

Farmacogenética en psiquiatría: ¿qué tan lejos estamos de su aplicación clínica?

Federico Manuel Daray

*Médico especialista en Psiquiatría. Consultorios Externos, Hospital "Braulio A. Moyano".
Docente Autorizado, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.
Investigador asistente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).
E-mail: fdaray@hotmail.com*

Paulo César Maffia

*Laboratorio de Microbiología Molecular, Universidad Nacional de Quilmes (UNQ).
Investigador asistente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).*

Rodolfo Pedro Rothlin

Profesor Titular Plenario, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Andrea Emilse Errasti

*Docente autorizada, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.
Investigadora adjunta, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).*

Resumen

La farmacogenética estudia cómo la variabilidad genética influye en la respuesta de los pacientes a los fármacos. Esta disciplina tendría mayor impacto en la práctica de aquellas especialidades médicas que tratan enfermedades complejas en las que la respuesta terapéutica es insuficiente y/o tiene elevados costos como es el caso de la psiquiatría. La presente es una revisión narrativa en la que se analizan los principales resultados de los estudios de farmacogenética realizados con los grupos de psicofármacos más relevantes y se analiza que falta para la incorporación de estos avances a nuestra práctica cotidiana. Se concluye que, a pesar de los notables progresos en el campo de la farmacogenética en los últimos 10 años, los estudios en psiquiatría no han sido concluyentes y que la utilización clínica de las pruebas de farmacogenética es aún muy limitada. No obstante, hay ciertos elementos alentadores acerca de la posibilidad de aplicación de estas herramientas para optimizar los tratamientos psiquiátricos.

Palabras clave: Farmacogenética - Farmacogenómica - Psiquiatría - Antipsicóticos - Antidepresivos - Estabilizadores del ánimo - Medicina personalizada.

PHARMACOGENETICS IN PSYCHIATRY: HOW FAR ARE WE FROM CLINICAL APPLICATION?

Summary

Pharmacogenetics studies how genetic variation influences the response of patients to drugs. This discipline has a greater impact in those medical specialties that treat complex diseases in which the therapeutic response is insufficient and/or have high costs such as psychiatry. This is a narrative review in which we analyze the main results of pharmacogenetic studies performed with the most relevant groups of psychoactive drugs and discusses missing for incorporating these advances into our daily practice. We conclude that despite the remarkable progress in the field of Pharmacogenetics in the last 10 years, studies in psychiatry have been inconclusive and the clinical use of pharmacogenetic testing is still limited. However, there are some encouraging elements about the applicability of these tools for the improvement of psychiatric treatments.

Key words: Pharmacogenetics - Pharmacogenomics - Psychiatry - Antipsychotics - Antidepressants - Mood Stabilizers - Personalized medicine.

1. Introducción

En el ejercicio de la psiquiatría es común observar que la respuesta individual de los pacientes a la misma droga administrada con un mismo esquema posológico varía considerablemente. Que las respuestas sean tan variables de un individuo a otro es función de una serie de factores, entre ellos los genéticos. La rama de la farmacología que estudia cómo la variabilidad genética influye en la respuesta de los pacientes a los fármacos se denomina farmacogenética (1).

Si bien el término farmacogenética fue empleado por primera vez por Vogel en 1959 (2), ya hacia fines de la década del 30 se habían reportado algunas observaciones aisladas que mostraban la ocurrencia de respuestas inusuales a drogas, dependiendo de factores innatos tal es el caso de los reportes de la porfiria inducida por drogas (3) y las variaciones en la actividad de las colinesterasas en conejos (4). Uno de los puntos relevantes en el desarrollo de la farmacogenética fue el caso del Dr. Smith, que marcó la relevancia clínica que podían tener los aportes de esta disciplina. Este caso ocurrió en mayo del año 1975, cuando cinco residentes del St. Mary's Hospital Medical School en Inglaterra tomaron parte como voluntarios en un estudio donde se evaluaba el efecto de la debrisoquina, un fármaco antihipertensivo de uso en esa época. Luego de que cada voluntario tomara una única dosis oral de 40 mg, se procedió a evaluar la presión y a recolectar la orina. Después de una hora sin incidentes, uno de los voluntarios, un farmacólogo llamado Robert Smith, comenzó a sentirse mareado e incapaz de mantenerse en pie. Su presión arterial descendió bruscamente (70/50 mmHg) y tuvo que permanecer acostado para evitar un síncope. Luego, se resuelven gradualmente los síntomas, pero con efectos que continúan durante dos días. Por el contrario, los demás voluntarios se sintieron bien durante toda la observación (5). Años más tarde, se reconoció que la enzima que metabolizaba la debrisoquina (en aquel momento llamada debrisoquina hidroxilasa, hoy denominada citocromo P450 2D6) es una enzima altamente polimórfica y que este polimorfismo da lugar, entre otros, a fenotipos de metabolización pobre (o deficientes como el del Dr. Smith) y abrieron el camino para el fundamento genómico de la farmacogenética (5). Otro hito relevante en el desarrollo de la farmacogenética fue cuando se describió que las variaciones en las respuestas a los fármacos no solo se observaban entre individuos de una misma población, sino también entre poblaciones (6). Finalmente, el más reciente impulsor de esta disciplina fue el proyecto genoma humano; desde entonces los avances en nuestros conocimientos y en las técnicas genéticas nos permitieron pasar de estudiar las variaciones a nivel de un gen a estudiar las variaciones del genoma en forma completa.

Esto último también ha llevado a algunos cambios en la nomenclatura. Los términos farmacogenética y farmacogenómica suelen emplearse indistintamente y así serán empleados a lo largo de esta revisión. Sin embargo, entre ellos existen algunas diferencias que tiene sentido aclarar por una cuestión conceptual. La farmacogenética usa información existente y conceptos basados en hipótesis

sobre el mecanismo de las enfermedades para la selección de "genes candidatos" que serán evaluados luego para ver qué relación guardan con el fenotipo estudiado. Mientras que, los estudios de farmacogenómica, no se focalizan en un gen sino en el estudio de la variabilidad a nivel del genoma completo. Es decir, la diferencia entre ambas está dada por su objeto de estudio y, consecuentemente, en las técnicas empleadas. La importancia para la psiquiatría es que muchas veces no conocemos con exactitud ni la fisiopatología de las enfermedades mentales ni los mecanismos de acción de las drogas. Esto hace que la selección de un "gen candidato" sea compleja o sesgada. Es ahí donde el estudio del genoma en forma completa, sin estar basados en conocimientos previos o hipótesis específicas, puede dar resultados novedosos (7). En general, los estudios suelen emplear una u otra estrategia pero ambas son complementarias y podrían aplicarse a la misma cohorte de pacientes. El único inconveniente es que con cohortes pequeñas no se debe emplear los estudios de genoma completo ya que arrojarían muchos falsos positivos, estos estudios necesitan un gran número de pacientes (>1000).

El empleo de la farmacogenética cobra particular importancia en aquellas especialidades médicas que tratan enfermedades complejas en las que la respuesta terapéutica es insuficiente y/o tiene elevados costos, como es el caso de la psiquiatría (7). La variabilidad individual en la respuesta a los psicofármacos es un problema grave en el tratamiento de los pacientes con enfermedades mentales. Esto queda reflejado en los últimos y más grandes estudios de eficacia de psicofármacos financiados por el *National Institute of Mental Health* (NIMH). Tal es el caso del *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), en el que pacientes con depresión mayor no psicótica fueron tratados secuencialmente con diferentes esquemas de tratamiento por 6 años. Este estudio demostró que solo el 37 % de los pacientes alcanzaron remisión con el empleo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, fármacos de primera línea) y un 16% abandonó el tratamiento por intolerancia a la medicación (8). Peor todavía son los resultados del *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE), en el que pacientes con diagnóstico de esquizofrenia fueron tratados con una serie de antipsicóticos por 18 meses, en un escenario que reflejaría la práctica en el mundo real. Este estudio mostró que un 74 % de los pacientes abandonaron el tratamiento por la falta de eficacia o intolerancia (9). Por último, el *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD) obtuvo resultados similares en términos de falta de eficacia o intolerancia. En el mismo se evaluaba el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar con estabilizadores del ánimo y antidepresivos, mostrando que hasta un 75% de los pacientes presentaron síntomas de recaída en algún momento de su seguimiento. En síntesis, si bien un grupo pequeño de pacientes presenta remisión completa de los síntomas con los psicofármacos disponibles actualmente, la gran mayoría tiene una respuesta subóptima y, lo que es peor, muchos de ellos presentan efectos adversos que en varios casos son molestos y en otros ponen en juego la vida del paciente (10).

Actualmente, al prescribir un psicofármaco el médico, se basa en el método de prueba y error (11). Por esto, el esfuerzo en encontrar predictores de respuesta a los psicofármacos es muy importante y, en este contexto, la farmacogenética se proyecta como una alternativa (10).

Al momento de buscar predictores genéticos de respuesta a fármacos, una primera aproximación son los estudios que buscan la asociación entre "genes candidatos" y respuesta (eficacia o toxicidad). Los genes candidatos son aquellos genes que codifican para determinadas proteínas involucradas tanto en procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) como farmacodinámicos (variaciones en el sitio blanco de acción de la droga o en algún punto de la cascada de señalización intracelular). Esto, sin embargo, acarrea algunos problemas ya que muchas veces el efecto de las drogas depende de ambos en forma combinada y además, para gran parte de los psicofármacos no se conoce con exactitud el mecanismo de acción, por lo que la identificación de un gen candidato se torna compleja.

El objetivo de este trabajo es, en primer lugar, realizar una revisión narrativa de los principales resultados de los estudios de farmacogenética en relación con los grupos de psicofármacos más relevantes y, en segundo lugar, analizar qué tan lejos estamos de la incorporación de estos avances a nuestra práctica cotidiana. En el Anexo 1 se enumera un glosario de palabras relacionadas con el tema en cuestión y su significado.

2. Antidepresivos

Los primeros grupos farmacológicos empleados para el tratamiento de los Trastornos Depresivos fueron los Antidepresivos Tricíclicos (ATC) y los Inhibidores de la Monoamino Oxigenasa (IMAO). Si bien la eficacia de estos fármacos ha sido ampliamente demostrada, los mismos se asocian a numerosos efectos adversos, muchos de ellos de gravedad. Esto último impulsó el desarrollo de nuevas moléculas y llevó a que, hacia finales de la década de 1980, aparecieran una nueva clase de antidepresivos, los ISRS. Los fármacos de este grupo presentan una efica-

cia similar a la de los ATC o los IMAO pero con un perfil de efectos adversos más favorable, lo que hizo que ganaran popularidad y que su uso se extendiera rápidamente. Hoy son los fármacos de primera línea para el tratamiento de la Depresión Mayor (DM) y para otros trastornos psiquiátricos. A pesar de esto, los ISRS solo son efectivos en un subgrupo de pacientes y, si bien la aparición de efectos adversos de gravedad con estos fármacos es baja, un alto porcentaje de pacientes tiene efectos adversos de baja gravedad pero que llevan a la discontinuación del tratamiento, como los efectos adversos sexuales (12). En los últimos años, se han incorporado nuevos fármacos antidepresivos con diferentes mecanismos de acción. Dentro de estos se incluye a los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), a los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND), a los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN), a los moduladores de la serotonina y a los moduladores de la serotonina y noradrenalina. En líneas generales, estos nuevos antidepresivos se asocian con la misma eficacia que los ISRS, pero con un perfil de efectos adversos diferente.

Se han publicado no menos de 120 artículos acerca de la farmacogenética de los antidepresivos. De todos los grupos farmacológicos, el más estudiado es el de los ISRS (13). Se revisarán los resultados más relevantes.

2.1. Estudios de farmacocinética

La gran mayoría de los estudios de farmacogenética y antidepresivos se han llevado a cabo para encontrar una asociación entre los genes que codifican para los CYP (enzimas que metabolizan a la mayoría de los antidepresivos) y la respuesta a los ISRS.

Los citocromos P450 (CYP) son una familia de hemoproteínas que se denominan de esta manera porque absorben la luz a una longitud de onda de 450 nm. Son las responsables de las reacciones de oxidación de fase I de la metabolización de los antidepresivos. Hay cerca de 50 variantes de estas enzimas, que han sido clasificadas en familias y subfamilias. Dentro de estas variantes, la más importante en la metabolización de los antidepresivos es el CYP 2D6 (Tabla 1) (14).

Tabla 1. Relevancia del CYP 2D6 en el metabolismo de los antidepresivos*.

Antidepresivos metabolizados exclusivamente por el CYP 2D6	Antidepresivos metabolizados principalmente por el CYP 2D6	Antidepresivos metabolizados mínimamente por el CYP 2D6
Desipramina	Amitriptilina	Citalopram
Doxepina	Bupropion	Escitalopram
Nortriptilina	Duloxetina	Fluvoxamina
Paroxetina	Imipramina	Sertralina
Venlafaxina	Mirtazapina	
	Trazodona	

* Tomado de Mrazek (14).

El CYP2D6 tiene la particularidad de ser una enzima que se expresa en forma constitutiva en el hígado. Debido a que esta enzima es constitutiva y no inducible, sus variantes genéticas y los inhibidores ambientales o xenobióticos son los únicos factores que pueden modificar su funcionamiento (13), motivo por el cual este citocromo es un buen candidato para realizar estudios farmacogenéticos.

El gen que codifica para el CYP 2D6 se encuentra en el cromosoma 22, en la región 22q13 y posee nueve exones. Es un gen altamente polimórfico, se han detectado cerca de 130 variantes alélicas, la base de datos con las variantes de esta enzima se actualiza continuamente y puede ser consultada en: <http://www.cypalleles.ki.se/> (14).

La mayoría de los individuos tienen 2 copias del CYP 2D6. Su genotipo se define en función de las características de estas dos copias (alelos). Las dos copias pueden corresponder a variantes alélicas activas. También puede ocurrir que una o las dos copias correspondan a variantes alélicas no funcionales o inactivas (no es necesario una copia activa del CYP 2D6 para vivir). Por otro lado, también puede ocurrir que un individuo tenga más de dos copias activas del gen para el CYP 2D6. Todo esto hace que existan una gran cantidad de genotipos posibles. Estos genotipos pueden dar lugar a una gran variedad de fenotipos. De hecho, una de las características más interesantes de este CYP es que existe una buena correlación entre el genotipo y fenotipo (la actividad metabólica de la enzima). Hoy podemos diferenciar cuatro fenotipos dependiendo de la combinación de alelos presentes en un individuo. Estos fenotipos son:

I. Metabolizador pobre (MP) o deficiente

Este fenotipo tiene un metabolismo más lento de lo normal y está representado por aquellos individuos que no hayan heredado ninguna copia activa del gen para el CYP 2D6. Puede ser que tengan dos copias de una enzima con una actividad disminuida o que posean una copia con actividad disminuida y la otra copia corresponda a un alelo no funcional o incluso que carezcan en absoluto de copias activas del gen (ambas copias no funcionales) (15). Este es el fenotipo que se asociaría clínicamente con menor metabolización, mayores concentraciones plasmáticas y mayor riesgo de aparición de efectos adversos.

II. Metabolizador intermedio (MI)

Es uno de los fenotipos más amplios y discutidos. Algunos denominan MI a aquellos individuos con una copia inactiva y otra con actividad reducida; mientras que, otros reservan este término para aquellos con una única copia activa del gen. Se considera que esta categoría posee interés únicamente a nivel experimental, ya que fenotípicamente los MI no parece que se distingan de los ME, es decir el funcionamiento enzimático en ambos grupos no tendría un impacto clínico relevante como si lo tienen los MP o los MU. Por esto, los fenotipos MI y los ME suelen agruparse cuando se realiza un genotipado orientado a la clínica.

III. Metabolizador extensivo (ME)

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

IV. Metabolizador ultrarrápido (MU)

Este fenotipo está representado por aquellos individuos que tienen más de dos copias activas del gen. No todos los alelos parecen ser susceptibles de duplicación; se han detectado en los alelos *1, *2, *4, *10 y *35. De ellos, únicamente son activos los alelos *1, *2 y *35, mientras que *10 implica una actividad enzimática reducida y *4 codifica un enzima totalmente inactiva. Un individuo con más de dos copias de un alelo funcional expresará mayor cantidad de enzima, lo cual incrementará el metabolismo de toda sustancia que utilice esa enzima y por lo tanto menores concentraciones plasmáticas. En estos individuos, no se puede obtener un efecto terapéutico con la dosis estándar.

En síntesis, por un lado, los individuos con múltiples copias de genes activos serían MU y no alcanzarán niveles plasmáticos en el rango terapéutico con los esquemas de dosificación habituales. Mientras que, por otro lado, los individuos con copias no funcionales o inactivas que presentan un fenotipo MP, tendrían niveles plasmáticos elevados de los antidepresivos que son sustratos de estas enzimas y aumentando el riesgo de que desarrollen efectos adversos.

Por todo esto, genotipificar a los pacientes ayudaría a predecir mejor los niveles plasmáticos de los ISRS y ajustar las dosis según el caso. Sin embargo, los resultados de los estudios en los que se evaluaron la asociación entre los polimorfismos del CYP 2D6 y la respuesta a los antidepresivos son muy contradictorios y no permiten sacar una conclusión unívoca. Algunos estudios han reportado una asociación positiva entre las variantes del CYP 2D6 y los efectos terapéuticos (16-17) o los efectos adversos (16, 18-19); otros no han podido encontrar ninguna asociación (20-23). De todos los estudios realizados, el más importante, por el tamaño de su muestra, es el STAR*D. Este incluyó la genotipificación de 1877 sujetos y no pudo encontrar una asociación entre las variantes del CYP 2D6 y la eficacia o la tolerabilidad de los antidepresivos (24). Algunos autores explican la discrepancia por la heterogeneidad de las muestras (25).

Además de los genes que codifican para el CYP 2D6, otros genes candidatos que codifican para otras enzimas relacionadas con el metabolismo de los antidepresivos como el CYP 2C9, el CYP 2C19 y el CYP3A4 han sido estudiados con menor evidencia disponible (26).

2.2. Estudios farmacodinámicos

El mecanismo de acción de los ISRS está mediado principalmente por su acción sobre la neurotransmisión serotoninérgica. Por esto, diferentes eslabones de la neurotransmisión serotoninérgica han sido empleados como genes candidatos en estudios de farmacogenética.

El más estudiado ha sido el gen que codifica para el transportador de serotonina (SLC6A4) también llamado 5HTT o SERT. Este gen da origen a una proteína de mem-

brana que se comporta como un transportador activo de alta afinidad que, mediante la recaptación de la serotonina, modula su acción farmacológica (14).

El gen que codifica este transportador se ubica en el cromosoma 17 en la región 17q11.1-q12. El polimorfismo más frecuente del SCL6A4 es una variante localizada en su región promotora (5HTTLPR, *serotonin transporter gene promoter polymorphism*). La misma depende de una inserción/delección de 44 pares de bases que ha sido exhaustivamente estudiada desde el punto de vista farmacogenético. Este polimorfismo no afecta a la estructura proteica del transportador, lo que modifica es la actividad transcripcional del gen. Estas variantes polimórficas han sido clasificadas en dos categorías denominadas corta y larga. El alelo que lleva la delección es denominado alelo "s" (short en inglés) y es una variante con una reducida eficacia transcripcional, lo que determina una menor expresión de la proteína del recaptador. El alelo que lleva la inserción es denominado alelo "l" (long en inglés) y es una variante con una elevada eficacia transcripcional, lo que determina una mayor expresión de la proteína del recaptador (14).

Varios trabajos de farmacogenética han estudiado cómo estas variantes polimórficas influyen tanto en la eficacia como en la toxicidad de los ISRS.

En relación con los estudios de eficacia, Serretti y col. realizaron un metaanálisis en el que se exploraba la asociación entre el 5HTTLPR y la respuesta a los antidepresivos en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor o Trastorno Bipolar según DSM IV. En este trabajo, incluyeron los resultados de 15 estudios y un total de 1435 pacientes. Concluyeron que la presencia de la variante larga ("l") del 5HTTLPR se asociaba con mejores tasas de respuesta y remisión a los antidepresivos y que este efecto parecía ser independiente de factores étnicos (27).

Estos resultados alentadores se vieron opacados por los datos obtenidos del STAR*D, que no encontró asociación entre ninguno de los polimorfismos del 5HTT y la respuesta a los antidepresivos, a pesar de contar con una muestra de 1914 pacientes (28).

En relación con los estudios de toxicidad, Popp y col. describieron, en una muestra de 109 individuos internados por depresión, que los que presentaban una o dos copias del alelo "s" del 5HTTLPR tenían mayor frecuencia de efectos adversos (29). En este sentido, también ha sido descrito que individuos homocigotas para la variante "l" del 5HTTLPR presentaban con menor frecuencia efectos adversos gastrointestinales (30).

Otro de los efectos adversos asociados al uso de ISRS es el riesgo de aparición de manía inducida por antidepresivo (MIA). Nuestro metaanálisis, en relación con este tema, analizó 6 estudios con un total de 768 pacientes y mostró que existía una asociación moderada entre la variante "s" del 5HTTLPR y la MIA (Riesgo Relativo (RR) = 1,38; 95 % IC 0,98 - 1,93, p = 0.06) (31).

Otros genes candidatos, además del 5HTT, han sido evaluados. Un metaanálisis, evaluó la posible asociación entre la respuesta a antidepresivos y 16 variantes de genes candidatos (seleccionados por su papel en la farmacodinamia de los antidepresivos). De todos estos,

4 genes han demostrado asociarse con la respuesta a los antidepresivos: el gen para los receptores de serotonina 5HT1A y 5HT2A, el gen para la enzima triptófano hidroxilasa (TPH1) y el gen que codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro (*Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) (32). En esta misma línea, es interesante remarcar que la asociación entre los polimorfismos del receptor 5HT2A y la respuesta antidepresiva también fue observada y reportada como uno de los resultados farmacogenéticos más alentadores del STAR*D (33).

3. Estabilizadores del ánimo

En concordancia con Ghaemi, consideramos que un estabilizador del ánimo es un fármaco que ha demostrado eficacia, en monoterapia, para el tratamiento de al menos 2 de las 3 fases del Trastorno Bipolar (manía aguda, depresión aguda y profilaxis de la manía o de la depresión) (34). Los fármacos que actualmente cumplen con este criterio son: el litio, los anticonvulsivantes: ácido valproico, la carbamacepina y la lamotrigina y alguno de los antipsicóticos atípicos (la farmacogenética de estos últimos será abordada en el próximo apartado).

En comparación con otros grupos farmacológicos, hay muy pocos trabajos publicados sobre la farmacogenética de los estabilizadores del ánimo. La gran mayoría se han centrado en el litio y su farmacodinamia; no se encontraron trabajos de relevancia sobre la farmacocinética de los estabilizadores del ánimo.

3.1. Estudios farmacodinámicos

Las dificultades que aparecen al estudiar la farmacogenética en relación al litio es que su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, lo que hace difícil la búsqueda de genes candidatos (35).

Las teorías actuales acerca de la farmacodinamia del litio consideran que el mecanismo de acción involucra una serie de pasos que son desencadenados por la inhibición de una serie de enzimas. De estas enzimas, las asociadas con la vía del inositol y la glicógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β) serían las más relevantes (36). Por lo que, los genes que codifican para estas enzimas fueron utilizados como genes candidatos en estudios de asociación. Dimitrova y col. no encontraron asociación entre 8 diferentes SNP (*Single Nucleotide Polimorphism*, Anexo 1) de la mio-inositol monofosfatasa 2 (IMPA2) y la respuesta al litio en pacientes bipolares (37). En relación con la GSK-3 β , se ha descrito que uno de sus polimorfismos (-50 T/C) está asociado con una buena profiláctica del litio en una muestra de 88 pacientes bipolares (38). Sin embargo, estos resultados no han podido ser confirmados en otros estudios (39).

También se han explorado otros genes candidatos con resultados contradictorios. Entre ellos, podemos mencionar al gen para el BDNF y el 5HTTLPR. En relación con el primero, un estudio retrospectivo de 88 pacientes encontró que la variante Val/Met del gen para el BDNF se encuentra con mayor frecuencia en individuos de "excelente" respuesta al litio (40). Dos estudios posteriores no pudieron confirmar esta asociación (41-42). En relación

con el 5HTTLPR, en un pequeño estudio, Rybakowski y col. encontraron que la frecuencia del alelo "s" era significativamente mayor en pacientes no respondedores al litio en relación con aquellos pacientes que tenían una buena respuesta o una respuesta parcial (43). Este resultado no pudo ser replicado por Michelon y col., que empleando una muestra más grande de pacientes bipolares, no pudieron encontrar asociación entre los polimorfismos del 5HTTLPR y la respuesta al litio (42). Por todo esto, los resultados no son concluyentes.

Como se mencionó en la introducción, los avances técnicos en el campo de la genética permiten estudiar un extenso número de SNP sobre grandes áreas del genoma (*wide-genome studies*). Este tipo de estudios son importantes en psiquiatría, sobre todo para estudiar aquellas drogas cuyo mecanismo de acción no es conocido, dificultándose encontrar un gen candidato a rastrear en estudios de asociación. Estos avances se han aplicado a la farmacogenética del litio. Recientemente se publicaron los resultados de un estudio con 458 pacientes de la cohorte de pacientes bipolares del STEP-BD que fueron tratados con litio. El tiempo, hasta la recurrencia de un episodio afectivo, fue correlacionado con el genotipo de los pacientes. Si bien ninguno de los 1.4 millones de SNPs evaluados en el estudio cumplieron con los criterios estadísticos de asociación requeridos por el estudio, tres genes mostraron una tendencia a la asociación y se plantean como candidatos importantes para futuros estudios (44). Estos fueron los genes para el *Syndecan-2* (SDC-2), el *human homologue of Drosophila odd Oz (odz)-4* (ODZ4) y el gen que codifica para el receptor *glutamate/alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionate* AMPA (GRIA2). El SDC-2 codifica para un proteoglicano de la superficie celular que desempeña un papel central en la formación de las dendritas en el hipocampo, el ODZ4 está implicado en la morfogénesis cerebral y el GRIA2 es el que codifica para una subunidad del receptor ionotrópico para glutamato, cuya expresión estaría regulada por el litio (44).

4. Antipsicóticos

En la década de 1950, se empleó por primera vez la clorpromazina para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, este hito marcó la aparición del primer tra-

tamiento farmacológico efectivo para la esquizofrenia. Luego, fueron surgiendo otros antipsicóticos, siendo el más representativo del grupo el haloperidol, sintetizado por Paul Janssen en 1958 (45). Este grupo de fármacos, actualmente denominados *antipsicóticos típicos* o antipsicóticos de primera generación (APG), es efectivo para el tratamiento de los síntomas psicóticos (en particular delirios y las alucinaciones), pero se asocia con una alta frecuencia de efectos adversos motores e hiperprolactinemia. En un intento por desarrollar antipsicóticos con mayor eficacia y tolerabilidad surge la clozapina y con ella un nuevo grupo de antipsicóticos denominados actualmente *antipsicóticos atípicos* o antipsicóticos de segunda generación (ASG). Este grupo tiene mayor eficacia sobre los síntomas negativos, afectivos y cognitivos de la esquizofrenia y son mejor tolerados. Su uso se ha generalizado en los últimos años y con el empleo de los mismos en tratamientos prolongados se comenzó a detectar la asociación con el síndrome metabólico y el consecuente riesgo cardiovascular (46).

Se han publicado al menos 280 estudios de farmacogenética buscando genes candidatos para el tratamiento con antipsicóticos. Se revisarán los resultados más relevantes.

I. Farmacocinética

Como en el caso de los antidepresivos, los CYP tienen un papel fundamental en la farmacocinética de los antipsicóticos. La mayoría de los fármacos de este grupo son metabolizados por el CYP 2D6, CYP 1A2 o CYP 3A4.

Una gran cantidad de estudios han evaluado la asociación entre variantes polimórficas del CYP 2D6 y la presencia de efectos adversos por antipsicóticos. Estos estudios han sido realizados con risperidona y haloperidol, que, junto con la tioridazina y la clorpromazina (estas últimas menos empleadas en la práctica), son los antipsicóticos metabolizados exclusivamente por esta enzima (Tabla 2).

Ha sido demostrado que los pacientes con un fenotipo MP, presentaban una mayor incidencia de efectos adversos con risperidona cuando seguían un régimen de dosificación estándar (47). También se ha demostrado que los MP tienen un riesgo aumentado de hiperprolactinemia cuando son tratados con risperidona. Uno de los efectos adversos más importante en el tratamiento con antipsicóticos es la aparición de disquinesias tar-

Tabla 2. Relevancia del CYP 2D6 en el metabolismo de los antipsicóticos*.

Antipsicóticos metabolizados exclusivamente por el CYP 2D6	Antidepresivos metabolizados principalmente por el CYP 2D6	Antidepresivos metabolizados mínimamente por el CYP 2D6
Clorpromazina	Aripiprazol	Clozapina
Haloperidol	Olanzapina	Quetiapina
Risperidona		Ziprasidona
Tioridazina		

* Tomado de Mrazek (14).

días (DT). Un metaanálisis evaluó si había una asociación entre los alelos del CYP2D6 y la aparición de DT en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos. Este estudio demostró que los alelos no funcionales del CYP 2D6 se asocian con un riesgo incrementado de DT (OR = 1,43; 95% IC 1,06-1,93, $p = 0.021$) (48).

A pesar de todo lo mencionado, una publicación reciente derivada del estudio CATIE, en la que se evaluaron 750 pacientes con esquizofrenia crónica tratados con 5 antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y perfenazina), no encontró asociación entre 25 polimorfismos de los CYP 450 involucrados en el metabolismo de estos fármacos y la dosis, eficacia, seguridad o DT (49).

II. Farmacodinamia

Todos los fármacos antipsicóticos, pese a la heterogeneidad de su naturaleza química, poseen un mecanismo de acción común bloqueando los receptores dopaminérgicos de tipo D2, modificando de esta forma la neurotransmisión dopaminérgica en la porción anterior del encéfalo. Este mecanismo es la base de su acción antipsicótica. Por esto, los genes que codifican para los receptores dopaminérgicos se han transformado en genes candidatos en los estudios de farmacogenética.

Hay 5 subtipos de receptores dopaminérgicos: D₁-D₂-D₃-D₄-D₅. El más evaluado en estudios de farmacogenética es el D2. El gen que codifica para este subtipo se encuentra ubicado en el cromosoma 11 en la posición 11q23 (14). Presenta varios polimorfismos, de los cuales 3 han sido evaluados en estudios de asociación.

Uno de estos es el polimorfismo 2139C/T (Taq1A). Los primeros estudios realizados, sugerían que ser heterocigota para el alelo Taq1A del gen que codifica para el receptor D2 se asociaba con una respuesta terapéutica favorable al haloperidol en pacientes con un cuadro de psicosis aguda (50). Otro de los polimorfismos, el -241A/G, ha sido estudiado en 125 pacientes chinos con esquizofrenia tratados con risperidona. Este estudio encontró que aquellos pacientes con el genotipo -241A, tenían una respuesta más rápida a la risperidona (51). El tercer polimorfismo, también estudiado en la población china, fue el 932C/G. Los pacientes con una guanina (G), respondían más rápido a la risperidona que los pacientes homocigotas que tenían una citosina (C) (52). Estos resultados no han sido replicados, por lo que aún no se puede establecer una asociación definitiva entre estos polimorfismos y la respuesta a los antipsicóticos.

En relación con los polimorfismos del receptor D2 y los efectos adversos de los antipsicóticos, un metaanálisis encontró que la variante A1 del polimorfismo Taq1A se asociaba con la presencia de DT en pacientes esquizofrénicos (OR = 1,30; 95% IC 1,03 - 1,65, $p = 0.026$) (53).

Los ASG, además de bloquear receptores dopaminérgicos, incorporan a su mecanismo de acción el bloqueo de receptores serotoninérgicos. Existen 7 tipos de receptores serotoninérgicos (5HT1 - 5HT7); de gran interés han sido los polimorfismos de los subtipos 5HT2A y 5HT2C, evaluados tanto en estudios de eficacia como de toxicidad.

El gen para el receptor 5HT2A se encuentra en el cro-

mosoma 13, ubicado en la posición 11q14-q21 (14). En relación con los estudios de eficacia, un metaanálisis que ha examinado la relación entre los polimorfismos del gen que codifica para el receptor 5HT2A y la respuesta a la clozapina ha encontrado una asociación positiva entre el polimorfismo 102-T/C y la buena respuesta a este antipsicótico (54).

El gen para el receptor 5HT2C se encuentra en el cromosoma X, la localización exacta de este gen es Xq24 (14). Este receptor ha sido involucrado en el aumento de peso por ASG (55). Se ha descrito que el gen para el receptor serotoninérgico 5HT2C presenta variantes polimórficas en su región promotora y que estas están relacionadas con la obesidad y la diabetes (56). Uno de estos polimorfismos, el 759C/T ha sido evaluado en estudios de asociación entre el tratamiento con ASG y el aumento de peso. Algunos de estos estudios han detectado que los individuos con el alelo T del receptor 5HT2C tienen menor aumento de peso durante el tratamiento con ASG (57-61). Otros, no han reproducido este resultado (62-64). Varias son las posibles causas para esta discrepancia: definición del fenotipo (primeros episodios psicóticos vs. casos refractarios), diferencias étnicas en las poblaciones estudiadas, uso de diferentes antipsicóticos, etc.(65).

Otro de los aspectos relevantes, en relación a los efectos adversos asociados al uso de los antipsicóticos atípicos, es la agranulocitosis por clozapina. Este es un efecto adverso poco frecuente pero grave y limita el uso de este antipsicótico. Estudios de farmacogenética han encontrado una asociación entre polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DBQ1*0201, HLA-B38, HLA-DBQ1*0502) y la agranulocitosis inducida por clozapina (66-68).

5. Conclusiones

A pesar del gran número de psicofármacos de los que disponemos actualmente, un gran porcentaje de los pacientes no responden en forma adecuada al tratamiento, ya sea por falta de eficacia o por intolerancia a los efectos adversos. Ante este escenario, una de las alternativas es desarrollar nuevas moléculas con mecanismos de acción distintos a los que actualmente existen; la otra es mejorar la respuesta a los fármacos que tenemos disponibles. En esta última, sería de utilidad la farmacogenética.

Sin embargo, al ser aplicada al campo de la psiquiatría, la farmacogenética ha encontrado determinadas dificultades. Una de las principales es que no existe un gen candidato con alto valor predictivo. De hecho, como se describió a lo largo de la revisión, por cada estudio de asociación positivo hay uno negativo. Esto hace que casi ninguno de los datos sea concluyente y sea difícil extraer conclusiones para la práctica clínica. Son varios los posibles motivos para esta variabilidad. El primero tiene que ver con las enfermedades psiquiátricas. Para la mayoría de estas el componente hereditario es poligénico, por lo que la aproximación mediante el estudio individual de genes candidatos no parece la más adecuada. El segundo tiene que ver con los psicofármacos. En general, desconocemos con precisión el mecanismo de acción de

la mayoría de las drogas, por lo tanto identificar genes candidatos es complejo y especulativo. El tercero tiene que ver con los diseños experimentales. Al momento de diseñar estudios de farmacogenética se presentan algunas dificultades, una de ellas es que, en la práctica, la gran mayoría de los pacientes que reciben psicofármacos están polimedcados, complejizando aun más el análisis de los resultados. Además, la mayoría de los estudios abarca un número bajo de pacientes (menor a 100) y los seguimientos son a corto plazo.

Ahora bien, más allá de estas dificultades, la pregunta sería ¿qué tan lejos estamos de incorporar estos conocimientos a nuestra práctica cotidiana?

De todos los polimorfismos mencionados, los que parecen más próximos a emplearse cotidianamente en la práctica clínica son los polimorfismos del CYP 2D6. Este polimorfismo es solo un predictor del metabolismo de los psicofármacos, es decir, no necesariamente va a predecir eficacia terapéutica o toxicidad. Pero que sea el más cercano a emplearse no solo se debe a su relevancia clínica sino a la existencia de un test aprobado por la FDA para su uso clínico en psiquiatría (69). Para el resto de los genes candidatos, las técnicas de detección son aún de tipo experimental. El test disponible se denomina AmpliChip CYP 450, es comercializado por Roche Molecular Systems y permite detectar 20 alelos del CYP2D6, 7 duplicaciones del CYP2D6 y 3 alelos del CYP2C19. El test incluye un software que permite predecir, en función de los alelos que el individuo presenta, qué tipo de fenotipo metabolizador posee: MP, MI, ME o MU (69).

La indicación de uso de este chip es muy general, no se refiere al uso para prescribir una droga en particular. De hecho, la FDA lo aprobó para su comercialización sin una indicación determinada. Por esto, el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) comisionó un panel independiente para evaluar la validez analítica (capacidad del test para detectar diferentes alelos con precisión), la validez clínica (capacidad de predecir resultados clínicamente significativos) y la utilidad clínica (proveer información que mejore la relación riesgo beneficio del tratamiento clínico). Este panel independiente realizó una revisión concluyendo que hay una sólida evidencia sobre la validez analítica del test, solo hay evidencia marginal de su validez clínica y no hay evidencia de su utilidad clínica de este test diagnóstico para pacientes con depresión tratados con ISRS. Por esto, concluyó que aún no hay evidencia suficiente para

indicar la genotipificación con el AmpliChip antes de recibir un ISRS (70). La metodología empleada por esta comisión ha sido criticada por otros autores, principalmente porque los criterios empleados para seleccionar los artículos a revisar se basaron en guías para la evaluación de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) que evalúan la eficacia de medicación, lo que hizo que, de 1200 artículos, sean seleccionados solo 37, dejando de lado mucha información valiosa (14).

Hasta el momento, no se han publicado ECCA que evalúen el efecto de la genotipificación en el ajuste de dosis de los psicofármacos. Esto probablemente se deba a que para la mayoría de los psicofármacos no hay una correlación entre los niveles plasmáticos y la eficacia terapéutica (71).

Otro aspecto importante para la implementación de la farmacogenética es el entrenamiento de los psiquiatras en estos temas. Para esto es fundamental la incorporación de conceptos farmacogenéticos en la currícula de los profesionales en formación y en los cursos de actualización.

Finalmente, para la aplicación de la farmacogenética a la práctica cotidiana, es importante evaluar sus costos. No hay mucha información acerca de este punto, solo un trabajo publicado recientemente por Olgiati y col. en el que realizaron un estudio de costo-utilidad, con una cohorte simulada de pacientes depresivos, demostrando que la realización de un test genético (detección de variantes alélicas del 5HTTLPR) antes de elegir el tratamiento antidepresivo (en este caso citalopram o bupropión) sería favorable desde el análisis de costo efectividad en países de altos ingresos (72). No hay datos sobre los costos en nuestro medio.

A pesar de los notables progresos en farmacogenética en los últimos 10 años, la promesa de una medicina molecular individualizada para pacientes psiquiátricos aún está lejos de cumplirse. No obstante, se puede concluir que hay ciertos elementos alentadores acerca de la posibilidad de aplicar herramientas genéticas para la mejoría de los tratamientos psiquiátricos. Se espera que para la próxima década exista una mayor aplicabilidad de los conocimientos como consecuencia del desarrollo tecnológico, la accesibilidad a los métodos diagnósticos y la reducción de sus costos. Sin dejar de lado la complejidad de las enfermedades mentales y teniendo en claro que la farmacogenética es solo una más de las herramientas que pueden emplearse para mejorar los resultados de los tratamientos en estos pacientes ■

Anexo 1. Glosario

Alelo	Una de las diferentes formas alternativas de un gen en un determinado locus.
Exón	Segmento del gen que contiene secuencias codificantes para aminoácidos.
Farmacogenética	Disciplina que estudia cómo los genes o sus variantes alélicas influyen en la respuesta de los pacientes a los fármacos. Para esto analiza el fenotipo y busca la asociación con un gen que lo explique.
Farmacogenómica	Disciplina que estudia la relación entre el genoma de un individuo y la respuesta a fármacos. Para esto evalúa variaciones a nivel genómico, como los polimorfismos en las secuencias de ADN y patrones de expresión de ARN mensajero, a partir de los cuales se pueda predecir la respuesta de un individuo a los fármacos.
Farmacodinamia	Rama de la farmacología que estudia los mecanismos de acción de las drogas.
Farmacocinética	Rama de la farmacología que estudia los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo.
Fenotipos	Es el resultado de la expresión de los genes y su interacción con el ambiente.
Gen	Secuencia lineal de nucleótidos codificada en la molécula de ADN, que contiene la información necesaria para la síntesis de un polipéptido o proteína.
Genoma	Contenido total de ADN de un organismo.
Genotipo	El genotipo de un individuo está determinado por los alelos presentes en cada locus.
Heterocigota	Individuo que presenta alelos diferentes en un determinado locus.
Homocigota	Individuo que presenta alelos idénticos en un determinado locus.
Intrón	Segmento del gen que no contiene secuencias codificantes para aminoácidos.
Locus	La ubicación de un gen o marcador genético dentro del genoma. Dado que el genoma está por duplicado (diploide), un individuo tiene dos copias en un locus.
Mutaciones	Cambios que ocurren en la secuencia del ADN. Estas pueden ser de dos tipos en función de su magnitud: - Grandes: pérdida o translocación de regiones cromosómicas. - Pequeñas: sustitución de nucleótidos, inserciones, deleciones o duplicaciones.
Polimorfismo	Variación de un gen como consecuencia de las mutaciones que ocurren en la población con una frecuencia igual o mayor al 1%.
Polimorfismos de base única (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)	Sustitución de un único nucleótido por otro generado por mutación del ADN.
Promotor	Región de un gen que controla la iniciación de la síntesis del ARN mensajero.

Referencias bibliográficas

- Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:223-45.
- Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics J.* 2006 May-Jun;6(3):162-5.
- Waldenstrom J. Studien uber porphyrie. *Acta Med Scand.* 1937;82:254-8.
- Sawin PB, Glick D. Atropinesterase, a Genetically Determined Enzyme in the Rabbit. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1943 Feb;29(2):55-9.
- Smith RL. The Paton Prize Award. The discovery of the debrisoquine hydroxylation polymorphism: scientific and clinical impact and consequences. *Toxicology.* 2001 Nov 1;168(1):11-9.
- Kalow W. Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Pharmacokinet.* 1982 Sep-Oct;7(5):373-400.
- Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull.* 2008 Nov;34(6):1130-44.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006 Nov;163(11):1905-17.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
- Malhotra AK, Murphy GM, Jr., Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry.* 2004 May;161(5):780-96.
- Evans BJ. Finding a liability-free space in which personalized medicine can bloom. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Oct;82(4):461-5.
- Daray FM, Pérez Roldán ML, Rebok F. Efectos adversos sexuales inducidos por antidepresivos: detección y manejo. *Alcmeón* 2012;17((3)):213-26.
- Zandi PP, Judy JT. The promise and reality of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am.* 2010 Mar;33(1):181-224.
- Mrazek D. Psychiatric pharmacogenomics. New York: Oxford University Press; 2010.
- Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U, Gaedigk A, Mikus G, Morike K, et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics.* 1998 Feb;8(1):15-26.
- Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 May;75(5):386-93.
- Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, Shen WW, Lu ML, Tang HS, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics.* 2010 Apr;11(4):537-46.
- Shams ME, Arneith B, Hiemke C, Dragicevic A, Muller MJ, Kaiser R, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther.* 2006 Oct;31(5):493-502.
- Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and CytochromeP4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Apr;31(4):825-31.
- Grasmader K, Verwohlt PL, Rietschel M, Dragicevic A, Muller M, Hiemke C, et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Jul;60(5):329-36.
- Murphy GM, Jr., Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Nov;61(11):1163-9.
- Serretti A, Calati R, Massat I, Linotte S, Kasper S, Lecrubier Y, et al. Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes are not associated with response and remission in a sample of depressive patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009 Sep;24(5):250-6.
- Murata Y, Kobayashi D, Imuta N, Haraguchi K, Ieiri I, Nishimura R, et al. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Feb;30(1):11-7.
- Peters EJ, Slager SL, Kraft JB, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ, et al. Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample. *PLoS One.* 2008;3(4):e1872.
- Crisafulli C, Fabbri C, Porcelli S, Drago A, Spina E, De Ronchi D, et al. Pharmacogenetics of antidepressants. *Front Pharmacol.* 2011;2:6.
- Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci.* 2011 Mar;36(2):87-113.
- Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry.* 2007 Mar;12(3):247-57.
- Kraft JB, Peters EJ, Slager SL, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ, et al. Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. *Biol Psychiatry.* 2007 Mar 15;61(6):734-42.
- Popp J, Leucht S, Heres S, Steimer W. Serotonin transporter polymorphisms and side effects in antidepressant therapy—a pilot study. *Pharmacogenomics.* 2006 Mar;7(2):159-66.
- Hu XZ, Rush AJ, Charney D, Wilson AF, Sorant AJ, Papanicolaou GJ, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Jul;64(7):783-92.
- Daray FM, Thommi SB, Ghaemi SN. The pharmacogenetics of antidepressant-induced mania: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2010 Nov;12(7):702-6.
- Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2008 Nov 4.
- McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet.* 2006 May;78(5):804-14.
- Ghaemi SN. Mood disorders: a practical guide. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Smith DJ, Evans R, Craddock N. Predicting response to lithium in bipolar disorder: a critical review of pharmacogenetic studies. *J Ment Health.* 2010 Apr;19(2):142-56.
- Serretti A, Drago A. Pharmacogenetics of lithium long-term treatment: focus on initiation and adaptation mechanisms. *Neuropsychobiology.* 2010;62(1):61-71.
- Dimitrova A, Milanova V, Krastev S, Nikolov I, Toncheva D, Owen MJ, et al. Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):35-41.
- Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett.* 2005 Mar 7;376(1):51-5.
- Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Dmitrzak-Weglaz M, et al. Association study of the glycogen synthase kinase-3beta gene polymorphism with prophylactic lithium response in bipolar

- patients. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):158-61.
40. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Permoda A, et al. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry*. 2005 Jul;38(4):166-70.
 41. Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, et al. Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 2006 Apr;16(2):49-50.
 42. Michelon L, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Miguita K, Breen G, Collier D, et al. Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2beta and GSK-3beta GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2006 Aug 7;403(3):288-93.
 43. Rybakowski JK, Suwalska A, Czernski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep*. 2005 Jan-Feb;57(1):124-7.
 44. Perlis RH, Smoller JW, Ferreira MA, McQuillin A, Bass N, Lawrence J, et al. A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2009 Jun;166(6):718-25.
 45. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz J. Tratado de psicofarmacología : bases y aplicación clínica. 2a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009.
 46. Daray FM, Pérez Roldán ML, Rebok F. Antipsicóticos de segunda generación y efectos adversos metabólicos. *Psicofarmacología*. 2011;69:33-9.
 47. de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan;66(1):15-27.
 48. Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, Ioannidis JP. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Mar;15(3):151-8.
 49. Grossman I, Sullivan PF, Walley N, Liu Y, Dawson JR, Gumbs C, et al. Genetic determinants of variable metabolism have little impact on the clinical use of leading antipsychotics in the CATIE study. *Genet Med*. 2008 Oct;10(10):720-9.
 50. Schafer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. *Am J Psychiatry*. 2001 May;158(5):802-4.
 51. Xing Q, Qian X, Li H, Wong S, Wu S, Feng G, et al. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Oct;10(5):631-7.
 52. Lane HY, Lee CC, Chang YC, Lu CT, Huang CH, Chang WH. Effects of dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004 Dec;7(4):461-70.
 53. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry*. 2008 May;13(5):544-56.
 54. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res*. 1998 Jul 27;32(2):93-9.
 55. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Jan;119(1):4-14.
 56. Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia*. 2000 Mar;43(3):373-6.
 57. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2086-7.
 58. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):677-9.
 59. Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 Feb 5;133B(1):97-100.
 60. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, et al. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 Apr 5;134B(1):76-8.
 61. Ryu S, Cho EY, Park T, Oh S, Jang WS, Kim SK, et al. -759 C/T polymorphism of 5-HT2C receptor gene and early phase weight gain associated with antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Apr 13;31(3):673-7.
 62. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH. -759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet*. 2002 Nov 30;360(9347):1790.
 63. Basile VS, Masellis M, De Luca V, Meltzer HY, Kennedy JL. 759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet*. 2002 Nov 30;360(9347):1790-1.
 64. Park YM, Cho JH, Kang SG, Choi JE, Lee SH, Kim L, et al. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor gene and olanzapine-induced weight gain among Korean schizophrenic patients. *J Clin Pharm Ther*. 2008 Feb;33(1):55-60.
 65. Lett TA, Wallace TJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Muller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry*. 2012 Mar;17(3):242-66.
 66. Athanasiou MC, Dettling M, Cascorbi I, Mosyagin I, Salisbury BA, Pierz KA, et al. Candidate gene analysis identifies a polymorphism in HLA-DQB1 associated with clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry*. 2011 Apr;72(4):458-63.
 67. Valevski A, Klein T, Gazit E, Meged S, Stein D, Elizur A, et al. HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis in Israeli Jewish schizophrenic patients. *Eur J Immunogenet*. 1998 Feb;25(1):11-3.
 68. Dettling M, Schaub RT, Mueller-Oerlinghausen B, Roots I, Cascorbi I. Further evidence of human leukocyte antigen-encoded susceptibility to clozapine-induced agranulocytosis independent of ancestry. *Pharmacogenetics*. 2001 Mar;11(2):135-41.
 69. de Leon J. AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006 May;6(3):277-86.
 70. Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with non-psychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med*. 2007 Dec;9(12):819-25.
 71. Kirchheiner J, Seeringer A, Viviani R. Pharmacogenetics in psychiatry—a useful clinical tool or wishful thinking for the future? *Curr Pharm Des*. 2010;16(2):136-44.
 72. Olgiati P, Bajo E, Bigelli M, De Ronchi D, Serretti A. Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Jan 10;36(1):147-54.