



# FARMACOGENÉTICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Paloma Pastor Vara  
Facultad de Farmacia, UCM

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### ESQUIZOFRENIA

- ❖ Trastorno mental crónico, muy grave, de comienzo en la adolescencia, y etiología variada y compleja.
- ❖ Afecta al 1% de la población mundial (OMS, 2019).
- ❖ Factores de riesgo: componente genético, factores ambientales, tóxicos y drogas de abuso, traumatismos en embarazo, hipoxia fetal e infecciones.

### SÍNTOMAS

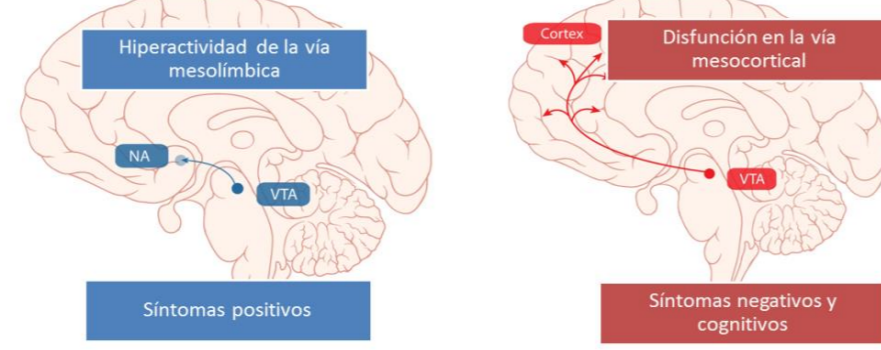
**POSITIVOS:** ideas delirantes y alucinaciones. De inicio brusco, impactantes pero controlables.

**NEGATIVOS:** alogia, pérdida sociabilidad y anhedonia. Más progresivos.

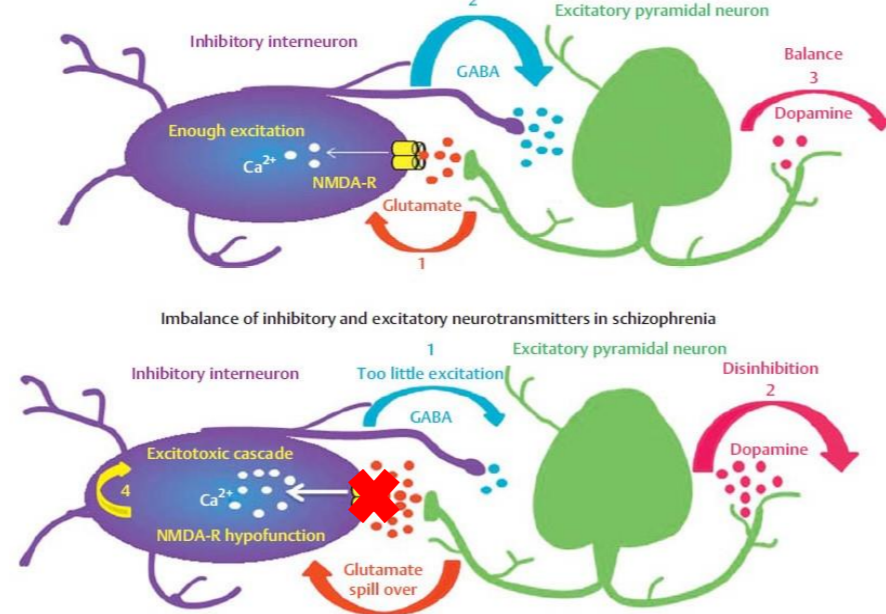
**COGNITIVOS:** alteraciones de memoria, atención y procesamiento. Más incapacitantes y difíciles de controlar.

**AFFECTIVOS (no específicos):** agresividad, ansiedad y depresión

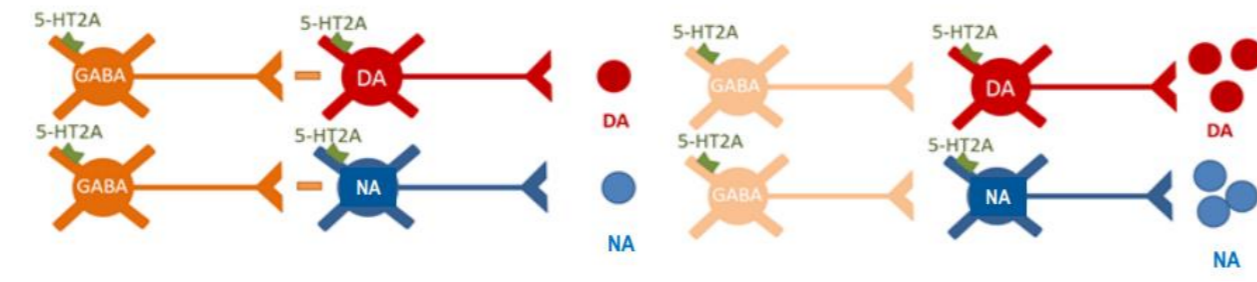
### HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA



### HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA



### HIPÓTESIS SEROTONINÉRGICA



### ANTIPICÓTICOS + terapia psiquiátrica/psicológica

#### 1ª GENERACIÓN O TÍPICOS

Bloqueo de RD2 mesolímbicos  
↓  
Buen control síntomas positivos

**Clorpromazina**  
**Haloperidol**

**RAM:** efectos extrapiramidales (bloqueo D2 vía nigroestriada)

#### 2ª GENERACIÓN O ATÍPICOS

Mayor afinidad por R5HT2A mesocorticales, bloqueo de RD2 mesolímbicos y agonismo 5HT1A  
↓  
Mejora síntomas positivos y negativos

**RAM:** bloqueo H1 (sedación) y antagonismo  $\alpha$  y M. Agranulocitosis y efectos metabólicos.

**Clozapina**  
**Olanzapina**  
**Risperidona**

**Otras RAM:** reacciones CV,  $\uparrow$  liberación de prolactina (bloqueo D2 tuberohipofisarios) y síndrome neuroléptico maligno.

### FARMACOGENÉTICA

Estudio de la influencia de la genética en la respuesta a fármacos y en su toxicidad.

#### ATSEFFGC



### MEDICINA PERSONALIZADA

**POLIMORFISMOS (variaciones en la secuencia genética)**

- Polimorfismo nucleótido simple
- Deleción
- Inserción
- Repetición tandem

#### VENTAJAS:

- Individualizar terapia (tipo y dosis)
- Mejor diagnóstico
- Prevención
- Mejora seguridad y eficacia

## OBJETIVOS

Conocer y profundizar sobre estudios farmacogenéticos en relación a la respuesta a antipsicóticos, aparición de reacciones adversas y resistencia al tratamiento.

## METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica en bases de datos y libros académicos de publicaciones en español e inglés en los últimos 10 años.



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### POLIMORFISMOS EN GENES FARMACOCINÉTICOS

**CYP2D6** → **Risperidona**

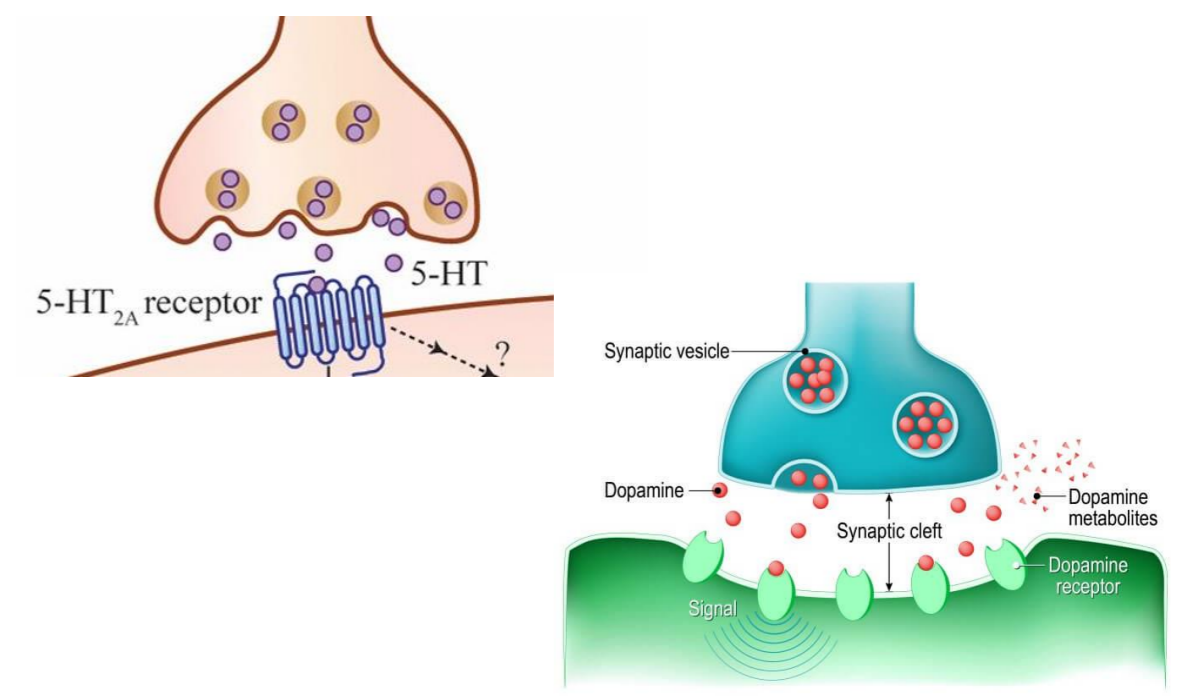
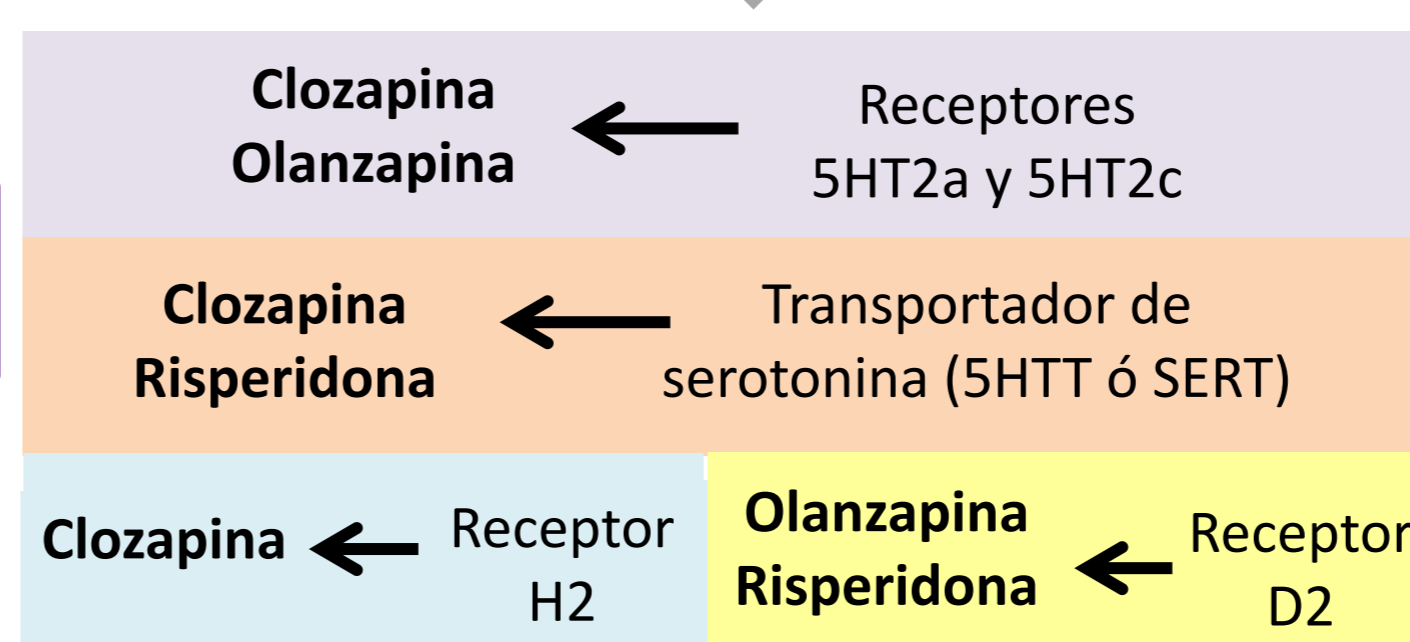
- Metabolización extensiva (EM)
- M. intermedia (IM)
- M. pobre o deficiente (PM)
- M. ultrarrápida

**CYP1A2** → **Clozapina**  
**Olanzapina**

**CYP3A4** → **Quetiapina**  
**Ziprasidona**  
**Haloperidol**

**PREDICIÓN DE LA RESPUESTA**

### POLIMORFISMOS EN GENES FARMACODINÁMICOS



### GENES RELACIONADOS CON EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPICÓTICOS

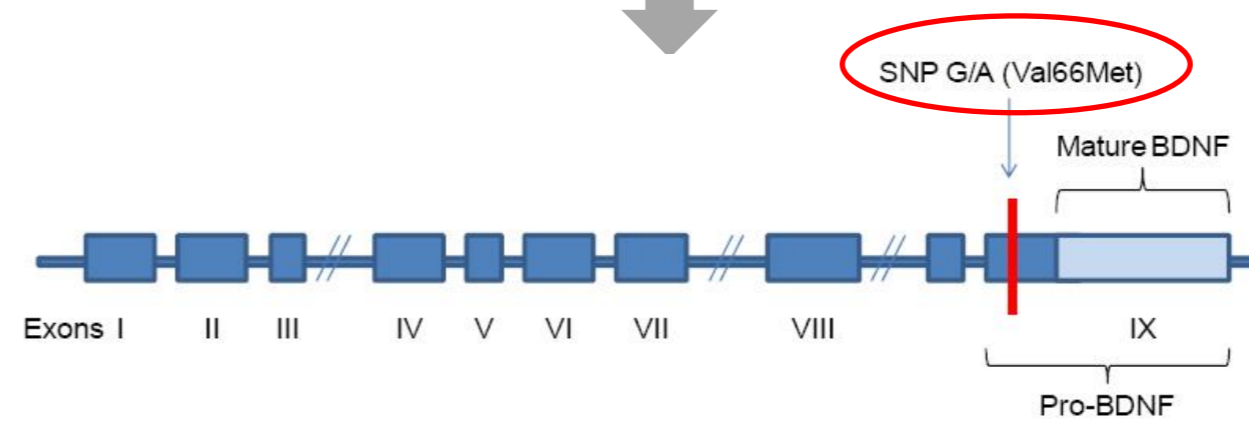
**Discinesias tardías** (1ª generación) → CYP2D6, receptores D2, D3 y transportador de vesículas de monoaminas.

**Agranulocitosis** (clozapina) → genes del CMH.

**Ganancia de peso y síndrome metabólico** (olanzapina y clozapina) → genes de vías de la leptina, melanocortina e insulina.

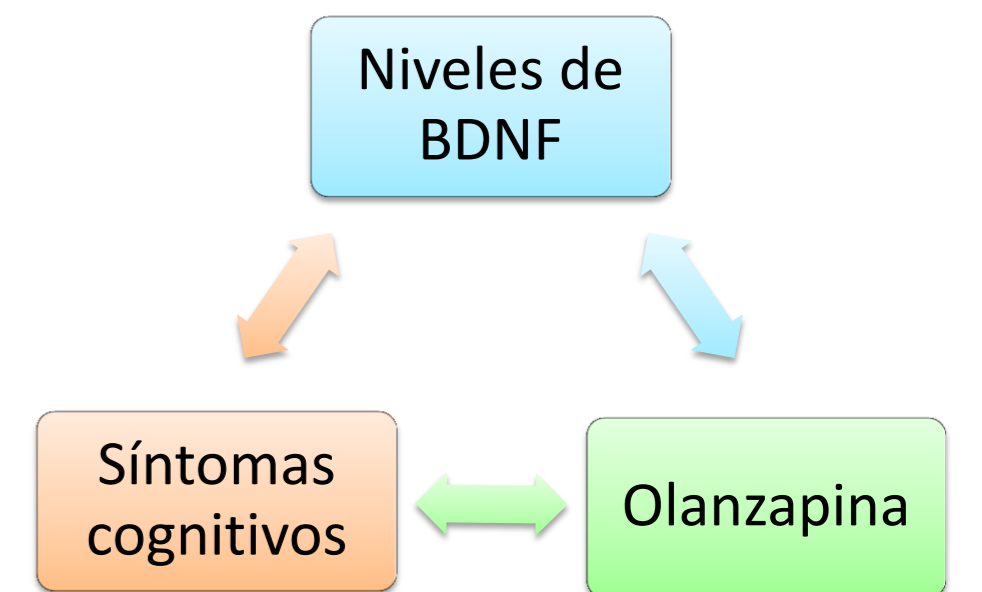
**PREDECIR Y EVITAR SU APARICIÓN**

### OTRO GEN RELACIONADO: BDNF



**SNP Val66Met:** relacionado con características de la enfermedad, eficacia de antipsicóticos y reacciones adversas (desórdenes metabólicos y discinesias tardías).

**Factor neurotrófico derivado del cerebro:** neurotrofina del SNC implicada en crecimiento, diferenciación y plasticidad neuronal.



**DIANA FARMACOGENÉTICA PROMETEDORA**

### ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO (TRS)

Falta de respuesta a, al menos, dos antipsicóticos en correcta dosis e intervalo administración (30 % pacientes)

**Clozapina:** agranulocitosis → monitorización y respuesta sólo 60-70%

**¿UTILIDAD DE LA FARMACOGENÉTICA?**

- Identificar TRS
- Evitar falta de respuesta
- Evitar toxicidad y reacciones adversas
- Regular uso de clozapina

Politerapia ( $\uparrow$  dosis →  $\uparrow\uparrow$  toxicidad)

**MEDICINA PERSONALIZADA**

### PROBLEMAS EN LA ACTUALIDAD

- ¿Qué hay que analizar?
- ¿Qué significan los resultados?
- Englobar estudio de muchos genes
- Traslación a la clínica

### PERSPECTIVAS DE FUTURO

- Superar limitaciones económicas y éticas.
- Mostrar resultados concluyentes y mejora de la práctica clínica → validez ✓
- Disponibilidad todos los ciudadanos.
- En un futuro no muy lejano: todos los pacientes esquizofrénicos podrán acceder a la medicina personalizada.

## CONCLUSIONES

- ✓ La farmacogenética nos permite estudiar genes relacionados con la respuesta, reacciones adversas y resistencia al tratamiento con antipsicóticos.
- ✓ La risperidona, clozapina y olanzapina son los antipsicóticos más estudiados en relación a la influencia de la farmacogenética en la respuesta al tratamiento.
- ✓ Las reacciones adversas más frecuentes y estudiadas relacionadas con la farmacogenética son discinesias tardías, agranulocitosis y desórdenes metabólicos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Gesteira A, et al. Estudios Farmacogenéticos del tratamiento con Antipsicóticos: estado actual y perspectivas. Actas Esp Psiquiatr. 2010; 38(5): 301-16.
2. Zai CC, et al. New findings in pharmacogenetics of schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2018;32:000-00.
3. Lally J, et al. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. Phcogenomics and Personalized Med. 2016;9:117-29.

