



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Farmacocinética y farmacogenética en la optimización de los tratamientos en psiquiatría: Revisión sistemática

Using pharmacokinetics and pharmacogenetics to optimize psychiatric treatments: A systematic review

Azucena Aldaz^{1,5}, María Dolores Bellés^{2,5}, Raquel Del Río³, Javier Milara^{3,5}, Amaya Rojo^{4,6}

¹Clinica Universidad de Navarra, Pamplona (Navarra). España. ²Hospital General Universitario de Castellón, Castellón. España. ³Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. España. ⁴Centro Hospitalario Benito Menni Elizondo, Elizondo (Navarra). España. ⁵Grupo de trabajo PKGEN de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España. ⁶Grupo de trabajo Neuropsiquiatría.

Autor para correspondencia

Azucena Aldaz
Ada. Pío XII, 36
31008 Pamplona (Navarra). España.

Correo electrónico:
aaldaz@unav.es

Recibido el 10 de julio de 2021;
aceptado el 16 de julio de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11794

Cómo citar este trabajo

Aldaz A, Bellés MD, Del Río R, Milara J, Rojo A. Farmacocinética y farmacogenética en la optimización de los tratamientos en psiquiatría: Revisión sistemática. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S84-93

Resumen

Objetivo: Dentro de la neuropsiquiatría es habitual el empleo de fármacos con amplia variabilidad farmacocinética interindividual y metabolizados por enzimas altamente polimórficas como CYP2D6 y CYP2C19. La farmacocinética y la farmacogenética se vislumbran como herramientas de ayuda para conseguir un ajuste personalizado en el tratamiento con psicofármacos. El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia existente sobre la aplicación de farmacocinética y farmacogenética en la selección de dosis de los medicamentos empleados en neuropsicofarmacología.

Método: Se realizó una búsqueda en PubMed y Embase para localizar estudios prospectivos, publicados entre enero de 2000 y abril de 2021, que utilizaran la determinación de niveles plasmáticos de psicofármacos o genotipado para mejorar la respuesta o minimizar efectos adversos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos. Se emplearon términos MeSH y texto libre. Cada artículo fue revisado por dos revisores independientes para asegurar que cumplían los criterios de inclusión. Se estableció un método cuantitativo para valorar la calidad de los artículos incluidos.

Resultados: Se incluyeron 27 artículos, 16 utilizaban farmacocinética y 11 farmacogenética. El 50% de los estudios de farmacocinética cumplieron los cinco criterios de calidad predefinidos. Ocho de los 16 trabajos analizaron antidepresivos y los estudios restantes antipsicóticos. Dos de estos 8, no encontraron asociación con eficacia o seguridad. Nin-

Abstract

Objective: Neuropsychiatrists often resort to drugs with broad inter-individual pharmacokinetic variability metabolized by highly polymorphic enzymes such as CYP2D6 and CYP2C19. Pharmacokinetics and pharmacogenetics offer considerable promise as techniques capable to allow individualized adjustments in treatments with psychoactive drugs. The purpose of this study was to review the existing evidence for the application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to the dosing of drugs used in neuropsychiatry.

Method: A literature search was conducted in PubMed and Embase to find prospective studies published between January 2000 and April 2021 that used determination of psychotropic drug plasma levels or genotyping to improve response to treatment or minimize adverse events in adult patients with psychiatric conditions. MeSH terms and free search terms were used. Each article was reviewed by two independent reviewers to ensure that they met the inclusion criteria. A quantitative method was established to assess the quality of the articles selected.

Results: A total of 27 articles met the inclusion criteria of which 16 used pharmacokinetic and 11 pharmacogenetic techniques. Fifty percent of pharmacokinetic studies met the five predefined quality criteria. Eight of the 16 papers were on antidepressants; the remainder were on antipsychotics. Two of the latter did not find an association with efficacy or safety.

PALABRAS CLAVE

Farmacocinética; Farmacogenética; Antidepresivos; Antipsicóticos; Revisión sistemática; Medicina personalizada.

KEYWORDS

Pharmacokinetics; Pharmacogenomics; Antidepressants; Antipsychotics; Review systematic; Personalized medicine.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

guno de los estudios de farmacogenética cumplía los cinco criterios de calidad. Sólo 1 de los 2 estudios de antipsicóticos encuentra reducción de efectos adversos con dosis guiadas por genética en pacientes con antipsicóticos sustratos del CYP2D6. Seis de los 9 estudios con antidepresivos encuentran mayor eficacia al dosificar utilizando farmacogenética.

Conclusiones: La evidencia disponible sobre farmacocinética y farmacogenética en individualización del tratamiento con psicofármacos es escasa. Gran parte de los estudios analizan asociaciones entre genotipos y respuesta o toxicidad, proporcionando pocos datos sobre la eficacia en la individualización del tratamiento. Los resultados obtenidos apuntan a la existencia de diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos entre pacientes respondedores y no respondedores, especialmente en el tratamiento de la depresión. Disponer de información farmacogenética puede ser de utilidad al inicio del tratamiento, por lo que combinar ambas técnicas podría ayudar a optimizar la farmacoterapia, pero hacen falta ensayos clínicos para establecer claramente su beneficio.

Introducción

Todas las áreas de la farmacoterapia son igualmente importantes, pero el manejo de alguna de ellas es algo más complejo al implicar a fármacos con una amplia variabilidad farmacocinética interindividual y en ocasiones sujetos a rutas metabólicas controladas por enzimas altamente polimórficas como CYP2D6 o CYP2C19. Una de estas áreas de mayor complejidad es la de neuropsiquiatría. El hecho de que además conlleve una amplia variabilidad farmacodinámica ha complicado la comprensión del manejo individualizado de los fármacos que se utilizan en las patologías que se engloban en dicha área.

No es infrecuente que se confundan términos como medicina de precisión y ajuste personalizado. Por un lado, la medicina de precisión, definida en los estándares de los institutos nacionales de la Salud (INS) como "Aquellos que usa la información sobre genes, proteínas y otras características de la patología de una persona a fin de determinar el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad", permite la selección de medicamentos de una forma que *a priori* conduce a una mayor probabilidad de respuesta terapéutica. Por otra parte, la medicina personalizada busca además que el medicamento correcto se emplee a la dosis correcta en un paciente determinado. Estos dos conceptos se confunden con demasiada frecuencia.

Desde las décadas de los 60-70, la monitorización farmacocinética inició su incorporación a la práctica asistencial, aunque de forma muy limitada. Fármacos como digoxina, teofilina y algunos antibióticos han sido objeto de monitorización, pero sólo de forma rutinaria en algunos hospitales, omitiéndose su aplicación en la gran mayoría de los centros. Recientemente, con la incorporación de la inmunofarmacoterapia a campos como aparato digestivo, dermatología, oncología o reumatología, parece haberse producido un incremento en el empleo de la farmacocinética clínica, aunque en la mayoría de los casos se confunde monitorización con cuantificación y aplicación de un algoritmo general de uso.

Sin embargo, a pesar de que desde 2004 el grupo Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmacologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP), constituido por químicos, bioquímicos, farmacéuticos y psiquiatras, publicó su primer consenso realizando recomendaciones para la monitorización farmacocinética en psicofarmacología basadas en la evidencia científica existente, la aplicación de dichas recomendaciones ha sido muy escasa¹. En algunos centros se monitoriza clozapina quizá por considerarse un fármaco de especial cuidado, pero pocos hospitales han extendido la monitorización a todos los antipsicóticos, antidepresivos, hipnóticos y estabilizadores del ánimo.

Por otra parte, se han desarrollado diferentes plataformas que informan a los psiquiatras sobre el genotipo de distintas isoformas enzimáticas (implicadas en el metabolismo, transporte y farmacodinamia) y se presentan como herramientas de la medicina de precisión, aunque luego en su información incluyen recomendaciones de dosificación, y es ahí donde la ambigüedad genera confusión, puesto que no son herramientas útiles por sí solas para establecer la dosis correcta. Por poner un ejemplo, un genotipo heterocigoto muestra una amplia variabilidad fenotípica en la que el coeficiente de variación del aclaramiento puede ser tan amplio como un 65% y no es posible que una misma dosis funcione bien en todos los pacientes². Estas

None of the pharmacogenetic studies met the five quality criteria. Only one of the two studies on antipsychotics found fewer adverse events with genetics-guided dosing in patients on CYP2D6 substrate antipsychotics. Six of the nine studies on antidepressants found that pharmacogenetics-based dosing improved efficacy.

Conclusions: The evidence available on pharmacokinetics and pharmacodynamics-based personalization of treatment with psychoactive drugs is scarce. Many existing studies analyze associations between genotypes and response or toxicity but provide few data on the efficacy of treatment individualization. The results obtained suggest the existence of significant differences in pharmacokinetic parameters between responding and non-responding patients, particularly in the treatment of depression. Given that the availability of pharmacogenetic information may be useful at the beginning of treatment, combining both techniques could help optimize pharmacotherapy. However, clinical trials are needed to establish their benefits with greater accuracy.

plataformas permiten seleccionar las dosis iniciales, con un margen de error, como es lógico, pero en ningún caso realizar la individualización posológica. Generalmente basan las recomendaciones posológicas en las guías del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)^{3,5}. Además de los factores genéticos existen otros determinantes que condicionan las concentraciones séricas o plasmáticas de los medicamentos, como la antropometría, las condiciones de comorbilidad, la edad, etc. Su posible beneficio en términos de evitar toxicidad es comprensible, como muestran diferentes estudios sobre reducción de dosis en pobres metabolizadores para limitar los efectos adversos. Cuando se manejan estas plataformas, debe considerarse la fenocversión, la cual se define como la falta de relación entre un genotipo dado y su expresión funcional (fenotipo) como consecuencia de una interacción con un fármaco, alimento o producto natural. El trabajo de Preskorn *et al.*⁶ sobre la venlafaxina discute ampliamente este tema. Por ello, debe revisarse cuidadosamente la medicación global del paciente para evitar dichos fenómenos de fenocversión que pudieran alterar las recomendaciones posológicas, por ejemplo, la inclusión de bupropión en un paciente en tratamiento con venlafaxina⁷.

El debate que se ha establecido sobre el papel de la farmacocinética y la farmacogenética en el manejo de los fármacos de estrecho índice terapéutico nos ha llevado a formular la pregunta clave de esta revisión sistemática: ¿Qué evidencia existe, en resultados clínicos, sobre la aplicación de la farmacocinética o farmacogenética para la selección de dosis de los medicamentos empleados en neuropsicofarmacología?

Métodos

Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica en las bases de datos electrónicas PubMed y Embase, con la intención de localizar todos los artículos publicados entre enero del año 2000 y abril de 2021 que utilizaran técnicas de farmacogenética y monitorización farmacocinética con el objetivo de mejorar los resultados en salud de pacientes con trastornos psiquiátricos tratados con antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del ánimo. Para su elaboración se han seguido las directrices PRISMA diseñadas para mejorar la calidad de las revisiones sistemáticas⁸.

Para la identificación de los artículos se realizó una búsqueda bibliográfica en mayo de 2021 en PubMed y Embase. La estrategia de búsqueda se describe detalladamente en el Anexo 1 de este artículo.

Tras esta búsqueda inicial se localizaron otros artículos por referencias cruzadas que fueron incluidos tras comprobar que cumplían criterios de inclusión.

Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Se han incluido los estudios realizados en adultos mayores de 19 años, diagnosticados de algún trastorno psiquiátrico en tratamiento con psicofármacos, que emplearan la determinación de niveles plasmáticos del fármaco y/o el genotipado de determinados polimorfismos para mejorar la respuesta o minimizar los efectos adversos. Se excluyeron los trabajos que

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de artículos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> Estudios prospectivos observacionales y ensayos clínicos publicados entre enero de 2000 y abril de 2021. Realizados en adultos > 19 años con diagnóstico de trastorno psiquiátrico (excepto trastornos del espectro autista) según criterios DSM o CIE. Incluyen antidepresivos, antipsicóticos y antiepilépticos utilizados como estabilizadores del ánimo. Utilizan la determinación de niveles plasmáticos del fármaco y/o el genotipado de determinados polimorfismos para mejorar la respuesta y/o minimizar los efectos adversos. Técnicas de genotipado y de monitorización farmacocinéticas correctamente realizadas. Utilizan escalas clínicas para evaluar los resultados de eficacia o toxicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudios retrospectivos, transversales, revisiones y comunicaciones a congresos. Estudios que incluyen menos de 10 pacientes. Estudios realizados en voluntarios sanos. Utilizan la monitorización de niveles plasmáticos sólo como método para valorar la adherencia. Estudios que demuestran asociaciones entre genes o niveles plasmáticos y determinadas características del paciente, pero no lo relacionan con respuesta y/o toxicidad.

CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades; DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.

únicamente analizaban la asociación entre un determinado polimorfismo o varios y la respuesta o aparición de un efecto adverso, sin proporcionar datos sobre la eficacia de la intervención.

Los criterios de inclusión y exclusión detallados se describen en la tabla 1.

Proceso de recogida de datos

Con ayuda de la aplicación informática Mendeley, tras la eliminación de los trabajos duplicados, se hizo una primera revisión por título y *abstract* de todos los artículos encontrados, clasificándolos como válidos o no válidos en función de los criterios de inclusión establecidos. La revisión se realizó por dos revisores independientes. Las discrepancias entre ellos se resolvieron por consenso entre todos los revisores. Los artículos que fueron incluidos tras esta primera revisión se leyeron exhaustivamente comprobando que cumplieran correctamente los criterios de inclusión descritos previamente.

De cada estudio incluido se recogieron datos relevantes para valorar la calidad del trabajo y el análisis posterior (patología, edad, psicofármaco, tipo de estudio, tamaño de la muestra, escalas clínicas utilizadas, metodología, tiempo de seguimiento y tratamientos concomitantes).

Calidad de los estudios seleccionados

Se definieron una serie de criterios (Tabla 2) que permitieran valorar objetivamente la calidad de cada uno de los estudios incluidos y que se explican más adelante.

Criterios de calidad

1. Selección de pacientes.

La muestra de pacientes debe ser representativa del estudio planteado y homogénea. Debe estar explicitada la patología psiquiátrica y la escala diagnóstica empleada.

2. Número de pacientes.

Se incluyen al menos 10 pacientes en cada grupo de intervención, tal y como sugieren Kloosterboer *et al.*⁹.

3. Escalas de eficacia y/o seguridad.

Se definen las escalas de eficacia empleadas y el criterio de paciente respondedor. Al inicio del estudio se debe establecer la situación clínica basal de cada paciente, según la escala empleada. Las escalas de eficacia y seguridad deben estar validadas y se deben referir los tiempos de evaluación.

4. Metodología:

4.1. Estudio farmacocinético.

La técnica analítica empleada debe ser específica y sensible, preferiblemente debe emplearse cromatografía líquida de alta resolución o espectrometría de masas acoplada a la cromatografía líquida. El método analítico ha de estar validado para demostrar su fiabilidad y reproducibilidad. El estudio debe indicar el tipo de matriz biológica empleada: suero, plasma o sangre completa. El tiempo de muestreo ha de garantizar que se haya alcanzado el estado de equilibrio estacionario y que la concentración plasmática represente al menos la concentración tras 10-12 horas post-administración.

4.2. Estudio farmacogenético.

La técnica analítica debe estar bien descrita y contrastada en publicaciones previas. Se emplean preferentemente técnicas basadas en la extracción de ADN en sangre periférica con análisis de integridad, pureza (absorbancias 260 nm/280 nm) y cuantificación adecuadas. Se debe cumplir el principio de Hardy-Weinberg para las poblaciones estudiadas. En el caso del estudio de variantes genéticas en distintos citocromos P450, para que se cumpla la relación genotipo/fenotipo deben analizarse las variantes genéticas descritas en la nomenclatura oficial del *Pharmacogene Variation Consortium*^{3,10}.

Tabla 2. Definición de los criterios de calidad de los estudios seleccionados

Código	Criterio de calidad	Requisitos
1	Selección de pacientes	Caracterización homogénea
2	Número de pacientes	≥ 10 en cada grupo de intervención
3	Escalas de eficacia y/o seguridad	Definidas y validadas
4	Metodología:	
	4.1. Estudio farmacocinético	Método analítico validado, matriz biológica, C_{ss} , $C_{\geq 10-12 h}$ postadministración
	4.2. Estudio farmacogenético	Método genotipado validado, matriz biológica
5	Tratamiento concomitante	Indicar medicamentos permitidos durante la evaluación

C_{ss} : concentración plasmática en estado estacionario; $C_{\geq 10-12 h}$ postadministración: concentración plasmática tras al menos 10-12 horas postadministración.

5. Tratamiento concomitante.

El estudio debe señalar el tipo de fármacos permitidos como comedición, sobre todo fármacos inductores e inhibidores enzimáticos que pueden modificar el comportamiento cinético del fármaco a evaluar o contribuir a su fenotipo.

Una vez seleccionados los trabajos en base a los criterios de inclusión, exclusión y calidad, se valoró su repercusión en resultados en salud. Esta se basó en la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre respondedores o no, o bien entre presencia de toxicidad o no.

Resultados

Tras el cribado por criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 41 trabajos que resultaron equilibrados en el reparto entre farmacocinética y farmacogenética.

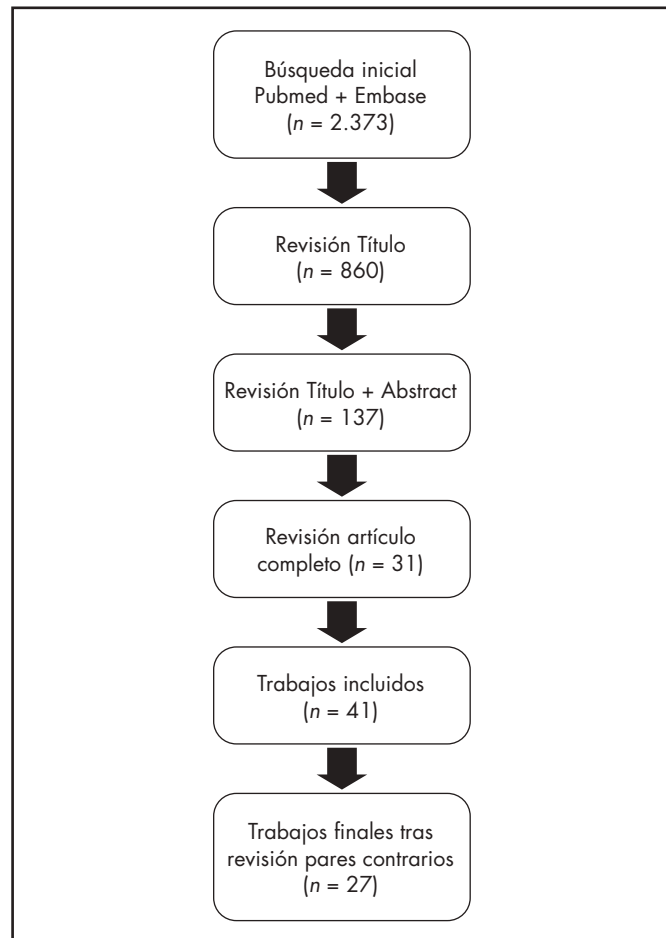
Hasta ese momento se había aplicado la revisión por pares y al ser cuatro revisores la sistemática era de dos a dos.

Selección de artículos

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo que recoge la sistemática de revisión y selección de los trabajos.

De los 899 trabajos seleccionados, tras la lectura del título se eliminaron 39 por ser duplicados. Tras la revisión por título y *abstract* se seleccionaron 137 artículos, que fueron revisados exhaustivamente en una revisión por pares entre los cuatro revisores. La mayoría fueron descartados por tratarse de estudios de asociación y no proporcionar información sobre la eficacia de estas técnicas en la individualización de la posología. A los 31 artículos seleccionados tras la revisión en PubMed y Embase, se

Figura 1. Diagrama de flujo de la sistemática de revisión y selección de los trabajos.



añadieron 10 trabajos más, todos ellos de farmacogenética, recogidos del análisis bibliográfico de algunas revisiones estudiadas. Finalmente, se incluyeron 11 artículos de farmacogenética y 16 de farmacocinética.

Calidad de los artículos seleccionados

De los estudios de farmacocinética, cabe señalar que el 50% cumplieron los cinco criterios de calidad predefinidos. Cuatro estudios (25%) se realizaron en un pequeño número de pacientes y no se disponía de al menos 10 pacientes en el grupo de respondedores o no respondedores. En dos estudios (12,5%) no se detalló el tiempo de toma de muestras ni el tipo de matriz biológica utilizada para el estudio farmacocinético. La descripción del tratamiento concomitante permitido durante el estudio no se indicó en el 12,5% de los artículos analizados.

La búsqueda sistemática de estudios de farmacogenética identificó finalmente 11 trabajos que cumplieran los cinco criterios de inclusión. La totalidad de los estudios excluidos analizaban la correlación entre diferentes genotipos con la respuesta o toxicidad al tratamiento con antidepresivos o antipsicóticos, pero no existía ninguna decisión terapéutica relacionada con el genotipo ni se evaluaba el resultado de esta decisión terapéutica basada en el genotipo con la eficacia o toxicidad asociada al tratamiento. De los 11 estudios farmacogenéticos seleccionados, el 75% presentaban déficits de calidad en el genotipado (punto 4.2 de los criterios de calidad), bien porque no se incluían todas las variantes genéticas que definen un fenotipo de acuerdo con los consensos internacionales^{3,10}, porque se omitía el cumplimiento del principio de Hardy-Weinberg para las poblaciones estudiadas o porque no se daban datos de calidad de la muestra estudiada. En ninguno de los estudios se especificaba qué terapia concomitante o asociación de fármacos se daba a cada paciente, no pudiendo descartar fenómenos de fenotipo (criterio 5 de calidad). En cuatro estudios no se daban detalles de la escala de seguridad empleada (criterio 3 de calidad) y en dos estudios no se define la escala diagnóstica empleada (criterio 1 de calidad).

Las características, resultados y calidad de los estudios de farmacocinética seleccionados se recogen en las tablas 3a y 3b. Dentro de los artículos de antipsicóticos (tabla 3a), dos de ellos^{11,12} no obtuvieron ninguna asociación entre eficacia o seguridad y concentraciones plasmáticas. Además, cabe resaltar el trabajo de Riedel *et al.*¹³ por presentar resultados paradójicos; los pacientes no respondedores al tratamiento con risperidona tuvieron concentraciones plasmáticas más elevadas que los pacientes respondedores, a pesar de recibir dosis orales similares. Los autores sugieren que los pacientes no respondedores a intervención farmacológica pueden presentar alteración del metabolismo en fase II, por lo que la escalada de dosis en estos casos no representaría una buena opción terapéutica, y es aquí donde la monitorización farmacocinética puede ser de utilidad. El artículo de Dettling *et al.*¹⁴ también observa un mayor aclaramiento plasmático en pacientes respondedores a tratamiento con clozapina, aunque solo se obtienen diferencias estadísticamente significativas si se aplican test paramétricos. El artículo de Fellows *et al.*¹⁵ define una concentración mínima eficaz para olanzapina de 23-25 ng/ml, con una baja especificidad y sensibilidad, ya que la desviación hacia la izquierda de la línea de identidad de la curva ROC era muy pequeña. Kondo *et al.*¹⁶ definen una relación curvilínea entre concentraciones plasmáticas de nemonaprida y mejoría en la escala *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Por su parte, Lin *et al.*¹⁷ observan mayor exposición a dehidroaripiprazol en pacientes respondedores y Volonteri *et al.*¹⁸ identifican el cociente metabólico de risperidona con factor predictivo de respuesta terapéutica, además de relacionar efectos extrapiramidales con las concentraciones plasmáticas de risperidona + 9OH-risperidona.

Para los fármacos antidepresivos (Tabla 3b), los ocho artículos analizados^{19,26} demuestran relación entre concentraciones plasmáticas y respuesta terapéutica. Además, en el estudio de Grasmäder *et al.*²⁰ identifican una relación inversa entre duración del sueño y concentraciones plasmáticas de mirtazapina.

Las características, resultados y calidad de los estudios de farmacogenética seleccionados se recogen en la tabla 4. Dentro de los dos ensayos clínicos con antipsicóticos definidos en dicha tabla^{27,28}, en términos globales no se encontraron diferencias en la eficacia o toxicidad del tratamiento antipsicótico cuando la dosis fue guiada por genotipo CYP1A2/ CYP2C19/ CYP2D6/CYP3A5, en comparación con la dosificación según práctica

Tabla 3a. Relación de los artículos de farmacocinética seleccionados para antipsicóticos en esquizofrenia

Ref.	Fármaco	Diseño Seguimiento	Eficacia	Seguridad	Resultados	Calidad
[14]	Clozapina	OPn (n = 34) 10 semanas	BPRS		C/D = 0,6 ± 0,3 ng/ml por mg (R) vs 1,0 ± 0,6 ng/ml (nR); t-test p = 0,05, MWU test p = 0,09	1, 2, 3, 4, 5
[15]	Olanzapina	OPn (n = 53) 6 semanas	PANSS	AIMS, SAS, BAS	Cut-off 23-25 ng/ml. AUC curva ROC 55%	1, 2, 3, 4
[16]	Nemonaprida	OP. DF (n = 31) 3 semanas	BPRS		% mejoría BPRS = 46,9 + 73,9Cp-44,2Cp ² r ² = 0,427, p < 0,001	1, 3, 4, 5
[11]	Risperidona	OP. DF (n = 30) 42 días	PANSS	ESRS, UKU	n.s.	1, 3, 4, 5
[17]	Aripiprazol	OPn (n = 45) 6 semanas	PANSS	AIMS, SAS, BAS	AUC curva ROC (A + DHA) = 0,68 ng/ml (0,52-0,84), p = 0,047 DHA 101,6 ± 58 ng/ml (R) vs 66,0 ± 48,4 ng/ml (nR), p = 0,023 C/D DHA 6,7 ± 2,5 ng/ml por mg/día (R) vs 4,9 ± 1,8 ng/ml por mg/día (nR), p = 0,014	1, 2, 3, 5
[12]	Flufenazina	OP (n = 31) 52 semanas	BPRS, SANS	SAS, BAS	n.s.	1, 2, 3, 5
[13]	Risperidona	OPn (n = 82) 6 semanas	PANSS, CGI	SAS, BAS	Cp = 49,9 ± 30,7 ng/ml (nR) vs Cp = 38,2 ± 17 ng/ml (R), p = 0,045	1, 2, 3, 4, 5
[18]	Risperidona Depot	OPn (n = 30) 6 meses	BPRS, PANSS, CGI	SAS	9OH-R/RISP: 3,41 ± 1,87 (R) vs 1,6 ± 0,98 (nR), OR = 9,88, p = 0,0, (BPRS y PANSS) Cp (9OH-R + RISP) asociado SAS, r = 0,6, p = 0,00	1, 2, 3, 4, 5

9OH-R: 9-hidroxi-risperidona; A: aripiprazol; AIMS: Escala de Movimientos Anormales Involuntarios; AUC: área bajo la curva; BAS: Escala Acatisia de Barnes; BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica; C/D: relación entre concentración plasmática y dosis/día; CGI: impresión clínica global; Cp: concentración plasmática valle; DF: dosis fijas; DHA: dehidro-aripiprazol; ESRS: Escala de Efectos Extrapiramidales; MWU: test Wilcoxon Mann Whitney; nR: paciente no respondedor; n.s.: sin datos significativos; OPn: estudio observacional prospectivo naturalístico; OR: odds ratio; PANSS: Escala Síndromes Positivos y Negativos; R: paciente respondedor; RISP: risperidona; SANS: Escala de Síntomas Negativos; SAS: Escala Simpson-Agnus; UKU: Escala Udvalg for Kliniske Undersøgelser.

Tabla 3b. Relación de artículos de farmacocinética seleccionados para antidepresivos

Ref.	Enfermedad Fármaco	Diseño Seguimiento	Eficacia	Seguridad	Resultados	Calidad
[19]	DM Venlafaxina	OPn (n = 22) 6 semanas	MADRS, CGI	ESRS	Relación Cp (Venlafaxina + O-desmetilvenlafaxina)-MADRS, r ² = 0,402, p = 0,0268. Respondedores: Cp = 123-387 µg/l	1, 3, 4, 5
[20]	DM Mirtazapina	OPn (n = 45) 70 días	HDRS	UKU	Cut-off: 30 ng/ml, OR = 1,054, p = 0,031 Relación duración sueño-Cp, OR = 0,925, p = 0,034	1, 2, 3, 4
[21]	DM Fluvoxamina	OPn (n = 12) 28 días	HDRS		Cut-off: 28,2 ng/ml, p = 0,042 Umbral de concentración superior para pacientes nR	1, 3, 4, 5
[22]	TOC Clomipramina	OP (n = 22) 12 semanas	CGI, HDRS HRS-A, YBOCS		Asociación entre CGI y C/D (CMI + DCMI), p = 0,03 y con Cp DCMI bajos, p = 0,04	1, 2, 3, 4, 5
[23]	DM Sertralina	OPn (n = 23) 1 año	BPRS, HRS		% mejoría HRS-D = 72,03 + 0,8Cp-0,01Cp ² , r = 0,65, p = 0,04 Cp = 25-50 ng/ml para tratamiento mantenimiento	1, 2, 3, 4, 5
[24]	DM, TB Lamotrigina	OPn (n = 37) 8 semanas	MADRS		Cut-off 12,7 µmol/l (3,27 µg/ml) Cp > 12,7 µmol/l 69,2% (R) vs Cp < 12,7 µmol/L 28,6% (R), p < 0,05	1, 2, 3, 4, 5
[25]	DM Fluvoxamina	OPn (n = 51) 12 semanas	HDRS		Cut-off 61,4 ng/ml, p < 0,01, para pacientes con HDRS-17 > 20 inicial.	1, 2, 3, 4, 5
[26]	DM Duloxetine	OPn (n = 45) 12 semanas	HARS, CGI		Relación cuadrática curvilínea entre HRS-A y Cp, r ² = 0,27, p = 0,02 Intervalo terapéutico = 40-100 ng/ml	1, 2, 3, 4, 5

BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica; CGI: impresión clínica global; C/D: relación entre concentración plasmática y dosis/día; CMI: clomipramina; Cp: concentración plasmática valle; DCMI: N-desmetilclomipramina; DM: depresión mayor; ESRS: Escala de Efectos Extrapiramidales; HARS: Escala Hamilton para Ansiedad; HDRS: Escala Hamilton para Depresión; HRS: Escala Hamilton; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery Asberg; nR: paciente no respondedor; OR: odds ratio; OPn: estudio observacional prospectivo naturalístico; R: paciente respondedor; TB: trastorno bipolar; TOC: trastorno obsesivo compulsivo; UKU: Escala Udvalg for Kliniske Undersøgelser; YBOCS: Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown.

Tabla 4. Descripción de estudios clínicos prospectivos con decisión clínica basada en análisis farmacogenéticos en esquizofrenia y depresión mayor

Ref.	Enfermedad	Fármacos	I/C	Diseño Evaluación	Eficacia	Seguridad	Genes	Método analítico	Resultados	Recomendación de dosis/recomendación indicación de fármaco	Criterios calidad
[27]	Esquizofrenia	APs	123/167	EC-dc 12 s	PANSS	UKU-SERS	CYP1A2 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A5	MassARRAY platform, TaqMan PCR	n.s. en PANSS; $p < 0,05$ en UKU-SERS subgrupos	% modificación de dosis según protocolo propio	1, 3
[28]	Esquizofrenia	APs	311/217	EC-dc 1 año	Persistencia o fallo al tratamiento	UKU	CYP2D6 CYP2C19	Real time PCR (TaqMan)	n.s.	Dosificación basada en guías CYP (CPIC)	1, 3
[29]	Depresión mayor	AD	352/333	EC-dc 12 s	HDRS-17	ND	YP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5 SLC6A4 COMT HTR2A, MTHFR	NeuroIDgenetix® test	$p < 0,01$ en grupo guiado por genotipo vs grupo control	NeuroIDgenetix® test, clasifica la indicación y dosificación de tratamientos según genotipo	1
[35]	Depresión mayor, trastorno bipolar	AD sustrato GP-P	38/30	EC 28 días	HDRS	AMDP	ABCB1	PCR a tiempo real	n.s.	Dosis máxima de antidepressivo en pacientes con genotipo ABCB1	2, 3, 4
[31]	Depresión mayor	AD	22/22	OPc 8 s	QIDS-C16 HDRS-17	EAs reportados por el paciente	CYP2D6 CYP2C19 CYP1A2 SLC6A4 HTR2A	Luminex xTAG system y enzimas de restricción	$p < 0,01$ en el grupo guiado por genotipo vs tratamiento estándar	Recomendación de dosis y selección de fármaco guiado por genotipo	1, 3
[30]	Depresión mayor	AD	114/113	OPc 8 s	HDRS-17 QIDS-C16 PHQ-9	ND	CYP2D6 CYP2C19 CYP1A2 SLC6A4 HTR2A	Luminex xTAG system y enzimas de restricción	$p < 0,01$ en el grupo guiado por genotipo vs tratamiento estándar	Tratamiento guiado por farmacogenética basado en test GeneSight	1
[32]	Depresión, ansiedad, TDAH, psicosis	AD y APs	178/59	EC 3:1 3 meses	NPQ SDC	Entrevista sobre efectos adversos	13 genes	IDgenetix neuropsychiatric test panel	Reducción de efectos adversos al mes 3; $p < 0,05$ vs control	Selección de medicación/ selección de dosis según genotipo IDgenetix reports® (guías CPIC + literatura)	2, 3, 4
[33]	Depresión mayor	AD	155/161	EC-dc 12 s	HDRS-17 CGI-S SDI	FIBSER	CYP2D6	PCR a tiempo real QuantStudio™ 12 K Flex Real-Time PCR System	$p < 0,05$ en dosis guiada por genotipo reduciendo HDRS y mejorando FIBSER	Recomendación de dosificación según Neuropharmagen pharmacogenetic report® basado en guías clínicas y artículos de referencia	1, 3
[34]	Depresión mayor	AD	74/74	EC-dc 12 s	HDRS	ND	CYP2D6, CYP2C19 (CNSDose® panel genético)	Sequenom® Matrix	$p < 0,01$ en dosis guiada por genotipo reduciendo HDRS vs grupo no guiado	Recomendación de dosificación según informe de dosificación farmacogenética (CNSDose®)	1

Tabla 4 (cont.). Descripción de estudios clínicos prospectivos con decisión clínica basada en análisis farmacogenéticos en esquizofrenia y depresión mayor

Ref.	Enfermedad	Fármacos	I/C	Diseño Evaluación	Eficacia	Seguridad	Genes	Método analítico	Resultados	Recomendación de dosis/recomendación indicación de fármaco	Criterios calidad
[36]	Depresión mayor	AD	26/25	EC-dc 10 s	HDRS-17, PHQ-9, QIDS-SR, QIDS-CR	ND	CYP2D6 CYP2C19 CYP1A2 SLC6A4 HTR2A	Luminex xTAG system y enzimas de restricción	n.s.	Recomendación de dosificación según pharmacogenomic -informed GeneSight	1
[41]	Depresión mayor, TDAH	AD (SSRI, SNRI, Mix, folato)	468 total, MTHFR: 195WT/ 272 Riesgo; SLC6A4 125 WT/334 Riesgo	EC abierto 3 meses	CGII, CGIS	UKU, QUIDS-SR, Q-LES-Q-SF	SLC6A4 MTHFR	Genecept Assay	n.s.	Selección de medicación según genotipo Genecept Report®	1, 3

Se considera grupo de intervención aquel en el que se modifica el tratamiento en función del genotipo. El grupo control es aquel en el que se dosifica y se trata al paciente según práctica clínica habitual.

AMDP: Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie; AD: antidepresivos; APs: antipsicóticos; CGI: impresión clínica global; CGIS: puntuación de la gravedad al inicio del estudio; CGH: puntuación de gravedad para mejorar a los 3 meses; EAs: efectos adversos; EC: ensayo clínico aleatorizado; EC-dc: ensayo clínico aleatorizado doble ciego; FIBSER: Escala de Calificación de Frecuencia, Intensidad y Carga de Efectos Secundarios; GPP: glicoproteína P; HDRS: Escala de Calificación de Depresión de Hamilton; I/C: n.º sujetos grupo intervención/control; NPQ: Cuestionario Neuropsiquiátrico Basal; OPc: estudio observacional prospectivo de cohortes; PANSS: Escala de Síndrome Positivo y Negativo para la Esquizofrenia; PHQ9: Cuestionario para Depresión; QIDS-SR: Inventario Rápido de Síntomas Depresivos; Q-LES-Q-SF: Cuestionario de Calidad de Vida, Disfrute y Satisfacción, formulario corto; s: semanas; SAPS: Evaluación de Síntomas Positivos; SDC: Prueba de Codificación de Símbolos; SDI: satisfacción con el cuestionario de medicamentos; SNRIs: inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina; SSRIs: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; UKU-SERS: Udvalg for Kliniske Undersøgelser, escala de efectos adversos.

clínica habitual, tanto en el inicio del tratamiento como al comienzo de un cambio de tratamiento. Únicamente el estudio de Arranz *et al.*²⁷ encuentra una tendencia a la reducción de efectos adversos en el brazo con dosis guiada por farmacogenética. Esta tendencia a la asociación la encontraron en el subgrupo de pacientes con antipsicóticos sustrato de CYP2D6 (risperidona y aripiprazol) portadores del genotipo metabolizador ultrarrápido o lento.

En el caso de los antidepresivos, existe mayor variabilidad. Los ensayos clínicos que comparan el tratamiento antidepresivo guiado con información farmacogenética versus tratamiento según práctica clínica habitual, encuentran mayor eficacia en el brazo guiado con farmacogenética en seis estudios²⁹⁻³⁴, mientras que en otros dos no se encuentra mejora alguna ni en eficacia ni en reducción de efectos adversos^{35,36}.

Discusión

Este trabajo de revisión sistemática pretende responder a una cuestión aparentemente sencilla; ¿Qué beneficios clínicos aporta la farmacocinética y farmacogenética en la individualización posológica en el tratamiento con psicofármacos? A pesar de lo que cabría esperar, el número de estudios con resultados clínicos es escaso, y por tanto las conclusiones que debemos sacar deben tomarse con prudencia. En la última década hemos asistido a una proliferación ingente de estudios genéticos cuyo objetivo principal ha sido correlacionar variantes genéticas con la exposición a fármacos psicoactivos. En este sentido, en el año 2004 se publica en *Molecular Psychiatry*³⁷ una revisión exhaustiva de las relaciones genotipo-fenotipo que existen entre los diferentes antidepresivos y antipsicóticos, así como las propuestas de modificación de dosis que puedan compensar las diferencias en las concentraciones plasmáticas. En esta línea se enmarca la reciente revisión y metaanálisis publicado en *JAMA Psychiatry* en 2021³⁸, en la que se encuentra una fuerte asociación entre la exposición de diferentes psicofármacos y diferentes genotipos en CYP2C19 y CYP2D6. Todos estos trabajos han dado lugar a diversas guías clínicas como las CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium), DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group), CPNDS (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety) o RNPgX (French National Network [Réseau]

of Pharmacogenetics)³⁹, además de información en las fichas técnicas de medicamentos como el aripiprazol. Estas guías clínicas realizan recomendaciones tanto de indicación como de modificación de dosis basadas en el genotipo de CYP2C19 y CYP2D6. Sin embargo, la información seleccionada para realizar dichas recomendaciones procede de estudios de correlación entre genotipo y exposición a fármaco. Es decir, la evidencia en resultados clínicos para realizar estas recomendaciones es muy escasa. La información descrita en estas guías hace referencia a "riesgos potenciales", sugiriendo que el estado de metabolización de estos fármacos está sujeto a la acción de otros genes como CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4, entre otros, factores ambientales o epigenéticos, dieta, comorbilidades o medicación concomitante⁴⁰.

La realización de esta revisión sistemática obedece a la necesidad de analizar qué evidencia clínica existe en la mejora de la eficacia y toxicidad del tratamiento con psicofármacos cuando se utiliza la farmacocinética y farmacogenética en la individualización del tratamiento. Los ensayos clínicos que emplean la farmacogenética como herramienta de individualización del tratamiento con antipsicóticos no muestran diferencias significativas en cuanto a la mejora de la eficacia del tratamiento o la reducción de reacciones adversas^{27,28}, aunque ciertos perfiles de pacientes con genotipo CYP2D6 metabolizador rápido o lento, en tratamiento con fármacos metabolizados principalmente por esta vía, puedan beneficiarse de una reducción de dosis al inicio del tratamiento²⁷.

En el caso de los ensayos clínicos con antidepresivos los datos son más confusos. Debe destacarse que los nueve ensayos clínicos que usan la farmacogenética para la selección de medicación e individualización de dosis emplean diseños diferentes. Ninguno de los ensayos se centra en un antidepresivo concreto, sino que la selección de antidepresivo viene dada por un test y algoritmo de selección diferente en cada ensayo para cada paciente, lo que hace difícil la extrapolación a un fármaco concreto. En este sentido, se utilizan distintas plataformas de genotipado y de algoritmos de decisión de dosis o indicación terapéutica, como el *Genecept Report*⁴¹, *GeneSight*³⁶, *CNSDose*³⁴, *Neuropharmagen pharmacogenetic report*³³ y *Neuro IDgenetix reports*³², además de las guías CPIC antes mencionadas. Estas plataformas están autorizadas y comercializadas para dar apoyo en la decisión médica del tratamiento con psicofármacos, tanto

en la indicación como en la dosificación, estableciendo alertas de uso de diferentes psicofármacos en función del genotipo. Ahora bien, existe una gran variabilidad entre dichas plataformas, tanto en el número de genes analizados como en las recomendaciones terapéuticas, lo cual hace difícil comparar los diferentes ensayos clínicos analizados en esta revisión. Actualmente existen alrededor de 40 plataformas farmacogenéticas diseñadas para informar y dar recomendaciones de uso de psicofármacos, lo que da idea de la gran variabilidad. Los resultados de esta revisión sólo han encontrado ensayos clínicos con cinco de estas plataformas, obteniéndose resultados negativos con *Genecept Report*⁴¹ y *GeneSight*³⁶. Otras plataformas públicas como *Seqequence2Script*⁴² (*sequence2script.com*) intentan ir más allá de la simple información del genotipado, incluyendo en sus algoritmos de decisión de dosificación e indicación otros aspectos como la fenocversión por la medicación concomitante utilizada.

Sin embargo, la posible utilidad de las recomendaciones farmacogenéticas en la individualización posológica de fármacos psicoactivos se da cuando se realiza antes del inicio de un tratamiento, ya que en el caso de que el tratamiento ya esté establecido, la información farmacogenética deja de tener utilidad clínica. La información farmacogenética ofrece por tanto una foto fija, puntual, con información limitada para el seguimiento y adaptación de dosis según la situación clínica cambiante del paciente. Es decir, la evolución de las concentraciones plasmáticas de un psicofármaco durante el tratamiento de un paciente no obedece al genotipo, sino más bien al entorno y situación clínica del paciente. Dicho de otro modo, el genotipo no cambia, pero las concentraciones plasmáticas sí pueden hacerlo.

En cuanto a los trabajos centrados en la utilidad de la farmacocinética clínica (Tabla 3a y 3b), se seleccionaron un total de 16, tras comprobar que cumplían todos los criterios de inclusión. De ellos, la mitad ($n = 8$) recogieron resultados de antipsicóticos en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y la otra mitad de antidepresivos utilizados generalmente en pacientes con depresión mayor, aunque uno de los trabajos²² analizó sujetos con trastorno obsesivo compulsivo y otro²⁴ evaluó el efecto de lamotrigina como estabilizador del ánimo en pacientes con trastorno bipolar.

Muchos de los trabajos excluidos únicamente eran descriptivos y un número importante de ellos, además, eran mixtos, es decir, describían las concentraciones y cocientes metabólicos de un medicamento determinado en función de los polimorfismos de una isoforma enzimática, generalmente la de mayor implicación en su metabolismo. Pero luego eso no se traducía en el empleo de distintas dosis en dichos subgrupos genéticos ni por tanto en el efecto clínico resultante.

A diferencia del diseño metodológico mayoritario de los estudios de farmacogenética (ensayos clínicos aleatorizados), todos los de farmacocinética fueron estudios observacionales prospectivos, generalmente natu-

ralísticos. Otro aspecto diferencial entre ambos tipos de trabajos fue el tamaño muestral. Los estudios farmacocinéticos incluyeron menor número de pacientes, aunque suficientes para obtener conclusiones. Ello indica, de alguna manera, la falta de apoyo económico a los estudios de farmacocinética que en general parten de la práctica asistencial. Esta disciplina se introdujo en los hospitales en los años 60, pero ha presentado gran dificultad para su implantación. Habitualmente su introducción ha ido de la mano del control de toxicidad más que del incremento en la eficacia (por ejemplo, digoxina) y se ha desestimado por los supuestos incrementos en los costes asistenciales.

En el caso del área de neuropsiquiatría, aunque la evidencia científica ha apoyado su empleo con mayor fuerza que en el caso de aminoglucósidos, por citar un ejemplo, son pocos los centros en los que se aplica de forma rutinaria, y menos aún los que extienden su práctica más allá de clozapina y antidepresivos tricíclicos. Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática apuntan a la existencia de diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos de exposición (concentraciones, índices concentración-dosis) entre pacientes respondedores y no respondedores, especialmente en el tratamiento de la depresión. La optimización de la farmacoterapia, que es una necesidad de primer orden en esta población, podría alcanzarse con la aplicación de esta herramienta. No hay duda de que hacen falta ensayos clínicos aleatorizados para establecer claramente su beneficio, pero lamentablemente los estudios farmacocinéticos llevados a cabo en este campo por la industria farmacéutica, que es la que con mayor facilidad puede soportar el coste de un ensayo clínico, se circunscriben a los descriptivos necesarios para el registro de sus productos. Esto no es distinto a lo que se ha producido en otros campos. Así, la monitorización terapéutica de antibióticos, antifúngicos o de citostáticos se ha basado en hallazgos realizados por investigadores aislados, grupos o sociedades científicas, y no en información aportada en sus fichas técnicas.

En cualquier caso, lo lógico sería asociar estrategias de optimización tras el estudio de las potenciales interacciones entre los medicamentos con el objetivo de evitar errores en la interpretación genética. Se debería iniciar el tratamiento basado en las diferentes variantes genéticas con asociación probada en neuropsiquiatría y aplicar las técnicas de farmacocinética para optimizar la posología y examinar la potencial existencia de interacciones no descritas.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflictos de intereses.

Anexo 1

Estrategias de búsqueda

Embase

```
(((((pharmacokinetic:ti,ab OR pharmacogenomic:ti,ab OR "pharmacogenomic variants":ti,ab OR pharmacogenetic:ti,ab OR 'pharmacokinetics'/exp OR 'pharmacogenetics'/exp OR 'pharmacogenomic variants'/exp) AND ("drug dosage":ti,ab OR dose-response:ti,ab OR 'dose response relationship, drug'/exp)) AND (antidepressant:ti,ab OR antipsychotic:ti,ab OR "antidepressive agents":ti,ab OR "psychotropic drugs":ti,ab OR "antipsychotic agents":ti,ab OR 'psychotropic drugs'/exp OR 'antidepressive agents'/exp OR 'antidepressive agents/pharmacokinetics'/exp OR 'antipsychotic agents'/exp OR 'antipsychotic agents/pharmacokinetics'/exp)) AND ("clinical outcome":ti,ab OR "treatment outcome":ti,ab OR "therapeutic uses":ti,ab OR 'therapeutic uses'/exp OR 'therapeutic uses/pharmacokinetics'/exp OR 'treatment outcome'/exp)) AND (adult:ti,ab OR "Young adult":ti,ab OR "middle aged":ti,ab OR aged:ti,ab OR elderly:ti,ab OR 'adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR 'young adult'/exp)) AND ("randomized controlled trial[Text Word]" OR "longitudinal study[Text Word]" OR "clinical trial[Text Word]" OR 'randomized controlled trials as topic'/exp OR 'controlled clinical trials as topic'/exp OR 'cohort studies'/exp OR (controlled AND 'clinical trials as topic'/exp) OR 'longitudinal studies'/exp OR 'clinical trials as topic'/exp
```

Los artículos localizados mediante esta estrategia fueron 501.

PubMed

Se realizaron 6 (#1 a #6) búsquedas terminológicas independientes que se describen a continuación empleando tanto términos MeSH como text words. Los términos incluidos (MESH) fueron: "pharmacokinetics, pharmacogenetics, pharmacogenomic variants, dose-response relationship, drug, psychotropic drugs, antidepressive agents, antidepressive agents/pharmacokinetics, antipsychotic agents, antipsychotic agents/pharmacokinetics, the-

rapeutic uses, therapeutic uses/pharmacokinetics, treatment outcome, adult, aged, middle aged, young adult, randomized controlled trials as topic, controlled clinical trials as topic, cohort studies, longitudinal studies, clinical trials as topic”, y los términos en texto libre (TEXT WORDS) los siguientes: “pharmacokinetic, pharmacogenomic, pharmacogenomic variants, pharmacogenetic, drug dosage, dose-response, antidepressant, antipsychotic, antidepressive agents, psychotropic drugs, antipsychotic agents, clinical outcome, treatment outcome, therapeutic uses, adult, young adult, middle aged, aged, elderly, randomized controlled trial, controlled clinical trial, cohort study, prospective study, longitudinal study, clinical trial”. Se buscaron los términos en Title/Abstract (título y resumen) para asegurar la inclusión de todos los artículos relacionados con el tema.

#1: (((((((pharmacokinetic[Text Word]) OR (pharmacogenomic[Text Word])) OR (pharmacogenomic variants[Text Word])) OR (pharmacogenetic[Text Word])) OR (pharmacokinetics[MeSH Terms]) OR (pharmacogenomics[MeSH Terms]) OR (pharmacogenomic variants[MeSH Terms])) OR (drug dosage[Text Word]) OR (dose-response[Text Word])) OR (dose response relationship, drug[MeSH Terms])) OR (antidepressant[Text Word]) OR (antipsychotic[Text Word])) OR (antidepressive agent[Text Word])) OR (psychotropic drugs[Text Word]) OR (antipsychotic agents[Text Word])) OR (antidepressive agents[MeSH Terms]) OR (antipsychotic agents[MeSH Terms]) OR (antipsychotic agents/pharmacokinetics[MeSH Terms])) OR (clinical outcome[Text Word]) OR (treatment outcome[Text Word])) OR (therapeutic uses[Text Word]) OR (therapeutic uses[MeSH Terms]) OR (therapeutic uses/pharmacokinetics[MeSH Terms]) OR (treatment outcome[MeSH Terms])) OR (aged[Text Word]) OR (elderly[Text Word]) OR (adult[MeSH Terms]) OR (aged[MeSH Terms]) OR (middle aged[MeSH Terms]) OR (young adult[MeSH Terms]) OR (young adult[MeSH Terms])) OR (randomized controlled trial[Text Word]) OR (controlled clinical trial[Text Word]) OR (cohort study[Text Word]) OR (incidence study[Text Word]) OR (longitudinal study[Text Word]) OR (clinical trial[Text Word]) OR (randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR (randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR (cohort studies[MeSH Terms]) OR (controlled clinical trials as topic[MeSH Terms]) OR (longitudinal studies[MeSH Terms]) OR (clinical trials as topic[MeSH Terms]))

Una vez finalizados estos seis modelos de búsqueda se procedió a combinarlos entre sí, generando cuatro búsquedas adicionales que concluyeron con la #11, que se correspondió con 398 artículos.

Búsqueda combinada

#1 AND #2 = #7
 #7 AND #3 = #8
 #8 AND #4 = #9
 #9 AND #5 = #10
 #10 AND #6 = #11

Bibliografía

- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(6):243-65. DOI: 10.1055/s2004-832687
- Haslemo T, Eliasson E, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Molden E. Significantly lower CYP2D6 metabolism measured as the O/N-desmethylvenlafaxine metabolic ratio in carriers of CYP2D6*41 versus CYP2D6*9 or CYP2D6*10: a study on therapeutic drug monitoring data from 1003 genotyped Scandinavian patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):194-201. DOI: 10.1111/bcp.13788
- Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):116-24. DOI: 10.1111/cts.12692
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-34. DOI: 10.1002/cpt.147
- Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Muller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):37-44. DOI: 10.1002/cpt.597
- Preskorn SH, Kane CP, Lobello K, Nichols AI, Fayyad R, Buckley G, et al. Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):614-21. DOI: 10.4088/JCP.12m07807
- Spina E, De Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(5):721-46. DOI: 10.1517/17425255.2014.885504
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1
- Kloosterboer SM, Vierhout D, Stojanova J, Egberts KM, Gerlach M, Dieleman GC, et al. Psychotropic drug concentrations and clinical outcomes in children and adolescents: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(7):873-90. DOI: 10.1080/14740338.2020.1770224
- Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. The Pharmacogenome Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):399-401. DOI: 10.1002/cpt.910
- Lane HY, Chiu WC, Chou JC, Wu ST, Su MH, Chang WH. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(3):209-14. DOI: 10.4088/jcp.v61n0311
- Marder SR, Aravagiri M, Wirshing WC, Wirshing DA, Lebell M, Mintz J. Fluphenazine plasma level monitoring for patients receiving fluphenazine decanoate. *Schizophr Res*. 2002;53(1-2):25-30. DOI: 10.1016/S0920-9964(00)00184-5
- Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Muller-Arends A, Weber K, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(4):261-8. DOI: 10.1007/s00406-004-0556-4
- Detting M, Sachse C, Brockmoller J, Schley J, Muller-Oerlinghausen B, Pickersgill I, et al. Long-term therapeutic drug monitoring of clozapine and metabolites in psychiatric in- and outpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;152(1):80-6. DOI: 10.1007/s002130000503
- Fellows L, Ahmad F, Castle DJ, Dusi LJ, Bulsara MK, Ilett KF. Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. *Ther Drug Monit*. 2003;25(6):682-9. DOI: 10.1097/00007691-200312000-00006
- Kondo T, Mihara K, Yasui N, Nagashima U, Ono S, Kaneko S, et al. Therapeutic spectrum of nemonapride and its relationship with plasma concentrations of the drug and prolactin. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):404-9. DOI: 10.1097/00004714-200008000-00003
- Lin SK, Chen CK, Liu YL. Aripiprazole and dehydroaripiprazole plasma concentrations and clinical responses in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(6):758-62. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182356255
- Volonteri LS, Cerveri G, De Gaspari IF, Baldi ML, Rolandi ML, Papa P, et al. Long-acting injectable risperidone and metabolic ratio: a possible index of clinical outcome in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(4):489-97. DOI: 10.1007/s00213-010-1852-5
- Charlier C, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Venlafaxine: the relationship between dose, plasma concentration and clinical response in depressive patients. *J Psychopharmacol*. 2002;16(4):369-72. DOI: 10.1177/026988110201600413

20. Grasmäder K, Verwohlt PL, Kuhn KU, Frahnert C, Hiemke C, Dragicevic A, *et al.* Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(3):113-7. DOI: 10.1055/s-2005-864120
21. Katoh Y, Uchida S, Kawai M, Takei N, Mori N, Kawakami J, *et al.* Onset of clinical effects and plasma concentration of fluvoxamine in Japanese patients. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(12):1999-2002. DOI: 10.1248/bpb.33.1999
22. Marcourakis T, Bernik MA, Lotufo Neto F, Gedanke Shavitt R, Gorenstein C. Clomipramine demethylation rate is important on the outcome of obsessive-compulsive disorder treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(1):43-8. DOI: 10.1097/YIC.000000000000050
23. Mauri MC, Fiorentini A, Cerveri G, Volonteri LS, Regispani F, Malvini L, *et al.* Long-term efficacy and therapeutic drug monitoring of sertraline in major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(5):385-8. DOI: 10.1002/hup.502
24. Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, Nemoto K, *et al.* Prediction of an Optimal Dose of Lamotrigine for Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder From Plasma Lamotrigine Concentration at Week 2. *Ther Drug Monit*. 2016;38(3):379-82. DOI: 10.1097/FTD.000000000000279
25. Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugoi T, Watanabe J, Ono S, *et al.* Concentration-response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: a receiver operating characteristics curve analysis in major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):325-8. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181730850
26. Volonteri LS, Colasanti A, Cerveri G, Fiorentini A, De Gaspari IF, Mauri MC, *et al.* Clinical outcome and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a 12-week study with plasma levels. *J Psychopharmacol*. 2010;24(8):1193-9. DOI: 10.1177/0269881109104863
27. Arranz MJ, González-Rodríguez A, Pérez-Blanco J, Penadés R, Gutiérrez B, Ibáñez L, *et al.* A pharmacogenetic intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. *Transl Psychiatry*. 2019(1);9:177.V. DOI: 10.1038/s41398-019-0511-9
28. Jurgens G, Andersen SE, Rasmussen HB, Werge T, Jensen HD, Kaas-Hansen BS, *et al.* Effect of Routine Cytochrome P450 2D6 and 2C19 Genotyping on Antipsychotic Drug Persistence in Patients With Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2027909. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27909
29. Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, *et al.* Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res*. 2018;96:100-7. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.024
30. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Carhart JM, Proctor B, Snyder KA, *et al.* Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(10):535-48. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283649b9a
31. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Jordan JJ, Nesheim RS, Snyder KA, *et al.* Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Transl Psychiatry*. 2012;2(10):e172. DOI: 10.1038/tp.2012.99
32. Olson MC, Maciel A, Garipey JF, Cullors A, Saldivar JS, Taylor D, *et al.* Clinical Impact of Pharmacogenetic-Guided Treatment for Patients Exhibiting Neuropsychiatric Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017;19(2). DOI: 10.4088/PCC.16m02036
33. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Saez-Navarro C, *et al.* Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):250. DOI: 10.1186/s12888-017-1412-1
34. Singh AB. Improved Antidepressant Remission in Major Depression via a Pharmacokinetic Pathway Polygene Pharmacogenetic Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(2):150-6. DOI: 10.9758/cpn.2015.13.2.150
35. Breitenstein B, Scheuer S, Bruckl TM, Meyer J, Ising M, Uhr M, *et al.* Association of ABCB1 gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study. *J Psychiatr Res*. 2016;73:86-95. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.11.010
36. Winner JG, Carhart JM, Altar CA, Allen JD, Dechairo BM. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med*. 2013;16(89):219-27.
37. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, *et al.* Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004;9(5):442-73. DOI: 10.1038/sj.mp.4001494
38. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pesic V, Molden E, *et al.* Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(3):270-80. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643
39. Abdullah-Koolmees H, Van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx Guidelines. *Front Pharmacol*. 2021;11:595219. DOI: 10.3389/fphar.2020.595219
40. Llerena A, Berecz R, De la Rubia A, Fernández-Salguero P, Dorado P. Effect of thioridazine dosage on the debrisoquine hydroxylation phenotype in psychiatric patients with different CYP2D6 genotypes. *Ther Drug Monit*. 2001;23(6):616-20. DOI: 10.1097/00007691-200112000-00004
41. Boland RJ, Duffy B, Myer NM. Clinical utility of pharmacogenetics-guided treatment of depression and anxiety. *Personalized Medicine in Psychiatry*. 2018;7(8):7-13. DOI: 10.1016/j.pmp.2017.11.001
42. Bousman CA, Wu P, Aitchison KJ, Cheng T. Sequence2Script: A Web-Based Tool for Translation of Pharmacogenetic Data Into Evidence-Based Prescribing Recommendations. *Front Pharmacol*. 2021;12:636650. DOI: 10.3389/fphar.2021.636650