



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

FARMACOGENÉTICA EN EL
TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Autor: Paloma Pastor Vara

Fecha: Junio 2020

Tutor: Elena González Burgos

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	2
II.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
	2.1.Esquizofrenia.....	2
	2.2. Farmacogenética.....	7
III.	OBJETIVOS.....	10
IV.	METODOLOGÍA.....	10
V.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
	1. Genes relacionados con la farmacocinética.....	10
	2. Genes relacionados con la farmacodinamia.....	12
	3. Genes relacionados con efectos adversos asociados a antipsicóticos.....	13
	4. Esquizofrenia resistente al tratamiento.....	14
	5. Otro gen relacionado con la esquizofrenia: gen del BDNF	15
	6. Ejemplo de test de farmacogenética.....	16
	7. Actualidad y perspectivas de futuro.....	17
VI.	CONCLUSIONES.....	17
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	18

I. RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico muy grave, caracterizado por una pérdida del contacto con la realidad y del juicio crítico, y cuya etiología sigue siendo objeto de estudio. El tratamiento farmacológico es complejo, presentándose variaciones en la respuesta entre pacientes y aparición frecuente de reacciones adversas. La farmacogenética es la rama de la farmacología que estudia la influencia de los genes en la respuesta y toxicidad de fármacos.

El objetivo de este trabajo es conocer y profundizar sobre estudios farmacogenéticos relacionados con la respuesta a antipsicóticos, aparición de reacciones adversas y resistencia al tratamiento de la esquizofrenia.

Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica en bases de datos (PubMed y Google Académico) y libros académicos empleando como palabras clave *pharmacogenetics*, *schizophrenia*, *antipsychotic* y *treatment* y, seleccionado aquellos trabajos publicados en español e inglés en los últimos 10 años.

Los resultados de esta revisión bibliográfica revelan que los genes que pueden afectar al tratamiento con algunos antipsicóticos son los relacionados con el metabolismo de fármacos (isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4 del citocromo P450), con receptores implicados en su mecanismo de acción (receptor de serotonina 5HT_{2a} y 5HT_{2c}; receptor de histamina H₂ y receptor de dopamina D₂ y D₃) y con el factor neurotrófico derivado del cerebro. La presencia o no de polimorfismos en estos genes puede producir variaciones en la respuesta, aparición de reacciones adversas (discinesias tardías, agranulocitosis y desórdenes metabólicos) y aparición de resistencia al tratamiento. Los fármacos antipsicóticos más estudiados en relación a la farmacogenética son risperidona, clozapina, olanzapina y haloperidol.

En conclusión, la farmacogenética constituye una valiosa y prometedora herramienta en el desarrollo de la medicina personalizada con antipsicóticos. Sin embargo, se requieren más estudios de los genes implicados y una buena traslación a la clínica de los test farmacogenéticos.

Palabras clave: *esquizofrenia, farmacogenética, antipsicóticos, respuesta, reacciones adversas, polimorfismos.*

II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1. Esquizofrenia

Definición

Las psicosis son trastornos mentales en los que el paciente sufre una pérdida de contacto con la realidad y se vuelve incapaz de realizar actividades cotidianas y/o de juzgar con claridad. Dentro de los trastornos psicóticos se encuentra **la esquizofrenia** [1,2].

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico muy grave, de comienzo en la adolescencia y cuya etiología sigue siendo objeto de estudio. Se caracteriza por distorsión de los pensamientos, percepciones, emociones, lenguaje, conciencia y conducta. En este trastorno es típico sufrir alucinaciones de tipo auditivo y delirios [1, 2].

Epidemiología

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en el mundo. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una prevalencia de 12 millones y 9 millones, respectivamente [3]. Diversos estudios estiman que la esquizofrenia afecta alrededor del 1% de la población mundial [4].

Un reciente estudio mostró que la prevalencia de casos de esquizofrenia había aumentado de 13,1 millones en 1990 a 20,9 millones (IC=95%) en el año 2016. Además, este estudio también mostró diferencias de prevalencia en cuanto a edad y regiones. La edad de mayor prevalencia, en mujeres y hombres, fue entre los 35 años y 55 años. El inicio de la enfermedad en ambos sexos fue alrededor de los 15 años. En cuanto a regiones, la mayor prevalencia de casos, en ambos años de estudio, fue Este y Sur de Asia [5].

La esquizofrenia es un gran problema de salud pública por el alto número de personas afectadas, la gravedad y cronicidad, el estigma que la rodea y los trastornos familiares y sociales que llega a causar [6]. También ocasiona un importante impacto económico en la sociedad, no solo por el coste del tratamiento, la asistencia pública y la asistencia familiar, sino también por la disminución de la productividad laboral y la muerte temprana que se produce en estos pacientes [7]. La mortalidad en la esquizofrenia es entre dos y tres veces más alta que en la población general debido a suicidios y muertes violentas, mortalidad natural no cardíaca, enfermedades cardiovasculares, uso de antipsicóticos y polimedicación [8].

Fisiopatología

La base de la aparición de la esquizofrenia y lo que ha conducido al desarrollo de los fármacos antipsicóticos y neurolépticos son distintos **mecanismos neuroquímicos** que se ven afectados en estos pacientes. De esta manera hay tres hipótesis que intentan explicar la aparición de los síntomas de este trastorno [1, 2].

- **Hipótesis dopaminérgica:** esta teoría se desarrolló al observar cómo ciertos fármacos o drogas de abuso producían sintomatología positiva debido a mecanismos de acción relacionados con la transmisión dopaminérgica. Por ejemplo, la cocaína y las anfetaminas aumentan los niveles de dopamina y, en el tratamiento del Parkinson se producen alucinaciones como efecto secundario ya que la levodopa es precursora de la dopamina y otros, como la bromocriptina y la apomorfina, que son agonistas de los receptores D2.

Actualmente se conoce que la sintomatología de la esquizofrenia viene dada por desequilibrios en las vías dopaminérgicas. El desequilibrio se produce por una hiperactividad en la vía mesolímbica (donde predominan receptores D2), que es causa de los síntomas positivos, y una hipoactividad en la vía mesocortical (donde predominan receptores D1) que explica la aparición de los síntomas negativos.

Otras vías dopaminérgicas como la vía nigroestriada o la vía tuberohipofisaria no estarán afectadas pero sí serán responsables de la aparición de efectos secundarios en el tratamiento con fármacos antipsicóticos.

- **Hipótesis glutamatérgica:** se observó cómo antagonistas no competitivos del receptor de glutamato (NMDA) como feniciclidina o ketamina, inducen síntomas positivos, negativos y cognitivos en sujetos sanos y agravan la patología en esquizofrénicos. Por tanto, para explicar la aparición de los síntomas negativos se ha propuesto que se produce una reducción en la función de los receptores NMDA mesocorticales. También existen receptores NMDA en las neuronas gabaérgicas mesolímbicas. La hipofunción del receptor

en esta vía produce una disminución en la liberación de GABA (neurotransmisor de naturaleza inhibitoria) y por tanto un aumento de la liberación de dopamina que explica los síntomas positivos.

- **Hipótesis serotoninérgica:** incluye la influencia de la activación de receptores 5HT2A y el antagonismo sobre 5HT1A. Este neurotransmisor tiene capacidad moduladora de las vías dopaminérgicas. El agonismo/antagonismo de sus receptores explica por qué ciertos antipsicóticos producen unos efectos adversos y otros no.

Factores de riesgo

Los factores que influyen o conducen al desarrollo de la esquizofrenia siguen siendo objeto de estudio ya que no hay una sola causa que produzca la enfermedad si no que puede ser la suma de muchas variables.

Se considera que hay un importante **componente genético** en el desarrollo de la enfermedad y los genes implicados están relacionados con la transmisión glutamatérgica y dopaminérgica. Así existe un riesgo de transmisión hereditaria estimado en un 10% en familiares de primer grado. En el caso de los gemelos homocigóticos, si uno de ellos tiene esquizofrenia, el otro tiene un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad también [2].

El riesgo genético, a su vez, puede verse modificado por **factores ambientales y externos** de tipo familiar, social y laboral. También pueden afectar tóxicos como ciertas drogas de abuso o infecciones. Traumatismos, infecciones de virus respiratorios o hipoxia fetal en las primeras etapas del embarazo también pueden ser causa de esquizofrenia.

Sintomatología

La sintomatología de la esquizofrenia se puede dividir en tres grupos que, en numerosas ocasiones, aparecen juntos: **síntomas positivos, negativos y cognitivos** [1].

- **Síntomas positivos:** ideas delirantes, alucinaciones, trastornos del pensamiento como frases confusas, desorganización del lenguaje, conducta anómala y movimientos estereotipados sin sentido. Son de inicio brusco, temprano y son los más impactantes aunque también son los mejor controlados con tratamiento farmacológico.
- **Síntomas negativos:** pobreza lingüística (alogia), pérdida de la capacidad de socializar y dificultad para sentir satisfacción y placer (anhedonia). Estos tienen un desarrollo más progresivo que los anteriores.
- **Síntomas cognitivos:** alteraciones en la memoria, atención, capacidad ejecutiva y de procesamiento. Son los síntomas más incapacitantes, persistentes y difíciles de controlar farmacológicamente

Junto con estos tres tipos de síntomas, muchos pacientes también sufren **síntomas afectivos** como pueden ser agresividad, ansiedad y depresión que serán tratados con fármacos específicos para esos trastornos [1].

Diagnóstico

El **diagnóstico** inicial de la enfermedad es clave aunque se suele realizar después de un primer episodio psicótico agudo o crisis [8]. Debe incluir:

- Historia clínica general y psiquiátrica del paciente y de la familia.
- Historia psicosocial.
- Evaluación del estado mental.
- Examen físico que incluya exploración neurológica
- Exploraciones complementarias para distinguir si se trata de un trastorno psicótico o de uno que lo asemeja para poder llevar a cabo la actuación médica correcta. Será importante el diagnóstico diferencial para saber, por ejemplo, si es un cuadro tóxico causado por alcohol o drogas de abuso.

Tratamiento

Actualmente se dispone de alrededor de 80 fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia. Éstos se pueden dividir en dos grandes grupos o generaciones.

- **Antipsicóticos de 1ª generación o típicos:** tienen alta afinidad por los receptores D2 a nivel mesolímbico y, al bloquearlos, controlan muy bien los síntomas positivos. Para que exista efecto antipsicótico la ocupación de los receptores D2 tiene que ser del 65-70% y hay que tener en cuenta que una ocupación de más del 80% ya produce efectos adversos extrapiramidales. Producen un antagonismo leve sobre receptores muscarínicos M1, histamínicos H1 y adrenérgicos α 1. Dentro de este grupo podemos hacer una clasificación en función de la estructura química [1].

En la siguiente lista se muestran fármacos más representativos de cada grupo:

- Fenotiazinas: clorpromazina
- Tioxantenos: zuclopentixol
- Butirofenonas: haloperidol
- Ortropaminas: sulpirida, tiaprida
- Análogos de las fenotiazinas: loxapina

Se estima que un 25-60% de pacientes no mejoran la sintomatología positiva con estos antipsicóticos típicos y por ello, se les considera resistentes al tratamiento (*Treatment-Resistant Schizophrenia, TRS*) [1].

- **Antipsicóticos de 2ª generación o atípicos:** también son capaces de bloquear receptores D2 mesolímbicos (control síntomas positivos) pero tienen una mayor afinidad por receptores de serotonina **5HT2A** mesocorticales y de la vía nigroestriada. El bloqueo de estos últimos receptores aumenta los niveles de dopamina en la vía mesocortical y en la vía nigroestriada produciendo una mejora de los síntomas negativos y una menor incidencia de efectos extrapiramidales, respectivamente. El agonismo por el otro receptor de serotonina **5HT1A** mejora síntomas positivos y reduce también efectos extrapiramidales. En general, estos fármacos tienen mayor afinidad que los de 1ª generación por otro tipo de receptores como los H1, M1 y α 1, produciendo los correspondientes efectos adversos que se describen más adelante. Por otro lado, este grupo puede ser utilizado en algunos casos de resistencia a tratamiento con los de 1ª generación [1].

Estos son algunos de estos fármacos atípicos:

- Clozapina: cabe destacar la agranulocitosis como principal efecto adverso.
- Olanzapina
- Risperidona
- Ziprasidona
- Quetiapina
- Lurasidona
- Aripiprazol
- Cariprazina (autorizado en 2018)

Conviene diferenciar entre los dos efectos principales que produce el tratamiento farmacológico con antipsicóticos: efecto antipsicótico y neuroléptico. El primero se refiere a la disminución de la sintomatología fundamental y secundaria, la cual no se produce de forma inmediata sino **días o semanas después del inicio del tratamiento**. El efecto neuroléptico es observable en pacientes sanos y en esquizofrénicos. Consiste en quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva. Es un efecto tranquilizante pero no sedante. Ambos efectos se deben al antagonismo de receptores D2, el cual también se produce en la zona quimiorreceptora lo que genera un efecto antiemético [1].

Reacciones adversas

La mayor o menor afinidad por los receptores de los neurotransmisores implicados ya mencionada explica la aparición de efectos secundarios que pueden llevar en mayor o menor medida al abandono del tratamiento. Algunas de estas reacciones adversas son [1]:

1. Sedación por antagonismo de receptores H1 centrales y bloqueo vegetativo por antagonismo de receptores adrenérgicos y muscarínicos que produce estreñimiento, retención urinaria o sequedad de boca y de ojos. Esto ocurre sobre todo en el tratamiento con antipsicóticos atípicos.
2. Reacciones extrapiramidales como discinesias semejantes a las ocurridas en el síndrome parkinsoniano. Se producen, como ya se ha comentado, por el bloqueo de receptores D2 de la vía nigroestriada y, las discinesias pueden ser agudas o tardías. Las primeras aparecen en las primeras semanas de tratamiento como consecuencia de la sobredosificación y las segundas son consecuencia del tratamiento crónico con típicos instaurándose así un cuadro incapacitante y, a menudo, irreversible.
3. Síndrome neuroléptico maligno: infrecuente pero de mortalidad elevada si ocurre. Es producido por exceso de bloqueo D2 a dosis muy altas. Se trata de un cuadro de catatonía, con inestabilidad de pulso, hipertermia y mioglobinemia.
4. Reacciones cardiovasculares por bloqueo adrenérgico como hipotensión postural.
5. Leucopenia o agranulocitosis en el caso de la clozapina.
6. Aumento de la liberación de prolactina por el bloqueo de receptores D2 de la vía tuberohipofisaria produciendo ginecomastia y galactorrea.
7. Efectos metabólicos como aumento del apetito y del peso. La clozapina, olanzapina y quetiapina son los que más causan obesidad.

Tratamiento no farmacológico

Aunque no sea punto clave de este trabajo, es importante recordar que el tratamiento del trastorno esquizofrénico no sólo se basa en una terapia farmacológica sino que es

conveniente que esté combinada con tratamientos psicosociales y terapia psiquiátrica y/o psicológica. Estas terapias suelen ser muy útiles después de que el paciente encuentre la medicación que mejor le funciona para así poder llevar una vida normal, tanto el paciente como su entorno, y conseguir minimizar ciertos efectos de apatía que producen los fármacos [9]. Por otro lado, la terapia psicosocial es parte de la carga económica que supone la esquizofrenia ya que constituye unos gastos indirectos que no suelen estar soportados por los sistemas sanitarios [7].

El tratamiento psicosocial puede incluir:

- Habilidades para el manejo de la enfermedad y educación familiar.
- Terapia cognitivo-conductual
- Rehabilitación para poder realizar actividades de la vía diaria y poder estudiar o trabajar.
- Grupos de auto-ayuda

2.2. Farmacogenética

La **farmacogenética** es el estudio de la influencia de la genética en la respuesta a fármacos y en su toxicidad [10]. En la respuesta a fármacos también pueden estar implicados factores epigenéticos como el grado de metilación o la estructura de la cromatina [7].

Podemos diferenciar dos términos: farmacogenética y farmacogenómica. La farmacogenética refiere a cómo un gen específico o un grupo de genes influye en la respuesta a fármacos, en cambio, la farmacogenómica refiere a cómo influye todo el componente genético de una persona [11].

Las variaciones en la secuencia genética se denominan polimorfismos y pueden producir alteraciones en la expresión, regulación y/o función de las proteínas que codifican [10].

Los tipos de polimorfismos más importantes son:

- Polimorfismo que afecta a un solo nucleótido o **Single Nucleotide Polymorphism (SNP)**: es la variación más común y consiste en el cambio de uno de los nucleótidos del triplete por otro distinto, algo que puede o no cambiar el aminoácido a codificar (Figura 1). [10]

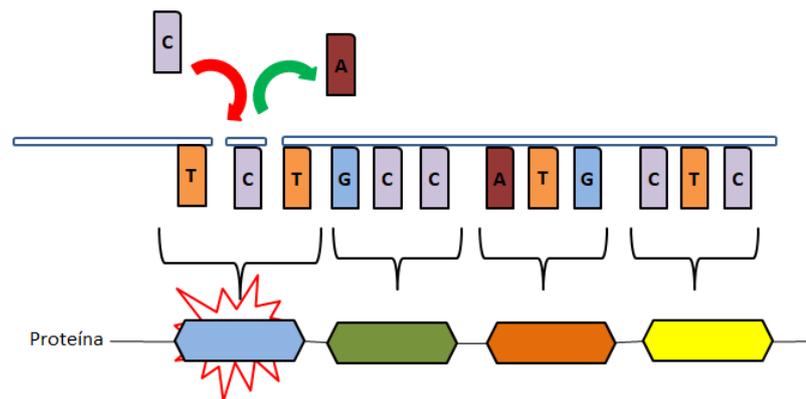


Figura 1: Single Nucleotide Polymorphism

- **Inserción** de un nucleótido adicional en la cadena de ADN produciendo un cambio en el triplete en el que se está insertando y en la lectura de toda la secuencia y por tanto en la traducción a proteína (Figura 2) [10].

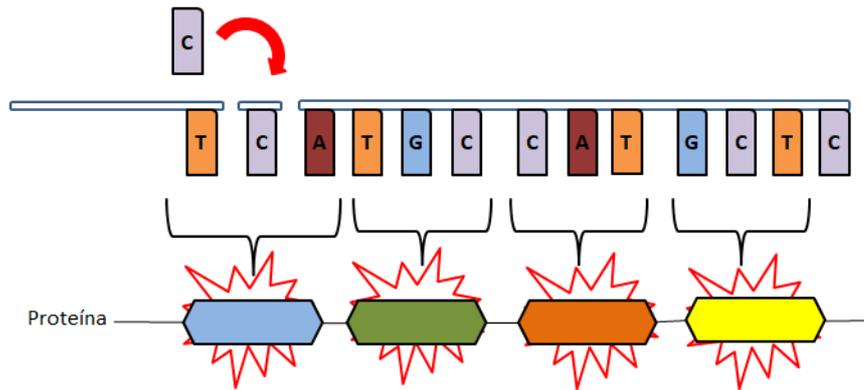


Figura 2: Inserción de un nucleótido

- **Delección:** pérdida de uno de los nucleótidos cambiando así la agrupación en tripletes, y, por tanto, la lectura de la secuencia y los aminoácidos de la proteína que se está codificando (Figura 3) [10].

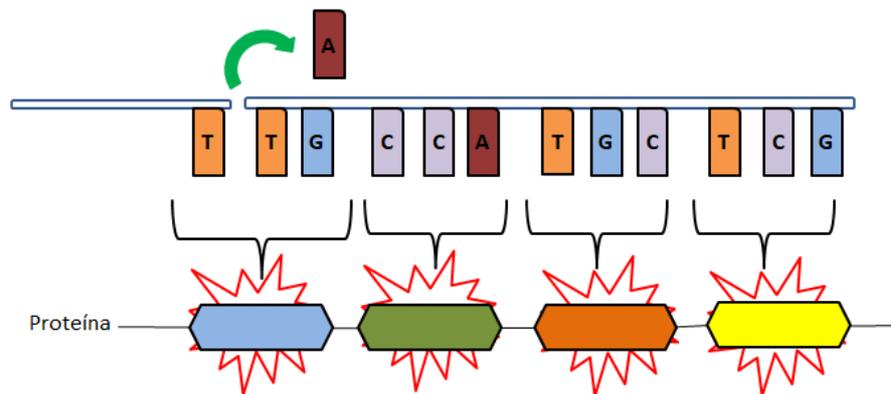


Figura 3: Delección de un nucleótido

- **Repetición en tándem:** se adicionan varias copias seguidas de un mismo triplete produciendo así una proteína más larga que puede funcionar de forma distinta a la original (Figura 4) [10].

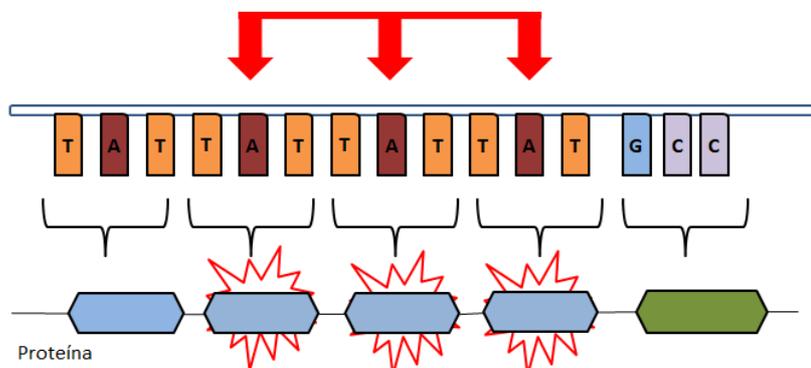


Figura 4: Repetición en tándem

Los estudios de genes, por tanto, investigan sobre la relación genotipo-fenotipo teniendo en cuenta que los factores ambientales también pueden influir en el fenotipo de un organismo.

Los *estudios de genes candidatos* intentan explicar esa relación con una búsqueda dirigida hacia un determinado gen implicado en el fenotipo que se está investigando, por ejemplo, una enfermedad. Los *estudios de asociación del genoma completo* o *genome-wide association (GWA) studies* estudian la relación genes-fenotipo comparando miles de variaciones en la secuencia del ADN con muestras de un gran número de individuos [10].

En el año 2008, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration, FDA*) reconocía la utilidad de la farmacogenética en el desarrollo de fármacos y cuidado de los pacientes. Permitía así que en el etiquetado de algunos medicamentos se incluyera información sobre tests de farmacogenética [10]. Más tarde la FDA, la *Agencia Europea del Medicamento (EMA)* y la *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)* obligaron la inclusión de la necesidad de un test genético para algunos tratamientos en la ficha técnica y en el prospecto [12].

Una de las principales limitaciones de la farmacogenética ha sido demostrar la validez, utilidad y mejora significativa de los resultados de los tests farmacogenéticos para poder trasladarlos a la práctica. Otra de las limitaciones que surge en muchos países es el coste, la biodisponibilidad de la prueba y la relación beneficio-coste [10].

En España, la farmacogenética está representada por la *Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF)* que proporciona información y protocolos para que los profesionales de la sanidad puedan aplicar la farmacogenética [13, 14].

Actualmente, la farmacogenética es más utilizada en el campo de la oncología aunque las necesidades y limitaciones son las mismas en todas las especialidades. Particularmente en España los tres test más utilizados son los de detección del polimorfismo *UGT1A1*, *HLA-B*5701* y del *IL28B*. El primero sirve para la predicción de la respuesta al irinotecán en cáncer colorectal [7], el segundo, para el diagnóstico de hipersensibilidad a abacavir en el tratamiento del VIH [15] y el tercero para valorar la respuesta al tratamiento de la hepatitis C [16]. El problema en España, dentro de la gran ventaja que supone tener un Sistema Nacional de Salud (SNS), es que cada Comunidad Autónoma tiene las competencias en sanidad y, a su vez, cada hospital tiene sus criterios de actuación que hacen difícil la implantación de los test farmacogenéticos en la práctica clínica de manera extendida. Por otro lado, no sólo la SEFF trabaja en este campo si no que otros laboratorios realizan los test de forma independiente a la organización. Por tanto la SEFF debería tomar un papel de líder aportando guías y criterios a seguir para poder implantar estos test en el SNS y que sean accesibles para todos [14].

Farmacogenética y esquizofrenia

El tema que nos ocupa es el tratamiento de la esquizofrenia y cómo relacionarlo con la farmacogenética teniendo en cuenta la complejidad de este trastorno. Si consiguiéramos elucidar completamente cómo la genética de los pacientes influye en la farmacocinética (por ejemplo, metabolismo) y en la farmacodinamia (por ejemplo, unión al receptor diana) de los distintos antipsicóticos podríamos predecir qué medicamento y qué dosis es la mejor para cada paciente.

Poder predecir la respuesta nos permitiría individualizar la terapia farmacológica. Esto ayudaría en la elección del fármaco más óptimo para cada paciente, ahorrar tiempo y costes y, así mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes. La **medicina personalizada** constituye un término genérico para describir todos aquellos avances en diagnóstico y tratamiento de enfermedades derivadas del conocimiento y comprensión de la estructura

genética de un individuo. No se trata de tratamientos preventivos y/o curativos individuales, sino de tratamientos más segmentados [6].

La **medicina personalizada** usa la genética u otro biomarcador del paciente como información para mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento mediante un método más eficiente de diagnóstico y prevención [11]. Para pacientes con esquizofrenia permitiría ahorrar tiempo y eventos no deseados que derivan del método ensayo-error comúnmente usado para la determinación del antipsicótico y dosis correctas [7]. De la misma manera permitiría predecir y evitar las reacciones adversas asociadas y disminuir los casos de resistencia al tratamiento y de abandono del mismo.

Por tanto, con un test genético podríamos evitar reacciones adversas, múltiples visitas al médico o cambio de medicación y, gastos al paciente y su familia [12].

III. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es conocer y profundizar sobre estudios farmacogenéticos relacionados con la respuesta a antipsicóticos, aparición de reacciones adversas y resistencia al tratamiento de la esquizofrenia.

IV. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha procedido a realizar una revisión bibliográfica en diversas bases de datos (PubMed y Google Académico) y en libros académicos utilizando como palabras clave *pharmacogenetics*, *schizophrenia*, *antipsychotic* y *treatment*. La búsqueda se ha limitado a publicaciones escritas en español e inglés y a trabajos publicados en los últimos 10 años.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El conocimiento de la Farmacogenética ha ido creciendo desde el descubrimiento en 1977 de polimorfismos en el CYP2D6 relacionados con la aparición de efectos adversos en el tratamiento con el fármaco antihipertensivo debrisoquina.

En la clínica, los antipsicóticos son fármacos que presentan una gran variabilidad interindividual en la respuesta. Pacientes con tratamiento con la misma pauta y dosis presentan diferencias en la respuesta terapéutica. Diversas razones pueden justificar esta variabilidad, una de ellas son los cambios en los niveles plasmáticos de estos fármacos [6].

Los antipsicóticos son muy lipófilos, se absorben bien por vía oral y se eliminan principalmente por metabolismo hepático. Tienen una biodisponibilidad oral de 10-70% y las formulaciones intramusculares son también bien absorbidas. Se distribuyen ampliamente con una unión a proteínas plasmáticas de 75-99%. En su metabolismo hepático se generan, en algunos casos, metabolitos farmacológicamente activos [6].

A continuación se presentan genes y polimorfismos relacionados con el tratamiento de antipsicóticos.

1. GENES RELACIONADOS CON LA FARMACOCINÉTICA

El metabolismo de muchos fármacos, incluidos los antipsicóticos, se lleva a cabo, principalmente, a nivel hepático. Ahí se encuentra una superfamilia de enzimas que se encargan del metabolismo de Fase I de los fármacos y que se denominan *Citocromo P450*. Este citocromo ha sido objeto de estudio por su importancia en la farmacocinética y por su alta variabilidad genética que deriva en diferencias en la actividad [7]. En el metabolismo de

los antipsicóticos las isoformas del CYP450 de más relevancia son CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4.

- **CYP2D6:** cómo se ha descrito anteriormente, fue la primera enzima catalogada como polimórfica. Está relacionada con el metabolismo de analgésicos opioides, antiarrítmicos, beta bloqueantes, antidepresivos y varios antipsicóticos como haloperidol, risperidona y aripiprazol. El gen del CYP2D6 se encuentra en el cromosoma 22 de nuestro genoma y diversos estudios han descrito hasta 71 alelos. En función de la combinación de los alelos podemos predecir hasta 4 fenotipos de metabolismo de fármacos. Esta relación tan estrecha genotipo-fenotipo es lo que explica la relevancia de este citocromo en el campo de la farmacogenética [7]. Los 4 fenotipos posibles son:

- i) Metabolización extensiva (EM): una o dos copias activas del gen producen una metabolización normal. Más abundante.
- ii) Metabolización intermedia (IM): una copia inactiva y otra con actividad reducida.
- iii) Metabolización pobre o deficiente (PM): ninguna de las copias del gen son activas por lo que el metabolismo es mucho más lento. Este patrón aparece más relacionado con la aparición de efectos adversos ya que la reducción del metabolismo conlleva una reducción en la eliminación del fármaco y, con ello, una acumulación en el organismo.
- iv) Metabolización ultrarrápida (UM): más de dos copias del gen activas que implica una mayor expresión de enzima y una actividad aumentada. Este aumento del metabolismo produce una eliminación más rápida y disminuye el tiempo en el que el fármaco puede ejercer su acción. Esto se traduce en una pobre o inexistente respuesta terapéutica.

Un ejemplo de antipsicótico metabolizado por el CYP2D6 es la risperidona y ha sido demostrado que los metabolizadores pobres tienen altas concentraciones del fármaco y bajas del metabolito que se forma (9-hidroxirisperidona) tras la acción de este citocromo [7]. De esta manera conociendo previamente la secuencia genética de un organismo y con ello los alelos que porta del gen del CYP2D6 podremos predecir la respuesta de un paciente al tratamiento con este fármaco y la toxicidad asociada a su acumulación. Un estudio de Bork y colaboradores con 554 pacientes tratados con risperidona dio los siguientes resultados: los PMs tenían un riesgo tres veces mayor a sufrir reacciones adversas que los EMs o IMs; y los PMs tienen seis veces más probabilidades de abandonar el tratamiento.

El CYP2D6 también es importante en relación a las interacciones entre fármacos ya que algunos pueden modificar su actividad metabólica, es decir, son inhibidores de este citocromo (ejemplo, antidepresivos como fluoxetina y paroxetina). Esta inhibición puede hacer que un individuo con genotipo de metabolización normal se convierta en metabolizador pobre [7].

- **CYP1A2:** su gen se encuentra en el cromosoma 15 y se han definido unos 16 alelos. Su actividad enzimática, es decir, su fenotipo, se mide a partir de la tasa de desmetilación de la cafeína y se ha demostrado cómo está aumentada en fumadores. El 70% del metabolismo de la clozapina (formación de la N-demetil-

clozapina) y el 60% de la olanzapina (conversión a N-demetil-olanzapina y 7-hidroxi-olanzapina) es realizado por este citocromo. Por tanto, la actividad de la isoenzima CYP1A2 puede usarse como marcador farmacogenético y como predictor de la respuesta a estos tratamientos antipsicóticos. Se ha postulado, aunque no haya resultados concluyentes, que la presencia del alelo *1F confiere un aumento del metabolismo en fumadores y, por tanto, explicaría la falta de respuesta en algunos pacientes tratados con clozapina y olanzapina [7]. Además, ciertas observaciones clínicas muestran que los fumadores requieren mayores dosis de antipsicóticos que los no fumadores [6].

- **CYP3A4:** es una de las isoformas más estudiadas ya que supone un 30% de los citocromos hepáticos. Su gen se encuentra en el cromosoma 7 y es responsable de la metabolización de los antipsicóticos quetiapina, ziprasidona y haloperidol. Los alelos *8, *11, *13, *16, *17 se relacionan con una actividad disminuida y el *18A con una mayor actividad. Los alelos *1A o el *3A en homocigosis se han relacionado con falta de respuesta a haloperidol [7]. Al igual que en las anteriores isoformas otros factores como fenómenos epigenéticos o fármacos inductores o inhibidores modifican la actividad del CYP3A4.

2. GENES RELACIONADOS CON LA FARMACODINAMIA

- **Receptor de serotonina 5HT2a:** se trata de un receptor postsináptico acoplado a proteína G por el cual tienen alta afinidad la clozapina y la olanzapina. Uno de los alelos del gen del receptor más importantes (*His452Tyr*) afecta al extremo C terminal citoplasmático del receptor que se encarga de la activación de la proteína-G. Esta variante genética provoca la incapacidad de activar la proteína-G disminuyendo la función del receptor y disminuyendo también la eficacia de los antipsicóticos que a él se unen. Varios estudios han demostrado que esta variedad genética es mucho más frecuente en pacientes que no responden a la clozapina. Otro polimorfismo importante de este gen es el *102C>T* cuya presencia es más frecuente en pacientes esquizofrénicos y está relacionada con falta de respuesta a clozapina y a la aparición de discinesias tardías. Un polimorfismo de la región promotora del gen ha sido relacionado con aumento de la respuesta a olanzapina [7].
- **Receptor de serotonina 5HT2c:** al igual que el anterior está acoplado a proteína G y, la clozapina y olanzapina tienen alta afinidad por él. Un polimorfismo bastante estudiado de la región codificadora produce una alteración en el extremo N-terminal del receptor que cambia su estructura. Los estudios farmacogenéticos iniciales asociaban la presencia esta variable con una mejor respuesta a la clozapina aunque solo algunos estudios posteriores pudieron replicar estos resultados [7].
- **Transportador de serotonina (5HTT):** se han estudiado dos polimorfismos del gen denominados *5HTTLRP* y *5HTTVNTR*. Un estudio del primero en una población europea lo pudo relacionar con la respuesta a clozapina y otro estudio con una población asiática pudo relacionar ambos polimorfismos con la respuesta a risperidona [7].

- **Receptores de histamina:** el más estudiado en relación a la farmacogenética es el receptor H2 por el cual la clozapina tiene alta afinidad. En un estudio se consiguió un alto de nivel de predicción de la respuesta a este antipsicótico al analizar la combinación de un polimorfismo de este gen con polimorfismos de receptores y transportadores de serotonina. No se ha podido replicar de la misma forma [7].
- **Receptor de dopamina D2:** el antagonismo de estos receptores en la vía mesolímbica por los antipsicóticos disminuye los síntomas positivos, y en la vía nigroestriada produce discinesias. Existe un polimorfismo en este gen *DRD2* cuya presencia se relaciona con mayor expresión del receptor. Un estudio previo pudo relacionarlo con mayor respuesta a olanzapina y risperidona. La combinación de este polimorfismo con otro denominado *Taq1A* se ha relacionado con una buena respuesta a risperidona. Por otro lado, un estudio de meta-análisis demostró que un alelo del *Taq1A* está relacionado con las discinesias tardías [7].
- **Receptor de dopamina D3:** existe una elevada afinidad por este receptor de los antipsicóticos de primera generación. Está codificado por el gen *DRD3* y la presencia de un alelo de un polimorfismo en homocigosis se ha asociado a mejoría en la sintomatología positiva. Otros polimorfismos y haplotipos se han asociado con la falta de respuesta, pudiendo así relacionarse con la resistencia al tratamiento [7].

3. GENES RELACIONADOS CON LOS EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A ANTIPSICÓTICOS

Anteriormente en este trabajo se han señalado los posibles efectos adversos que pueden producir los antipsicóticos. Los distintos mecanismos de acción y la distinta afinidad por los receptores de las dos generaciones de antipsicóticos hacen que no se produzcan los efectos adversos de la misma manera o con la misma frecuencia.

Al igual que en la respuesta a los fármacos, la susceptibilidad para sufrir los efectos adversos, en mayor o menor medida, tiene una base genética y esto nos lleva a que, gracias a estudios de farmacogenética, podamos dirigir el tratamiento hacia una medicina personalizada para evitar su aparición.

Las **discinesias tardías** son causadas por al bloqueo de receptores D2 de la vía nigroestriada, por tanto son más comunes en el tratamiento con antipsicóticos típicos aunque el uso de atípicos no excluye de poder sufrirlas.

Este efecto adverso está influenciado por la edad, el sexo, la duración y dosis de tratamiento pero se ha demostrado el importante factor genético que tiene. Distintos estudios revelan la importancia tanto de polimorfismos en genes farmacocinéticos (por ejemplo CYP2D6) como farmacodinámicos (por ejemplo, receptores D2, D3 y el transportador de vesículas de monoaminas 2) [17]. Se necesitan más estudios de los polimorfismos del CYP2D6 sólo o en combinación con otros para demostrar la asociación con las discinesias tardías.

Un estudio encontró que la presencia de pobres metabolizadores del CYP2D6 en esquizofrénicos con discinesia tardía fue tres veces mayor que en el grupo sin discinesia tardía. Otros estudios también han observado efectos extrapiramidales en pacientes metabolizadores pobres [6].

La **agranulocitosis** es una de las reacciones adversas más graves pero poco frecuente, asociada a estos medicamentos. Se trata de una afección de la médula ósea, en este caso provocada por un fármaco, que impide la correcta formación y maduración de los neutrófilos. Se produce así una neutropenia grave (niveles de neutrófilos menores de 500) que produce una debilidad frente a las infecciones [18].

La clozapina es el antipsicótico que causa con más frecuencia agranulocitosis, por tanto los pacientes que sigan este tratamiento necesitan una monitorización periódica para controlar los niveles de neutrófilos. Al ser una reacción de tipo inmunológico se han realizado muchos estudios sobre los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). No en todos los estudios se ha podido replicar ni han dado resultados concluyentes pero sí han dado la idea de la importancia de los genes del CMH en la aparición de agranulocitosis y de otras reacciones adversas. La farmacogenética podría predecir qué pacientes pueden sufrir con más probabilidad este síndrome y por tanto, no deberían ser tratados con clozapina. Los tests de farmacogenética de los polimorfismos de estos genes no han resultado ser demasiado sensibles, por tanto, es necesaria más investigación sobre la relación de genotipo-fenotipo teniendo en cuenta lo complejo de la agranulocitosis y las muchas variables que en ella influyen [17].

En el 30% de los pacientes esquizofrénicos se produce **ganancia de peso inducida por antipsicóticos** sobre todo atípicos como clozapina u olanzapina. Esta reacción adversa está relacionada con el **síndrome metabólico**. Se han realizado estudios que han postulado relación de genes que regulan las vías de melanocortina y leptina como el *HTR2C* con estos problemas de metabolismo, pero no han podido ser todos replicados. También se ha sugerido la relación con polimorfismos en genes de la insulina. Se necesitan estudios adicionales en este campo que aporten una mayor evidencia científica [17].

4. ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO

La **resistencia al tratamiento o *treatment-resistant schizophrenia (TRS)*** se define como la falta de respuesta a, al menos, dos antipsicóticos en correcta dosis y correcto intervalo de administración [11].

La clozapina es el antipsicótico que se indica para el tratamiento de TRS aunque, como se ha comentado en el punto anterior, es un fármaco que se evita utilizar por sus graves efectos adversos que requieren monitorización hematológica [19]. Esta falta de respuesta al tratamiento la presentan el 30% de pacientes con esquizofrenia. Además, con clozapina, no todos los pacientes con TRS responden, solo el 60-70% [11]. Establecer su eficacia, por otro lado, es un proceso largo y complejo para el paciente. Para los que no responden a la clozapina se acaba utilizando politerapia a altas dosis y de alta toxicidad. Para evitar estos problemas, la medicina personalizada constituye la estrategia terapéutica mejor y más segura.

En resumen, ¿qué utilidad puede tener el uso de la farmacogenética en casos de TRS? Evitar la toxicidad de fármacos y sus efectos adversos, evitar la falta de respuesta por dosis más bajas de las terapéuticas, mejorar el diagnóstico y regular el uso de fármacos que se evitaban por sus efectos adversos como la clozapina [11].

No se conoce de manera clara el mecanismo de acción de la clozapina aunque se ha sugerido que aumenta la transmisión glutamatérgica lo que lleva, en último término, a la reducción de los niveles centrales de glutamato. Se han realizado ciertos estudios de genes relacionados con la transmisión glutamatérgica aunque muchos más son necesarios. Otros genes que se han estudiado para entender cómo funciona la clozapina y que permitiría hacer una predicción de su respuesta son los de los receptores de dopamina D3, D2 y D1 y de

serotonina. También polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo de este fármaco como el citocromo CYP1A2. Ninguno de los estudios ha podido ser replicado de forma clara, por tanto se necesitan muchos más para poder utilizar los test de farmacogenética y predecir la respuesta y la tolerabilidad a la clozapina [11].

Los estudios farmacogenéticos se ven limitados por la complejidad del trastorno esquizofrénico, por el elevado polimorfismo de los genes implicados en la respuesta al tratamiento y porque esa respuesta, por ejemplo a la clozapina se puede ver alterada también por factores ambientales y clínicos. Se necesitan estudios *caso-control* con poblaciones más grandes y dónde se tengan en cuenta otros factores como la edad, la gravedad de la primera crisis, comorbilidades, la influencia de los síntomas negativos o el ambiente, para así poder detectar asociaciones reales [11].

Una revisión de mayo de 2019 recalca la complejidad del TRS e indicaba que investigaciones más recientes han utilizado enfoques de análisis poligénicos para poder adicionar los efectos de todas las variantes genéticas que pueden afectar a la enfermedad. Dos de estos métodos son *polygenic risk score (PRS)* y *support vector machine (SVM)* [19].

Los estudios de *PRS* agregan los efectos de todos los SNPs que hay en el genoma asumiendo unas características aditivas. Se han utilizado para explicar las diferencias entre pacientes esquizofrénicos en síntomas, cambios funcionales y estructurales del cerebro o en co-expresión de genes. Los estudios investigaban ese riesgo poligénico para identificar pacientes con mayor o menor riesgo de responder correctamente al tratamiento. Los resultados que se obtuvieron fueron controvertidos, llevando a la conclusión de la necesidad de realizar más estudios de *PRS* para elucidar cuál es la verdadera carga genética en los TRS. Más interesantes y prometedores aún son los estudios que combinan este enfoque poligénico con características fenotípicas como la edad de comienzo de la enfermedad o la historia clínica familiar [19].

Por tanto, en el futuro, la mayor investigación del TRS y de la aplicación de la farmacogenética permitirá identificar qué pacientes esquizofrénicos responden y toleran mejor el tratamiento con clozapina [11]. Utilizar criterios estandarizados para identificar a los pacientes con TRS debe ser uno de los principales objetivos para poder agrupar y demostrar los resultados obtenidos a lo largo de los años y así comprender correctamente el componente genético del TRS [19].

5. OTRO GEN RELACIONADO CON LA ESQUIZOFRENIA: gen del *BDNF*

El factor neurotrófico derivado del cerebro o *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* es una de las neurotrofinas más abundantes del sistema nervioso central implicado en el crecimiento, maduración, diferenciación, mantenimiento de las neuronas y en la plasticidad neuronal [20].

Se ha demostrado que el BDNF está relacionado con los síntomas positivos de la esquizofrenia y se ha observado que los niveles bajos en suero y en líquido cefalorraquídeo se encuentran tanto en los primeros episodios de esquizofrenia como en los pacientes crónicos. Esta relación con la esquizofrenia convierte al gen del BDNF en un candidato para su estudio farmacogenético del tratamiento con antipsicóticos [21].

El gen del BDNF se encuentran el cromosoma 13 y existe un polimorfismo de tipo SNP, denominado *Val66Met*, que ha sido relacionado en varios estudios con la eficacia del tratamiento antipsicótico y con sus efectos adversos [21].

El polimorfismo *Val66Met* se ha asociado de forma significativa con características clínicas de la esquizofrenia como la edad de comienzo o la sintomatología. Algunos estudios relacionan el polimorfismo con la gravedad de los síntomas negativos y con el comportamiento alucinatorio [21].

Un punto interesante a estudiar es la posible relación del BDNF con los síntomas cognitivos, aquellos que son difíciles de controlar y que son más incapacitantes. En pacientes esquizofrénicos hay una correlación positiva entre bajos niveles séricos de BDNF y los síntomas cognitivos. Además, un estudio identificó que la olanzapina mejora funciones de atención y memoria a la vez que aumentan los niveles plasmáticos de BDNF en el inicio agudo del trastorno. Sin embargo, se ha observado que el tratamiento crónico con olanzapina puede producir síndrome metabólico y, en estos casos, se observan síntomas cognitivos de forma más significativa, los cuales están relacionados con bajos niveles de BDNF. Estos datos sugieren una importancia añadida al BDNF en relación al desarrollo de reacciones adversas con determinados tratamientos [21].

Los estudios sobre si el polimorfismo *Val66Met* influye en el desarrollo de la sintomatología cognitiva no son concluyentes [21]. Sin embargo, el estudio del polimorfismo como factor de aparición de síntomas cognitivos y/o de su tratamiento constituye una prometedora diana de la farmacogenética.

El BDNF ha sido estudiado como factor influyente en la eficacia de antipsicóticos. Diversos estudios han demostrado que el genotipo *Val/Val* puede producir mejor respuesta a olanzapina por aumento de la liberación de BDNF y de la plasticidad sináptica. Por otro lado, otros estudios relacionan al polimorfismo *Val66Met* con la respuesta terapéutica [21].

Cómo se ha comentado anteriormente, los antipsicóticos atípicos producen desórdenes metabólicos como efectos adversos. Hay evidencias de que ciertos polimorfismos del gen del BDNF como el *Met66* contribuyen en la regulación del consumo de alimentos o del aumento de peso. Se ha demostrado que el polimorfismo *Val66Met* está relacionado con la aparición de desórdenes metabólicos en pacientes tratados con antipsicóticos pero no se conoce del todo cómo esa variante afecta en el metabolismo de los pacientes [21].

También se ha investigado sobre la relación del BDNF y los efectos extrapiramidales, como la discinesia tardía, que causan los antipsicóticos, sobre todo los típicos. El BDNF aumenta la función de la vía nigroestriada que es la implicada en la aparición de estos síntomas y sus niveles séricos se han visto disminuidos en pacientes con discinesias. Los estudios sobre la relación de los polimorfismos de *BDNF* con las discinesias variaban según la etnia (caucásica y china), lo que indica la necesidad de realizar estudios con muestras más grandes para poder demostrar la posible diferencia o no entre razas [21].

6. EJEMPLO DE TEST DE FARMACOGENÉTICA

Después de indicar y describir qué genes pueden ser objetivo de estudio para la farmacogenética en la esquizofrenia conviene señalar en qué consiste un test de este tipo y cómo se realiza. Para ello, se presenta como ejemplo el test *GeneSight Psycotropic Test*® de la empresa *Assurex*.

El *GeneSight Psycotropic Test*® es un test que analiza múltiples genes y múltiples variantes combinando así el genotipo, el fenotipo y las características de metabolismo de fármacos en un algoritmo para categorizar la medicación de cada paciente. La clasificación de los fármacos se basa en tres cabinas: verde, amarilla y roja. La verde es para la mediación que se puede usar como siempre, la amarilla para la que debe usarse con precaución y la roja para la de mayor precaución y que necesita más monitorización [22].

La prueba puede ser prescrita por cualquier médico y se trata de un procedimiento no invasivo que consiste en tomar una muestra de saliva para así obtener ADN del paciente. De ahí se obtiene información de 8 genes distintos (6 farmacocinéticos y 2 farmacodinámicos) y de sus variantes polimórficas. Esos genes son: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP219, CYP2D6, CYP3A4, HTR2A (receptor de serotonina) y SLC6A4 (transportador de serotonina).

Una de las conclusiones del estudio es que los pacientes cuya medicación había sido dirigida utilizando este test demostraban mejoras en la respuesta a terapias antidepresivas y una mayor satisfacción del personal clínico, frente a las que no habían usado el test [22].

7. ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Existen otros test farmacogenéticos comerciales como *PHARMAchip*® de *Progenika*, *DRUGINCODE*® de *Ferrer inCode* y *Amplichip P450*® de *Roche* y durante los últimos años se ha avanzado mucho en las técnicas de genotipado; sin embargo no hay una aplicación extensa de estos test en la clínica actual. Uno de los factores es que independientemente de tener disponibilidad de un test de farmacogenética, no se conoce con certeza qué hay que analizar y qué significan los resultados obtenidos. Por ejemplo, el médico puede predecir cómo va a ser el fenotipo metabólico de la enzima CYP2D6 pero no saber cómo utilizar esa información para cambiar las pautas terapéuticas (aumentar o disminuir la dosis o cambiar al tratamiento). Otro de los factores viene dado por la complejidad del trastorno esquizofrénico y de su tratamiento. Para su estudio necesitamos marcadores genéticos que puedan predecir la respuesta y la aparición de reacciones adversas y, por tanto, no nos sirven estudios de un solo gen o de un solo tipo de genes. Necesitamos englobar la información de genes farmacocinéticos y farmacodinámicos y tener en cuenta las posibles interacciones de genes, el componente poblacional y otros factores no genéticos [7]. También hay que trasladar a los clínicos la importancia de la necesidad de evaluar con la farmacogenética todo el tratamiento antipsicótico en su conjunto ya que las encuestas indican que la mayoría de los clínicos que utilizan test farmacogenéticos los usan para evaluar sólo la tolerancia al tratamiento y no la respuesta al mismo [11].

La validez clínica y la utilidad de la farmacogenética sólo serán demostradas cuando muestre resultados concluyentes y de mejora de la práctica clínica. Para ello tienen que superarse limitaciones económicas, éticas y se debe invertir en la investigación para poder llegar a conocer bien qué papel tiene la genética en la esquizofrenia (o en cualquier otra enfermedad) y para mejorar los test. Además las distintas administraciones y competencias sanitarias deberán invertir sus esfuerzos en trasladar la farmacogenética a la práctica y que esté disponible para el mayor número de ciudadanos.

De esta manera, en un futuro no muy lejano se espera que todos los pacientes esquizofrénicos puedan acceder a una medicina personalizada para seguir así estrategias terapéuticas más eficientes.

VI. CONCLUSIONES

- La esquizofrenia es un trastorno muy complejo ya que la sintomatología es muy variable y puede ser consecuencia de muchos factores.
- La pauta posológica del tratamiento es difícil de instaurar por el tiempo necesario para que comience la mejora de los síntomas y por las reacciones adversas frecuentes y graves que provoca.
- La esquizofrenia produce un gran impacto en la salud del paciente y en su entorno y constituye una carga socio-económica importante.
- La farmacogenética nos permite estudiar polimorfismos de genes relacionados con el tratamiento de antipsicóticos para así poder predecir la respuesta a éste y la aparición de reacciones adversas.

- Los genes más estudiados han sido los implicados en la farmacocinética (isoformas del Citocromo P450), y los implicados en la farmacodinamia (receptores y transportadores de dopamina y serotonina). También se han realizado estudios sobre genes del sistema inmune y el BDNF.
- Los antipsicóticos más estudiados en relación a la influencia de la farmacogenética en la respuesta al tratamiento han sido risperidona, clozapina y olanzapina, tanto en estudios de genes farmacocinéticos como farmacodinámicos. También se han realizado estudios con antipsicóticos de primera generación como haloperidol.
- Las reacciones adversas más frecuentes y más estudiadas en relación con la farmacogenética son las discinesias tardías (más típicas de antipsicóticos de primera generación), la agranulocitosis inducida por clozapina y desórdenes metabólicos producidos por clozapina y olanzapina.
- La resistencia al tratamiento con antipsicóticos se relaciona con la farmacogenética ya que se trata de una falta de respuesta a fármacos que se puede prever conociendo la genética del paciente.
- El gen del BDNF se ha relacionado con la aparición de síntomas cognitivos, la respuesta a olanzapina y, la aparición de discinesias y síndrome metabólico.
- La gran ventaja de la farmacogenética es poder desarrollar la medicina personalizada disminuyendo así los problemas de adherencia al tratamiento y los gastos directos e indirectos.
- Se requieren más estudios de los genes implicados y una buena traslación a la clínica de los test farmacogenéticos para lograr implantar de forma exitosa la farmacogenética en el tratamiento de la esquizofrenia.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Cué C, Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolepticos. En: Flórez J, director. Farmacología humana. 6ª edición. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 519-532.
2. Ritter JM, Flower R, Henderson G, et al. Antipsicóticos. En: Ritter JM, Flower R, Henderson G, et al, directores. Rang y Dale. Farmacología. 9ª edición. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 592-602.
3. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
4. Maruta T, Matsumoto C. Renaming Schizophrenia. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2018; 28: 262-264.
5. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schiz Bolletín*. 2018; 44(6): 1195-1203.
6. Cáceres ML. Farmacoepidemiología y farmacogenética de la Esquizofrenia [Postgrado]. Universidad de Extremadura; 2006.
7. Gesteira A, Barros F, Martín A, Pérez V, Cortés A, Baiget M, et al. Estudios Farmacogenéticos del tratamiento con Antipsicóticos: estado actual y perspectivas. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010; 38(5): 301-16.
8. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Guías de Prácticas Clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2009.
9. NIH: National Institute of Mental Health [Internet] La esquizofrenia. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia/index.shtml>

10. Mroziewicz M, Tyndale RF. Pharmacogenetics: A tool for Identifying Genetic Factors in Drug Dependence and Response to Treatment. *Addiction Science & Clin Practice*. 2010. 17-29.
11. Lally J, Gaughran F, Timms P, Curran SR. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmacogenomics and Personalized Med*. 2016;9:117-29.
12. ADN & Salud [Internet] [actualizado sept 2019; citado marzo 2020]. ¿Qué es un test genético? [aprox 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.adnsalud.com/es>
13. Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica. Disponible en: <https://seff.es/>
14. García –González X, Cabaleiro T, Herreo MJ, McLeod H, López-Fernández LA. Clinical Implementation of Pharmacogenetics. *Drug Metab Pers Ther*. 2016 ; 31 (1):9-16
15. InfoSIDA. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/4026/prueba-de-deteccion-de-hla-b-5701>
16. EMEI: Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas [Internet]. [actualizado en marzo 2012; citado marzo 2020]. Polimorfismo del gen IL28B en la Hepatitis C [aprox 12 pantallas] Disponible en: <https://epidemiologiamolecular.com/>
17. Zai CC, Tiwari AK, Zai GC, Maes MS, Kennedy JL. New findings in pharmacogenetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;32:000-00.
18. Díaz O, Sandrino M, Pérez MM. Agranulocitosis medicamentosa. *Rev Ciencias Médicas*. 2017; 21(5).
19. Pisanu C, Squassina A. Treatment-Resistant Schizophrenia: Insights from Genetic Studies and Machine Learning Approaches. *Front. Pharmacol*. 2019; 10:617.
20. Genetics Home Reference. BDNF gene. [Internet]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BDNF>
21. Han M, Deng C. BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2018; 10:015.
22. Health Quality Ontario. Pharmacogenomic Testing for Psychotropic Medication Selection: A systematic Review of the Assurex GeneSight Psychotropic Test. Ontario Health Technology Assessment Series. 2017; 17(4).