2C receptor. *Neuroreport* 1997;27;8(8):1999-2003.
  76. Arranz MJ, Bolonna AA, Munro J, Curtis CJ, Collier DA, Kerwin RW. The serotonin transporter and clozapine response. *Mol Psychiatry* 2000a;5:124-5.
  77. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000b;355:1615-6.
  78. Veenstra-VanderWeele J, Anderson GM, Cook EH. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *Eur J Pharmacol* 2000;410:165-81.
  79. Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:373-6.
  80. Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol & Psychiatry* 2005 Jul;29(6):1021-8.
  81. Eberle-Wang K, Lucki I, Chesselet MF. A role for the subthalamic nucleus in 5-HT2C-induced oral dyskinesia. *Neuroscience* 1996;72:117-28.
  82. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, et al. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005 Apr 5;134B(1):76-8.
  83. Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005 Feb 5;133B(1):97-100.
  84. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15(4):195-200.
  85. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Song HL, Lai HC, et al. Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. *Schizophr Res* 2000;44:177-81.
  86. Wang L, Yu L, He G, Zhang J, Zhang AP, Du J, et al. Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients. *Neuroscience Letters* 2004;414:1-4.
  87. Arrang JM. Histamine and schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2007;78:247-87.
  88. Schumacher J, Schulze T, Wienker T, Rietschel M, Nothen M. Pharmacogenetics of clozapine response. *Lancet* 2000;356:506-7.
  89. Rao PA, Pickar D, Gejman PV, Ram A, Gershon ES, Gelernter J. Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch Gen Psych* 1994;51:912-7.
  90. Rietschel M, Naber D, Oberlander H, Holzbach R, Fimmers R, Eggermann K, et al. Efficacy and side-effects of clozapine: Testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:491-6.
  91. Shaikh S, Collier D, Kerwin RW, Pilowsky LS, Gill M, Xu WM, et al. Dopamine D4 receptor subtypes and response to clozapine. *Lancet* 1993;341:116.
  92. Crocq MA, Gill M, Kerwin R. Analysis of clozapine response and polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) in schizophrenic patients. *Neuropsych Genetics* 1995;60:541-5.
  93. Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 1997;6:577-82.
  94. Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce H, et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2006;163(3):529-31.
  95. Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggot M, Lloyd S, Perry EK et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997;7:479-84.
  96. Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Ikeda M, Ozaki N. Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics J* 2003;3(6):356-61.
  97. Lane HY, Lee CC, Chang YC, Lu CT, Huang CH, Chang WH: Effects of dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(4):461-70.
  98. Xing Q, Qian X, Li H, Wong S, Wu S, Feng G, et al. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007 Oct;10(5):631-7.
  99. Zai CC, De L, V, Hwang RW, et al. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 2007;12:794-5.
  100. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry* 2008;13(5):544-56.
  101. Staddon S, Arranz MJ, Mancama D, Mata I, Kerwin RW. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Jun;162(1):18-23.
  102. Adams DH, Close S, Farnen M, Downing AM, Breier A, Houston JP. Dopamine receptor D3 genotype association with greater acute positive symptom remission with olanzapine therapy in predominately caucasian patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(4):267-74.
  103. Steen VM, Løvlie R, MacEwan T, McCreadie RG. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1997 Mar;2(2):139-45.
  104. Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002 Jul;27(1):105-19.
  105. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 gene: a meta analysis. *Schizophr Res* 2006 Apr;83(2-3):185-92.
  106. Eichhammer P, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Schoeler A, Putzhammer A, Frick U, et al. Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *Am J Med Genet* 2000 Apr 3;96(2):187-91.
  107. Boulton DW, DeVane CL, Liston HL, and Markowitz JS. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life Sci* 2002;71:163-9.
  108. Xing Q, Gao R, Li H, Feng G, Xu M, Duan S et al. Polymorphisms of the ABCB1 gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients. *Pharmacogenomics* 2006;7:987-93.
  109. Bozina N, Kuzman MR, Medved V, Jovanovic N, Sertic J, Hotujac

- L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2008 Jan;42(2):89-97.
110. Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry* 2003;160:469-76.
111. Inada T, Nakamura A, Iijima Y. Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia. *Am J Med Genet* 2003;120:35-9.
112. Anttila S, Illi A, Kampman O, Mattila KM, Lehtimäki T, Leinonen E. Interaction between NOTCH4 and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenia patients with poor response to typical neuroleptics. *Pharmacogenetics* 2004;14(5):303-7.
113. Woodward ND, Jayathilake K, Meltzer HY. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007;90(1-3):86-96.
114. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petruzzella V, et al. Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1798-805.
115. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, Rampino A, Nardini M, Weinberger DR, et al. COMT Val158Met polymorphism predicts negative symptoms response to treatment with olanzapine in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007;95:253-5.
116. Molero P, Ortuño F, Zalacain M, Patiño-García A. Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment. *Pharmacogenomics J* 2007;7(6):418-26.
117. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry* 2008;13(5):544-56.
118. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):743-5.
119. Juan Oliva-Moreno, Julio López-Bastida, Rubén Osuna-Guerreiro, Ángel Luis Montejo-González y Beatriz Duque-González. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ* 2006;7(3):179-84.
120. Penn DL, Waldheter EJ, Perkins DO, Mueser KT, Lieberman JA. Psychosocial Treatment for First-Episode Psychosis. A Research Update. *Am J Psychiatry* 2005;162:2220-32.
121. Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics and cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1998;34:1493-9.
122. Gesteira A. Diseño y desarrollo de un programa de Farmacogenética en antipsicóticos enfocado al tratamiento de la esquizofrenia. Traslación a la práctica clínica de la información farmacogenética. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela 2008. ISBN: 978-84-9887-112-8.
123. Grossman I, Sullivan PF, Walley N, Liu Y, Dawson JR, Gumbs C, et al. Genetic determinants of variable metabolism have little impact on the clinical use of leading antipsychotics in the CATIE study. *Genet Med* 2008;10(10):720-9.
124. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 2005;46(3):262-73.