

## Artículo original

# Análisis Farmacogenético en psiquiatría, estudio descriptivo de una experiencia clínica con 21 pacientes

Pharmacogenetic Analysis in psychiatry: A descriptive study of a clinical experience with 21 patients

Miguel Vega<sup>1</sup>; Patricia Sánchez<sup>2</sup>; Marta García<sup>3</sup>; Inés Durán<sup>4</sup>; Ángela Ibáñez<sup>5</sup>; Agustín Soto<sup>6</sup>; Alberto Cebollada<sup>7</sup>; Alfonso Chinchilla<sup>8</sup>; Jerónimo Saiz<sup>9\*</sup>

### Resumen

Los estudios farmacogenéticos mejoran nuestros conocimientos sobre las consecuencias funcionales de las variantes genéticas, ayudándonos a identificar aquellos pacientes predispuestos a la aparición de determinados efectos secundarios o, por el contrario, quiénes podrían responder mejor a un fármaco determinado.

Realizamos un estudio descriptivo con 21 pacientes, de los cuales 16 estaban ingresados en la Unidad de hospitalización del Servicio de Psiquiatría del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, y 5 en el hospital de día psiquiátrico del mismo centro, a los que se realizó el test de ADN neurofarmagen (AB-Biotics) de biomarcadores genéticos con 39 psicofármacos analizados tratando de identificar, una vez obtenidos los resultados del mismo, qué porcentaje de pacientes estaban recibiendo el tratamiento óptimo, porcentajes de respuesta idiosincrásica, tanto favorable, como desfavorable o estándar, a cada una de las moléculas determinadas en el test de Neurofarmagen y agrupando por grupos terapéuticos, diferenciando 5 (antidepresivos, antipsicóticos, anticomociales, estabilizadores del ánimo, y miscelánea).

La intención de cambio de tratamiento, decidimos que era oportuna en 57,1% de la muestra. Identificamos también en nuestra muestra, cuántos pacientes a la vista de los resultados, tenían, dentro de su mismo grupo terapéutico, al menos una mejor opción que la que estaban recibiendo, el 81% estaba recibiendo un tratamiento subóptimo, o tenía alguna alternativa mejor de tratamiento.

Identificar estos parámetros antes de iniciar un tratamiento con nuestros pacientes psiquiátricos, o saber a los pocos días de haberlo iniciado, que puede haber una alternativa mejor, convierte a éste test de marcadores genéticos en un arma demasiado buena para prescindir de ella.

**Palabras claves:** Farmacogenética, experiencia clínica, antidepresivos, antipsicóticos, anticomociales, estabilizadores del ánimo, marcadores genéticos.

### Abstract

Pharmacogenetic studies improve our understanding of the functional consequences of genetic variants, helping us to identify those patients predisposed to the occurrence of certain side effects, or those who will respond better to a specific drug.

We have conducted a descriptive study of 21 patients of whom 16 were admitted to the inpatient unit of the Psychiatry Service at the Hospital Ramon y Cajal in Madrid, and 5 in the psychiatric

day hospital in the same center, who underwent the test Neurofarmagen (AB-Biotics), that search for genetic biomarkers in the DNA related either with good response, or intolerance, or variants in metabolization of 39 psychotropic drugs. Trying to identify once obtained the results, what percentage of patients were receiving optimal treatment, to each of the molecules identified in the test Neurofarmagen. Every one of the molecules were analyzed individually, and as a whole in its therapeutic group, differentiating 5 groups (antidepressants, antipsychotics, anticonvulsants, mood stabilizers, and miscellaneous).

The intention to change treatment after a detailed analysis of the results, happened in 57.1% of the sample. We also identified in our sample, many patients who had at least a better treatment choice within the same therapeutic group, 81% were receiving suboptimal treatment, or had at least a probably better treatment option.

Identifying these parameters before start a long treatment with our psychiatric patients, or to know a few days later once you have started, that there may be a better alternative, makes this genetic marker test a therapeutic tool too good to ignore it.

**Keywords:** Pharmacogenetic, clinical experience, antidepressants, antipsychotics, anticonvulsants, mood stabilizers, miscellaneous, genetic markers.

Recibido: 10/02/2012 – Aceptado: 13/02/2012 – Publicado: 15/02/2012

\* Correspondencia: [pintos@neurofarmagen.com](mailto:pintos@neurofarmagen.com)

<sup>1</sup> Servicio de Psiquiatría; Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Universidad de Alcalá de Henares

## **Introducción**

A pesar de encontrarnos en el siglo XXI, el mito “del traje a medida” para tratar de individualizar según la patología, el fármaco idóneo para el paciente adecuado, está aún lejos de ser una realidad hoy en día. Cualquier profesional de la medicina conoce que la respuesta individual de los pacientes, a los que damos la misma dosis de un fármaco determinado, es muy variable, y en el campo de la psiquiatría no es diferente a cualquier otra especialidad, pudiendo obtener un amplio abanico de respuestas, desde la remisión completa en algunos, a la ausencia total de efecto terapéutico en otros. Resulta por lo tanto muy difícil acertar con fiabilidad, qué fármaco prescribir y cuál es la dosis óptima para cada paciente.

Se han depositado unas extraordinarias expectativas de que en un futuro próximo la farmacogenómica nos permita identificar subgrupos de pacientes para quienes un tratamiento concreto suponga un fracaso terapéutico, o aquellos más vulnerables a la aparición de algunos efectos secundarios con los tratamientos pautados. Un argumento frecuente esgrimido en contra de la universalización de la farmacogenética como una herramienta clínica sería la falta de evidencia que demuestre su influencia en la práctica clínica real. Los estudios farmacogenéticos mejoran nuestros conocimientos sobre las consecuencias funcionales de las variantes genéticas, (1) ayudándonos a identificar aquellos pacientes predispuestos a la aparición de determinados efectos secundarios o, por el contrario, quiénes podrían responder mejor, y a que fármacos, o no responder en absoluto, y los factores genéticos que controlan la activación, metabolización y distribución de algunos fármacos, orientándonos en la dosis más adecuada para cada paciente.

Por mencionar algunos ejemplos recientes en el campo de nuestra especialidad, la psiquiatría, se ha encontrado una asociación entre la aparición de ideas suicidas emergentes en pacientes tratados con Citalopram y polimorfismos cerca del gen del ciclo de CREB-1. (2), o de GRIA3 y GRIK2 relacionados con los receptores del Glutamato (3). Otro estudio relaciona la posibilidad genéticamente determinada de algunos pacientes a padecer agranulocitosis inducida por Clozapina (4).

En el mundo de la depresión se han identificado variaciones genéticas a nivel de los enzimas responsables de la metabolización de los fármacos (polimorfismos del CYP2D6 y CP2C19 fundamentalmente), de transportadores (glicoproteína-P, transportador de serotonina), de dianas farmacológicas (receptores de serotonina 1A, y 2A ), y otros biomarcadores genéticos (receptor tipo 1 de la hormona liberadora de Corticotropina CRHR1, Glucógeno Sintetasa kinasa GSK-3B, COMT) (5), que posiblemente influyan en la respuesta clínica, y tolerancia a los tratamientos antidepresivos.

## **Objetivo**

Realizamos un estudio descriptivo con 21 pacientes, de los cuales 16 estaban ingresados en la Unidad de hospitalización del Servicio de Psiquiatría del Hospital Ramón y Cajal de Madrid y 5 en el hospital de día psiquiátrico del mismo centro, a los que se realizó el test de ADN neurofarmagen (AB-Biotics) de biomarcadores genéticos con 39 psicofármacos analizados tratando de identificar, una vez obtenidos los resultados del mismo, qué porcentaje de pacientes estaban recibiendo el tratamiento óptimo, porcentajes de respuesta idiosincrásica tanto favorable como desfavorable y estándar a cada una de las moléculas determinadas en el test de Neurofarmagen, derivándose de aquí la potencialidad de respuesta positiva o el riesgo incrementado a la aparición de diversos efectos secundarios (especificando cuáles) con todas y cada una de las moléculas analizadas de forma individual y, también, por grupos terapéuticos, diferenciando 5 grupos (antidepresivos, antipsicóticos, anticomiciales, estabilizadores del

ánimo, benzodiacepinas y miscelánea), somos conscientes de que algunos psicofármacos analizados pueden pertenecer a varios de estos grupos simultáneamente (ej: Carbamazepina como anticomitial y estabilizador del ánimo), decidimos incluir a estas moléculas con uso polivalente en el grupo terapéutico correspondiente, en función de la indicación terapéutica que tuviera para el paciente en el que se hubiera prescrito.

Finalmente con los resultados del test neurofarmagen el porcentaje de cambio en el tratamiento llevado a cabo en cada paciente de forma individual y en la muestra global.

## **Material y Método**

Al tratarse de un estudio descriptivo, como criterio de selección, se decidió, para no introducir ningún sesgo determinado, elegir a los pacientes de forma aleatoria pero debían de estar ingresados durante la semana de elección de la muestra o bien en la unidad de agudos o bien en el hospital de día del Hospital Ramón y Cajal y, como requisito imprescindible, que estuvieran en tratamiento al menos con alguna de las moléculas determinadas en el análisis de biomarcadores de neurofarmagen, finalmente fueron 21 pacientes, de los cuales 16 estaban ingresados en la Unidad de hospitalización del Servicio de Psiquiatría del Hospital Ramón y Cajal y 5 en el hospital de día psiquiátrico del mismo centro, a los que se realizó el test de ADN neurofarmagen (AB-Biotics) de biomarcadores genéticos con 39 psicofármacos. El diagnóstico de los pacientes, por tanto, no era un criterio de selección, predominando en la muestra la esquizofrenia y los trastornos afectivos. Se recogieron también una serie de variables sociodemográficas de los 21 pacientes del estudio.

## **Resultados y Discusión**

De las variables sociodemográficas cabe indicar que había un leve predominio de varones 52,4% (N=11) y 47,6% (N=10).

Los diagnósticos son diversos pero predominan las patologías graves, puesto que la parte principal de la muestra (N=17) eran pacientes ingresados. (tabla1)

**Diagnósticos. Tabla 1**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos Esquizofrenia	7	33,3
Depresión	5	23,8
Trastorno Bipolar	2	9,5
Trastorno de la Personalidad	1	4,8
Trastorno Esquizoafectivo	3	14,3
Trastorno de ideas delirantes de causa orgánica	1	4,8
TOC	1	4,8
Depresión delirante	1	4,8
Total	21	100,0

El motivo de ingreso determinado en la urgencia o por el especialista o médico de cabecera que derivaba al paciente se detalla en la tabla 2.

**Motivo de ingreso. Tabla 2**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos Alteraciones de conducta	13	61,9
Reagudicación psicótica	2	9,5
Intento autolítico	3	14,3
Episodio depresivo	3	14,3
Total	21	100,0

El número de ingresos previos se muestra en la Tabla 3, con la excepción de un paciente que no había ingresado con anterioridad, el resto había sido hospitalizado al menos en una ocasión con un 66,7% de pacientes que oscilaba entre 1 y 3 ingresos previos. Uno de los pacientes contaba con 19 ingresos previos, lo que revela la severidad del mismo.

**Número de ingresos previos. Tabla 3**

	Frecuencia	Porcentaje
0	1	4,8
1,00	9	42,9
3,00	5	23,8
4,00	2	9,5
7,00	2	9,5
8,00	1	4,8
19,00	1	4,8
Total	21	100,0

Posteriormente se presentan los resultados a cada una de las moléculas analizadas distinguiendo entre; a) respuesta estándar (la esperada), b) respuesta idiosincrásica favorable, cuando alguno de los biomarcadores del test sugieran la posibilidad de una respuesta potencialmente favorable, c) respuesta idiosincrásica desfavorable, cuando por el contrario alguno de los biomarcadores detecte la posibilidad de aparición de algún efecto secundario adverso o bien una metabolización intermedia, lenta o ultrarápida del fármaco o necesidad de incrementar la dosis por disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica, etc..y d) respuesta idiosincrásica favorable y desfavorable, en éste grupo se incluyen aquellas situaciones en las que un paciente presenta en una misma molécula datos sugerentes de respuesta positiva junto con datos que incrementen el potencial de intolerancia al mismo o de disminución de eficacia o variantes en su metabolización. Las variables en la metabolización tanto en la ralentización de la misma (metabolizadores lentos e intermedios), como la aceleración (metabolizadores rápidos) fueron consideradas como posibles respuestas idiosincrásicas desfavorables, puesto que la metabolización lenta o intermedia, podría incrementar la presencia de efectos secundarios y la metabolización acelerada generar una pérdida de eficacia.

### **Cómo interpretar los Datos**

Los porcentajes de las tablas detalladas a continuación no indican el porcentaje de respuesta favorable, desfavorable o mixta a un fármaco concreto, sino que reflejan únicamente en qué proporción los pacientes de la muestra asocian algún marcador, bien relacionado con la probabilidad de tener mejor o peor respuesta, o mejor o peor tolerancia o que va a metabolizarse con mayor o menor rapidez de lo esperado o con la presencia de algún marcador relacionado con efectos secundarios específicos a los fármacos analizados, pero nunca deben interpretarse como porcentaje de respuesta al efecto terapéutico del fármaco analizado. El que en un fármaco en concreto, o incluso en un grupo terapéutico determinado, nos encontremos con una clara predominancia de lo que hemos denominado respuesta idiosincrásica desfavorable, no implica necesariamente que no se vaya a tolerar dicho fármaco o que vayamos a tener una respuesta insuficiente al mismo, podría corresponder, y en muchos casos es así, a que no haya aún

marcadores genéticos específicos asociados a una buena respuesta terapéutica o a una respuesta más rápida o a una mejor tolerancia, es lo que ocurre por ejemplo con el grupo de anticomiciales donde casi todo el grupo de forma homogénea se relaciona con marcadores genéticos considerados como desfavorables (toxicidad, necesidad de modificar las dosis al alza etc..).

## Fármacos Antidepresivos

### Amitriptilina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	1	4,8
idiosincrásico desfavorable	13	61,9
estándar	4	19,0
favorable y desfavorable	3	14,3
Total	21	100,0

### Gen del MDR1

La glicoproteína -P resistente a múltiples drogas (MDR1, también conocida como ABCB1) es una proteína de membrana que regula la absorción, la distribución y la eliminación de los xenobióticos en la barrera hematoencefálica, teniendo un rol importante en la acumulación de fármacos en el cerebro. La sobreexpresión de esta proteína puede resultar en resistencia farmacológica. (6)

Presencia de algún marcador potencial de respuesta idiosincrásica desfavorable con Imipramina en el 61,9% ( N=13), fundamentalmente asociados a la presencia de variaciones genéticas de proteínas transportadoras como ABCB1 con disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica o modificaciones en la metabolización lenta o intermedia de la vía del CYP2D6, (un 7-10 % de los caucásicos y un 1-2 % de los asiáticos son metabolizadores insuficientes del CYP2D6; un 3-8 % de los caucásicos y un 30 % de otros grupos étnicos son metabolizadores ultrarápidos), o también potencialidad de respuesta idiosincrásica desfavorable con los metabolizadores rápidos del fármaco por la vía del CYP2C19 . (7)

## Citalopram

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	3	14,3
idiosincrásico desfavorable	13	61,9
estándar	1	4,8
favorable y desfavorable	4	19,0
Total	21	100,0

El 61,9 % presentaron algún marcador relacionado con la probabilidad de alguna respuesta idiosincrásica desfavorable, fundamentalmente asociados a ABCB1 con disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica o asociados a la presencia de variantes del GRIA3, gen localizado en el cromosoma X que codifica para la subunidad 3 del receptor ionotrópico de glutamato AMPA; se han encontrado variantes de este gen asociados a incremento de la ideación autolítica en relación al tratamiento con Citalopram. (3) . Polimorfismos en el gen de CREB1 (rs4675690 homocigotos para el alelo T) fueron asociados con ideación suicida emergente en el tratamiento con Citalopram. (2)

Respuesta idiosincrásica potencialmente favorable 14,3% y 19% mixta (favorable y desfavorable), presencia de variantes del GRIK4, gen localizado en el cromosoma 11 que codifica para el receptor ionotrópico de glutamato Kainato 4, un polimorfismo de este gen está asociado a aumento de probabilidad de respuesta en un 23% cuando aparece combinado con HTR2A al Citalopram, (8-9) . Una variante del gen 5-HT2A (rs7997012) fue la que tuvo mayor poder predictivo de la respuesta a citalopram en depresión unipolar entre la población blanca.

## Clorimipramina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	10	47,6
estándar	11	52,4
Total	21	100,0

Un 47,6% presentaban respuesta idiosincrásica potencialmente desfavorable, relacionada fundamentalmente con metabolización rápida asociada al CYP2C19, o lenta El fenotipo de metabolizador pobre ocurre con mayor frecuencia en orientales, un 20 %, mientras en caucásicos un 2-5 %. El 52,4% no tenía presencia de ningún marcador favorable ni desfavorable.

### **Escitalopram**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	3	14,3
idiosincrásico desfavorable	9	42,9
estándar	6	28,6
favorable y desfavorable	3	14,3
Total	21	100,0

Idiosincrásica desfavorable un 42,9%. Asociado fundamentalmente a una metabolización rápida a través del CYP2C19 y posibilidad de respuesta idiosincrásica favorable con la presencia de variantes en el gen del receptor de glucocorticoides (NR3C1) que predice una respuesta positiva tanto a Nortriptilina como a Escitalopram.(10)

### **Fluoxetina**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	5	23,8
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	15	71,4
Total	21	100,0

Predomina la respuesta estándar en el 71,4% de pacientes.

### Fluvoxamina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	19	90,5
estándar	1	4,8
favorable y desfavorable	1	4,8
Total	21	100,0

Idiosincrásico potencialmente favorable en el 90,5%, relacionado con la presencia de un polimorfismo del gen que codifica para el receptor de Serotonina 1A, Triptófano Hidroxilasa polimorfismo A218C, los homocigotos C/C para este polimorfismo están relacionados con una respuesta favorable, a Fluvoxamina y Paroxetina, con un cambio en el HAM-D del 60% tras la primera semana de tratamiento y un 30% adicional a las 6 semanas (11-12).

### Imipramina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	4	19,0
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	16	76,2
Total	21	100,0

### **Mianserina**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	4	19,0
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	16	76,2
Total	21	100,0

Predomina la probabilidad de respuesta estándar en 76.2% de pacientes, tanto en la Imipramina como en la Mianserina, con porcentajes idénticos. Con marcadores de respuesta favorable en el 19% de pacientes.

### **Mirtazapina**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	1	4,8
estándar	20	95,2
Total	21	100,0

Un 95,2% de pacientes con respuesta estándar.

### Nortriptilina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	7	33,3
estándar	14	66,7
Total	21	100,0

También en la Nortriptilina predomina la ausencia de marcadores específicos en el 66,7%, con un 33,3% de la muestra con marcadores asociados a potencial respuesta idiosincrásica desfavorable (alteraciones en la metabolización), además, existe un polimorfismo de la glicoproteína P relativamente común, (SNP) del ABCB1 (3435C>T), y que se asocia con la aparición de hipotensión ortostática en pacientes tratados con Nortriptilina.(13)

### Paroxetina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	7	33,3
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	1	4,8
favorable y desfavorable	12	57,1
Total	21	100,0

Con la Paroxetina predominan un 57,1% de pacientes con indicadores relacionados con posibilidad de respuesta tanto favorable como desfavorable, esta última a espensas fundamentalmente de una disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica ABCB1, o de modificaciones en la metabolización, con un 33,3% adicional relacionados con marcadores de respuesta favorable, asociado a la presencia de algún polimorfismo del HTR1A relacionado con una buena respuesta al tratamiento antidepresivo. (14-15)

## Venlafaxina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	1	4,8
idiosincrásico desfavorable	11	52,4
estándar	5	23,8
favorable y desfavorable	4	19,0
Total	21	100,0

Predominio de algún marcador de respuesta idiosincrásica desfavorable en el 52,4%, relacionado principalmente con una disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica ABCB1 o la presencia de un polimorfismo del CYP2D6 que convierte al paciente en metabolizador lento o intermedio del fármaco, requiriendo ajustes a la baja en la pauta posológica. Respuesta estándar en el 23,8% y mixta con marcadores favorables y desfavorables en el 19%.

## Fármacos Antipsicóticos

### Aripiprazol

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	4	19,0
idiosincrásico desfavorable	2	9,5
estándar	15	71,4
Total	21	100,0

Predominio de ausencia de marcadores específicos en un 71,4% y el 19% asocian marcadores de potencial respuesta favorable.

## Clozapina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	12	57,1
estándar	9	42,9
Total	21	100,0

Con Clozapina predomina la presencia de marcadores asociados a una respuesta favorable en un 57,1%. En un estudio doble ciego randomizado en el tratamiento de esquizofrenia resistente se incluyeron 85 pacientes tratados con Clozapina y 96 con Haloperidol durante tres meses de seguimiento, con la PANSS como medida de eficacia, los autores genotiparon a los participantes del estudio para 6 polimorfismos en el gen de la Disbindina, dos en el primer intrón, uno en el tercer intrón, uno en el quinto intrón, uno en el séptimo intrón y uno en el noveno intrón. Cuando se analizaron los grupos de pacientes con Clozapina y Haloperidol se observó que el marcador en el intrón séptimo se asociaba a buena respuesta a Clozapina, mientras que un marcador del primer intrón se relacionaba con una mejor respuesta al Haloperidol. (16). De un conjunto de polimorfismos de receptores y transportadores de serotonina (5-HT<sub>2A</sub> 102T>C, His452Tyr, 5-HT<sub>2C</sub> -330 GT/-244 CT, 5-HT<sub>2C</sub> Cys23Ser y 5-HTTLPR) en combinación con el polimorfismo -1028G>A del receptor de Histamina H<sub>2</sub>, consigue un nivel de predicción del 76,86% de la respuesta a Clozapina (17). En el 42,9% de nuestra muestra no había marcadores favorables ni desfavorables.

## Haloperidol

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	12	57,1
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	8	38,1
Total	21	100,0

Algún marcador relacionado con respuesta favorable en el 57,1% y en el 38,1% se espera una respuesta estándar. La heterocigosidad para el alelo Taq1A del DRD2 fue

asociado con una respuesta a corto plazo del haloperidol.,(18). Un polimorfismo en población europea relacionado con el gen 6 que codifica una proteína Distrobrevina 1 (DTNBP1) y relacionado con respuesta positiva al tratamiento con Haloperidol.(19)

### Olanzapina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	3	14,3
idiosincrásico desfavorable	13	61,9
favorable y desfavorable	5	23,8
Total	21	100,0

Algún marcador relacionado con respuesta potencialmente desfavorable en 61,9% de la muestra, relacionado con la presencia de cuatro variantes genéticas: el alelo 825T del GNB3 asociado con aumento de riesgo de hipercolesterolemia, hipertensión y adiposidad y con aumento de riesgo de incremento ponderal de hasta el 10 % en las primeras fases del tratamiento, presencia del genotipo 64Arg/Arg del ADRB3, el alelo 23Cys del HTR2C, y el alelo 102T del HTR2A (20). Polimorfismos existentes en el LEP gen localizado en el cromosoma 7 que codifica para la leptina, (21), el rs 4731426 C/G SNP, una variante en el gen se asoció moderadamente a un incremento ponderal medio, ( $\Delta$  Peso<sub>m</sub>; [p = 0.05; OR: 2.2; 95% CI: 0.99–4.90]) y se asoció significativamente a un incremento ponderal extremo ( $\Delta$  Peso<sub>e</sub> [p = 0.019; OR: 11.43; 95% CI: 1.49–87.55]) a dosis medias en pacientes tratados con Olanzapina. (22) También la potencial respuesta desfavorable se asocia a la presencia de metabolizadores rápidos del CYP1A2.

Un 14,3% con indicadores de respuesta favorable y un 23,8% con presencia de indicadores tanto favorables como desfavorables.

### **Perfenazina**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	4	19,0
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	16	76,2
Total	21	100,0

Predomina el potencial de respuesta estándar en el 76,2% de los pacientes que no asocian marcadores ni para respuesta favorable ni desfavorable.

### **Quetiapina**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos estándar	21	100,0

Predomina el potencial de respuesta estándar en el 100% de la muestra.

### **Risperidona**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	18	85,7
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	2	9,5
Total	21	100,0

Predominio de indicadores o marcadores de respuesta potencialmente positiva en 85,7% de los pacientes del estudio. Relacionado con la presencia, o bien de polimorfismos del gen NEF3 o NF-M que pertenece a una familia de genes que interactúan con los receptores de membrana y regulan la transducción de la señal iniciada por estos receptores algunos relacionados a una respuesta temprana asociada al tratamiento con Risperidona, o bien con polimorfismos del DRD2 relacionados con aumento de respuesta a Risperidona. (23)

Estudios del DRD2 sugieren que el polimorfismo del DRD2 Ser311Cys

también juega un rol importante en la eficacia de la risperidona para síntomas

positivos, negativos y cognitivos. En resumen, el alelo A1 del Taq I del gen DRD2 está asociado con respuesta fármacológica en aquellos antipsicóticos con propiedades antagonistas de los receptores de Dopamina D2 postsinápticos. El diplotipo DRD2 Ins-A2/Del-A1 puede influenciar una mejor respuesta fármacológica a la risperidona. (24-27).

### **Ziprasidona**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos estándar	21	100,0

Predomina el potencial de respuesta estándar en el 100% de la muestra

### **Zuclopentixol**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	4	19,0
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	16	76,2
Total	21	100,0

Predomina el potencial de respuesta estándar en el 76,2%

## Fármacos Anticomiciales

### Carbamazepina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	21	100,0

Algún marcador de respuesta potencialmente desfavorable en el 100% de la muestra, en relación con disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica ABCB1 o la presencia de polimorfismos del gen SCN1A (IVS591G>A) y el alelo c.337T>C del EPHX1y SCN2A que haría necesario utilizar una mayor dosis del fármaco para bloquear los canales de sodio. (28). También la presencia en el locus del cromosoma 6 del alelo HLA-B\* 1502 se ha asociado a la aparición de reacciones cutáneas muy graves como el Síndrome de Stevens Jonhson con el tratamiento con Carbamazepina, en especial en poblaciones de origen asiático. (29)

### Fenitoina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	19	90,5
estándar	1	4,8
favorable desfavorable y	1	4,8
Total	21	100,0

En la muestra el 90,5% de pacientes presenta algún marcador con potencial de provocar algún tipo de respuesta desfavorable, en relación a modificaciones en su metabolización CYP2C9, polimorfismos en los genes de los canales del sodio SCN1A o alteraciones en el transporte del fármaco a través de la barrera hematoencefálica.

### **Fenobarbital**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	19	90,5
estándar	2	9,5
Total	21	100,0

Variantes en relación con el transporte a través de la barrera hematoencefálica ABCB1 y polimorfismos del gen del canal del sodio SCN1A o variantes en la metabolización condicionan que un 90,5% de pacientes tengan algún marcador potencial de respuesta desfavorable.

### **Lamotrigina**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	20	95,2
3,00	1	4,8
Total	21	100,0

Presencia de algún marcador asociado a respuesta desfavorable en el 95,2% en relación con disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica ABCB1 o la presencia de polimorfismos del gen SCN2A que puede inducir anomalías en los canales del sodio, relacionado con un 30% de pobre respuesta.

### **Oxcarbazepina**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	20	95,2
estándar	1	4,8
Total	21	100,0

Modificaciones en la respuesta esperada en relación con disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica ABCB1 o la presencia de polimorfismos del gen SCN2A o SCN1A que derivan anomalías en los canales del sodio (30), se muestran presentes en un elevadísimo porcentaje de la muestra, tanto para Oxcarbazepina, Topiramato y el resto de anticonvulsivos Vigabatrina, Levetiracetam, y Ácido Valproico, aunque este último está incluido en el grupo de estabilizadores del ánimo, puesto que en nuestra muestra, esa era su indicación terapéutica principal.

### **Topiramato**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	21	100,0

### **Vigabatrina**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	19	90,5
estándar	2	9,5
Total	21	100,0

### Levetiracetam

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	19	90,5
estándar	2	9,5
Total	21	100,0

### Estabilizadores del Ánimo

#### Litio

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	18	85,7
idiosincrásico desfavorable	2	9,5
estándar	1	4,8
Total	21	100,0

El 85,7% de la muestra tendría algún marcador relacionado con potencial de respuesta favorable, el CANG2 gen localizado en el cromosoma 22 funciona como una proteína auxiliar para receptores del Glutamato tipo AMPA. Variantes del transportador de Serotonina 5-HTT no son sólo importantes para el tratamiento con ISRS , es importante también en pacientes tratados con Litio; se ha demostrado que pacientes con el genotipo L/L o L/S evolucionan mejor que aquellos con la variante del genotipo S/S.

(31-32).

### **Ácido Valproico**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	19	90,5
estándar	2	9,5
Total	21	100,0

### **Miscelánea**

### **Clonazepam**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	19	90,5
estándar	2	9,5
Total	21	100,0

### **Clobazam**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	19	90,5
estándar	2	9,5
Total	21	100,0

En el Clobazam y Clonazepam: modificaciones en la respuesta esperada en relación con disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica ABCB1 en el 90,5% de la muestra, podrían sugerir, en caso de insuficiencia de respuesta, la conveniencia de incrementar la dosis.

### Atomoxetina

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	4	19,0
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	16	76,2
Total	21	100,0

Ausencia de indicadores predominantes favorables o desfavorables en el 76,2% de la muestra

### Metadona

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	20	95,2
Total	21	100,0

### Naloxona

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	3	14,3
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	17	81,0
Total	21	100,0

### **Naltrexona**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	3	14,3
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	17	81,0
Total	21	100,0

Metadona, Naloxona y Naltrexona en nuestra muestra se asocian a un predominio de respuesta estándar en más del 80% de casos.

### **Pramipexol**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico favorable	10	47,6
idiosincrásico desfavorable	1	4,8
estándar	10	47,6
Total	21	100,0

Existe un estudio que relaciona significativamente el polimorfismo DRD3 Ser9Gly, y la respuesta al Pramipexol en pacientes tratados por enfermedad de Parkinson,(33).

### **Pregabalina**

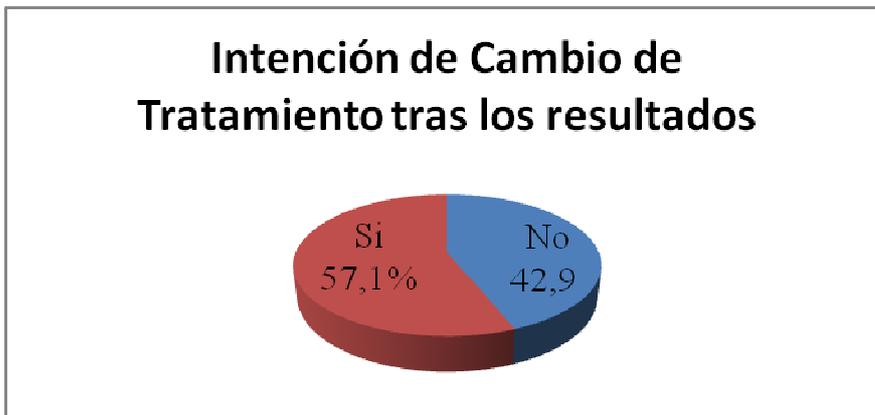
	Frecuencia	Porcentaje
Válidos idiosincrásico desfavorable	19	90,5
estándar	2	9,5
Total	21	100,0

Variación de respuesta en relación a modificaciones en el transporte a través de la barrera hematoencefálica ABCB1.

## Discusión

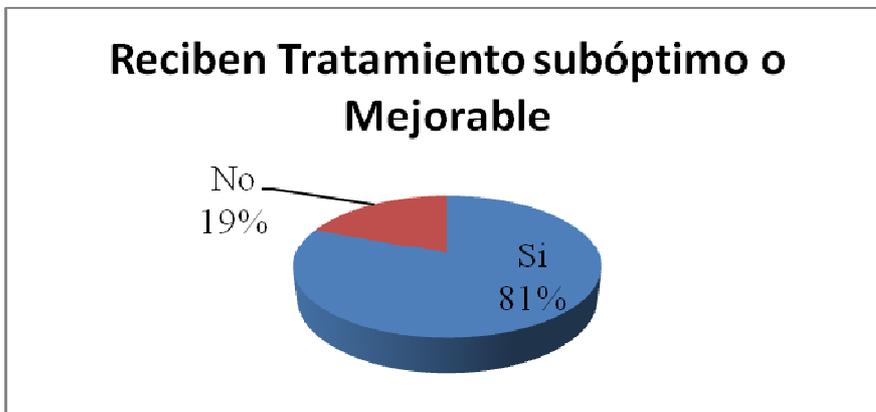
Llegado este momento uno puede preguntarse qué hacer con toda esta información; una vez valorados los resultados, deteniéndose paciente a paciente cada uno con su psiquiatra responsable, ese es el momento del verdadero feed-back, pudiendo encontrarnos con indicaciones tan sugerentes como que un paciente que no toleraba el fármaco X, podía ser un metabolizador lento del mismo o, por el contrario, otro en el que utilizábamos una dosis estándar no respondía por ser un metabolizador ultrarápido, precisando presumiblemente un incremento de dosis, al igual con los indicadores genéticos de potencial respuesta a un fármaco frente a otro del mismo grupo, es suficiente el peso de la prueba como para decidir cambiar; eso fue lo que nos preguntamos, la intención de cambio tras el análisis pormenorizado de los resultados (Figura 1), evidentemente la decisión de cambiar se producía cuando había una opción supuestamente mejorable al tratamiento previo, en caso de insuficiente respuesta terapéutica al tratamiento en curso o la presencia de efectos secundarios intolerables. Decidimos que el cambio era oportuno en 57,1% de la muestra. Esto sí resulta verdaderamente trascendente porque sin el resultado del test presumiblemente este cambio no se hubiera producido y, en muchos de estos casos, hubiera sido poco probable obtener una respuesta terapéutica adecuada.

**Figura 1**



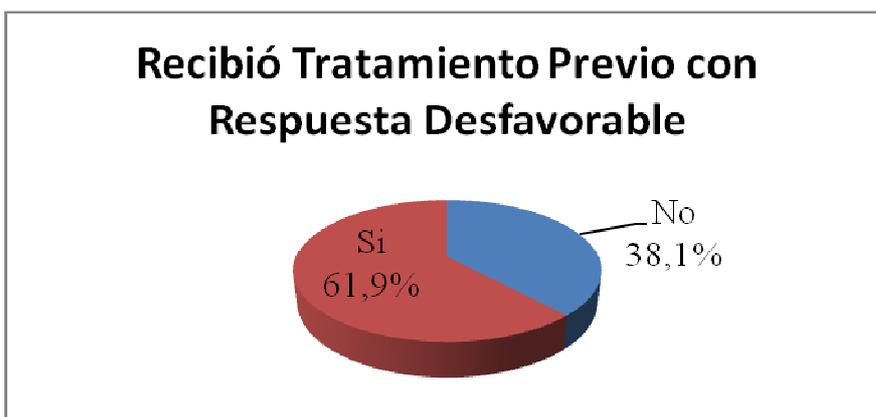
Identificamos también en nuestra muestra, cuántos pacientes a la vista de los resultados de los marcadores genéticos tenían, dentro de su mismo grupo terapéutico, al menos una mejor opción que la que estaban recibiendo o la necesidad de hacer una modificación sustancial de la dosis, es lo que muestra la Figura 2, el 81% estaba recibiendo un tratamiento subóptimo o tenía alguna alternativa de tratamiento (probablemente) mejor.

**Figura 2**



También consideramos de utilidad valorar cuántos de nuestros pacientes habían recibido un tratamiento previo con respuesta desfavorable, bien por insuficiente o bien por la presencia de efectos secundarios lo suficientemente incómodos o molestos como para que el paciente solicitara el cambio de tratamiento. (Figura 3).

**Figura 3**

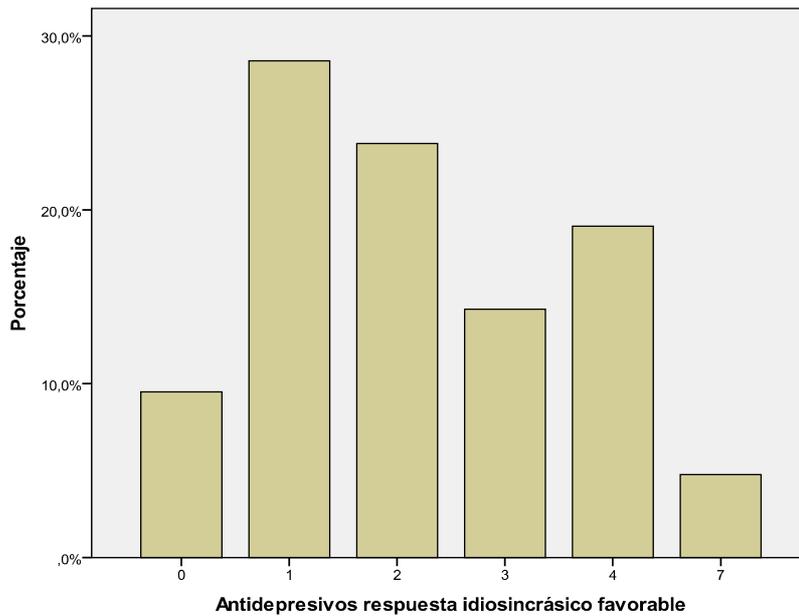


Interesante resultaba hacer un análisis de grupos terapéuticos, tratando de ver cuántos pacientes tenían marcadores tanto favorables como desfavorable, a ninguno, a uno, o a varios fármacos dentro del grupo. El agrupamiento de marcadores favorables a un número variable de Antidepresivos (Figura 4) proporcionó los siguientes resultados: hubo dos pacientes (9,5%) que no asociaban ningún marcador favorable a ningún antidepresivo, el 28% de los pacientes ( N= 6 ) tenía al menos un marcador favorable a un antidepresivo, marcadores favorables para dos antidepresivos (N=5) el 23,8% de la muestra, marcadores favorables para tres antidepresivos

(N=3) 14,3%, a cuatro antidepresivos (N=4) el 19% y hubo un paciente que agrupaba marcadores favorables para siete antidepresivos.

### **Antidepresivos Agrupamiento de Marcadores favorables a un Número variable de Antidepresivos**

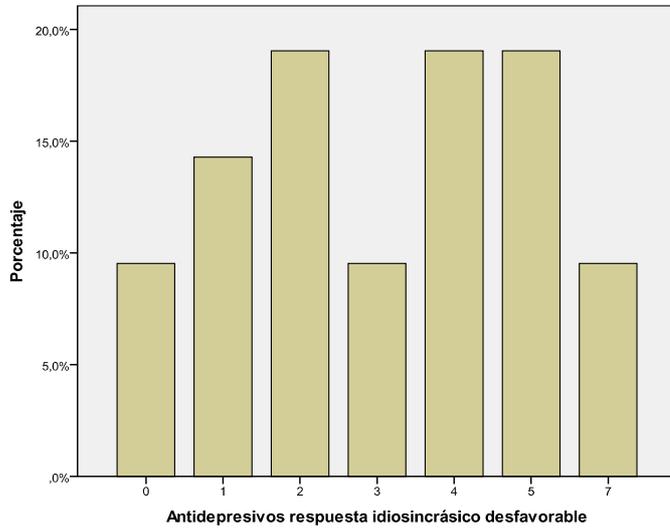
**Figura 4**



El agrupamiento de los marcadores de efectos potencialmente desfavorables a varios antidepresivos se exponen en la Figura 5, los resultados fueron: había dos pacientes que no asociaban ningún marcador relacionado con potenciales efectos desfavorables (9,5%), marcadores desfavorables para al menos 1 antidepresivo en el 14,3% (N=6), para dos antidepresivos en el 19% (N=4), para tres antidepresivos en (N=2) 9,5%, marcadores desfavorable para cuatro antidepresivos en el 19% (N=4), para cinco antidepresivos también en el 19% (N=4) y por último, hubo dos pacientes con marcadores desfavorables para 7 antidepresivos, un 9,5% de la muestra.

### Agrupamiento de Marcadores desfavorables a un Número variable de Antidepresivos

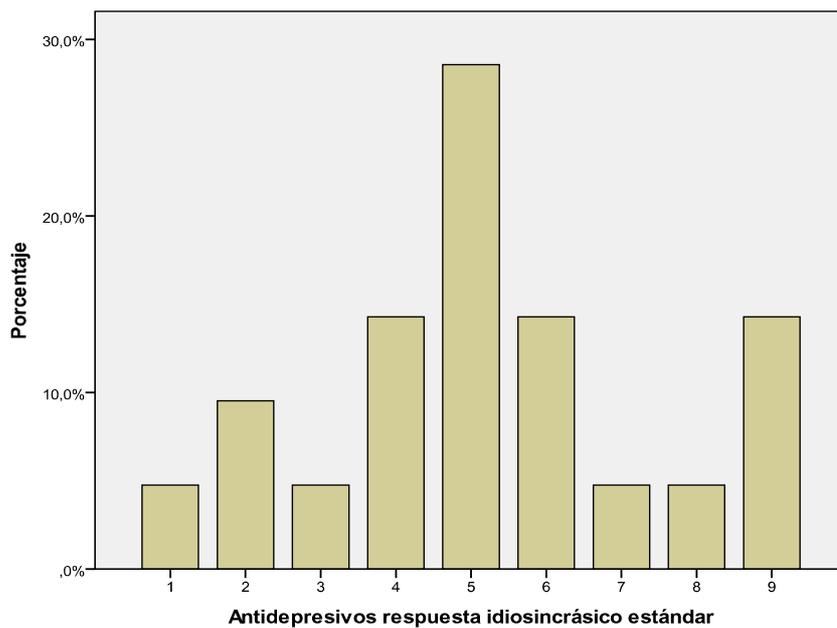
**Figura 5**



Agrupamiento de Antidepresivos con respuesta Estándar. Aquí la respuesta es muy variable, conviene destacar que todos los pacientes tienen, al menos, un antidepresivo al que tendrían una respuesta considerada como estándar, predominando en la muestra con (N=6) el 28,6%, la respuesta estándar a al menos 5 antidepresivos. (Figura 6).

### Agrupamiento de Antidepresivos con respuesta Estándar (ausencia de marcadores favorables o desfavorables).

**Figura 6**

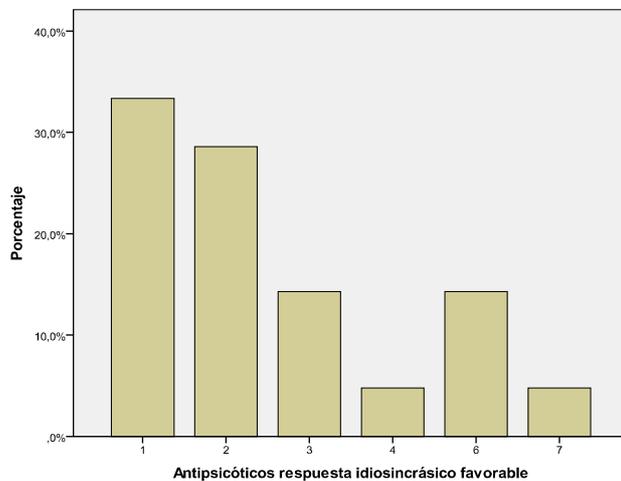


### Grupo Antipsicóticos

El agrupamiento de Antipsicóticos con marcadores de respuesta potencialmente favorable se detalla en la Figura 7 y arroja los siguientes resultados: el 33%, que es el porcentaje mayoritario (N=7), tiene al menos un marcador de respuesta favorable para al menos un antipsicótico; el 28,6% tiene algún marcador de respuesta favorable para dos antipsicóticos (N=6); tres pacientes, el 14,3% de la muestra para tres antipsicóticos; un paciente para cuatro antipsicóticos; tres pacientes, el 14,3% para seis antipsicóticos y, por último, un paciente tenía marcadores de respuesta favorable para 7 antipsicóticos.

### Agrupamiento de Marcadores Favorables a un Número variable de Antipsicóticos.

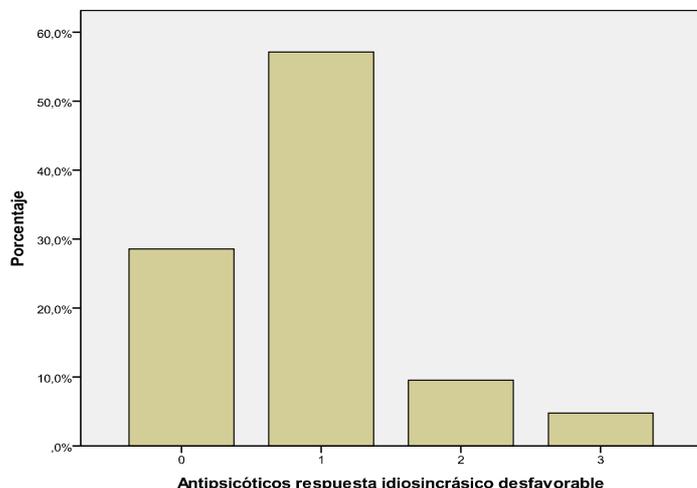
**Figura 7**



Cuando realizamos el agrupamiento de marcadores relacionados con efectos desfavorables para el grupo terapéutico de Antipsicóticos (Figura 8) obtuvimos los siguientes resultados: hubo 6 pacientes (28,6% de la muestra) que no presentó ningún marcador potencialmente relacionado con efectos secundarios o falta de respuesta a ningún antipsicótico, el 57,1% (N=12) presentó al menos un marcador de respuesta desfavorable relacionado con un antipsicótico, el 9,5% con dos antipsicóticos y el 4,8% con tres antipsicóticos.

## Agrupamiento de Marcadores Desfavorables a un Número variable de Antipsicóticos

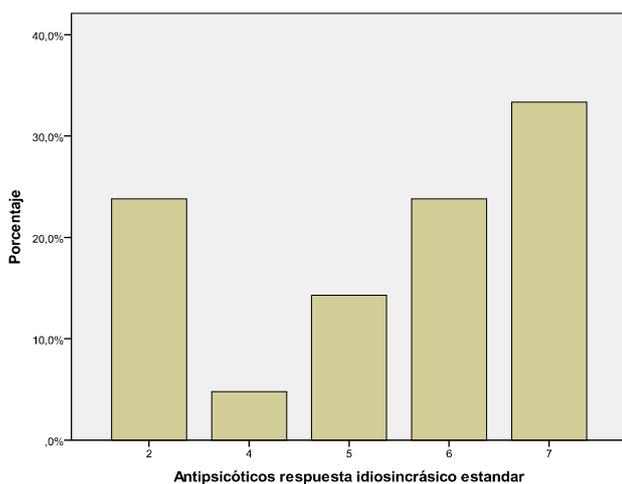
**Figura 8**



A cuántos Antipsicóticos como grupo no presentaban los pacientes marcadores ni favorables ni desfavorables de respuesta, es lo que mide la Figura 9, al menos a dos antipsicóticos el 23,8% (N=5), a cuatro antipsicóticos (N=1) el 4,8%, a cinco antipsicóticos el 14,3% (N=3), a seis antipsicóticos el 23,8% (N=5) y a siete antipsicóticos el 33,3% (N=7).

## Antipsicóticos (Grupo Terapéutico) respuesta Estándar.

**Figura 9**



La situación atípica, aunque no extraordinaria de presentar para un mismo fármaco algún paciente tanto indicadores de respuesta favorable como desfavorable se destaca en la Figura 10 y acontece en cinco casos de la muestra, el 23,8%.

### **Grupo Antipsicóticos, marcadores de respuesta favorable y desfavorable simultáneamente a un mismo fármaco**

**Figura 10**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos 0	16	76,2
1	5	23,8
Total	21	100,0

### **Antiepilépticos marcadores de respuesta favorable.**

**Figura 11**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos 0	21	100,0

### **Antiepilépticos marcadores de respuesta desfavorable**

**Figura 12**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos 4	1	4,8
5	1	4,8
7	3	14,3
8	16	76,2
Total	21	100,0

Como ya se indica en la interpretación de los resultados, el grupo anticomiales queda extraordinariamente penalizado si desconocemos que no se analizan porque no existen a día de hoy marcadores genéticos relacionados con una respuesta favorable, por lo que o aparece una respuesta estándar o aparecen marcadores relacionados con potenciales mecanismos desfavorables, pudiendo equivocadamente deducirse que pudieran ser fármacos extraordinariamente mal tolerados o ineficaces, lo que sin lugar a dudas es incierto. Sí conviene objetivar que el 76,2% de la muestra (N=16) tiene algún marcador asociado a efectos desfavorables en 8 de los antiepilépticos analizados. (Figura 12).

### **Grupo Estabilizadores del Ánimo**

En este grupo se incluían únicamente dos fármacos: el Litio y el Ácido Valproico, puesto que aunque hay otros fármacos en la detección del test que se puede considerar, tienen un cierto efecto como estabilizador del ánimo, consideramos que en nuestra muestra los únicos dos fármacos representados eran los dos indicados y el resto fueron incluidos como anticomerciales. La Figura 12 analiza la presencia de marcadores de respuesta favorable, en este caso el test solo determina esa potencial detección para el Litio, pero es de destacar que acontece en el 85,7% de la muestra en 18 pacientes.

### **Marcadores de respuesta favorable, agrupamiento estabilizadores del ánimo.**

**Figura 12**

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos 0	3	14,3
1	18	85,7
Total	21	100,0

### **Marcadores de respuesta desfavorable, agrupamiento estabilizadores del ánimo.**

**Figura 13**

Los resultados indican que el 9,5% (N=2) no presentan marcadores desfavorables ni al Litio ni al Ácido Valproico, el 81% presenta marcadores desfavorables a una de los dos estabilizadores del ánimo analizados y el 9,5% (N=2) presenta marcadores de respuesta desfavorable a los dos estabilizadores.

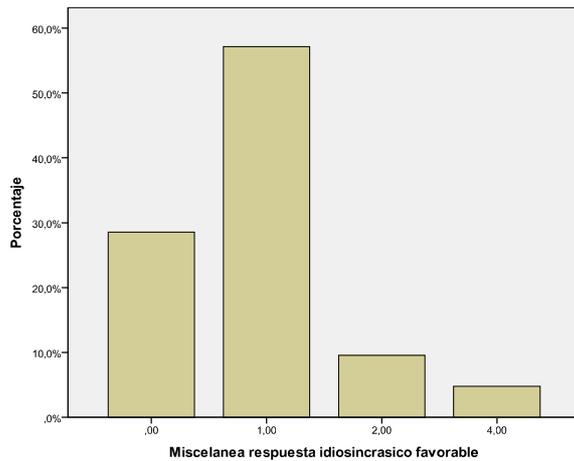
	Frecuencia	Porcentaje
Válidos 0	2	9,5
1	17	81,0
2	2	9,5
Total	21	100,0

En el grupo tipificado como Miscelánea se incluyen una serie de fármacos variados de familias muy diferentes: Clobazam, Clonazepam, Atomoxetina, Metadona, Naloxona, Naltrexona, Pramipexol y Pregabalina, al no tener ubicación específica se decidió crear un grupo heterogéneo, por lo tanto los datos de agrupamiento tienen menos interés que en los casos anteriores con grupos indiscutiblemente más homogéneos. La Figura 14 aporta esos datos:

Agrupamiento del grupo miscelánea, indicadores favorables a ninguno del grupo en 6 pacientes, 28,6%; a un fármaco al menos del grupo en 12 pacientes, el 57,1%; a dos fármacos del grupo en 2 pacientes, el 9,5% y hubo un paciente con marcadores favorables para cuatro fármacos del grupo 4,8% de la muestra total.

#### **Agrupamiento de marcadores favorables en el grupo miscelánea.**

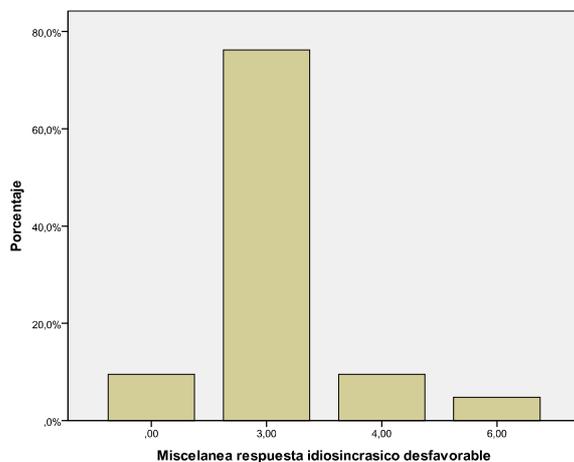
**Figura 14**



El agrupamiento en el grupo miscelánea de los marcadores desfavorables se detalla en la Figura 15. Habría dos pacientes sin ningún marcador desfavorable (9,5%); el 76,2% asociaría marcadores desfavorables, al menos para tres moléculas del grupo; el 9,5% (N=2) los tendría para tres fármacos, y por último un paciente tendría marcadores desfavorables para seis fármacos del grupo.

#### **Agrupamiento de marcadores desfavorables en el grupo miscelánea.**

**Figura 15**



## **Conclusiones**

Somos conscientes de que la experiencia aquí detallada no constituye ninguna prueba determinante y menos al tratarse de un estudio descriptivo de unos resultados; sabemos que la muestra no es amplia, 21 pacientes únicamente; también es cierto que la fuerza predictiva que tiene el test de Neurofarmagen y otros test de marcadores genéticos comercializados en otros países tiene más potencia de cara a identificar los posibles efectos secundarios de los fármacos y que personas serían más vulnerables a ellos o nos permite conocer la necesidad de modificar las dosis, por variaciones de la norma (por exceso o por defecto) en las vías de metabolización de los fármacos, pero es evidente que esto tiene implicaciones directas en la respuesta terapéutica, puesto que si no llegamos a la dosis óptima para ese paciente concreto con ese fármaco específico, difícilmente va a responder a él o si van a aparecer efectos secundarios potencialmente graves o incómodos, resulta imposible pensar que vaya a realizar un cumplimiento terapéutico adecuado.

Identificar estos parámetros antes de iniciar un tratamiento con nuestros pacientes psiquiátricos, o saber a los pocos días de haberlo iniciado que puede haber una alternativa mejor convierte a éste test de marcadores genéticos en un arma demasiado buena para prescindir de ella.

Poder realizar el cambio de tratamiento en un 57,1 % de los pacientes de nuestra muestra, no por capricho, serendipia, prueba y error o “intuición clínica”, sino con el soporte objetivo de los datos del test, da mucha tranquilidad al psiquiatra clínico en su quehacer diario.

El camino ya se ha iniciado, Arranz y cols. en Lancet 2000 consiguen combinando una serie de polimorfismos consiguen identificar con un nivel de predicción del 76,86% qué pacientes van a responder a Clozapina, cuando consigamos cifras similares con nuestros fármacos fundamentales nuestra especialidad tendrá menos arte pero estará, sin lugar a dudas, mucho más cerca del resto de las especialidades médicas y nuestros pacientes nos lo agradecerán, éste es el futuro.

La mejor estrategia en los próximos años será la derivada de la combinación de la información del estudio de diversos genes. 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. (34).

Es de esperar que a medida que poblaciones más amplias se sometan a este tipo de test genéticos se vayan conociendo nuevos marcadores, no sólo de riesgo de toxicidad o intolerancias, sino de respuesta terapéutica a fármacos específicos, lo que conllevará, en un futuro no muy lejano, la realización de estos test de forma rutinaria, exactamente igual que realizamos hoy en día un hemograma.

## Referencias

- 1.-Kircheiner J, Seeringer A, Viviani R, Hodgkinson S.: One tablet or two? Towards the development of Pharmacogenomically informed drug dose individualization. In Schwab M, Kaschka WP, Spina E (eds). Pharmacogenomics in Psychiatry Adv Biol Psychiatry. Basel Karger, 2010 Vol. 25 pp 1-11
- 2.-Perlis RH, Purcell S, Fava M, Fagerness J, Rush AJ, Trivedi MH, Smoller JW. Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR\*D study. Arch Gen Psychiatry. 2007 Jun;64(6):689-97.
- 3.- Laje G, Paddock S, Manji H, Rush AJ, Wilson AF, Charney D, McMahon FJ. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. Am J Psychiatry. 2007 Oct;164(10):1530-8.
- 4.-Opgen-Rhein C, Dettling M. Clozapine-induced agranulocytosis and its genetic determinants. Pharmacogenomics. 2008 Aug;9(8):1101-11. Review.
- 5.- Serretti A, Drago A, Spina E. Pharmacogenomics of Depression. In: Schwab M, Kaschka WP, Spina E (eds). Pharmacogenomics in Psychiatry Adv Biol Psychiatry. Basel Karger, 2010 Vol. 25 pp 58-74.
- 6.- Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, Dose T, Ebinger M, Rosenhagen M, Kohli M, Kloiber S, Salyakina D, Bettecken T, Specht M, Pütz B, Binder EB, Müller-Myhsok B, Holsboer F. (2008) Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment responses in depression *Neuron* 57:203-209.
- 7.- Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M A common novel CYP2C19 variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants *Clin Pharmacol Ther* 79:103-13. (2006).
- 8.- Horstmann S, Lucae S, Menke A, Hennings JM, Ising M, Roeske D, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Feb;35(3):727-40. Epub 2009 Nov 18.
- 9.-Paddock S, Laje G, Charney D, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJ, Lipsky R, Wisniewski SR, Manji H, McMahon FJ. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR\*D cohort. Am J Psychiatry. 2007 Aug;164(8):1181-8.
- 10.- Uher R, Huezio-Diaz P, Perroud N, Smith R, Rietschel M, Mors O, Hauser J, Maier W, Kozel D, Henigsberg N, Barreto M, Placentino A, Dernovsek MZ, Schulze TG, Kalember P, Zobel A, Czerski PM, Larsen ER, Souery D, Giovannini C, Gray JM, Lewis CM, Farmer A, Aitchison KJ, McGuffin P, Craig I. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*. 2009 Aug;9(4):225-33. Epub 2009 Apr 14.
- 11.- Kato M, Fukuda T, Wakeno M, Okugawa G, Takekita Y, Watanabe S, Yamashita M, Hosoi Y, Azuma J, Kinoshita T, Serretti A. Effect of 5-HT1A gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 Jan 5;150B(1):115-23.
- 12.- Serretti, A., Zanardi, R., Rossini, D., *et al* (2001b) Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity. *Molecular Psychiatry*, 6, 586–592.
- 13.- Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J*. 2002;2(3):191-6.
14. Serretti, A., Zanardi, R., Cusin, C., *et al* (2001a) Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *European Neuropsychopharmacology*, 11, 375–380.
- 15.- Wilkie MJ, Smith G, Day RK, Matthews K, Smith D, Blackwood D, Reid IC, Wolf CR Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy. *Pharmacogenomics J*. 2009 Feb;9(1):61-70. Epub 2008 Feb 5.
16. Zuo L, Luo X, Rosenheck RA, et al. The efficacies of clozapine and haloperidol on refractory schizophrenia are related to DTNBP1 variation. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics; October 23-27, 2007; San Diego, California. Abstract 1047/T.
17. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000b;355:1615-6.

18. Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Molecular Psychiatry* (2003) 8, 911-915
19. The efficacies of clozapine and haloperidol in refractory schizophrenia are related to *DTNBP1* variation Lingjun Zuo, Xingguang Luo, John H. Krystal, Joyce Cramer, Dennis S. Charney, and Joel Gelernter . *Pharmacogenet Genomics*. 2009 June ; 19(6): 437-446.
- 20.-Ujike H, Nomura A, Morita Y, Morio A, Okahisa Y, Kotaka T, Kodama M, Ishihara T, Kuroda S. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Sep;69(9):1416-22.
- 21.-Amy K Lee<sup>1</sup> & Jeffrey R Bishop Pharmacogenetics of leptin in antipsychotic-associated weight gain and obesity-related complications. *Pharmacogenomics* July 2011, Vol. 12, No. 7, Pages 999-1016 , DOI 10.2217/pgs.11.45
- 22.- Vibhuti Srivastava<sup>1</sup>, Smita N Deshpande<sup>2</sup>, Vishwajit L Nimgaonkar<sup>3</sup>, Bernard Lerer<sup>4</sup> & BK Thelma<sup>1\*</sup> Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes *Pharmacogenomics* August 2008, Vol. 9, No. 8, Pages 1055-1068
- 23.-Strous RD, Greenbaum L, Kanyas K, Merbl Y, Horowitz A, Karni O, Viglin D, Olender T, Deshpande SN, Lancet D, Ben-Asher E, Lerer B. Association of the dopamine receptor interacting protein gene, *NEF3*, with early response to antipsychotic medication. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Jun;10(3):321-33. Epub 2006 May 31.
- 24.-De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 2006; 47: 75-85.
- 25.-Arranz, MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Molecular Psychiatry* (2007) Aug;12(8), 707-747.
26. Masellis M, Basile VS, Ozdemir V, Meltzer HY, Macciardi FM, Kennedy JL. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 1;47(3):252-66.
- 27.Lane HY, Lee CC, Liu YC, Chang WH. Pharmacogenetic studies of response to risperidone and other newer atypical antipsychotics. *Pharmacogenomics*. 2005 Mar;6(2):139-49.
28. Hung CC, Chang WL, Ho JL, Tai JJ, Hsieh TJ, Huang HC, Hsieh YW, Liou HH. Association of polymorphisms in *EPHX1*, *UGT2B7*, *ABCB1*, *ABCC2*, *SCN1A* and *SCN2A* genes with carbamazepine therapy optimization. *Pharmacogenomics*. 2012 Jan;13(2):159-69. Epub 2011 Dec 21.
29. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Shih MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Steven-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428:486.
- 30.- Kwan P, Poon WS, Ng HK, Kang DE, Wong V, Ng PW, Lui CH, Sin NC, Wong KS, Baum L. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes *SCN1A*, *SCN2A*, and *SCN3A*: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Nov;18(11):989-98.
31. Serretti A, Artioli P. Predicting response to lithium in mood disorders: role of genetic polymorphisms. *Am J Pharmacogenomics*. 2003;3:17-30.
- 32.Silberberg G, Levit A, Collier D, St Clair D, Munro J, Kerwin RW, Tondo L, Floris G, Breen G, Navon R. Stargazin involvement with bipolar disorder and response to lithium treatment. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 May;18(5):403-12.
- 33.Liu YZ, Tang BS, Yan XX, Liu J, Ouyang DS, Nie LN, Fan L, Li Z, Ji W, Hu DL, Wang D, Zhou HH. Association of the *DRD2* and *DRD3* polymorphisms with response to pramipexole in Parkinson's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jul;65(7):679-83. Epub 2009 Apr 25.
34. Estudios Farmacogenéticos del tratamiento con Antipsicóticos: Estado actual y perspectivas A. Gesteira, F. Barros, A. Martín, V. Pérez, A. Cortés, M. Baiget, A. Carracedo. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(5):301-16



**Cite este artículo de la siguiente forma (estilo de Vancouver):**

Vega M, Sánchez P, García M, Durán I, Ibáñez A, Soto A, Cebollada A, Chinchilla A, Saiz J. Análisis Farmacogenético en psiquiatría, estudio descriptivo de una experiencia clínica con 21 pacientes. Psiquiatria.com [Internet]. 2012 [citado 15 Feb 2012];16:5. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10401/5361>