



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

IMPLICACIONES DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA OPTIMIZACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ARIPIPAZOL

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autora: Ainoha Salas Hergueta

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 - USO DE ANTIPSICÓTICOS EN PSIQUIATRÍA	4
2.2.1 - Contextualización de la patología	4
2.2.2 - Abordaje farmacológico: grupos de antipsicóticos, eficacia y limitaciones	5
2.2 - FARMACOGENÉTICA EN PSIQUIATRÍA	8
2.3 – ARIPIPAZOL	11
3. OBJETIVOS.....	14
4. METODOLOGÍA	15
4.1 - CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17
4.2 - CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
5. RESULTADOS.....	19
5.1 - POLIMORFISMOS GENÉTICOS IMPLICADOS EN LA FARMACOCINÉTICA DEL ARIPIPAZOL	19
5.1.1- CYP2D6	19
5.1.2 – CYP3A4 y CYP3A5	20
5.1.3 – ABCB1	21
5.2 - POLIMORFISMOS GENÉTICOS IMPLICADOS EN LA FARMACODINAMIA DEL ARIPIPAZOL.	22
5.2.1 – Receptores dopaminérgicos (DRD2)	22
5.2.2 – Receptores serotoninérgicos	24
6. DISCUSIÓN	27
7. CONCLUSIONES	31
8. BIBLIOGRAFÍA	33

1. RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico cuyo tratamiento se basa principalmente en el uso de antipsicóticos. Sin embargo, la respuesta clínica a estos fármacos presenta una elevada variabilidad interindividual, tanto en términos de eficacia terapéutica como de aparición de efectos adversos, lo que compromete la adherencia terapéutica y la evolución clínica del paciente. En estas circunstancias la farmacogenética se presenta como una herramienta prometedora para avanzar hacia una psiquiatría de precisión, permitiendo la individualización de los tratamientos en función del perfil genético de cada paciente.

El objetivo de este trabajo es analizar la evidencia científica disponible sobre la aplicación de la farmacogenética en el ámbito de la psiquiatría, con especial interés en los antipsicóticos y, principalmente, en el aripiprazol. Para ello, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Scopus seleccionando estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con el impacto de determinados polimorfismos en genes implicados en la farmacocinética y farmacodinamia del aripiprazol sobre su eficacia y seguridad y las implicaciones a nivel clínico en cuanto a su prescripción y ajuste posológico.

Los resultados muestran que determinadas variaciones genéticas en enzimas metabolizadoras y dianas farmacológicas pueden influir significativamente en la respuesta terapéutica y en la aparición de reacciones adversas. En el caso del aripiprazol, destaca el polimorfismo del gen CYP2D6 por su gran impacto sobre las concentraciones plasmáticas y el perfil de seguridad del fármaco, respaldando el interés clínico de la farmacogenética en la optimización del tratamiento.

En conclusión, la farmacogenética se muestra como una estrategia prometedora para optimizar la eficacia y seguridad de los tratamientos antipsicóticos, particularmente del aripiprazol por la evidencia acumulada, permitiendo una personalización terapéutica acorde con el perfil genético del paciente.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 - USO DE ANTIPSICÓTICOS EN PSIQUIATRÍA

2.2.1 - Contextualización de la patología

La esquizofrenia, como entidad principal de este grupo, es un trastorno mental grave y crónico, caracterizado, según los criterios diagnósticos establecidos en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5,2023)*, por anomalías en uno o más de los siguientes cinco dominios¹

- Delirios
- Alucinaciones
- Discurso desorganizado
- Comportamiento muy desorganizado o anómalo (incluida la catatonía)
- Síntomas negativos

Los criterios diagnósticos exigen que los síntomas se prolonguen durante al menos seis meses. En este escenario, la gran mayoría de pacientes llegan a experimentar de forma concomitante déficit cognitivo, embotamiento afectivo, aislamiento social, junto con alteraciones psicomotoras que oscilan entre agitación y bradicinesia. Consecuentemente, este deterioro global suele asociarse al desarrollo de trastornos de ansiedad, depresión y hostilidad o agresión. Debido a este complejo perfil sintomático que la enfermedad produce un grave impacto en la funcionalidad y autonomía del paciente¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS,2025) detalla que aproximadamente en una tercera parte de los casos se observa una desaparición absoluta de los síntomas. En cambio, en el resto, el curso de la enfermedad varía, alternando en algunos de ellos ciclos de recaída y remisión a lo largo de su vida y, en otros manifiestan un empeoramiento gradual y continuo².

A pesar de ser menos común que otros trastornos mentales, la esquizofrenia presenta una prevalencia estimada del 0,29% en la población general y del 0,43% en la edad adulta. Esta patología muestra un debut temprano, manifestándose habitualmente entre los 15 – 30 años y siendo más precoz en hombres que en mujeres².

Provoca un grave impacto funcional con un deterioro multidimensional (personal, familiar, social y laboral) de la persona que la padece y reduce la esperanza de vida una media de 9 años debido a las comorbilidades físicas².

Este impacto se ve intensificado por el estigma y discriminación generalizada, variables que limitan de forma sistemática el acceso del paciente a la atención medica general, el empleo y la integración social².

En cuanto a la etiología, se considera fruto de la predisposición genética y los factores ambientales (familiares, sociales, laborales, etc.), considerándose, además, el consumo de determinadas drogas de abuso, como el cannabis, un factor de riesgo elevado para el desarrollo de psicosis².

Por otro lado, desde una perspectiva farmacológica, existe cierta conexión entre la enfermedad y el desequilibrio de las vías dopaminérgicas en el sistema nervioso central, especialmente por un exceso de dopamina en la vía mesolímbica y un déficit en la vía mesocortical. No obstante, también destaca el papel critico de un desequilibrio en otros sistemas de neurotransmisión como el serotoninérgico y glutamatérgico, que modulan y complican la respuesta neuroquímica en la enfermedad.³ Por ello, el objetivo del tratamiento farmacológico estaría centrado en restaurar el equilibrio neuroquímico, empleando para ello principalmente dos grandes grupos de fármacos: los antipsicóticos típicos (o de primera generación) y los antipsicóticos atípicos (o de segunda generación)³.

2.2.2 - Abordaje farmacológico: grupos de antipsicóticos, eficacia y limitaciones

A partir del descubrimiento de la clorpromazina como fenotiazina con actividad antipsicótica, se desarrollaron los antipsicóticos típicos (o de primera generación). El principal mecanismo de acción de estos antipsicóticos se basa en el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D₂. Todo este grupo muestra similar eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia y en la prevención de recaídas.

Sin embargo, presentan importantes limitaciones: escasa eficacia sobre la mejoría de los síntomas negativos, frecuentes reacciones extrapiramidales, provocan elevación de la prolactina y un porcentaje significativo de pacientes (entre el 20 y el 60%) son refractarios al tratamiento³.

Posteriormente, tras el descubrimiento de la clozapina surgieron los antipsicóticos atípicos (o los de segunda generación). Estos mantienen una eficacia clínica similar a los anteriores pero, estos producen un menor bloqueo dopaminérgico D₂ y actúan en diferentes dianas implicadas en la neurotransmisión serotoninérgica como antagonistas de receptores 5-HT_{2A} y agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A}. Todo ello se traduce en una menor tendencia a provocar reacciones extrapiramidales y elevación de la prolactina. Además, han demostrado ser superiores en la mejoría de los síntomas negativos y cognitivos, así como en la calidad de vida de los pacientes y en la prevención de recaídas³.

		Prolongación QTc	Sedación	Aumento de peso	Aumento de glucemia	Síntomas extrapiramidale	Efectos anticolinérgicos	Aumento de Prolactina
Típico	Clorpromazina	++	+++	++	++	++	++	++
	Haloperidol	+	+	+	+	+++	-	++
	Sulpirida	+	+	+	+	+	-	+++
Atípico	Amisulprida	+	-	+	+	+	-	+++
	Aripiprazol	-	-	+	-	++	-	-
	Asenapina	+	+	+	+	+	-	+
	Clozapina	+	+++	+++	+++	-	+++	-
	Olanzapina	+	+++	+++	+++	+/-	+	+
	Quetiapina	++	++	++	++	-	+	-
	Risperidona	+	++	++	++	++	+/-	+++
	Ziprasidona	++	+/-	+/-	+	++	-	+/-

Tabla 1. Efectos adversos de los principales antipsicóticos. Información extraída del libro “Farmacología Humana” de Jesús Flórez³.

La Tabla 1 muestra las principales diferencias en el perfil de efectos adversos de los antipsicóticos típicos y atípicos. Por lo general, como se ha comentado antes los antipsicóticos típicos, como la clorpromazina y el haloperidol, presentan una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales y elevación de la prolactina debido al bloqueo dopaminérgico D₂. En el caso del haloperidol, destaca su elevada asociación con síntomas extrapiramidales, mientras que la clorpromazina obtiene un perfil más sedante y anticolinérgico.

Por otro lado, los antipsicóticos atípicos muestran una menor tendencia a producir efectos extrapiramidales, aunque presentan un mayor riesgo de alteraciones metabólicas. Sobre todo clozapina y olanzapina que destacan por asociarse al aumento de peso, hiperglucemia y sedación intensa. La clozapina, además, presenta un perfil marcadamente anticolinérgico y risperidona y amisulpirida un riesgo elevado de causar hiperprolactinemia.

En esta misma línea, fármacos como la ziprasidona y la quetiapina muestran una elevada tendencia a prolongar el intervalo QTc en determinados subgrupos de pacientes. En contraposición, el aripiprazol destaca por presentar el mejor perfil de tolerabilidad al asociarse con menor tasa de somnolencia, escasa repercusión metabólica y una nula inducción de hiperprolactinemia.

En cuanto a la eficacia, en un ensayo clínico aleatorizado conducido por Zubair et al., los antipsicóticos atípicos mostraron superioridad frente a los típicos, tanto en términos de respuesta terapéutica como en la prevención de recaídas. En concreto, las recaídas suponían un 45% de los pacientes asignados con antipsicóticos típicos, frente a un 13,7% en el grupo de los atípicos. Por lo que el último grupo alcanzó un porcentaje de respuesta clínica significativamente mayor⁴.

En relación con las recaídas de la enfermedad, la postura tradicional asume que cada episodio conllevaba un empeoramiento gradual del pronóstico. Sin embargo, algunas evidencias rebaten esta hipótesis predictiva. En el estudio realizado por Moncrieff et al. observaron que la ocurrencia de recaídas no se asociaba directamente con un deterioro crónico de la competencia social, calidad de vida o severidad sintomática en comparación con aquellos pacientes que permanecían estables, si bien se tradujo en una volatilidad en las esferas

laboral y social⁵. Pese a estas matizaciones, la prevención de las recaídas sigue siendo un objetivo principal dado el severo impacto clínico y social que ejerce en el paciente y su entorno.

Tal y como señalan Taylor et al. (2018), los antipsicóticos son eficaces tanto en el tratamiento agudo como en el mantenimiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. No obstante, estos fármacos difieren en su farmacología, farmacocinética, así como en su eficacia general y tolerabilidad. Esta última presenta una elevada variabilidad entre pacientes, lo que implica que no exista un antipsicótico de primera línea claramente superior para todos los casos⁶.

2.2 - FARMACOGENÉTICA EN PSIQUIATRÍA

La farmacogenética es la disciplina que estudia la influencia de las variaciones genéticas individuales en la respuesta a los medicamentos, tanto en términos de eficacia como de seguridad. En el ámbito de la psiquiatría, es claramente importante debido a la variabilidad interindividual observada en los antipsicóticos, causando que un mismo tratamiento ocasione una adecuada respuesta en un porcentaje de pacientes, mientras que en otros no presentarían mejoría o incluso desarrollan efectos adversos significativos⁷.

Actualmente, el tratamiento psiquiátrico continúa basándose en gran medida en un enfoque de “ensayo-error”, en el que muchos pacientes realizan múltiples cambios de medicación y ajustes de dosis antes de alcanzar una respuesta clínica efectiva. Este proceso puede durar meses e incluso años y se asocia frecuentemente con recaídas, mala adherencia terapéutica y aparición de efectos adversos.^{7,8} En el caso de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos, los antipsicóticos constituyen el eje principal del tratamiento; sin embargo, una porción importante de pacientes no obtiene una respuesta satisfactoria⁹.

Desde un punto de vista biológico, estas diferencias pueden explicarse, en gran medida, por variaciones genéticas en los sistemas implicados en la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos.

En el caso de la farmacocinética engloba los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco, mientras que la farmacodinamia hace referencia a la interacción del medicamento con sus dianas de acción⁷.

Entre los factores farmacocinéticos, prevalecen las enzimas del citocromo P450, responsables del metabolismo hepático de numerosos psicofármacos. Destacamos las isoenzimas CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C19, que desempeñan un papel fundamental en el metabolismo hepático. Las variaciones genéticas en los genes que codifican estas enzimas dan lugar a distintos fenotipos metabolizadores, como se muestra en la Tabla 2. Esto conlleva variaciones en la concentración plasmática del fármaco y, en consecuencia, modificaciones de su efecto terapéutico y su seguridad⁷.

Fenotipo	Actividad enzimática
PM - Pobres	Actividad muy reducida o ausente
IM - Intermedios	Actividad reducida
EM - Normal	Actividad normal
UM - Ultrarrápidos	Actividad aumentada

Tabla 2: Clasificación de los diferentes fenotipos metabolizadores⁹.

En el caso de los antipsicóticos, existe evidencia de que la variabilidad genética en estos sistemas puede tener un impacto clínicamente importante. Destacamos el caso de la enzima CYP2D6, enzima implicada en el metabolismo de aproximadamente el 40% de los antipsicóticos, incluyendo fármacos como la risperidona y el aripiprazol⁹

Aparte, se conoce que algunas proteínas transportadoras como las codificadas por los genes ABCB1 y ABCG2 influyen en la distribución y eliminación de los fármacos, contribuyendo a esta variabilidad en la respuesta⁹.

Entre los factores farmacodinámicos, diversos estudios han identificado polimorfismos farmacodinámicos relacionados con receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, como DRD2, DRD3, HTR2A o HTR2C, que podrían influir tanto en la eficacia clínica como en la aparición de efectos adversos asociados al tratamiento antipsicótico⁸.

En los últimos años, el desarrollo de guías clínicas internacionales como las elaboradas por el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) y el Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) ha favorecido la incorporación de la farmacogenética en la práctica clínica. Además, estas guías incluyen ajustes posológicos o selección de tratamiento para diversos antipsicóticos en función del perfil genético del paciente^{7,9}.

En el caso del tratamiento con antipsicóticos, los efectos adversos asociados a estos son muy frecuentes, siendo uno de los principales problemas ya que afectan a la calidad de vida del paciente y condicionan la adherencia al tratamiento. Entre los más frecuentes se encuentran los síntomas extrapiramidales, el síndrome neuroléptico maligno, la sedación o las alteraciones metabólicas. En este sentido, la farmacogenética ayuda a detectar a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar estos efectos adversos, permitiendo adaptar el tratamiento de forma segura y personalizada.

Desde el punto de vista clínico, la farmacogenética ofrece múltiples aplicaciones:

- Selección del fármaco en base al perfil genético del paciente.
- Precisión del ajuste individualizado de la dosis, evitando tanto la infraexposición como la toxicidad.
- Prevención de efectos adversos y mejora de la adherencia al tratamiento
- Mejora del manejo terapéutico y disminución del riesgo de polifarmacia.

A pesar de ello, todavía presenta limitaciones importantes. La respuesta al tratamiento no depende exclusivamente de factores genéticos, sino también de variables clínicas y ambientales, las interacciones farmacológicas o la adherencia⁷. Por ello, cabe destacar que, la farmacogenética debe considerarse como una herramienta complementaria dentro de un enfoque integral del paciente.

2.3 – ARIPIIPRAZOL

El aripiprazol pertenece al grupo terapéutico de los antipsicóticos y está catalogado como antipsicótico de tercera generación. Presenta indicación principalmente para el tratamiento de la esquizofrenia y episodios maníacos de trastorno bipolar tipo I. Sin embargo también se utiliza en la práctica clínica para otras enfermedades psiquiátricas, como la depresión y la ansiedad¹⁰.

A diferencia de otros antipsicóticos, su mecanismo de acción se basa en el agonismo parcial de los receptores D₂ de la dopamina y 5-HT_{1A} de serotonina y un antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} serotoninérgicos. Además, posee afinidad por otros receptores serotoninérgicos, histaminérgicos y adrenérgicos¹¹.

Tipos	Afinidad	Afinidad	Ki (nmol/L)	Acción biológica	Acción farmacológica
Los receptores de dopamina					
D2	+	Muy alto	0,34 [#]	Agonista parcial	Sí
D3	+	Muy alto	0,8 [#]		Desconocido
D4	+	Moderado	44 [#]		Desconocido
Receptores de serotonina					
5-HT2B	+	Muy alto	0,36 ^{##}	Agonista inverso	Desconocido
5-HT1A	+	Alto	1,7 [#]	Agonista parcial	Desconocido
5-HT2A	+	Moderado	3.4 [#]	Antagonista/agonista parcial	Sí
5-HT2C	+	Limitado	15 [#]	Agonista parcial	Desconocido
5-HT7	+	Alto	39 [#] (10 ^{##})	Agonista parcial	Desconocido
5-HT1D	+	Moderado	68 ^{##}	Antagonista	Desconocido
5-HT6	+	Limitado	570 ^{##}	Antagonista	Desconocido
5-HT1B	+	Limitado	830 ^{##}	Antagonista	Desconocido
Receptores de noradrenalina					
α1A	+	Moderado	57 [#] (26 ^{##})	Antagonista	No
α1B	+	Moderado	35 ^{##}	Antagonista	No
α2C	+	Moderado	38 ^{##}	Antagonista	No
α2A	+	Moderado	74 ^{##}	Antagonista	No
α2B	+	Limitado	103 ^{##}	Antagonista	No
Receptores de histamina					
H1	+	Moderado	61 [#] (25 ^{##})	Antagonista	No

Figura 1: Afinidad del Aripiprazol por los disantos receptores humanos¹⁰.

Debido a este mecanismo, el Aripiprazol es considerado un “estabilizador del sistema dopaminérgico”, ya que modula la neurotransmisión dopaminérgica dependiendo de la región cerebral y del nivel basal de dopamina. En las vías mesolímbicas, donde existe hiperactividad dopaminérgica relacionada con los síntomas positivos de la esquizofrenia, el fármaco actúa disminuyendo la actividad dopaminérgica. Sin embargo, en las vías mesocorticales, relacionadas con síntomas negativos y alteraciones cognitivas, mantiene parcialmente la neurotransmisión dopaminérgica. Este mecanismo explica su eficacia terapéutica y su menor incidencia de efectos extrapiramidales respecto a otros antipsicóticos antagonistas D2 puros¹⁰.

En lo referente a su farmacocinética, el aripiprazol presenta una elevada biodisponibilidad oral y se metaboliza principalmente a nivel hepático mediante el sistema enzimático del citocromo P450, en especial a través de las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 (Figura 2). Su principal metabolito activo es el dehidro-aripiprazol, principal responsable de la actividad farmacológica del antipsicótico.

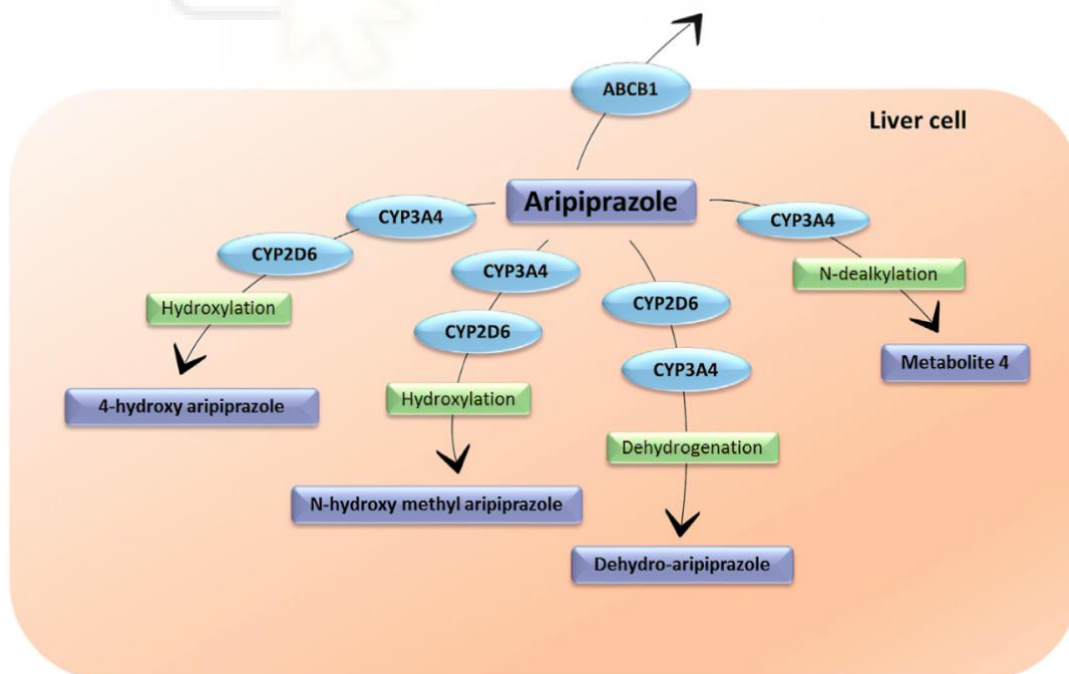


Figura 2: Vías metabólicas del aripiprazol.¹¹

Pese a ello, existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, relacionado principalmente con polimorfismos genéticos en enzimas metabolizadoras. Sobre todo, las variaciones en la isoenzima CYP2D6 y otros polimorfismos en genes como CYP3A4, ABCB o receptores serotoninérgicos, provocando cambios tanto en la eficacia como en la producción de efectos adversos^{10,11}.

La relevancia clínica de estos polimorfismos ha sido demostrada en distintos estudios y casos clínicos. Un ejemplo es el caso descrito por Korošec Hudnik et al., donde una paciente presentó importantes efectos adversos extrapiramidales y complicaciones graves durante el tratamiento con varios antipsicóticos, incluido el aripiprazol. El análisis farmacogenético permitió identificar alteraciones en genes relacionados con el metabolismo de los antipsicóticos y facilitó la selección de un tratamiento más seguro y personalizado¹².

En conjunto, el aripiprazol constituye un modelo de gran interés en farmacogenética psiquiátrica debido a que su metabolismo depende de enzimas altamente polimórficas y a que las variaciones genéticas pueden modificar significativamente la respuesta terapéutica y el perfil de seguridad. Por ello, el estudio farmacogenético de genes como CYP2D6 puede contribuir al desarrollo de estrategias de medicina personalizada orientadas a optimizar la eficacia del tratamiento y minimizar la aparición de efectos adversos.

3. OBJETIVOS

3.1 – OBJETIVO GENERAL

Evaluar la evidencia científica sobre la utilidad de la farmacogenética en la optimización del tratamiento con aripiprazol en psiquiatría.

3.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explicar los fundamentos de la farmacogenética y su aplicación en psiquiatría
- Identificar los principales polimorfismos genéticos implicados en la respuesta al aripiprazol.
- Destacar el impacto de la farmacogenética en la eficacia y seguridad del tratamiento con aripiprazol.
- Analizar la evidencia reciente sobre la implicación de polimorfismos farmacocinéticos y farmacodinámicos en la selección y optimización de la terapia antipsicótica con aripiprazol.



4. METODOLOGÍA

Con el fin de recopilar la evidencia científica disponible para la elaboración de este trabajo se empleó una revisión bibliográfica, donde se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos científicas como son PubMed y Scopus.

La estrategia de búsqueda se centró en cuatro áreas principales:

- Tratamiento con aripiprazol en pacientes con esquizofrenia.
- Farmacogenética del aripiprazol.
- Polimorfismos genéticos implicados en el metabolismo del aripiprazol.
- Influencia genética sobre la eficacia terapéutica y aparición de efectos adversos.

Se emplearon distintos descriptores DeCS y términos MeSH, combinados mediante los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Se realizaron dos búsquedas bibliográficas con objetivo complementarios. La primera búsqueda se centró en la aplicación de la farmacogenética en el tratamiento con antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia, permitiendo identificar la utilidad clínica y las implicaciones terapéuticas, mientras que la segunda buscó identificar polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta y los efectos adversos de los antipsicóticos, con el fin de obtener una mayor variedad de artículos y ampliar la evidencia disponible.

Los descriptores utilizados en la primera búsqueda han sido los siguientes:

Términos	Descriptor DeCS	MeSH
Farmacogenética	Farmacogenética	Pharmacogenetics
Antipsicóticos	Antipsicóticos	Antipsychotic
Eficacia	Eficacia	Efficacy
Efecto	Efecto	Effects
Tratamiento personalizado	Tratamiento personalizado	Treatment personalization

Tabla 3: Términos y descriptores utilizados en la búsqueda 1.

Ecuación de búsqueda:

- ("pharmacogenetics" AND "antipsychotics" AND "psychiatric disorders") AND ("efficacy" OR "adverse effects" OR "treatment personalization")
 - 107 artículos

En la segunda búsqueda, se añadieron los siguientes términos:

Términos	Descriptor DeCS	MeSH
Aripiprazol	Aripiprazol	Aripiprazole
Farmacogenética	Farmacogenética	Pharmacogenetics
Farmacogenómica	Farmacogenómica	Pharmacogenomics
Polimorfismo	Polimorfismo	Polymorphism
Genotipo	Genotipo	Genotype
Variación genética	Variación genética	Genetic variation

Tabla 4: Términos y descriptores utilizados en la búsqueda 2.

Ecuaciones de la segunda búsqueda:

- (aripiprazole) AND (pharmacogenetics OR pharmacogenomics) AND ("polymorphism" OR "genetic variation")
 - 45 artículos
- (aripiprazole) AND (pharmacogenetics OR pharmacogenomics) AND ("polymorphism" OR "genetic variation") OR CYP3A4 OR CYP3A5) AND (efficacy OR safety OR adverse effects OR plasma levels)
 - 109

4.1 - CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Según la población de estudio se han incluido todos los artículos (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis) en los que participasen pacientes, fuesen hombres y/o mujeres mayores de 18 años, y que dentro de estos estuviesen publicados en los últimos quince años. Además, los artículos debían estar publicados en inglés o español, y relacionados directamente con la farmacogenética del aripiprazol y su impacto clínico.

4.2 - CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Documentos no científicos, como blogs o páginas web sin respaldo institucional.
- Estudios que no abordaban de manera directa el objetivo del estudio.
- Artículos a los que la información completa fuese inaccesible
- Estudios publicados fuera del rango temporal establecido.

En ambas búsquedas se emplearon los criterios de inclusión y exclusión y tras la obtención de los artículos, se realizó una primera selección mediante la lectura del título y resumen. Posteriormente, los artículos potencialmente relevantes fueron evaluados a texto completo para determinar su adecuación a los objetivos del trabajo. Finalmente, se seleccionaron aquellos estudios con mayor relevancia clínica y calidad metodológica.

En la Figura 3 se representa el diagrama de flujo que se ha seguido en la búsqueda bibliografía hasta la obtención de las referencias que se analizan en el apartado de resultados

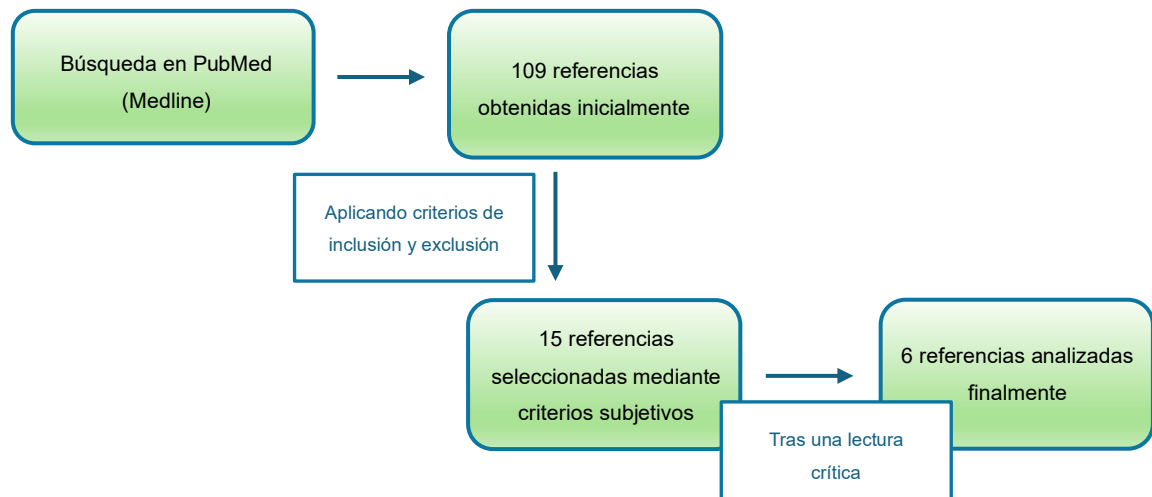


Figura 3: Esquema de la búsqueda bibliográfica realizada

De forma complementaria, se consultaron fuentes secundarias de carácter académico y clínico, incluyendo manuales de referencia y la revisión de recursos procedentes de organismos oficiales como la Organización Mundial de la Salud.

Estas fuentes se utilizaron con el fin de reforzar la base teórica y clínica del trabajo, aportando criterios diagnósticos claros y conocimientos consolidados que complementan la evidencia obtenida en los artículos científicos.

5. RESULTADOS

5.1 - POLIMORFISMOS GENÉTICOS IMPLICADOS EN LA FARMACOCINÉTICA DEL ARIPIIPRAZOL

En primer lugar, vamos a comentar los polimorfismos farmacocinéticos del aripiprazol (Tabla 3), que son aquellos que afectan principalmente a genes implicados en el metabolismo y transporte, condicionando así las concentraciones plasmáticas, semivida de eliminación y riesgo de toxicidad del fármaco.

El metabolismo del Aripiprazol depende mayoritariamente de las enzimas del citocromo P450, especialmente CYP2D6 y CYP3A4, entre otras.

5.1.1- CYP2D6

La isoenzima CYP2D6 constituye uno de los principales determinantes farmacogenéticos del metabolismo del aripiprazol. Esta enzima participa fundamentalmente en las vías de deshidrogenación e hidroxilación responsables de la formación de dehidro-aripiprazol¹³.

El gen CYP2D6 obtiene un elevado grado de polimorfismo genético, habiéndose identificado más de 130 variantes alélicas diferentes y con ello, estas variantes condicionan distintos fenotipos metabólicos: metabolizadores ultrarrápidos (UM), normales (NM), intermedios (IM) y lentos o pobres (PM)^{13,14}.

En el metaanálisis desarrollado por Zhang et al., que incluyó 10 estudios y un total de 649 sujetos, se mostró que las concentraciones séricas de aripiprazol variaban significativamente según el fenotipo CYP2D6. Los autores detallan una tendencia progresiva en la exposición plasmática al fármaco siguiendo el patrón UM<EM<IM<PM, evidenciando que la disminución de la actividad enzimática se relaciona directamente con un aumento de las concentraciones plasmáticas del medicamento¹⁴.

Los metabolizadores lentos (PM) padecen una reducción marcada de la actividad enzimática, lo que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas del aripiprazol y una prolongación significativa de su semivida.

Se ha visto que la semivida media del aripiprazol puede alcanzar aproximadamente 146 horas en metabolizadores pobres, frente a unas 75 horas en metabolizadores normales. Como consecuencia, estos pacientes presentan una mayor exposición sistémica y un incremento del riesgo de acumulación y aparición de efectos adversos dosis-dependientes, como acatisia, síntomas extrapiramidales o sedación¹⁵.

En el estudio de Kneller et al., desarrollaron modelos farmacocinéticos fisiológicos (PBPK) para conseguir evaluar la influencia del fenotipo CYP2D6 sobre la farmacocinética del aripiprazol y dehidro-aripiprazol. Los resultados obtenidos muestran que los metabolizadores pobres (PM) presentan concentraciones plasmáticas significativamente más elevadas y una eliminación más lenta del fármaco¹³.

Además, los modelos farmacocinéticos basados en fenotipo han mostrado que aquellos pacientes PM presentan mayor exposición sistémica al fármaco, lo que da lugar a un aumento del riesgo de acumulación y aparición de efectos adversos. Atendiendo a estas diferencias farmacocinéticas organismos, como la Food and Drug Administration (FDA) y DPWG recomiendan reducir la dosis habitual de aripiprazol en estos pacientes^{13,15}.

En relación con los metabolizadores intermedios, diferentes estudios han observado que también podrían requerir ajustes posológicos, especialmente en poblaciones asiáticas, donde la frecuencia del alelo CYP2D6*10 es elevada¹¹.

5.1.2 – CYP3A4 y CYP3A5

Además del CYP2D6, destacamos las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 que participan en el metabolismo hepático del aripiprazol. Aunque su influencia es menor, diferentes estudios han demostrado que determinadas variantes genéticas pueden experimentar cambios en la farmacogenética del fármaco.

En concreto, el alelo CYP3A4*20, el cual es considerado una variante de pérdida de función, se ha asociado con un aumento del área bajo la curva (AUC) y una disminución de los niveles de dehidro-aripiprazol,

desencadenando una mayor exposición de principio activo, ya que, favorece la acumulación de este y aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos¹¹.

Respecto a CYP3A5, se ha observado que el alelo CYP3A5*3 puede modificar la relación entre el aripiprazol y su metabolito activo. Aquellos pacientes portadores del genotipo *3/*3, asociado a ausencia de actividad enzimática, presenta menores ratios D-ARI/ARI respecto a otros fenotipos funcionales¹⁰.

Aunque el impacto clínico de estos polimorfismos parece inferior al de CYP2D6, su relevancia aumenta en aquellos pacientes que están tratados simultáneamente con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, como claritromicina, itraconazol, carbamazepina o rifampicina, ya que estas interacciones pueden alterar significativamente las concentraciones plasmáticas del aripiprazol y modificar tanto su eficacia como su perfil de seguridad¹⁵.

Además, algunos autores sugieren que la combinación de variantes genéticas en CYP2D6 y CYP3A4 podría potenciar las alteraciones farmacocinéticas observadas individualmente, incrementando todavía más la variabilidad en la exposición sistémica al fármaco. Este hecho refuerza la importancia de considerar conjuntamente factores farmacogenéticos y farmacológicos para optimizar la individualización terapéutica del aripiprazol¹³.

5.1.3 – ABCB1

El gen ABCB1 es el encargado de codificar la glucoproteína P, un transportador implicado en la distribución y eliminación de múltiples fármacos a nivel de barreras biológicas, incluida la barrera hematoencefálica. Tanto el aripiprazol como su metabolito activo parecen actuar como sustratos de esta proteína transportadora¹¹.

Algunos estudios han descrito asociaciones entre polimorfismos de ABCB1 y cambios en parámetros farmacocinéticos, como las concentraciones plasmáticas o el AUC. Estas alteraciones podrían influir en la biodisponibilidad cerebral del fármaco y, por tanto, en su eficacia clínica y perfil de seguridad^{13,14}.

Sin embargo, la evidencia disponible hoy en día es limitada y heterogénea, por lo que se requieren estudios adicionales para establecer recomendaciones clínicas definitivas.

Gen	Variante	Efecto farmacocinético	Consecuencia clínica
CYP2D6	PM	↑ concentraciones plasmáticas	↑ toxicidad
CYP2D6	UM	↓ exposición plasmática	↓ eficacia
CYP3A4	*20	↑ AUC aripiprazol	↑ acumulación
CYP3A5	*3/*3	↓ D-ARI/ARI	Alteración metabolismo
ABCB1	SNPs	Alteración transporte	Variabilidad respuesta

Tabla 3: Resumen de los principales polimorfismos farmacocinéticos del aripiprazol^{10,11}.

5.2 - POLIMORFISMOS GENÉTICOS IMPLICADOS EN LA FARMACODINAMIA DEL ARIPIIPRAZOL.

Los polimorfismos farmacodinámicos asociados al aripiprazol afectan principalmente a genes implicados en los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos sobre los que actúa el fármaco (Tabla 4). Estas variantes genéticas pueden modificar la sensibilidad, afinidad o funcionalidad de los receptores, condicionando diferencias interindividuales en la respuesta terapéutica y en la susceptibilidad a desarrollar efectos adversos^{10,11}.

5.2.1 – Receptores dopaminérgicos (DRD2)

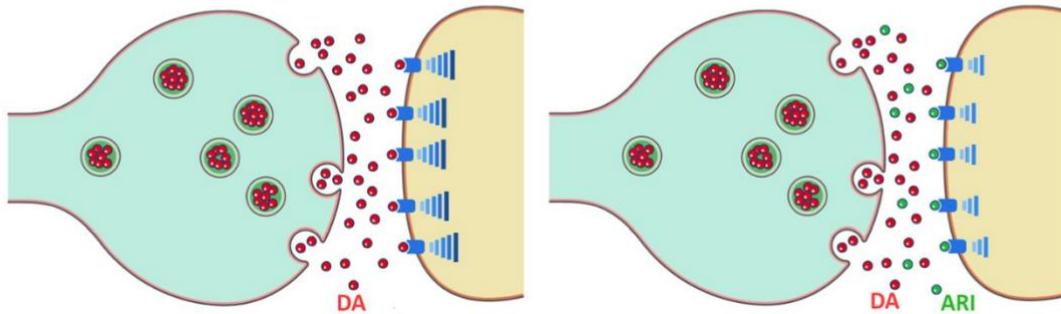
El mecanismo de acción del aripiprazol se basa en su actividad como agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D2 y D3, así como en su acción moduladora sobre los distintos receptores serotoninérgicos. En el caso del aripiprazol este actúa como estabilizador del sistema dopaminérgico,

reduciendo la hiperactividad dopaminérgica en determinadas regiones cerebrales sin bloquear completamente la neurotransmisión, consiguiendo el control de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia con una menor incidencia de efectos extrapiramidales (Figura 4)^{10,15}.

B

Excessive dopamine signal transmission

Stabilizing effect of aripiprazole



C

Insufficient dopamine signal transmission

Stabilizing effect of aripiprazole

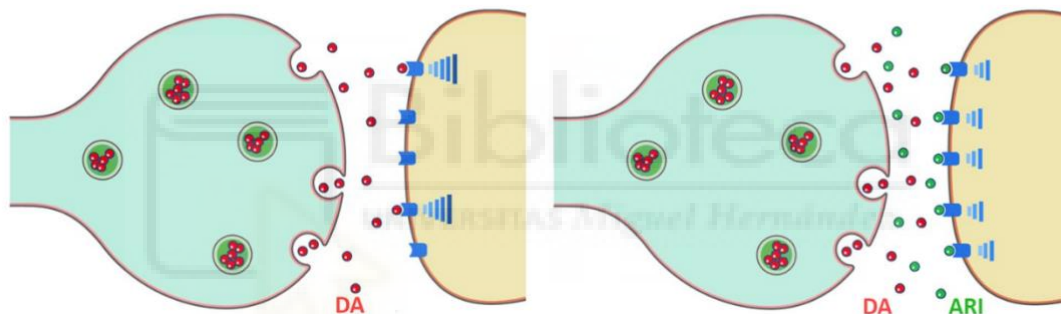


Figura 4: Representación visual de las alteraciones dopaminérgicas asociadas a la sintomatología psicótica (paneles de la izquierda) y de los efectos moduladores del aripiprazol (paneles de la derecha). B: transmisión dopaminérgica hiperactiva en la vía mesolímbica y efectos estabilizadores del aripiprazol; C: transmisión dopaminérgica hipoactiva en la vía mesocortical y efectos estabilizadores del aripiprazol¹⁰.

Varios estudios han sugerido que los polimorfismos en el gen DRD2 pueden llegar a modificar la afinidad del receptor y alterar la respuesta clínica al tratamiento antipsicótico. Estas variaciones podrían influir a nivel de eficacia terapéutica como en la aparición de síntomas extrapiramidales, aunque los resultados disponibles siguen siendo inconsistentes¹¹

Entre los polimorfismos más estudiados destaca el Taq1A (rs1800497), asociado con alteraciones en la densidad y disponibilidad de receptores D2. Algunos estudios sugieren que los portadores de determinados alelos podrían

presentar una respuesta clínica diferente al aripiprazol y otros antipsicóticos, aunque los resultados continúan siendo heterogéneos y, en ocasiones, contradictorios¹¹.

Asimismo, se ha planteado que las variaciones genéticas en DRD2 podrían influir no solo en la eficacia terapéutica, sino también en la aparición de reacciones adversas relacionadas con la modulación dopaminérgica. Sin embargo, la evidencia disponible todavía es limitada y no existen recomendaciones farmacogenéticas clínicas establecidas para la utilización rutinaria de variantes DRD2 en la individualización del tratamiento con aripiprazol¹⁰

En conjunto, los estudios actuales sugieren que los polimorfismos en receptores dopaminérgicos podrían contribuir a explicar parte de la variabilidad interindividual observada en la respuesta al aripiprazol. No obstante, son necesarios estudios adicionales con mayor tamaño muestral y metodologías más homogéneas para confirmar su utilidad clínica en el ámbito de la farmacogenética psiquiátrica¹⁶.

5.2.2 – Receptores serotoninérgicos

Además de su acción sobre los receptores dopaminérgicos, el aripiprazol actúa sobre diversos receptores serotoninérgicos, especialmente como agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} y antagonista de los receptores 5-HT_{2A}. Esta actividad serotoninérgica contribuye tanto a su eficacia clínica como a su perfil de seguridad diferencial frente a otros antipsicóticos atípicos^{10,15}.

La modulación de los receptores serotoninérgicos desempeña un papel importante en la regulación del apetito, el metabolismo energético y la homeostasis glucémica. En particular, el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} se ha relacionado con la aparición de alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento antipsicótico, incluyendo aumento de peso, hiperfagia, resistencia a la insulina y dislipidemias. Antipsicóticos como olanzapina y risperidona presentan una elevada afinidad antagonista sobre estos receptores,

lo que explica, en parte, su mayor asociación con síndrome y efectos metabólicos adversos^{10,11}.

En comparación con estos fármacos, el aripiprazol presenta una menor afinidad antagonista sobre determinados receptores serotoninérgicos, especialmente 5-HT_{2C}, lo que se asocia con un perfil metabólico más favorable y una menor incidencia de aumento ponderal, hiperglucemia y alteraciones lipídicas^{10,15}.

Diversos estudios han mostrado que el aripiprazol presenta menor riesgo de síndrome metabólico y menor incidencia de hiperprolactinemia respecto a otros antipsicóticos atípicos^{10,15}.

No obstante, algunos pacientes tratados con aripiprazol han presentado elevaciones de prolactina, colesterol, péptido C, glucosa e insulina, lo que sugiere que existen factores individuales capaces de modular la respuesta metabólica al tratamiento. En este contexto, diferentes estudios han planteado que determinados polimorfismos genéticos en genes relacionados con receptores serotoninérgicos, especialmente HTR_{2A} y HTR_{2C}, podrían influir en la susceptibilidad a desarrollar efectos metabólicos incluso con antipsicóticos considerados metabólicamente más seguros, como el aripiprazol¹⁰.

Asimismo, variantes en genes serotoninérgicos como HTR_{2A} se han relacionado con diferencias en la respuesta terapéutica y tolerabilidad al tratamiento antipsicótico. Entre los polimorfismos más estudiados destacan rs6311 y rs6313, los cuales podrían influir en la sensibilidad y funcionalidad de los receptores serotoninérgicos, condicionando variaciones en la eficacia clínica y en la aparición de efectos adversos neurológicos y metabólicos. Sin embargo, los resultados publicados hasta el momento continúan siendo heterogéneos y en muchos casos no concluyentes.

La evidencia disponible sugiere que la farmacodinámica serotoninérgica podría contribuir parcialmente a explicar la variabilidad clínica observada entre pacientes tratados con aripiprazol. No obstante, a diferencia de los polimorfismos farmacocinéticos, cuya relevancia clínica se encuentra mejor establecida, los polimorfismos farmacodinámicos asociados a receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos continúan representando un área de investigación emergente. En consecuencia, aunque estos genes constituyen

una línea prometedora dentro del desarrollo de estrategias de medicina personalizada en psiquiatría, actualmente su aplicación clínica sigue siendo limitada debido a la falta de evidencia consistente y de recomendaciones terapéuticas establecidas.

Gen	Receptor	Posible efecto clínico
DRD2	Dopaminérgico D2	Variabilidad respuesta y síntomas extrapiramidales
HTR2A	Serotoninérgico 5-HT _{2A}	Diferencias eficacia/tolerabilidad
HTR2c	Serotoninérgico 5-HT _{2C}	Riesgo metabólico y aumento de peso

Tabla 4: Resumen de los principales polimorfismos farmacodinámicos del aripiprazol¹⁰.

6. DISCUSIÓN

Actualmente, la respuesta al tratamiento antipsicótico continúa representando uno de los principales retos en el abordaje de la esquizofrenia. Existe una elevada variabilidad interindividual tanto en la respuesta clínica como en la aparición de reacciones adversas. En este contexto, la farmacogenética es capaz de explicar parte de esa heterogeneidad y puede favorecer una aproximación terapéutica más individualizada.

Los resultados analizados en esta revisión muestran que CYP2D6 representa el principal biomarcador farmacogenético con mayor relevancia clínica en el tratamiento con aripiprazol. La elevada heterogeneidad genética observada en esta isoenzima marca importantes diferencias en el metabolismo del fármaco, modificando parámetros farmacocinéticos como las concentraciones plasmáticas, el aclaramiento, la semivida de eliminación y la exposición sistémica total al tratamiento.

Los distintos estudios revisados coinciden en que la disminución de la actividad enzimática se relaciona con concentraciones plasmáticas más elevadas y una eliminación más lenta del fármaco. Donde queda mayor mente reflejado en el caso de los metabolizadores pobre, donde la acumulación plasmática de fármaco podría favorecer la aparición de efectos adversos y comprometer la seguridad del tratamiento.

En este sentido, tanto el metaanálisis realizado por Zhang et al., como los modelos farmacocinéticos desarrollados por Kneller et al., muestran resultados concordantes respecto a la influencia del fenotipo CYP2D6 sobre la farmacocinética del aripiprazol. En el estudio de Zhang et al., evidenciaron un aumento progresivo de las concentraciones séricas del fármaco siguiendo el patrón $UM < EM < IM < PM$, demostrando una clara relación entre el grado de actividad enzimática y la exposición plasmática al tratamiento. Además observaron diferencias entre metabolizadores extensos e intermedios, sugiriendo que incluso reducciones parciales de la actividad enzimática podrían tener repercusión clínica. Por otro lado, Kneller et al., mediante modelos farmacocinéticos fisiológicamente basados (PBPK), confirmaron que los

metabolizadores pobres presentan concentraciones plasmáticas significativamente superiores y una eliminación más lenta del aripiprazol.

Aunque ambos estudios coinciden en señalar el impacto clínico de CYP2D6, presentan diferencias metodológicas relevantes: en el estudio de Zhang et al., se basaron en un metaanálisis de estudios clínicos previamente publicados, Kneller et al., utilizaron modelos farmacocinético simulados para predecir el comportamiento del fármaco según el fenotipo metabólico. A pesar de estas diferencias metodológicas, ambos trabajos alcanzan conclusiones similares, reforzando la consistencia de la evidencia disponible sobre la importancia de CYP2D6 en la farmacocinética del aripiprazol^{13,14}.

Asimismo, los resultados obtenidos en el estudio de Kneller et al., adquieren especial relevancia clínica debido a que proponen ajustes posológicos específicos en función del fenotipo metabólico. Estas recomendaciones coinciden con las directrices publicadas por organismos como la FDA y la DPWG, que recomiendan reducir la dosis habitual de aripiprazol en aquellos pacientes que presenten metabolizadores pobres, especialmente en presencia de inhibidores concomitantes de CYP2D6 o CYP3A4. Todo esto refuerza el hecho de que CYP2D6 constituye actualmente el único biomarcador farmacogenético con suficiente evidencia para tener una aplicación clínica relativamente consolidada en el tratamiento con aripiprazol^{10,13}.

Por otro lado, aunque CYP3A4 y CYP3A5 también participan en el metabolismo hepático del aripiprazol, los estudios coinciden en que su influencia clínica es considerablemente menor en comparación con CYP2D6.

Algunos trabajos sugieren que variantes como CYP3A420 o CYP3A53 podrían modificar la exposición sistémica al fármaco y alterar la formación de dehidro-aripiprazol. Sin embargo, a diferencia de lo observado para CYP2D6, los resultados publicados presentan menor consistencia y una mayor dependencia de factores externos, especialmente de la administración concomitante de inhibidores o inductores enzimáticos¹⁰.

En este aspecto, algunos autores destacan que la combinación entre polimorfismos genéticos y tratamientos concomitantes podría potenciar todavía más la variabilidad farmacocinética observada entre pacientes. Este hecho

resulta especialmente importancia en psiquiatría, donde la polimedicación es frecuente y las interacciones farmacológicas pueden alterar significativamente las concentraciones plasmáticas del fármaco. Por ello varios estudios coinciden en señalar que la interpretación clínica de los resultados farmacogenéticos no debe realizarse de forma aislada, sino integrando factores farmacológicos, clínicos y ambientales.

En cuanto a los polimorfismos farmacodinámicos, los resultados encontrados continúan siendo heterogéneos. Diferentes estudios han examinado variantes en genes asociados con receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, especialmente DRD2 y HTR2A/HTR2C, intentando relacionarlos con la eficacia terapéutica o la aparición de efectos adversos. Algunos estudios sugieren que determinadas variantes podrían influir en la susceptibilidad individual a desarrollar efectos extrapiramidales o alteraciones metabólicas^{9,10}.

Esta falta de concordancia entre estudios probablemente se explique por la complejidad multifactorial que determina la respuesta clínica a los antipsicóticos. A diferencia de los polimorfismos farmacocinéticos, cuyo efecto pueden cuantificarse mediante parámetros objetivos como concentraciones plasmáticas o aclaramiento, la eficacia y los efectos adversos dependen simultáneamente de múltiples variables genéticas, ambientales y clínicas. Además, las diferencias metodológicas entre estudios, el reducido tamaño muestral y la heterogeneidad poblacional dificultan considerablemente la comparación de estudios y limitan la reproducibilidad de las asociaciones descritas.

En el caso del aripiprazol, su perfil farmacológico diferencial podría explicar parcialmente algunas de las diferencias observadas respecto a otros antipsicóticos atípicos. Al actuar como agonista parcial dopaminérgico D2 y serotoninérgico 5-HT1A, junto con su antagonismo sobre los receptores 5-HT2A, parece asociarse con una menor incidencia de hiperprolactinemia, síntomas extrapiramidales y alteraciones metabólicas respecto a otros antipsicóticos atípicos como olanzapina o risperidona. Algunos estudios revisados coinciden en señalar que esta característica farmacológica podría contribuir a su mejor perfil de tolerabilidad y seguridad clínica.

Por otro lado, aunque genes como ABCB1 han mostrado potencial para influir en la distribución cerebral del aripiprazol mediante la regulación de la glucoproteína P, la evidencia disponible continúa siendo limitada y menos consistente que la observada para CYP2D6. Algunos estudios describen asociaciones entre determinados polimorfismos de ABCB1 y cambios en parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva o las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, la falta de resultados reproducibles y la escasez de estudios clínicos impiden establecer actualmente recomendaciones farmacogenéticas aplicables en la práctica clínica¹¹.

En conjunto, la evidencia científica disponible respalda el potencial de la farmacogenética como una herramienta de medicina personalizada en psiquiatría. Su uso crea la posibilidad de adaptar la dosis o seleccionar el tratamiento más eficaz en base al perfil genético del paciente, lo que podría ayudar a reducir el modelo tradicional de “ensayo-error” que todavía predomina en el tratamiento antipsicótico. Además de favorecer la adherencia terapéutica y disminuir la aparición de efectos adversos.

No obstante, la aplicación clínica de la farmacogenética sigue presentando importantes limitaciones. Los estudios disponibles presentan tamaños muestrales reducidos, diferencias metodológicas relevantes y una elevada heterogeneidad poblacional. Además, muchos trabajos revisados presentan diseños retrospectivos o poblaciones poco representativas, dificultando la extrapolación de los resultados a la práctica clínica habitual

7. CONCLUSIONES

La farmacogenética representa una herramienta prometedora para avanzar hacia una mayor individualización del tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia. Los resultados revisados demuestran que las variaciones genéticas pueden influir de forma significativa en la farmacocinética y, en menor medida, en la respuesta clínica y seguridad de aquellos pacientes tratados con aripiprazol.

Destacamos el CYP2D6, actualmente el polimorfismo con mayor relevancia clínica y mayor respaldo científico. La disminución de la actividad enzimática en metabolizadores intermedios y pobres se asocia con concentraciones plasmáticas más elevadas y una eliminación más lenta del fármaco, aumentando potencialmente el riesgo de acumulación y aparición de efectos adversos.

Los distintos estudios revisados respaldan la utilidad de determinar el genotipo de CYP2D6 para servir de apoyo en la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en aquellos pacientes vulnerables a la toxicidad o con un perfil de tolerabilidad comprometido. Asimismo, las pautas vigentes sobre la modificación de la dosis en metabolizadores lentos ponen de manifiesto el esfuerzo institucional por trasladar los avances farmacogenéticos a la rutina asistencial.

Por otra parte, aunque otros polimorfismos relacionados con CYP3A4, CYP3A5, DRD2 o receptores serotoninérgicos muestran potencial para modificar la efectividad y la tolerancia al aripiprazol, los datos científicos actuales son escasos y discrepantes. Por ello, la implementación de estos marcadores en la rutina clínica carece todavía de recomendaciones oficiales estandarizadas.

A pesar de los avances observados, la implementación de la farmacogenética en psiquiatría continúa presentando diversas limitaciones, entre ellas la heterogeneidad metodológica de los estudios, el reducido tamaño muestral de muchas investigaciones y la influencia de factores no genéticos sobre la respuesta al tratamiento antipsicótico.

En definitiva, aún siguen siendo necesarios estudios prospectivos de mayor claridad metodológica que permitan consolidar la utilidad clínica de estos biomarcadores y favorecer una integración más amplia de la farmacogenética en el manejo terapéutico de los trastornos psiquiátricos.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Americana de Psiquiatría. (2023). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales : DSM-5-TR*. Editorial Médica Panamericana.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2025, October 6). *Esquizofrenia*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
3. Flórez Beledo, J. ., Avendaño, Cristina., & Mediavilla Martínez, A. (2025). *Farmacología humana*. Elsevier.
4. Zubair, U. Bin, Ali, S. A., Taj, R., & Batool, S. M. (2020). Comparison Of Effectiveness Of Antipsychotics In Schizophrenia: Second-Generation Versus The 1st generation. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 32(1), 24–27.
5. Moncrieff, J., Pillai, E., Marston, L., Lewis, G., Barnes, T. R. E., Johnson, S., & Priebe, S. (2025). The association between relapse and the outcome of schizophrenia and recurrent psychotic disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 227(4), 673–679. <https://doi.org/10.1192/bjp.2024.304>
6. Taylor, David, Barnes, Thomas E, Young, & Allan. (n.d.). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*.
7. Bousman, C. A., Maruf, A. Al, Marques, D. F., Brown, L. C., & Müller, D. J. (2023). The emergence, implementation, and future growth of pharmacogenomics in psychiatry: a narrative review. *Psychological Medicine*, 53(16), 7983–7993. <https://doi.org/10.1017/S0033291723002817>
8. Plaza, O., Galecki, P., Orzechowska, A., Gałęcka, M., Sobolewska-Nowak, J., & Szulc, A. (2022). Pharmacogenetics and Schizophrenia—Can Genomics Improve the Treatment with Second-Generation Antipsychotics? *Biomedicines*, 10(12), 3165. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123165>
9. Korošec Hudnik, L., Blagus, T., Redenšek Trampuž, S., Dolžan, V., Bon, J., & Pjevac, M. (2024). Case report: Avoiding intolerance to antipsychotics through a personalized treatment approach based on pharmacogenetics. *Frontiers in Psychiatry*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1363051>
10. Stelmach, A., Guzek, K., Rożnowska, A., Najbar, I., & Sadakierska-Chudy, A. (2023). Antipsychotic drug-aripiprazole against schizophrenia, its therapeutic and

metabolic effects associated with gene polymorphisms. *Pharmacological Reports : PR*, 75(1), 19–31. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00440-6>

11. Soria-Chacartegui, P., Villapalos-García, G., Zubiaur, P., Abad-Santos, F., & Koller, D. (2021). Genetic Polymorphisms Associated With the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Adverse Effects of Olanzapine, Aripiprazole and Risperidone. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.711940>
12. Korošec Hudnik, L., Blagus, T., Redenšek Trampuž, S., Dolžan, V., Bon, J., & Pjevac, M. (2024). Case report: Avoiding intolerance to antipsychotics through a personalized treatment approach based on pharmacogenetics. *Frontiers in Psychiatry*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1363051>
13. Kneller, L. A., Zubiaur, P., Koller, D., Abad-Santos, F., & Hempel, G. (2021). Influence of CYP2D6 Phenotypes on the Pharmacokinetics of Aripiprazole and Dehydro-Aripiprazole Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Approach. *Clinical Pharmacokinetics*, 60(12), 1569–1582. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01041-x>
14. Zhang, X., Xiang, Q., Zhao, X., Ma, L., & Cui, Y. (2019). Association between aripiprazole pharmacokinetics and CYP2D6 phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 44(2), 163–173. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12780>
15. Dean, L., & Kane, M. (2012). *Aripiprazole Therapy and CYP2D6 Genotype*.
16. de Brabander, E., Kleine Schaars, K., van Amelsvoort, T., Budde, M., Heilbronner, U., Young, A. H., Juruena, M., Vieta, E., Fares-Otero, N. E., Kas, M. J., Nöthen, M., Philipsen, A., Kilarski, L. L., Laatsch, J., Rossner, M. J., Wichert, S. P., Moldovan, R., Shomron, N., Schulze, T. G., ... van Westrhenen, R. (2024). Influence of CYP2C19 and CYP2D6 on side effects of aripiprazole and risperidone: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 174, 137–152. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.04.001>