



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Medicina de Precisión en Psiquiatría:
Aplicación de la Farmacogenética
en pacientes con Enfermedad Mental Grave

Autora: LORENA CARRASCAL LASO

Directores:

Dr. D. MANUEL ÁNGEL FRANCO MARTÍN

Dra. D.^a MARÍA ISIDORO GARCÍA

SALAMANCA, 2022

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Emprender un trabajo de investigación es fruto del esfuerzo de muchas personas, sin las cuales no hubiera sido posible y a quienes dedico este trabajo.

En primer lugar, quiero agradecerles a mis directores de tesis, Manuel Franco y María Isidoro, por haberme dado la oportunidad de realizar la tesis y proporcionado las herramientas necesarias para su materialización.

A mis compañeros del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Zamora y en especial a los pacientes de dicho Servicio, por haberme enseñado mucho sobre la Psiquiatría y la vida en general y porque ellos han sido la razón de esta investigación.

Al Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos su colaboración en este proyecto.

A mis amigos, en especial a Nacho, por su apoyo, su sabiduría y su paciencia. También a Sheila, Elena y Carlos, por soportar con cariño y una sonrisa mis monólogos “monotesianos”.

A Dani, por ser un pilar fundamental, por caminar conmigo en la misma dirección y compartir mismos sueños.

Y por último, pero no menos importante, a mi familia, GRACIAS. En especial a mis padres, Manolo y Casi y a mi hermana Sara, porque sin ellos nada habría sido posible. Gracias por haberme inculcado el valor del esfuerzo, de la constancia y del sacrificio. Gracias por haber confiado en mí cuando ni yo misma lo hacía. Gracias por haber celebrado los éxitos conmigo y haberme ayudado a relativizar los fracasos.

¡MUCHAS GRACIAS!

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES

Los doctores Manuel Ángel Franco Martín y María Isidoro, certifican:

Que Lorena Carrascal Laso, especialista en Psiquiatría, ha realizado bajo su dirección la Tesis Doctoral titulada: “MEDICINA DE PRECISIÓN EN PSIQUIATRÍA: APLICACIÓN DE LA FARMACOGENÉTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD MENTAL GRAVE”, para optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca. La presente Tesis Doctoral se presenta en la modalidad de Tesis por compendio de Artículos.

De acuerdo con el RD 88/2011, del 28 de enero, por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado, la Comisión de Doctorado y Posgrado de la Universidad de Salamanca, establece como posible formato de presentación de Tesis Doctoral, la modalidad de Tesis por compendio de artículos. La presente Tesis Doctoral se presentará en esta modalidad.

Para que así conste y tenga los efectos oportunos, los doctores firman este certificado en Salamanca en mayo de 2022.

Dra. María Isidoro García

Dr. Manuel Ángel Franco Martín



Índice

1. INTRODUCCIÓN	13
2. HIPÓTESIS.....	27
3. OBJETIVOS	31
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
5. RESULTADOS	43
6. DISCUSIÓN	71
7. CONCLUSIONES	81
8. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	87
8.1. REVIEW: INFLUENCE OF THE CYP450 GENETIC VARIATION ON THE TREATMENT OF PSYCHOTIC DISORDERS	89
8.2. APPLICATION OF A PHARMACOGENETICS-BASED PRECISION MEDICINE MODEL (5SPM) TO PSYCHOTIC PATIENTS THAT PRESENTED POOR RESPONSE TO NEUROLEPTIC THERAPY	103
8.3. ECONOMIC IMPACT OF THE APPLICATION OF A PRECISION MEDICINE MODEL (5SPM) ON PSYCHOTIC PATIENTS.....	119
8.4. CASE REPORT: PHARMACOGENETICS APPLIED TO PRECISION PSYCHIATRY COULD EXPLAIN THE OUTCOME OF A PATIENT WITH A NEW CYP2D6 GENOTYPE	131

1. Introducción

El término Esquizofrenia proviene del griego *schizen* (hender, partir) y *phren* (mente), que podemos traducir *como mente escindida*. Fue Bleuler el que acuñó el término Esquizofrenia reemplazando al que empleara hasta entonces la bibliografía médica, *demencia precoz*, concepto introducido por Morel, que hacía referencia al cambio cognitivo de inicio temprano que sufrían estos pacientes. Se trata de un trastorno mental grave, de curso crónico y tórpida evolución, que genera una elevada discapacidad e intenso distrés en los individuos afectados y en sus familias.

Según la OMS, la esquizofrenia afecta, a fecha de enero de 2022, a 24 millones de personas o 1 de cada 300 personas (0.32%) globalmente. Esta ratio aumenta a 1 de cada 200 personas (0.45%), al considerar la población adulta. Es más frecuente en hombres (1,4:1), con una edad de inicio más precoz (la edad media de comienzo de la enfermedad es de 15-25 años para los hombres y de 25-35 para las mujeres).

Se trata de una enfermedad multifactorial, en la que la interacción desde fases muy precoces del desarrollo cerebral de factores genéticos, biológicos y ambientales, genera las diversas manifestaciones sindrómicas que constituyen los diferentes fenotipos de la esquizofrenia.

- Factores genéticos: es el factor de riesgo más importante, pero no existe un gen único que sea necesario ni suficiente para el desarrollo de la enfermedad, y son un amplio número de genes candidatos los que contribuyen al desarrollo de este trastorno. Las investigaciones en este campo parecen confirmar que la esquizofrenia es un trastorno poligénico, sin que exista un factor etiológico único, dependiendo su aparición de factores que afectan al genotipo y fenotipo.
- Factores biológicos: cualquier alteración en el neurodesarrollo puede elevar la susceptibilidad de padecer esquizofrenia.
- Factores ambientales: destacan los relacionados con el desarrollo prenatal del SNC (infecciones durante el embarazo, complicaciones obstétricas...), acontecimientos traumáticos tempranos, estresantes psicosociales, exposición a drogas ...

Por tanto, la esquizofrenia es una enfermedad multicausal en la que, a través de diversos mecanismos, se producen alteraciones neurofisiológicas, bioquímicas, neuroanatómicas, cog-

nitivas etc., que darán lugar a las diferentes manifestaciones sindrómicas que configuran los distintos grupos fenotípicos.

Si los factores que participan en la etiopatogenia de la esquizofrenia son variados, no es menos diversa la clínica, en la que no encontramos, a diferencia de otras muchas enfermedades, ni síntomas ni signos clínicos patognomónicos y en la que, además, las características clínicas varían con el tiempo. No obstante, dentro del amplio espectro clínico podemos dividir las manifestaciones en dos grandes grupos: los síntomas positivos de tipo productivo, consistentes en la aparición o en la alteración de una función que normalmente no existe, y de los que son ejemplos los delirios, las alucinaciones, el lenguaje desorganizado, el afecto inapropiado...; los síntomas negativos, más difíciles de identificar por hacer referencia al déficit de una cualidad previa, los cuales, a su vez, pueden ser primarios (propios de la esquizofrenia), o secundarios (debido al tratamiento antipsicótico), siendo ejemplos el aplanamiento afectivo, alogia, abulia, apatía, anhedonia. Otros síntomas serían las alteraciones en el ritmo sueño-vigilia, las alteraciones en la actividad psicomotora, síntomas impulsivos...

La evolución habitual de este trastorno suele ser cíclica, con exacerbaciones y remisiones, siendo las recaídas un hecho muy habitual y un factor determinante de la posterior evolución, en especial las acaecidas dentro de los primeros 5 años. La cronicidad es una característica común y el pronóstico se ve condicionado por diversos factores. Dentro de los factores de mejor pronóstico, destacar la edad de inicio más avanzada, el sexo femenino, el subtipo paranoide, el inicio agudo, la presencia de síntomas positivos, la buena adherencia y cumplimiento terapéutico.

Diversos estudios han demostrado que tan sólo el 10-20% de los pacientes, en el período comprendido entre los 5 y los 10 años siguientes al primer ingreso hospitalario, mostrarán un desenlace favorable; que más del 50% de los pacientes objeto de estudio presentan un mal pronóstico porque, dentro de su proceso de evolución, sufren descompensaciones que, en muchas ocasiones, conducen a internamientos hospitalarios; que la tasa de remisión varía entre un 10 y un 60%; que presentarán síntomas moderados entre el 20 y el 30 %, y que, como consecuencia de esta enfermedad, entre el 40 y el 60% permanecerán gravemente afectados toda su vida. Entre un 10 y un 15% de los pacientes con esquizofrenia se suicidan. No debemos obviar que este tipo de pacientes presenta una supervivencia menor debido a una mayor mortalidad de causa orgánica, consecuencia, entre otras cosas, del mayor consumo de tabaco y de otras sustancias,

de la mayor prevalencia de obesidad, de enfermedades cardiovasculares, de algunos tipos de cáncer...

El abordaje terapéutico de este trastorno es complejo e integral. Requiere de una buena alianza terapéutica desde el inicio. Los antipsicóticos son una pieza fundamental dentro del proceso terapéutico, pero, la complejidad clínica provoca que el método curativo aplicado individualmente sea insuficiente para tratar este tipo de trastorno tan multifacético.

Durante la primera década del siglo XX se incorporan en Europa nuevas técnicas en el ámbito de la Psiquiatría. En España dichos avances se produjeron más tarde como consecuencia de la Guerra Civil y de la posterior posguerra. Cronológicamente, algunos de los tratamientos desarrollados durante el siglo XX fueron:

- Piroterapia. Empíricamente determinaron que el paciente que presentase una enfermedad mental, mediante esta técnica mejoraría, o incluso se curaría. Se emplearon distintos métodos entre los que destacan la malarioterapia y el absceso de fijación.
- Tratamientos de choque basados en la supuesta incompatibilidad entre los trastornos conversivos y la esquizofrenia. Se pretendía que los pacientes convulsionaran, y se consiguió a través de diferentes técnicas entre las que destacó el cardiazol, el coma insulínico y el electroshock.
- Psicocirugía a través de diferentes técnicas como la lobotomía, topectomía, capsulotomía, cingulotomía...
- Bombeo espinal basado en la extracción y reinyección repetida de LCR, con el objetivo de producir la estimulación mecánica de los centros vegetativos diencefálicos y de la hipófisis.

Las herramientas farmacológicas de los trastornos mentales graves han sido históricamente escasas hasta la aparición del primer antipsicótico (Clorpromacina). Fue sintetizado como antihistamínico por la industria farmacéutica francesa. En 1950 Henri Laborit, cirujano francés, advirtió su efecto sedante. En 1952, Delay, Deniker y Harl, lo probaron en el Hospital Sainte Anne de París confirmando su utilidad sobre los síntomas psicóticos positivos. A pesar del rotundo éxito que supuso, tanto la reducción drástica de los ingresos en instituciones men-

tales, como la minoración en la aplicación de restricciones mecánicas y terapias más agresivas (lobotomía, terapia electro convulsiva...), es importante tener en cuenta que estas sustancias fueron inicialmente definidas como “lobotomizantes químicos”, teniendo un amplio repertorio de efectos extrapiramidales, entre otros. De hecho, dichos fármacos fueron calificados en un primer momento como neurolépticos (del griego “que ata los nervios”), ya que lo que producían era un enlentecimiento motor, indiferencia afectiva y neutralidad emocional, preservando el estado de percepción y de consciencia. Los propios descubridores evitaban usar el término antipsicótico, en parte, porque la inducción de los efectos considerados como adversos se relacionaba con su efecto terapéutico, y porque en realidad no eliminaban, simplemente mejoraban o disminuían algunos de los síntomas psicóticos. El mecanismo de acción de estos fármacos consistía en el antagonismo de receptores dopaminérgicos, especialmente D2. Esta acción ha demostrado ser la responsable, no sólo de su eficacia antipsicótica, sino también de la mayoría de sus efectos secundarios.

El bloqueo D2 en la vía mesolímbica apacigua la sintomatología psicótica positiva. La vía mesolímbica está involucrada en la producción de síntomas psicóticos positivos, pero también media en el sistema de recompensa, en el que el núcleo accumbens actúa como “centro de placer del cerebro”. Por tanto, si estos receptores son bloqueados, no sólo se reducen los síntomas positivos, también los mecanismos de recompensa, dejando a los pacientes apáticos, abúlicos, anhedónicos...

El bloqueo D2 en la vía nigroestriatal produce desórdenes en el movimiento que pueden ser muy similares a los observados en la enfermedad de Parkinson, que constituirían la sintomatología extrapiramidal caracterizada por rigidez, bradicinesia y temblor, también distonías agudas y acatisia.

El bloqueo de los receptores D2 en la vía tuberoinfundibular ocasiona aumentos de la prolactina, con las consiguientes consecuencias clínicas: en los hombres disfunción sexual, pérdida de la libido; en las mujeres amenorrea, desmineralización ósea más rápida... En ambos sexos, galactorrea.

Los antipsicóticos típicos, además de unirse a los receptores D2 en las diferentes vías señaladas, también tienen afinidad y pueden actuar como antagonistas de otros receptores relacionados con otros sistemas de neurotransmisión:

- Antagonismo colinérgico M. La unión a estos receptores desplaza a la acetilcolina, produciendo los llamados efectos anticolinérgicos: boca seca, visión borrosa, retención urinaria, constipación, embotamiento o “blunting” cognitivo.
- Antagonismo sobre receptores histamínicos H1, con la consiguiente e indeseada ganancia ponderal y somnolencia...
- Antagonismo adrenérgico $\alpha 1$. Puede causar mareo, disminución de la tensión arterial, somnolencia, disfunciones sexuales...

En la década de 1980 llegan los antipsicóticos atípicos a raíz de la reintroducción de la clozapina, ya empleada en la década de los 60, pero retirada debido a su toxicidad (riesgo de agranulocitosis en un 1% de los pacientes que la tomaban). Después del éxito de la clozapina se desarrollaron diversos antipsicóticos que pretendían emular su mecanismo de acción (olanzapina, quetiapina, paliperidona, aripiprazol...), que, a día de hoy, suponen la primera línea dentro del tratamiento de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos.

Los antipsicóticos de segunda generación presentaban una menor tasa de efectos secundarios. Tenían en común con los de la primera generación la unión a los receptores dopamínicos D2, pero, estos últimos, actúan selectivamente sobre la vía mesolímbica debido a su menor afinidad por los receptores D2, evitando así, en mayor medida, los efectos adversos extrapiramidales cuando se administran a dosis bajas, y también presentan efectos antagónicos sobre los receptores 5-HT en el área cerebral, lo cual explicaría la mejoría en cuanto a la sintomatología negativa.

La elección del tratamiento más adecuado para el paciente, dada las dificultades que se encuentran a la hora de predecir la respuesta terapéutica al mismo, se suele basar en métodos empíricos ensayo-error que conllevan la realización de numerosos cambios de medicación y de dosis con el fin de obtener el equilibrio eficacia-seguridad más óptimo posible. Por otro lado, al ser el paciente psiquiátrico especialmente vulnerable y el diálogo médico-paciente, en ocasiones, limitado y dificultoso, el abanico de efectos adversos que puede presentar una terapia concreta tiene especial impacto sobre la adherencia al tratamiento y el éxito terapéutico.

Los mencionados métodos empíricos ensayo-error, con frecuencia concluyen en la polifarmacia (término que se acuñó originalmente para referirse a las prescripciones problemáticas que implicaban un consumo de múltiples medicamentos y un uso excesivo de los mismos durante el tratamiento de una enfermedad o trastorno). Si bien cabe argüir razones que justifiquen el empleo de la polifarmacia antipsicótica, tales como la utilización de vías diferentes de administración (combinar oral e inyectable); el tratamiento de dominios de síntomas diferentes, o de síntomas comórbidos; el aprovechamiento de las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con la esperanza de mejorar o acelerar la eficacia del primer antipsicótico, o de reducir los efectos adversos, son varios los estudios que han demostrado que dicha práctica, no solo no genera un efecto terapéutico mayor, sino que además, se asocia a numerosos efectos secundarios, concretamente, más síntomas extrapiramidales, más sedación y aumento de peso, con el plus de carecer de aval científico. Supone, igualmente, una importante carga para los Servicios de Salud, tanto desde una perspectiva asistencial, por el incremento de la morbilidad y mortalidad vinculadas a los efectos adversos favorecidos por la combinación de varios fármacos y a la repercusión en la calidad de vida del paciente, como desde una perspectiva económica, por el incremento del gasto, tanto directo por el consumo elevado de antipsicóticos y de otros tratamientos concomitantes, como indirecto en su relación con los costes administrativos legales, productividad laboral... Es importante destacar que, pese al uso extendido de la politerapia (superior al 50%), la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el empleo de un único antipsicótico para el control de los síntomas de la esquizofrenia, y evitar la combinación de varios, dada su relación con una mala evolución del paciente y un peor pronóstico, al ir asociado a una menor adherencia terapéutica. Se ha demostrado que la interrupción de la medicación antipsicótica se asocia con un riesgo cinco veces mayor de recaídas en un período de seguimiento de cinco años en comparación con el tratamiento de mantenimiento. La falta de adherencia es más alta que en otras enfermedades crónicas (hasta el 75% de los pacientes, a los dos años del alta hospitalaria, no cumplen con la medicación antipsicótica). Los motivos son varios: falta de conciencia de enfermedad; persistencia de síntomas psicóticos residuales; padecimiento de efectos nocivos asociados, tales como la ganancia de peso, problemas para la práctica sexual, trastornos del ritmo intestinal, alteraciones cardiovasculares y síndrome metabólico.

La respuesta de un paciente a un fármaco está muy influida por su capacidad de metabolización. Las variaciones genéticas de las enzimas metabolizadoras de fármacos, pueden modificar significativamente la farmacocinética de los mismos, sin embargo, los factores no genéticos

como la edad, el sexo, la enfermedad y la medicación, pueden alterar la expresión o la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos. En consecuencia, los rasgos heredables determinan entre otras cosas, la expresión y actividad de la enzima junto a factores no genéticos, dando lugar a fenotipos alterados, pudiendo existir una discordancia entre el fenotipo real y lo que predecimos por su genotipo.

Una de las hipótesis más extendidas que permite explicar las diferentes respuestas interindividuales al tratamiento, orienta a la causa farmacogenética/farmacocinética. . La farmacogenética es la disciplina científica que estudia las variaciones genéticas implicadas en la respuesta a distintos fármacos, y permite ajustar la farmacoterapia a las características individuales del sujeto tras la determinación de marcadores biológicos que ayuden a valorar la tolerabilidad y la eficacia de los antipsicóticos, siendo por tanto, un pilar fundamental en la medicina de precisión que se centra en la identificación de enfoques que serán eficaces para los pacientes en función de sus factores genéticos, ambientales y estilos de vida comunes. No supone la creación de fármacos ni de dispositivos médicos exclusivos para un paciente concreto, sino la capacidad de clasificar a los individuos en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad a una enfermedad concreta, en la biología y/o, en el pronóstico de las enfermedades que pueden desarrollar en respuesta a un tratamiento específico. Este enfoque contrasta con el tradicional de “talla única”, en el cual, las estrategias de tratamiento y prevención de las enfermedades se desarrollan como un tratamiento estándar, con menos consideración a las diferencias entre individuos.

Para la medicina de precisión es fundamental aplicar los conocimientos adquiridos a partir de la secuenciación de los genomas humanos y de la información genética, clínica y ambiental relativa al paciente, con el fin de proporcionar la terapia más adecuada o, si en el proceso de evolución de la patología se desarrollase resistencia o adaptabilidad, ajustar el tratamiento. Sin embargo, hasta ahora, la medicina de precisión se dirigía sobre todo a fármacos específicos y se orientaba al genotipo del paciente, sin tener en cuenta la fenocversión del fármaco.

Entre los objetivos de la medicina de precisión estarían: mejorar la estratificación de la enfermedad mediante la detección y seguimiento de los síntomas de la enfermedad lo antes posible; identificar a los individuos presintomáticos; valorar el seguimiento y la dinámica de evolución de la enfermedad; proporcionar medidas de vigilancia y terapias mejor adaptadas y personalizadas. En este contexto se plantea la necesidad de establecer un protocolo para la

prescripción racional y adecuada de antipsicóticos, como instrumento necesario en el proceso de optimización de los recursos y surge así la Psiquiatría de Precisión.

Para orientar un abordaje, basado en medicina de precisión, a los pacientes que padecen una enfermedad mental grave y prolongada y requieren tratamiento con antipsicóticos, es necesario un conocimiento sobre la farmacoterapia, tanto de estas moléculas, como de la terapia concomitante psiquiátrica y no psiquiátrica. Los complejos enzimáticos asociados al metabolismo de xenobióticos están codificados por genes, cuyas variaciones pueden modificar su expresión dando lugar a distintos fenotipos. Estas variaciones ocasionan que, determinados pacientes, metabolicen con lentitud los medicamentos, por lo cual, son llamados metabolizadores deficientes y que, por este hecho, requieren una formulación con dosis bajas para evitar la aparición de efectos secundarios. En contraposición, también tenemos las variaciones genéticas que originan una mayor tasa de metabolismo en pacientes denominados metabolizadores rápidos, que son los que requerirían una dosis anormalmente elevada de medicamentos para alcanzar un efecto terapéutico satisfactorio.

En general, los antipsicóticos son metabolizados por complejos enzimáticos como el citocromo P450, que va a tener un papel fundamental en el metabolismo y eliminación de los mismos, y podría también explicar la influencia que desempeña en la eficacia y en la toxicidad. La superfamilia CYP450 contiene 117 genes agrupados en 18 familias. Algunos de los miembros de esta familia son altamente polimórficos, y esta cuestión supone un factor clave a la hora de estudiar la variabilidad interindividual de la farmacocinética de los fármacos, ya que los polimorfismos asociados a cada gen podrían alterar la expresión del mismo o la actividad de la proteína codificada, dando lugar a diferentes fenotipos metabólicos que provocan diferentes niveles plasmáticos de los fármacos, y, por tanto, una respuesta alterada de los mismos. CYP1A2, CYP2D6 y la subfamilia CYP3A4, son ejemplos de genes que codifican enzimas consideradas relevantes para el metabolismo de los fármacos antipsicóticos:

- **CYP1A2** (citocromo P450 familia 1, subfamilia A, miembro 2) es un gen localizado en el cromosoma 15q24.1, que es inducible por los hidrocarburos aromáticos policíclicos que se encuentran en el humo de los (cigarrillos, combustibles fósiles, alimentos ahumados, etc.), y codifica la monooxigenasa hemotiolada localizada en el retículo endoplásmico. Hasta la fecha, esta enzima no tiene ningún sustrato endógeno conocido. Entre los sustratos xenobióticos asociados a esta enzima se encuentran la cafeína,

aflatoxina B1, paracetamol, hidrocarburos policíclicos aromáticos, etc. Como la mayoría de los miembros del sistema CYP450, su expresión en adultos tiene lugar principalmente en el hígado. Entre los antipsicóticos atípicos comercializados en Europa, el citocromo CYP1A2 desempeña un papel importante en el metabolismo de olanzapina, clozapina y asenapina, y un papel menor en el metabolismo de la levomepromazina.

- **CYP2D6** (citocromo P450 familia 2, subfamilia D, miembro 6) es un gen situado en el cromosoma 22q13.2 que codifica la monooxigenasa hemotiolada situada en el retículo endoplásmico. El CYP2D6 metaboliza hasta el 25% de los fármacos prescritos habitualmente, entre los que destacan los antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos, antitusígenos, betabloqueantes, antiarrítmicos y antieméticos. Como la mayoría de los miembros del sistema CYP450, su expresión en adultos tiene lugar principalmente en el hígado, seguido en mucha menor medida, por el intestino delgado, predominantemente el duodeno. Entre los antipsicóticos atípicos comercializados en Europa, el citocromo CYP2D6 tiene un papel principal en el metabolismo del aripiprazol y risperidona y un papel menor en el metabolismo de olanzapina, quetiapina, clozapina y asenapina. CYP2D6 es un gen altamente polimórfico. En la región codificante de este gen, existen 129 haplotipos descritos hasta la fecha.
- **CYP3A4** (citocromo P450 familia 3, subfamilia A, miembro 4) es un gen localizado en el cromosoma 7q22.1 que es inducible por los glucocorticoides y algunos fármacos, y codifica la monooxigenasa hemotiolada localizada en el retículo endoplásmico. El CYP3A4 metaboliza hasta el 50% de los fármacos comúnmente prescritos y está asociado a la síntesis de colesterol, esteroides y otros derivados lipídicos. Como la mayoría de los miembros del sistema CYP450, su expresión en los adultos tiene lugar principalmente en el hígado, seguido en mucha menor medida, por el intestino delgado, predominantemente el duodeno. Entre los antipsicóticos atípicos comercializados en Europa, el citocromo CYP3A4 desempeña un papel importante en el metabolismo del aripiprazol, clozapina, quetiapina y levomepromazina, y un papel menor en el metabolismo de risperidona.
- **CYP3A5** (citocromo P450 familia 3, subfamilia A, miembro 5) es un gen localizado en el cromosoma 7q22.1 que codifica una monooxigenasa implicada en el metabolismo de los fármacos y en la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. El papel de

CYP3A5 en el metabolismo de antipsicóticos no está muy bien definido, pero parece ser una vía metabólica menor de alguno de estos fármacos. Su expresión en adultos tiene lugar sobre todo en el tracto gastrointestinal, principalmente en el intestino delgado (duodeno) y en el estómago.

Por otro lado y puesto que hasta hace no mucho la mayoría de los antipsicóticos se administraban por vía oral y además son un grupo farmacológico en el que una parte de sus dianas se encuentra en el SNC, no debemos obviar el papel que desempeña la familia de transportadores xenobióticos en el análisis de los parámetros farmacocinéticos. Es sabido que hay una relación entre los transportadores ABC (concretamente ABCB1) y diversos antipsicóticos.

- **ABCB1** (ATP-binding cassette subfamily B member 1) es un gen localizado en el cromosoma 7q21.12. Es miembro de la subfamilia MDR/TAP, que forma parte de la superfamilia de transportadores ABC. Codifica una bomba de eflujo dependiente de ATP de membrana que transporta xenobióticos y presenta un elevado número de sustratos. Su expresión en adultos tiene lugar principalmente en glándula suprarrenal, intestinos, hígado, riñones y cerebro. Hay varios SNPs descritos en la región codificante de este gen registrados en la base de datos NCBI.

Considerando el factor económico asociado al manejo y tratamiento de esta patología, es necesario recalcar que, habitualmente, se manifiesta durante los primeros años de la vida profesional del paciente. Esto puede tener un impacto significativo sobre la productividad del individuo en cuestión, y evitar incluso el desarrollo de una carrera profesional durante los que se consideran años más productivos de la vida, amén de las repercusiones sobre la familia en la que se encuentra insertado. Los eventuales efectos adversos, derivados de la terapia farmacológica y la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, son también un condicionante económico a tener en cuenta.

Tomando como referencia la aplicación de un abordaje basado en farmacogenética en otras especialidades, se conoce la reducción de los costes asociados a las hospitalizaciones, efectos adversos y farmacoterapia. En el campo de la Psiquiatría no existen muchos estudios re-

lativos al coste-efectividad de la aplicación del análisis farmacogenético, y es una cuestión aun debatida y no consensuada. Tanto en la Psiquiatría como en el resto de disciplinas hasta 2014, solo el 27% de los estudios farmacogenéticos incluían un análisis económico de la intervención médica. Entre los que incluían un análisis económico, más del 50% presentaban coste-efectivos e incluso coste-dominantes. Por ello, una de las vertientes del presente estudio es el análisis coste-efectividad de la intervención desarrollada.

2. Hipótesis

1. El empleo del estudio farmacogenético en personas con enfermedad mental grave y toma de varios antipsicóticos, no influye en un cambio de medicación y en la racionalización y reducción del número de antipsicóticos utilizados (H0), frente a considerar que ha habido una reducción del número de antipsicóticos utilizados de forma significativa (H1).
2. El empleo del estudio farmacogenético en personas con enfermedad mental grave y toma de varios antipsicóticos, no tiene impacto en el gasto farmacéutico con esos pacientes (H0), frente a considerar que ha habido una reducción del gasto farmacéutico de forma significativa (H1).
3. El empleo del estudio farmacogenético en personas con enfermedad mental grave y la aplicación de Psiquiatría de Precisión en el tratamiento, no modifica el número de estancias hospitalarias del paciente (H0), frente a la existencia de una asociación de la reducción de estancias hospitalarias y la aplicación de la psiquiatría de precisión (H1).
4. La aplicación de estudios farmacogenéticos y la Psiquiatría de Precisión, no influye sobre el coste global de la atención al paciente ni su curso clínico (H0), frente a una asociación entre la farmacogenética y Psiquiatría de Precisión con un menor coste asistencial (H1).

3. Objetivos

Para el abordaje de esta hipótesis, nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre el “estado del arte” que sirva como introducción a la aplicación de la medicina de precisión y al análisis farmacogenético, en el manejo de pacientes con enfermedad mental grave y prolongada.
2. Establecer los perfiles de funcionamiento del CYP450 más comunes en la población con enfermedad mental grave y prolongada en nuestro medio asistencial.
3. Identificar a los pacientes que se puedan beneficiar en mayor medida de este tipo de práctica, aun teniendo como fin el desarrollo de la Psiquiatría de precisión como práctica aplicable a todo paciente psiquiátrico.
4. Analizar las características del tratamiento de la población seleccionada (de forma individualizada y teniendo en cuenta el conjunto de toda su patología), y determinar si el tratamiento prescrito se ajusta a las guías clínicas y a las fichas técnicas.
5. Predecir la respuesta de los antipsicóticos mediante la identificación de polimorfismos relacionados con el metabolismo y transporte de agentes específicos, e identificar potenciales conflictos que puedan justificar dicho fracaso terapéutico.
6. Mediante el uso de los resultados obtenidos en el genotipado de cada individuo, individualizar la terapia para que permita predecir y optimizar la respuesta a los antipsicóticos con el fin de prevenir y minimizar los efectos adversos, aportando una estrategia terapéutica más segura y eficiente.
7. Ofrecer una atención socio-sanitaria integral, estableciendo intervenciones adaptadas a las necesidades propias de cada paciente, para realizar un seguimiento cercano con el fin de expandir la aplicación de dicha práctica.
8. Evaluar el impacto económico que podría producirse por una reducción de los costes farmacéuticos o de las estancias hospitalarias.
9. Según la situación particular de cada paciente y el resultado obtenido en cada situación individual, se reestructura el modelo para su posterior reaplicación y reevaluación.

4. Material y Métodos

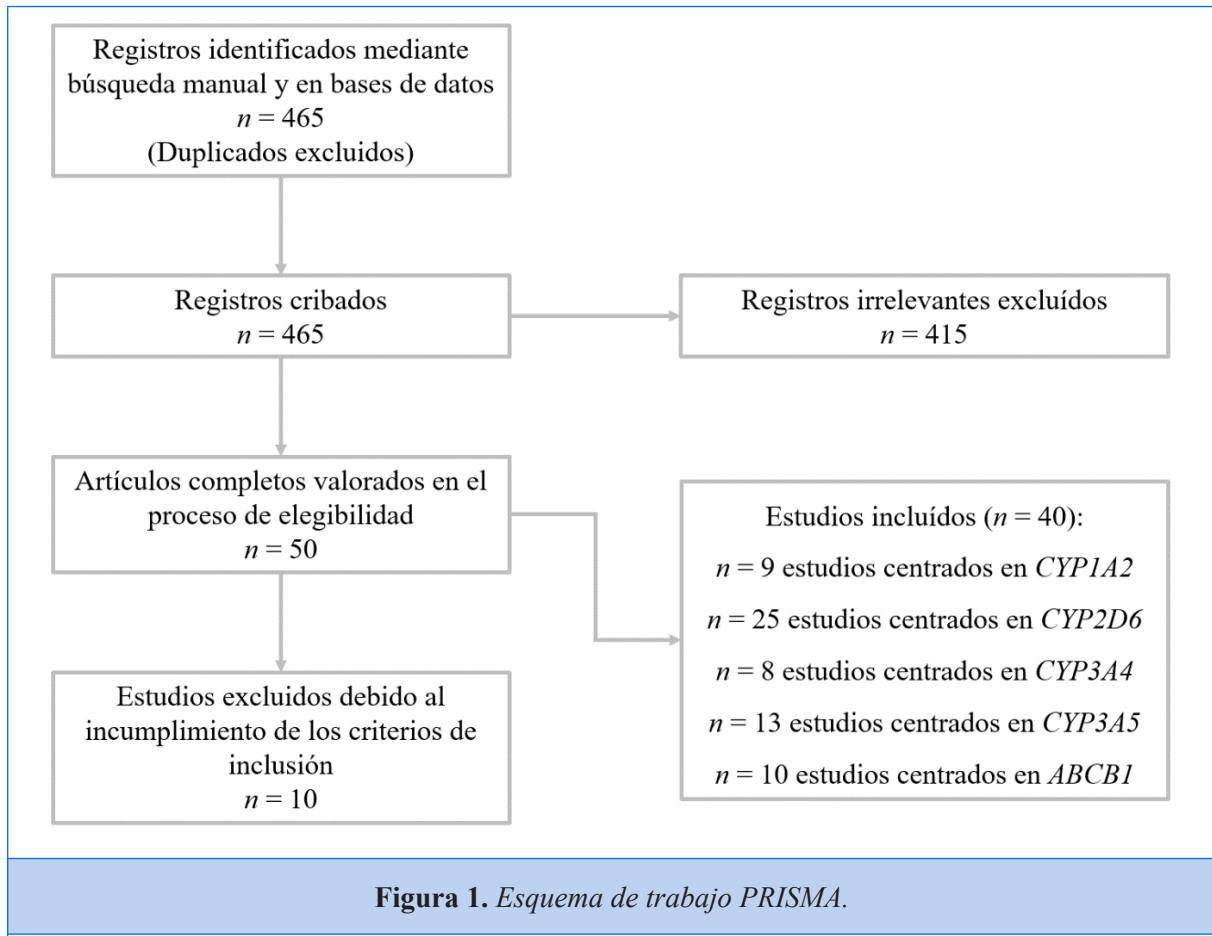
1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: ESTADO DEL ARTE

Con carácter previo al desarrollo del tema, se realiza una revisión bibliográfica siguiendo la metodología PRISMA (**Figura 1**) que, a su vez, sirva como introducción al estado del arte de la técnica. Para ello se centró la búsqueda en estudios publicados entre 2009 y 2021, en los cuales se evaluaron los parámetros farmacocinéticos relacionados al tratamiento con antipsicóticos en individuos mayores de 16 años, correlacionándose dichos parámetros cinéticos con el fenotipo metabólico predicho mediante análisis farmacogenético, en el contexto de una investigación empírica, y simultáneamente considerando el estado psicopatológico del paciente y/o los niveles plasmáticos de los metabolitos derivados del fármaco, o asociados a un efecto adverso del mismo.

Considerando que el contexto de esta búsqueda se basa en la potencial aplicación clínica del análisis farmacogenético, justificada por la influencia de variantes genéticas en los parámetros farmacocinéticos de diferentes fármacos, no fue posible, en las fechas en las que se realizó la búsqueda, incluir estudios que fueran ensayos aleatorizados.

La búsqueda se restringió a artículos científicos publicados, o en proceso de ser publicados, en inglés. En el caso de encontrar diferentes poblaciones en el mismo estudio, se revisaron todas ellas por separado considerando que tuvieran mismo tamaño, periodo de seguimiento, y diseño de estudio. Al encontrar artículos publicados por el mismo grupo, o por diferentes grupos relacionados entre sí de alguna forma, se incluyeron las poblaciones con mejor diseño, en caso de que la población, *abstract* de publicación, gen o fármaco estudiado, o la información extraída de ambos artículos, fuera coincidente en algún grado.

La base de datos empleada mayoritariamente fue PubMed, aplicándose los siguientes términos MeSH: “*Antipsychotic Agents*” [MeSH], “*Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders*” [MeSH] “*Affective Disorders, Psychotic*” [MeSH], “*Psychotic Disorders*” [MeSH], “*Schizophrenia*” [MeSH], “*Cytochrome P-450 Enzyme System*” [MeSH], “*Cytochrome P-450 CYP2D6*” [MeSH], “*Cytochrome P-450 CYP1A2*” [MeSH], “*Cytochrome P-450 CYP3A*” [MeSH], “*Risperidone*” [MeSH], “*Aripiprazole*” [MeSH], “*Clozapine*” [MeSH], “*Olanzapine*” [MeSH], “*Quetiapine Fumarate*” [MeSH]; combinándose cada término MeSH referente a un fármaco antipsicótico con cada miembro del Sistema CYP450 incluido en el estudio (*et viceversa*) y cada término MeSH referente a un trastorno psicótico usando los booleanos “AND” y “OR”.



En el proceso de identificación (*identification*), tras el descarte de duplicados, se incluyeron 465 registros, de los cuales, 455 fueron obtenidos mediante el proceso de búsqueda sistemática en PubMed, y 10 a través de búsqueda manual en las referencias de otras publicaciones. En el proceso de cribado (*screening*), se eliminaron 405 registros tras el análisis de su título, *abstract*, y el contenido extraído a partir de su lectura inicial. Finalmente, en el proceso de elegibilidad (*eligibility*), y, tras una lectura profunda, se seleccionaron 50 artículos y descartaron 10, por la presencia de poblaciones de estudio coincidentes, información incompleta o incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.

2. MUESTRA

Una vez introducido el estado del arte, se aplica la metodología a exponer en el siguiente punto, a una cohorte de 188 pacientes de las Unidades de Psiquiatría del Complejo Asistencial de Zamora (Zamora, España), Hospital Río Hortega (Valladolid, España) y Hospital Universi-

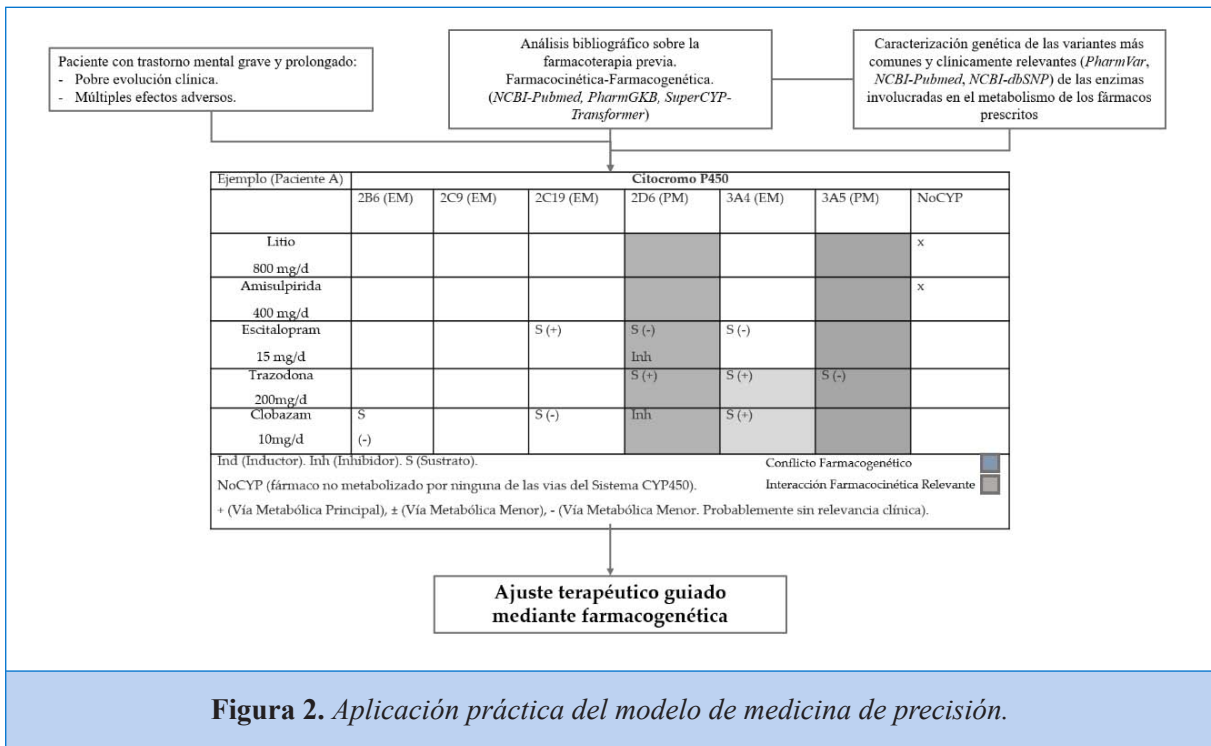
tario de Salamanca (Salamanca, España), llevándose a cabo el análisis farmacogenético en el departamento de Bioquímica y Análisis clínico de este último. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de Salamanca (CEIC ref.: 107/12/2016). Los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento informado, por escrito, para la realización del análisis farmacogenético, de acuerdo con el Comité Ético del Hospital Universitario de Salamanca, donde se realizaron los análisis.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) tener una enfermedad mental grave de larga duración, (2) con mala respuesta clínica al tratamiento aplicado previamente que, (3) finalmente resultó en polifarmacia. Se excluyeron del estudio los pacientes que no habían recibido tratamiento antipsicótico, o que eran menores de 16 años. Se considera enfermedad mental grave y prolongada cuando su diagnóstico implica psicosis no orgánicas, con un período de duración del tratamiento superior a dos años, y una repercusión, de moderada a grave, en las obligaciones laborales, sociales y familiares.

Se recopiló información sobre el diagnóstico de los pacientes, la psicofarmacoterapia actual, el número de hospitalizaciones y el total de días de hospitalización, así como la dosis por día utilizada, edad, sexo y antecedentes farmacológicos.

Se desarrolló *5-Step Precision Medicine* (5SPM), desarrollado por la Dra. Isidoro, que evalúa simultáneamente los efectos de la interacción farmacológica fármaco-fármaco y gen-fármaco, en el contexto completo de la prescripción de cada paciente, y consiste en un protocolo de medicina de precisión en cinco pasos: (1) obtención de datos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos, incluyendo prescripciones actuales, diagnóstico y respuesta terapéutica; (2) análisis de interacciones farmacológicas a través de las vías farmacocinéticas específicas de los medicamentos incluidos en el estudio, mediante el procesamiento de bases de datos como Pharmacogenomic Knowledgebase (PharmGKB), PubMed-NCBI, SuperCYP-Transformer de Charite, y el Consorcio de Variación Farmacogenética (PharmVar) (la posible interacción fármaco-fármaco y gen-fármaco, se analizó a partir de las bases de datos anteriores para evaluar la probabilidad de fenocversión causada por interacciones farmacocinéticas); (3) análisis farmacogenético de los genes elegidos en el estudio (los marcadores genéticos fueron seleccionados considerando los genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos más frecuentemente empleados en la población de estudio); (4) ajuste de la farmacoterapia aplicada al paciente en base a los datos obtenidos por los tres pasos anteriores, resolviendo aquellos casos,

en los cuales, uno, o más medicamentos prescritos, fueran metabolizados por una enzima que presentara un fenotipo ineficiente, se encontrara una interacción farmacológica con potencial influencia en los niveles plasmáticos de uno de los medicamentos involucrados, o cuando existiera un potencial efecto de fenotipo debido a uno o más de los medicamentos prescritos, dando especial relevancia a aquellos casos en los que hubiera un potencial perjuicio para el paciente; (5) valoración de la intervención y retroalimentación del modelo (**Figura 2**).



Los costes farmacológicos se calcularon utilizando el SRP obtenido de las bases de datos españolas de la AEMPS/Vademecum, el precio de la dosis (presentaciones IM), o infiriendo la relación €/mg (presentaciones orales) de la presentación estándar. Los costes de hospitalización fueron proporcionados por la Administración Regional de Salud de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (SACYL). Los datos clínicos y farmacológicos se registraron entre 2013 y 2019. Con el fin de comparar los costes económicos directos asociados, antes y después de la aplicación del modelo 5SPM, se registraron las hospitalizaciones y la información farmacológica entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2019, designándose como punto de corte el 30 de junio de 2016 (cuando la mayoría de los pacientes habían sido farmacogenotipados).

El análisis farmacogenético (PGx) se realizó mediante el *AmpliChip CYP450* (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, EE. UU.), la plataforma *Autogenomics, MassARRAY 4.2* (Agena, India) y análisis basado en sondas moleculares utilizando la plataforma *LightCycler* (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) y la plataforma de espectrometría de masas Agena a plataforma de espectrometría de masas Agena Bioscience Massarray (Agena, San Diego, CA). Las pruebas se realizaron siguiendo las directrices de la *European Genetics Management Network* para el manejo del DNA, con los controles requeridos. La aplicación de las normas de calidad siguió la Normativa UNE-EN-ISO 15189:2007, en la Sección Acreditada de Genética Molecular y Farmacogenética del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario de Salamanca. La normativa incluía la formación y cualificación de personal, control preanalítico, analítico y post-analítico, análisis ciego, repetición de medidas y validación interna y externa.

Los genes estudiados fueron los codificantes de las enzimas 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5 de la familia de citocromos CYP450. La superfamilia CYP450 está compuesta por genes altamente polimórficos. El enfoque habitual de la relación entre la variabilidad genotípica y el metabolismo de los sustratos del sistema CYP450, se basa en la definición de fenotipos metabólicos con sus implicaciones farmacocinéticas características, basadas en diferentes mecanismos genéticos. De tal forma, los metabolizadores deficientes (PM, *Poor Metabolizer*) se asocian con la presencia de dos alelos inactivos. La combinación de dos alelos de actividad reducida, o un alelo de actividad reducida con un alelo inactivo, o un alelo inactivo con un alelo activo, da como resultado un metabolizador intermedio (IM, *Intermediate Metabolizer*). Un individuo con dos alelos de tipo *wt-like* se etiqueta como metabolizador eficiente (EM, *Extensive Metabolizer*). La presencia de una duplicación, en ausencia de alelos inactivos o de actividad reducida, da lugar a un metabolizador ultrarrápido (UM, *Ultrarapid Metabolizer*).

Para establecer comparativas en la dosis de antipsicótico empleada en cada paciente, y en diferentes tiempos del mismo, se utilizó la clorpromazina como referencia. Los equivalentes de clorpromazina se calcularon utilizando conversores de dosis, con fin de establecer un valor único de dosis de clorpromazina (mg/día) para cada paciente, antes, y después de la intervención clínica.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar la tendencia central y la dispersión, se empleó estadística descriptiva. La normalidad de la distribución se evaluó mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. La potencia estadística para el tamaño muestral se calculó mediante *Interactive Statistical Calculation Pages*. La prueba de los rangos con signo de *Wilcoxon* se usó como prueba de diferencia por pares, para determinar la variabilidad en distribución de las variables numéricas no gaussianas, antes y después de la aplicación del modelo 5SPM (como por ejemplo, la dosis de clorpromazina), y se utilizó la prueba de *Mcnemar* para determinar la homogeneidad por pares en los datos nominales. El cálculo de la potencia estadística para probar la hipótesis primaria (reducción de la dosis de antipsicóticos corregida a clorpromazina), se realizó asumiendo una dosis media inicial de clorpromazina de 600 mg/d con una desviación estándar de 1050 mg/d y una variación clínicamente relevante mínima de 200 mg/d, obteniendo un valor superior a 0,80 para un valor α de 0,05.

5. Resultados

1. ESTADO DEL ARTE

Los efectos de la variabilidad genética de los miembros del Sistema CYP 450 incluidos en el presente estudio sobre el metabolismo de la risperidona se describen en 17 estudios, 4 se centran en el metabolismo de olanzapina, 12 en aripiprazol, 6 en quetiapina y 8 en clozapina.

En relación al gen *CYP1A2*, se obtuvo información referente a los alelos *CYP1A2*1C*, *CYP1A2*1D* y *CYP1A2*1F*. El alelo cuya potencial influencia sobre el metabolismo de diversos fármacos es más conocida es *CYP1A2*1F*, sobre el cual, los estudios independientes incluidos en nuestro análisis, mostraron una ratio de respuesta a la clozapina menor, y unas concentraciones plasmáticas corregidas por dosis e índice de masa corporal (IMC), significativamente inferiores de olanzapina y clozapina en individuos homocigotos (**1F/*1F*), en comparación a individuos portadores de al menos un alelo *wt-like*. En referencia a la influencia de dicha variante alélica sobre la inducibilidad de *CYP1A2*, existen estudios con conclusiones antagónicas, considerándose la diferencia en las concentraciones plasmáticas corregidas por dosis e IMC de olanzapina, tanto en homocigotos *CYP1A2*1F* y homocigotos *wt-like* equivalente, en presencia o no de inducción (tabaco o carbamazepina) en algunos de ellos, mientras que otros estudios apuntan a que existe un incremento significativo en las ratios metabolito/fármaco que aumenta en función de la magnitud del hábito tabáquico. Esta discrepancia puede ser resultado de la presencia de haplotipos no muy bien definidos hasta la fecha. Los niveles plasmáticos de clozapina se hallaron significativamente reducidos en fumadores homocigotos *CYP1A2*1F*. Por otro lado, algunos estudios parecen apuntar a que los pacientes portadores de un alelo menos inducible (como son los alelos *wt-like*), estaban expuestos a una mayor gravedad de discinesia tardía asociada a neurolépticos y presentaban con más frecuencia este efecto secundario.

Sobre *CYP2D6*, los estudios analizados tratan un aumento en la exposición al aripiprazol y risperidona en pacientes PM, siendo esta exposición proporcional al número de alelos alterados. Por tanto, los pacientes que presentan un fenotipo PM, tienden a recibir dosis menores de estos fármacos, y, junto a los individuos UM (fenotipos extremos), sufren un mayor riesgo de fracaso terapéutico. A su vez, en referencia al metabolismo de la quetiapina, los individuos PM parecen estar más expuestos al fármaco activo.

Considerando la posible asociación de fenotipos alterados y la frecuencia de aparición de efectos adversos, los individuos EM y UM asocian concentraciones plasmáticas de prolactina

menores que los fenotipos PM e IM. La toma de decisiones en relación a fármacos metabolizados por esta vía puede resultar más complicada al tratar pacientes con fenotipos no extremos, predominantemente IM y EM, pues existe un alto coeficiente de variación al compararlos entre sí, frente a los individuos PM y UM, en relación a los niveles plasmáticos de diferentes antipsicóticos y sus fracciones activas (risperidona, aripiprazol). Analizando esta vía de forma aislada, la presencia de inductores o de inhibidores específicos de CYP 2D6, va a tener una mayor influencia sobre la variabilidad interindividual en una muestra compuesta únicamente de EM e IM, que en una muestra compuesta de PM y UM, cuya actividad enzimática ya está aumentada o reducida de forma congénita. Es decir, los factores ambientales van a tener más peso sobre los coeficientes de variación en este primer grupo. Es importante en estos casos, ser especialmente consciente de los posibles efectos fenocopia que pueden estar sucediendo.

El rol de *CYP3A4* en el metabolismo de aripiprazol y la posible influencia de sus variantes alélicas en los niveles plasmáticos del último, es un punto de controversia. Algunos autores afirman que existe asociación entre altos niveles plasmáticos de aripiprazol y fenotipos PM en relación a esta vía. Sin embargo, se sugiere que la vía metabólica predominante de este fármaco es en realidad *CYP2D6*, y que por tanto, si esta última está inalterada, o no existe efecto fenocopia, el fármaco es aclarado independientemente del estado funcional de *CYP3A4*. Las variantes alélicas de las que más bibliografía se puede extraer durante la realización de este estudio fueron *CYP3A4*1G* y *CYP3A4*22*. Como ejemplo, *CYP3A4*1G* se ha correlacionado con puntuaciones PANSS inferiores en pacientes diagnosticados de Esquizofrenia tratados con risperidona y *CYP3A4*22* se ha asociado con niveles plasmáticos de quetiapina y risperidona aumentados con respecto al *wild type like*. (Los resultados referentes a este apartado se incluyen en el artículo 8.1).

2. DEMOGRAFÍA

Los resultados se presentan para el total de 188 pacientes incluidos en el estudio cuyos datos clínicos se recogieron entre 2013-2019. La edad media del total de participantes del estudio fue de 47.21 (\pm 12.93) años, con un rango de 24 a 84 años. El 59.57 % de los pacientes eran mujeres (n=112).

En la **Tabla 1** se presenta la distribución de los diagnósticos, siendo el más frecuente la Esquizofrenia Paranoide (codificada en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-V, como F20), que fue diagnosticada en el 67.02% de los casos (n=126). El hábito tabáquico está presente en el 51.38% de los pacientes (n=93).

Tabla 1. Datos demográficos.

Variable	Valor
PACIENTES	
Número total de pacientes incluidos:	188
– Edad media	47 (±13)
– Hombre: Mujer (%)	40:60
DIAGNÓSTICO	
DSM-V*	n (%)
F03-Demencia	1 (0.53)
F19-Trastornos asociados al consumo de sustancias.	12 (6.38)
F20-Esquizofrenia	126 (67.02)
F22-Trastorno de delirios	2 (1.06)
F23-Trastorno psicótico breve	1 (0.53)
F25-Trastorno esquizoafectivo	13 (6.92)
F31-Trastorno bipolar	25(13.30)
F33-Trastorno de depresión mayor	1 (0.53)
F60-Trastornos de personalidad	2 (1.06)
F61-Trastorno de personalidad mixto	1 (0.53)
F79-Discapacidad intelectual no especificada	2 (1.06)

* Se empleó la nomenclatura estándar del Manual Estadístico y Diagnóstico de Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-V).

3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los datos sobre la prescripción de medicamentos antes y después del análisis farmacogenético, se presentan en la **Tabla 2**. Antes de la realización del estudio farmacogenético se pres-

cribían un total de 343 antipsicóticos, lo que supone una media de 1.82 antipsicóticos (rango 1 a 4) por paciente; Después del estudio, y tras la aplicación del método 5SPM, se redujeron a 239, con un promedio de 1.27 antipsicóticos por paciente (rango 1 a 3), lo que implica una reducción significativamente estadística del 30.32% en el número de fármacos empleados.

Tabla 2. Prescripción de antipsicóticos previa y posterior a la aplicación del método 5SPM.

Antipsicótico	Presentación	
	Oral (n Pre/Post 5SPM)	IM (n Pre/Post 5SPM)
Amisulprida	14/7	
Aripiprazol	38/21	13/26
Asenapina	20/16	
Olanzapina	56/40	
Paliperidona	18/12	23*/66*
Quetiapina	71/20	
Risperidona	44/2	5/0

* A 5 (Pre-5SPM) y 10 (Post-5SPM) pacientes se le prescribió Paliperidona oral coadyuvante.

Abreviaciones: 5SPM, modelo de medicina de precisión *5-Step Precision Medicine*. Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019).

El 20.75% de los pacientes recibían más de cinco fármacos (incluyendo neurolépticos y otros fármacos), situación que se vio reducida a un 10.64%; el 71.28% de los pacientes a los que se administraba más de un neuroléptico, se redujo al 26.60% de la población de estudio tras la aplicación del método 5SPM. En promedio, cada paciente recibía menos fármacos en un 14.55% y se le prescribía un 26.63% menos antipsicóticos tras el ajuste de la terapia mediado por farmacogenética, lo cual supone una reducción clínicamente significativa por cuanto el riesgo de efectos secundarios disminuía y lo mismo en relación a la mejora de la cognición de la persona para participar en tareas de rehabilitación (**Tabla 3**). Todo ello se produce fundamentalmente por comprobar como había fármacos cuya presencia en el tratamiento era claramente inútil, pues tenían un problema de metabolización y por tanto, de potencial utilidad.

Tabla 3. *Prescripciones.*

Variable	Valor
PRESCRIPCIONES (Pre-5SPM/Post-5SPM)	
Número total de fármacos (<i>n</i>):	635/478
– Prescripciones promedio.	3.67/3.11
– Antipsicóticos promedio.	1.82/1.27
– Más de 5 fármacos prescritos (% sobre el total de pacientes).	20.75/10.64
– Más de 1 fármaco prescrito (% sobre el total de pacientes).	71.28/26.60
– Variación intra-paciente en fármacos prescritos (%).	-14.55
– Variación intra-paciente en antipsicóticos prescritos (%).	-23.63
Clases de fármacos (% sobre el total de prescripciones)	
A. Sistema digestivo y metabolismo.	7.24/8.55
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	0.32/0.00
C. Sistema cardiovascular.	0.95/2.14
E. Aparato genitourinario y hormonas sexuales.	0.63/0.43
H. Hormonas.	2.68/4.06
L. Antineoplásicos y agentes inmunomoduladores.	0.16/0.21
N. Sistema nervioso (Total)	87.72/86.74
N1. Antipsicóticos	54.02/51.06
V. Varios	0.32/0.00

Abreviaciones: 5SPM, modelo de medicina de precisión *5-Step Precision Medicine*. Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019).

Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes que recibieron politerapia, esta implicaba la coadministración de olanzapina o quetiapina en dosis infraterapéuticas con fines hipnóticos, ejemplo de situación del uso de antipsicótico con otros objetivos no primordiales. Tras la replanificación de la terapia, un porcentaje inferior al 10%, recibía 2 o más antipsicóticos a dosis dentro de rango terapéutico. (**Tabla 4**).

Tabla 4. Porcentaje de prescripciones infraterapéuticas.

	Pre-5SPM (%)	Post-5SPM (%)
Amisulprida (<400mg)	14	86
Aripiprazol (<10mg)	16	4
Asenapina (<5mg)	0	0
Olanzapina (<10mg)	11	45
Paliperidona (<6mg)	46	72
Quetiapina (<400mg)	66	95
Risperidona (<2mg)	6	0

El criterio para determinar lo que se considera como “dosis terapéutica mínima”, se basó en sus respectivas fichas técnicas y la Guía del prescriptor de Sthal. PGx: Análisis farmacogenético.

Abreviaciones: 5SPM, modelo de medicina de precisión *5-Step Precision Medicine*. Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019)

Se consideró una interacción farmacocinética aquella situación en la que al paciente se le habían prescrito uno o más fármacos cuyo metabolismo se lleva a cabo por la misma vía (alterada o no), independientemente del número de fármacos involucrados, y fueron cuantificadas dichas interacciones, por cada uno de los miembros del CYP450. Se trató como conflicto farmacogenético aquella situación en la que el paciente recibe un fármaco o más, cuyo metabolismo se lleva a cabo a través de una vía alterada.

Un total de 173 interacciones farmacocinéticas se descubrieron en la farmacoterapia de la muestra, incluyendo neurolépticos y terapia concomitante, psiquiátrica y no psiquiátrica. El citocromo a través del cual se producían más conflictos fue CYP3A4 ($n = 67$), seguido de CYP3A5 ($n = 27$) y CYP1A2 ($n = 27$). Considerando solo la terapia neuroléptica, se identificaron 78 interacciones, la mayoría de las cuales ocurrían a través de CYP3A4 ($n = 27$), CYP3A5 ($n = 27$) y CYP1A2 ($n = 17$). Tras la modificación de la farmacoterapia guiada por el estudio farmacogenético, estas interacciones se redujeron a 135 (CYP3A4, 57; CYP2D6, 22; CYP2C9, 19) y 25 (CYP3A4, 10; CYP3A5, 10; CYP1A2, 5), consiguiendo una reducción en las interacciones farmacocinéticas del 26.10% y el 67.95%, respectivamente (**Figura 3**). (Estos resultados se explican con detalle en el artículo 8.2).

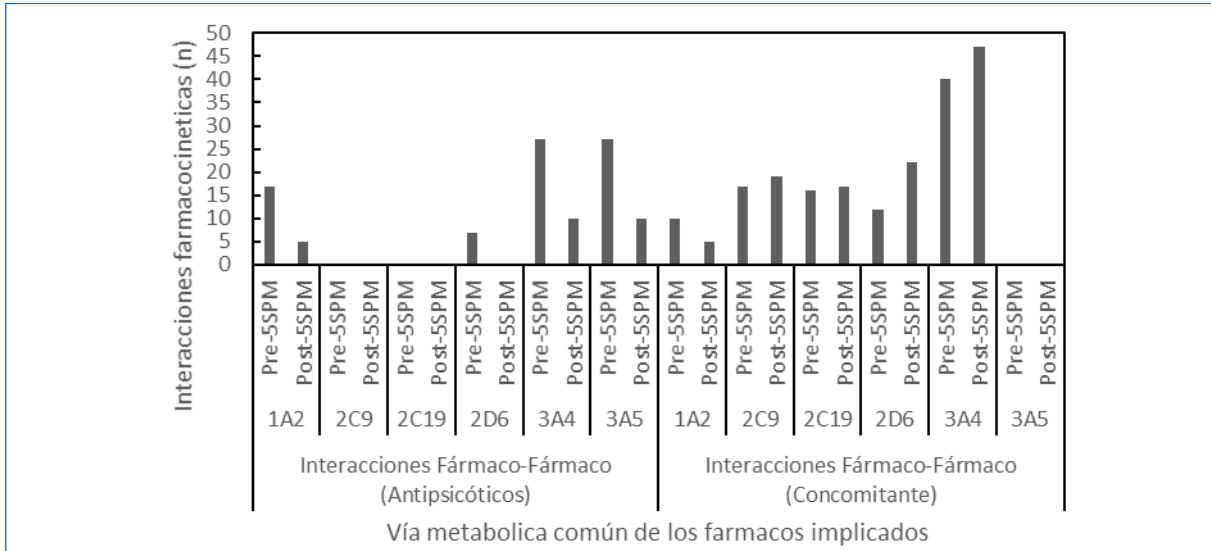


Figura 3. Número de conflictos hallados asociados con cada uno de los miembros del sistema CYP450 estudiados, previa y posteriormente a la aplicación de la metodología 5SPM, incluyendo terapia neuroléptica y concomitante.

Abreviaciones: 5SPM, modelo de medicina de precisión 5-Step Precision Medicine. Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019); *iXi'*, Cytochrome P450 family *i* subfamily *X* member *i'*.

4. CONFLICTOS FÁRMACO-GEN

En la Unidad de Farmacogenética y Medicina de Precisión del Hospital Universitario de Salamanca se analizó la presencia de los alelos enumerados en la **Tabla 5** de los genes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5.

Tabla 5. Análisis farmacogenético. Genes y alelos incluidos en el estudio.

Genes	Alelos
1A2	*1F
2B6	*6
2C9	*2, *3
2C19	*2, *4, *17
2D6	*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *12, *14, *17, *29, *41, *46.
3A4	*1B
3A5	*3C

Los alelos se nombraron usando la nomenclatura de haplotipos de PharmVar.

Abreviaciones: *, alelo; *iXi*, *Cytochrome P450 family i subfamily X member i*.

La **Tabla 6** muestra la frecuencia de aparición de los fenotipos estimados a partir de la identificación de los diferentes alelos en la muestra. Es necesario tener en cuenta que, al tratarse de un abordaje basado en Medicina de Precisión, se adapta el modelo a la situación específica de cada paciente. Por ello, cada paciente fue genotipado seleccionando en cada caso aquellos SNPs que pudieran predecir el metabolismo de la terapia prescrita. Siendo cada paciente distinto, y por tanto con una evolución clínica dispar y unos requerimientos farmacológicos diferentes, no en todos los pacientes se analizaron los mismos genes.

Tabla 6. Perfil fenotípico de la muestra.

	<i>n</i>	PM	IM	EM	UM	HI
CYP1A2	179	–	–	13.97% (<i>n</i> = 25)		86.03 (<i>n</i> = 154)
CYP2B6	166	9.04% (<i>n</i> = 15)	40.96% (<i>n</i> = 68)	50% (<i>n</i> = 83)	–	
CYP2C9	183	7.10% (<i>n</i> = 13)	35.52% (<i>n</i> = 65)	57.38% (<i>n</i> = 105)	–	
CYP2C19	186	3.23% (<i>n</i> = 6)	20.43% (<i>n</i> = 38)	47.85% (<i>n</i> = 89)	27.96% (<i>n</i> = 52)	
CYP2D6	183	3.78% (<i>n</i> = 7)	5.95% (<i>n</i> = 11)	85.95% (<i>n</i> = 159)	3.24% (<i>n</i> = 6)	
CYP3A4	188	1.06% (<i>n</i> = 2)	7.45% (<i>n</i> = 14)	91.49% (<i>n</i> = 172)	–	
CYP3A5	187	87.85% (<i>n</i> = 159)	13.81% (<i>n</i> = 25)	1.66% (<i>n</i> = 3)	–	

Las frecuencias de los alelos en la muestra fueron similares a las frecuencias halladas en el NCBI dbSNP ALFA Project.

Abreviaciones: CYP*iXi*, *Cytochrome P450 family i subfamily X member i*; PM, *Poor Metabolizer*, Metabolizador Lento; IM, *Intermediate Metabolizer*, Metabolizador Intermedio; EM, *Extensive Metabolizer*, Metabolizador Eficiente; UM, *Ultrarapid Metabolizer*, Metabolizador Ultrarrápido; HI, *Higher Inducibility*, Alta Inducibilidad.

El gen CYP1A2 se estudió en 179 pacientes, siendo el fenotipo más prevalente el HI (alta inducibilidad) (86,03%, *n* = 154). Entre los 166 pacientes sometidos al estudio del gen CYP2B6, el genotipo más frecuente fue el EM (metabolizador extensivo, con un 50.00%, *n* = 83). En referencia a los genes CYP2C9 y CYP2C19 (*n* = 183 y *n* = 186), el fenotipo mayoritario fue el EM (57.38%, *n* = 105 y 47.85%, *n* = 89) respectivamente. La mayoría de los pacientes tenían un fenotipo EM (85.95%, *n* = 159; y ; 49%, *n* = 172), con respecto a los citocromos

CYP2D6 ($n = 183$) y CYP3A4 ($n = 188$). El fenotipo PM (87.85%, $n = 150$), fue el más frecuente con respecto al citocromo CYP3A5 ($n = 187$).

El análisis del metabolismo hepático a través de los miembros del sistema CYP450 previamente mencionados, tanto de la terapia antipsicótica (**Tabla 7**), como de la terapia concomitante, descubre 458 conflictos entre la prescripción y el genotipo del paciente, producidos la mayoría de los conflictos relacionados con la terapia concomitante, a través del CYP3A5 ($n = 57$) y los relacionados con los metabolizadores primarios de los neurolépticos, se producen a nivel del CYP1A2 ($n = 80$); teniendo en cuenta a los metabolizadores menores de los antipsicóticos estudiados, el citocromo con mayor número de incidencias fue el CYP3A5 ($n = 93$). (**Figura 4**).

Tabla 7. Metabolismo mediado por CYP450 de la terapia antipsicótica.

	Metabolizador Primario	Metabolizador Secundario
Olanzapina [^]	CYP1A2	CYP2D6 ^{*,#}
Aripiprazol	CYP2D6 ^{#,‡} , CYP3A4	CYP3A5 [*]
Risperidona	CYP2D6 [#]	CYP3A4 [#]
Amisulprida		NO CYP
Clozapina	CYP1A2 [#] , CYP3A4 ^{#,‡}	CYP2C9 ^{*,#} , CYP2C19 ^{*,#} , CYP2D6 [#] , CYP3A5 ^{*,#}
Paliperidona		NO CYP
Quetiapina	CYP3A4	CYP2D6 ^{*,#} , CYP3A5 [*]
Asenapina	CYP1A2	CYP2D6 [†]
Levomepromazina	CYP3A4 [#]	CYP1A2

Abreviaciones: *iXi'*, Cytochrome P450 family *i* subfamily *X* member *i'*; *, Apenas influencia sobre los niveles plasmáticos; #, inhibición por sustrato; †, sustrato suicida; ‡, inductor; ^, inhibidor de CYP3A4.

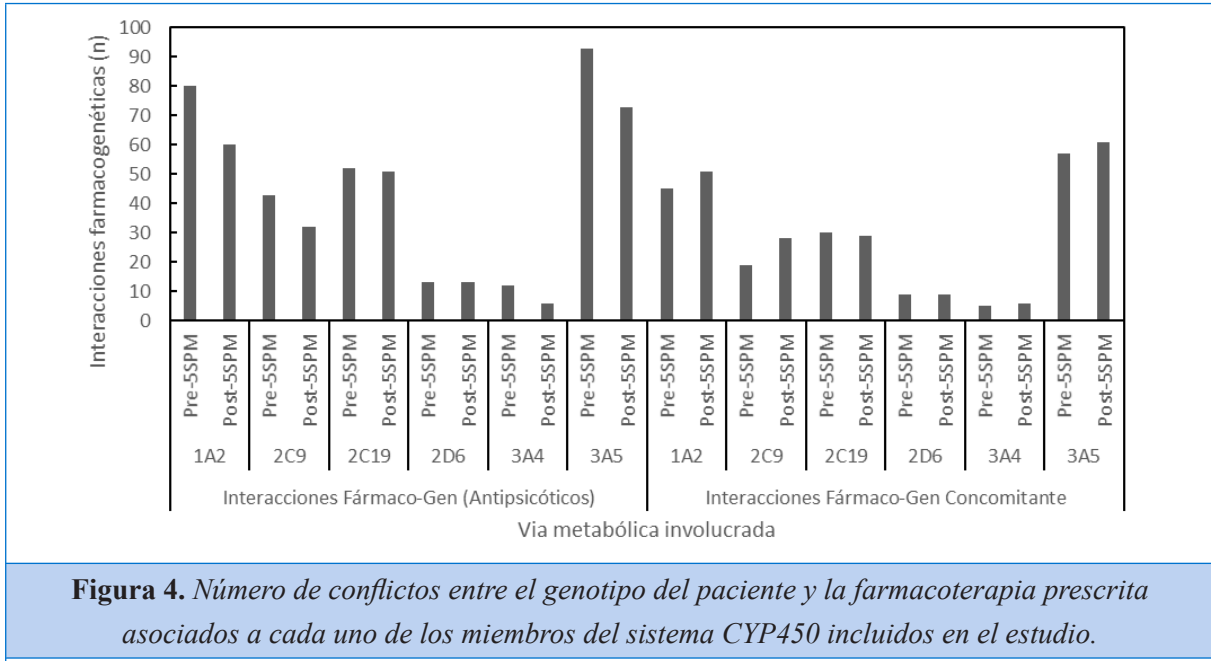


Figura 4. Número de conflictos entre el genotipo del paciente y la farmacoterapia prescrita asociados a cada uno de los miembros del sistema CYP450 incluidos en el estudio.

Abreviaciones: 5SPM, modelo de medicina de precisión *5-Step Precision Medicine*; Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019); *iXi'*, *Cytochrome P450 family i subfamily X member i'*.

El número de prescripciones de antipsicóticos, a pacientes con fenotipos metabólicos no eficientes se resume en la **Tabla 8**. Tras la realización del estudio farmacogenético, el total de conflictos fármaco-gen se redujo en un 11.02%, con una reducción de los conflictos entre la terapia neuroléptica y el genotipo del paciente del 19.80% considerando todas las posibles interacciones, y del 39.02% solo teniendo en cuenta aquellas que tenían un impacto potencial notable en los niveles plasmáticos del fármaco implicado. Estos resultados son analizados en el artículo 8.2.

Tabla 8. Número de casos y porcentaje sobre el total de pacientes que presentan cada fenotipo específico prescritos con un antipsicóticos metabolizados por una vía alterada.

<i>n</i> Pre5SPM/ <i>n</i> Post5SPM (%)	1A2 HI	2D6 PM	2D6 IM	2D6 UM	3A4 PM	3A4 IM	3A5 PM	3A5 IM
Aripiprazol	–	1 (14.3)/ 1 (14.3)	1 (9.1)/ 2 (18.2)	1 (16.7)/ 0 (0)	1 (50)/ 0 (0)	7 (50)/ 3 (21.4)	42 (26.4)/ 42 (26.4)	8 (32)/ 5 (20)
Asenapina	11 (7.1)/ 11 (7.1)	1 (14.3)/ 1 (14.3)	2 (18.2)/ 2 (18.2)	0 (0)/ 0 (0)	–	–	–	–
Clozapina	34 (22.1)/ 21 (13.6)	1 (14.3)/ 2 (28.6)	1 (9.1)/ 1 (9.1)	2 (33.3)/ 1 (16.7)	0 (0)/ 1 (50)	4 (28.6)/ 2 (14.3)	31 (19.5)/ 21 (13.2)	7 (28)/ 4 (16)
Olanzapina	51 (33.1)/ 31 (20.1)	3 (42.9)/ 3 (42.9)	4 (36.4)/ 4 (36.4)	1 (16.7)/ 1 (16.7)	–	–	–	–
Quetiapina	–	2 (28.6)/ 0 (0)	2 (18.2)/ 1 (9.1)	3 (50)/ 1 (16.7)	1 (50)/ 0 (0)	5 (35.7)/ 1 (7.1)	59 (37.1)/ 16 (10.1)	11 (44)/ 4 (16)
Risperidona	–	2 (28.6)/ 0 (0)	2 (18.2)/ 0 (0)	3 (50)/ 0 (0)	0 (0)/ 0 (0)	0 (0)/ 0 (0)	–	–

Abreviaciones: 5SPM, modelo de medicina de precisión *5-Step Precision Medicine*; Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019); *iXi*, *Cytochrome P450 family i subfamily X member i*; PM: *Poor Metabolizer*, Metabolizador Lento; IM: *Intermediate Metabolizer*, Metabolizador Intermedio. EM: *Extensive Metabolizer*, Metabolizador Eficiente. UM: *Ultrarapid Metabolizer*, Metabolizador Ultrarrápido. HI: *Higher Inducibility*, Alta Inducibilidad.

5. IMPACTO CLÍNICO

El número de prescripciones de los neurolépticos atípicos más utilizados, junto con la dosis mínima, máxima y media prescrita (mg/día), antes y después de la intervención con el modelo 5SPM, se recogen en las **Tablas 9 y 10**. Es frecuente ver registradas sobre la ficha técnica de cada fármaco dosis superiores al límite superior recomendado, porque en ocasiones las dosis se aumentaron en un 20-30% antes de tomar la decisión de considerar la farmacoterapia como un fracaso, y elegir otro neuroléptico.

Como se puede observar, la prescripción de fármacos orales cuyo metabolismo está relacionado con enzimas frecuentemente alteradas en la población de estudio, se reduce entre un 20 y un 100% a favor de prescripciones intramusculares que, o bien no tienen metabolismo hepático como la Paliperidona, que se incrementa en un 186.95%, o bien, que su vía principal de metabolismo está asociado a una enzima que no suele tener alteraciones, como es el caso del aripiprazol, cuyo uso aumentó en un 100%, metabolizándose predominantemente por CYP3A4.

Tabla 9. Dosis media, mínima y máxima prescrita a la población de estudio.

	Pre-5SPM (mg/d)			Post-5SPM (mg/d)			Variación (%)		
	Dosis Media	Dosis Mínima	Dosis Máxima	Dosis Media	Dosis Mínima	Dosis Máxima	Dosis Media	Dosis Mínima	Dosis Máxima
Olanzapina	16,38	2,5	45	10,5	2,5	40	-36	0	-11
Aripirazol	14,79	3	30	14,06	3	30	-5	0	0
Risperidona	5,39	1	28,33	5,5	5	6	2	4	-79
Amisulprida	514,29	100	1000	224,57	100	400	56	0	-60
Clozapina	325	100	700	253,85	100	400	22	0	-43
Paliperidona	7,08	3	14	5,89	3	9	17	0	-36
Quetiapina	304,01	10	1200	199,5	40	600	34	3	-50
Asenapina	11,75	5	20	10	5	20	15	0	0

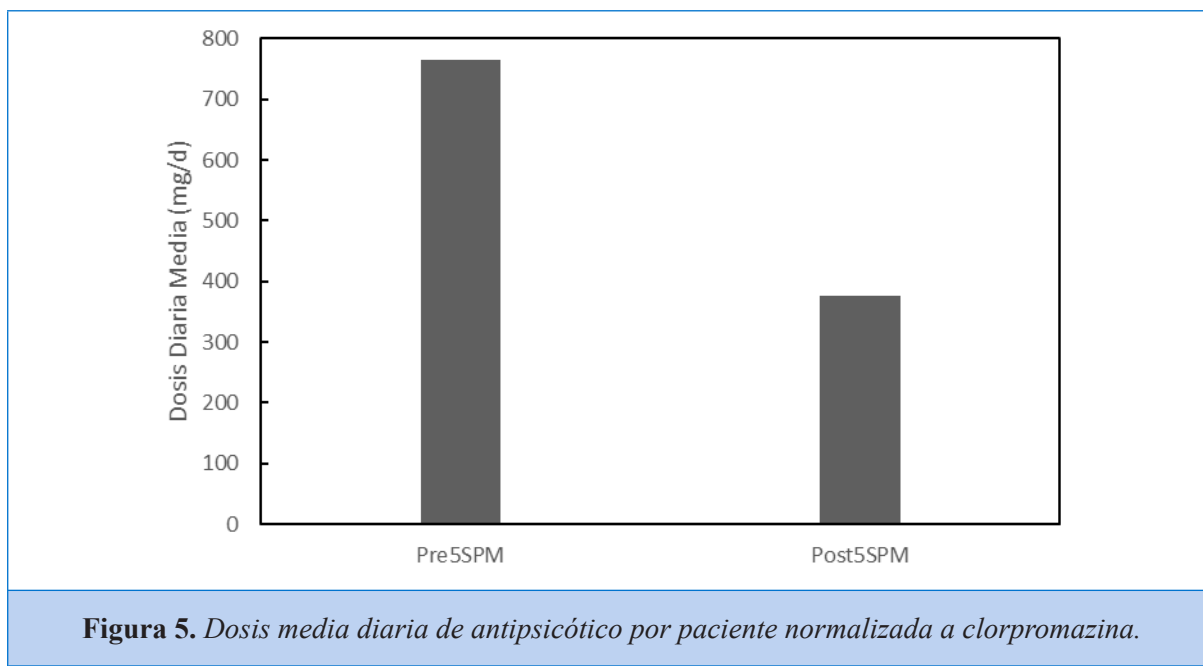
Rangos de dosis acordes a la Guía del prescriptor de Sthal (mg/d): amisulprida (400-800), aripirazol (15-20), asenapina (10-20), clozapina (300-450), olanzapina (10-20), quetiapina (400-800), risperidona (2-8). **Abreviaciones:** 5SPM, modelo de medicina de precisión *5-Step Precision Medicine*; Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019).

Tabla 10. Porcentaje de prescripciones de diferentes antipsicóticos y presentaciones.

% Prescripciones	Pre-5SPM	Post-5SPM	Variación
Olanzapina	29.8	21.3	-28.6
Aripirazol (Oral)	20.2	11.2	-44.7
Aripirazol (IM)	6.9	13.8	+100.0
Risperidona	23.4	1.1	-95.5
Risperidona (IM)	2.7	0	-100.0
Clozapina	20.2	13.8	-31.6
Quetiapina	37.8	10.6	-71.8
Asenapina	10.6	8.5	-20.0
Amisulprida	7.4	3.7	-50.0
Paliperidona (Oral)	9.6	6.4	-33.3
Paliperidona (IM)	12.2	35.1	+186.9

Abreviaciones: 5SPM, modelo de medicina de precisión *5-Step Precision Medicine*; Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019); IM, intramuscular.

Para establecer comparaciones con la dosis media prescrita de antipsicóticos, se estableció la clorpromacina como fármaco de referencia. En la **Figura 5** se muestra la dosis media de clorpromazina empleada por paciente como normalización de los diferentes antipsicóticos empleados.



Abreviaciones: 5SPM, modelo de medicina de precisión *5-Step Precision Medicine*; Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019).

Destaca la reducción de un 50.88% en la dosis media de clorpromacina por paciente en mg/día, tras la aplicación del método 5SPM. Como promedio, a cada paciente se le prescribió un 36.4% menos de dosis de antipsicótico normalizada a clorpromazina (384.94 mg/día) (**Tabla 11**). Asimismo, la proporción de pacientes con una dosis de antipsicótico por encima de los 800 mg/día de clorpromazina se redujo del 34.95% al 1.61%, y la proporción de pacientes por debajo de los 300 mg/día aumentó del 15.05% al 33.87%. Se observó una reducción de más del 20% en la dosis de clorpromacina en el 78.19% de la muestra, logrando una reducción de más del 60% en el 23.40% de la muestra.

Tabla 11. Variación intra-paciente en la dosis diaria de antipsicótico.

Antipsicótico	Excluyendo cambios terapéuticos		Incluyendo cambios terapéuticos	
	Variación Media (%) (CI 95%)	Desviación estándar	Variación Media (%) (CI 95%)	Desviación estándar.
Olanzapina	-30,69 (-35,34, -26,04)	32,54	-30,75 (-42,43, -19,07)	81,71
Aripiprazol	6,37 (-0,24, 12,98)	46,22	-3,22 (-15,19, 8,75)	83,76
Risperidona	0	0	-94 (-98,44, -89,56)	31,05
Amisulprida	-25 (-28,57, -21,43)	25	-39,48 (-51,88, -27,08)	86,73
Clozapina	-23,6 (-27,51, -19,69)	27,33	-27,54 (-39,87, -15,21)	86,24
Paliperidona	-3,7 (-8,32, 0,92)	32,3	40,33 (29,86, 50,79)	73,21
Quetiapina	-24,38 (-30,38, -18,38)	41,95	-73,2 (-81,04, -65,36)	54,87
Asenapina	-13,89 (-16,78, -10,99)	20,23	-16,12 (-28,79, -3,44)	88,67
	Variación Media (%) (CI 95%)	Desviación estándar		
Conversión de Clorpromazina	-36,4 (-42,12, -30,68)	40,02		

Variación relativa intra-paciente media, en dosis diaria previa y posteriormente de la aplicación del modelo *5-Step Precision Medicine* (5SPM).

Abreviaciones: CI, *Confidence Interval*, Intervalo de Confianza.

6. COSTES FARMACOLÓGICOS

Debido a que la decisión de realizar el análisis farmacogenético se presentó a cada paciente durante la consulta en psiquiatría y, por tanto, no es una decisión estandarizada, no se puede establecer un punto de corte para hacer comparativas que sea equitativo para toda la población. Por este motivo se decidió que para comparar los costes asociados a estancias hospitalarias se tomara como referencia el 30 de junio de 2016, momento en el que ya se conocía el farmacogenotipo de más del 95% de los pacientes incluidos en el estudio. El periodo de tiempo del estudio abarcó los tres años anteriores y posteriores a esa fecha, ya que en ese momento más del 95% de la muestra había sido farmacogenotipada. De los 188 pacientes incluidos en el estudio se obtuvo información económica de la farmacoterapia, pero de las hospitalizaciones, solo de 172. Previamente a la aplicación del modelo 5SPM, los costes farmacéuticos promedio anuales asociados a cada paciente eran de 2887€/año (para un total de 513805.10€/año). Tras

la aplicación del modelo 5SPM se consiguió una reducción del 9.9% de dicho coste (287 €/año por paciente para un total de 5.1187,02 €/año), resultando en promedio 2.598 €/año por paciente (462.618,92 €/año en total). Considerando los tres años y medio previos y posteriores al punto de corte, el gasto que en el periodo 2013-2016 ascendió a 1.798.320,80 €, con un coste promedio por paciente de 10.102,93 €, pudo reducirse a 1.619.166.20 €, 9.096,44 € por paciente, con un ahorro absoluto de 179.154,58 € (1.006,49 € por paciente).

En la **Tabla 12** se presenta un sumario de los costes asociados a cada fármaco empleado en la muestra. El coste total de la mayoría de fármacos muestra una reducción del 20 al 98 %, lo cual se asocia a una reducción de la dosis o al cese de la prescripción del fármaco. Entre los resultados más notables observamos que el coste de las prescripciones de quetiapina, que durante el periodo 2013-2016 supuso 242.287,37 €/año (4.946,11 €/año por paciente), se redujo en un 94.10% (14.289,75 €/año, 4.104,12 €/año por paciente). El coste total de las prescripciones de paliperidona (113.284,3€/año, 4.714,87 €/año por paciente), se incrementó en un 162% (297.452,8 €/año, 4.282,34 €/año por paciente) y las de aripiprazol (62.296,64 €/año, 2.807 €/año por paciente), se incrementaron en un 35.6% (84.476,43 €/año, 2.362,30 €/año por paciente). El coste medio de la farmacoterapia de los pacientes tratados con cada uno de los fármacos estudiados, ya sea en monoterapia o en combinación con otros neurolépticos, mostró una reducción entre el 8 y el 80%.

Tabla 12. Costes farmacéuticos.

Antipsicótico	Pre-5SPM (€)	Post-5SPM (€)	Variación (%)	PrePGx (€/paciente)	PostPGx (€/paciente)	Variación (%)
Olanzapina	38754,79	18438,89	-51,74	717,68	472,79	-34,12
Aripiprazol	62296,64	84476,43	+20,16	1271,36	1919,92	+51,01
Risperidona	27674,40	354,12	-98,70	588,82	177,06	-69,99
Amisulprida	4820,19	1222,15	-76,65	370,78	174,59	-52,91
Clozapina	10398,30	5178,44	-34,90	273,64	207,14	-24,30
Paliperidona	113284,51	297452,80	+162,57	2832,11	3913,85	+38,20
Quetiapina	242287,37	14289,75	-94,10	3727,50	752,09	-79,82
Asenapina	14289,75	9526,50	-33,33	752,09	635,10	-15,56
Anual Total	513805,94	462618,92	-9,96	2886,55	2598,98	-9,96
Trienio Total	1798320,80	1619166,20	-9,96	10102,93	9096,44	-9,96

Abreviaciones: 5SPM, modelo de medicina de precisión *5-Step Precision Medicine*; Pre-5SPM, costes farmacéuticos asociados con cada fármaco antes de que la mayoría de la población fuera farmacogenotipada (2013-2016); Post-5SPM, costes farmacéuticos asociados con cada fármaco después de que la mayoría de la población fuera farmacogenotipada (2016-2019).

Se analizó la relación entre los costes y las diferentes variables demográficas incluidas en el estudio, como parte de la evaluación del impacto sobre los costes farmacéuticos del modelo 5SPM. Es importante destacar que los costes farmacéuticos asociados a pacientes femeninos ($n=69$), fueron de 172.496,2 €/año (2.574,6 €/año por paciente), que supone un 44.3% de menor coste que el atribuido a pacientes masculinos ($n=102$), que alcanza la cifra de 309.775,3 €/año (3.480,6 €/año por paciente). El gasto farmacéutico asociado al subgrupo de mujeres se redujo en un 4.4 % (164.904,1 €/año, 2.461,3 €/año por paciente), mientras que la reducción asociada al subgrupo de hombres fue del 26.0% (229.256,9 €/año, 2.575,9 €/año por paciente).

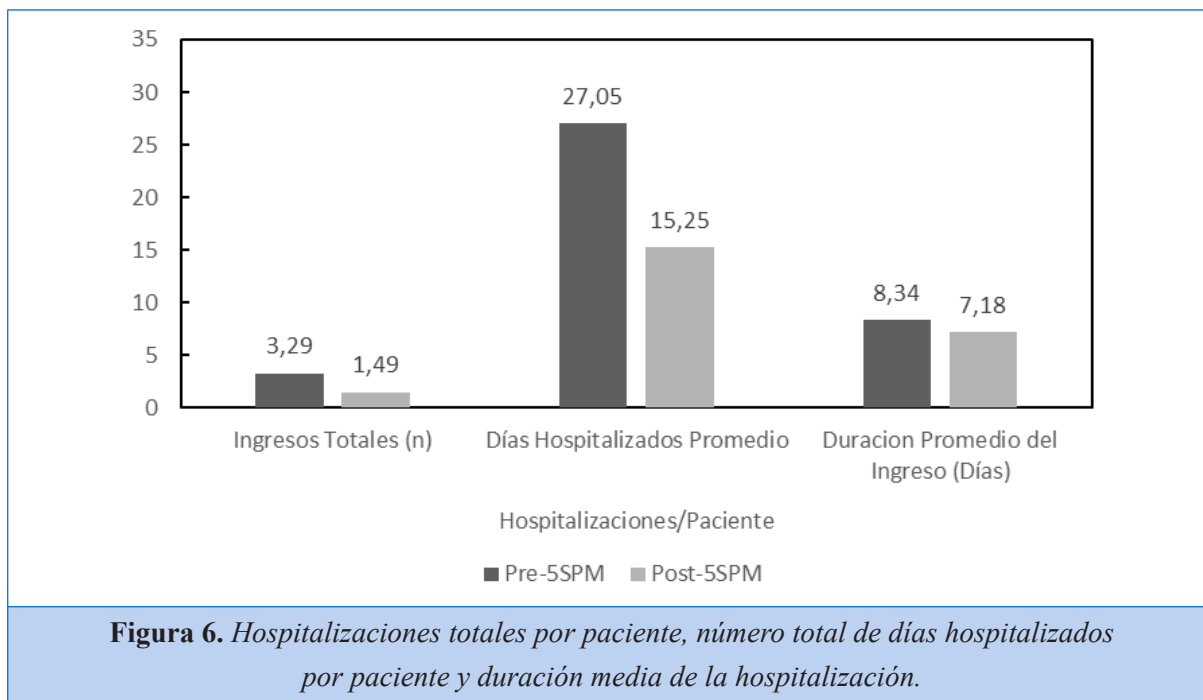
En relación al diagnóstico, los pacientes con un subtipo de trastorno esquizotípico (DSM-V, F25.?.; $n=9$), acumularon un coste medio de 5.987,9 €/año por paciente (53.890,9 € en total), seguidos por los pacientes esquizofrénicos (DSM-V F20.?.; $n=107$), con un coste de 3.202,9 €/año por paciente (342.708,9 € en total), mientras que los pacientes que padecían un trastorno bipolar (DSM-V F31.?.; $n=23$), implicaban un coste de 2.490,4 €/año por paciente (57.279,4 € en total). A lo largo del estudio, estos costes se redujeron en un 68.6% (16.913 €/año, 1.879,3 €/año por paciente), 3.2% (331.813,0 €/año, 3.101,1 €/año por paciente) y 52.2% (27.358,3 €/año, 1.189,5 €/año por paciente), respectivamente.

Al separar los pacientes en cuatro subgrupos de edad (0-20, $n = 0$; 21-40, $n = 44$; 41-60, $n = 91$; 61+, $n = 21$), se comprobó que los pacientes con edades consideradas entre los 21 y los 40 años, asociaban un coste farmacéutico de 3.431 €/año por paciente (151.005,3 €/año); el grupo de 41 a 60 años tenía un coste asociado de 3.047 €/año por paciente (277.330,3 €/año); y los pacientes por encima de 60 años contribuían con un coste de 2573€/año por paciente (54.037,3 €/año). Estos costes se redujeron en un 20.9% (2.715,1 €/año por paciente, 119.462,5 €/año); 18.1% (2.494,4 €/año por paciente, 227.035,8 €/año) y 4.3% (2.463,5 €/año por paciente, 51.734,4 €/año), respectivamente.

7. COSTES HOSPITALARIOS

Previamente a la aplicación del método 5SPM (2013-2016), los 172 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y de los que se pudo calcular sus costes hospitalarios, sumaban 504 ingresos (3 hospitalizaciones de media por paciente), para un total de 4104 días de hospitalización (24.87 por paciente). La estancia media en el hospital fue de 8.53 días por ingreso, (la desviación estándar se indica en los artículos).

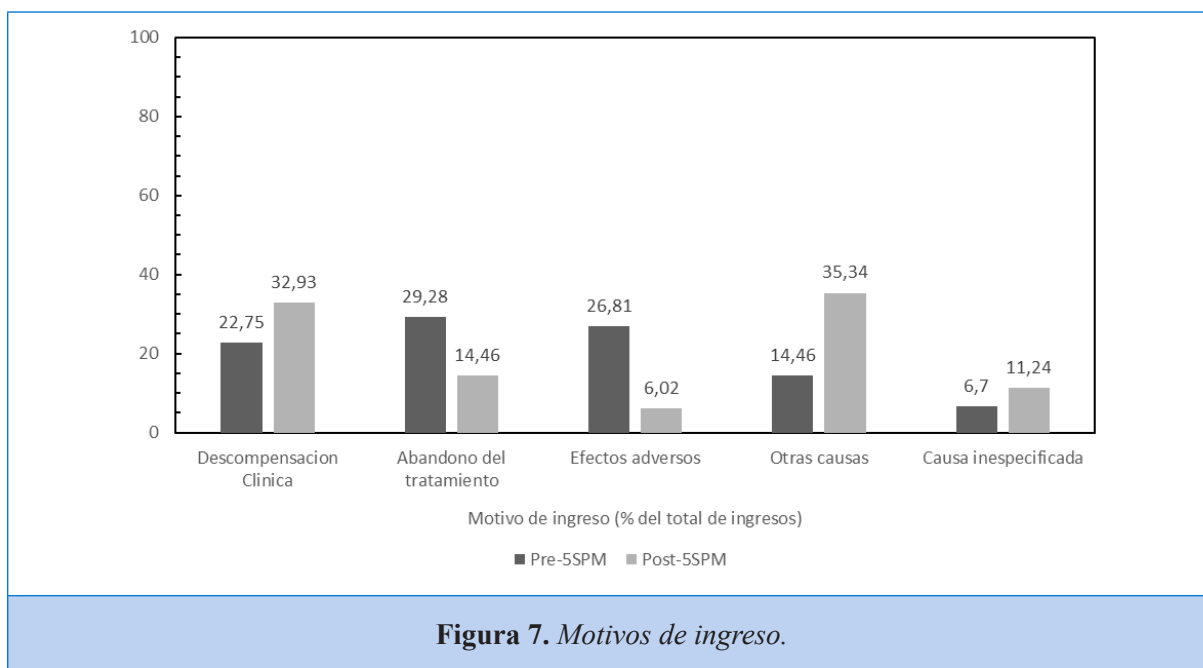
Tras el ajuste de la farmacoterapia acorde al genotipo de cada paciente, el número total de ingresos quedó reducido a 218, un 56.7% menos (1,36 ingresos por paciente, -54.6%), contabilizados entre 2016 y 2019, dando lugar a 1561 días hospitalizados (14.45 días hospitalizados por paciente, -41.9%), con una reducción del 61.9% en el total de días hospitalizados. La estancia media por ingreso fue de 7.09 días, lo que implica una reducción del 16.9% en comparación con el periodo 2013-2016 (**Figura 6**).



Abreviaciones: Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019).

En relación al motivo del ingreso hospitalario, el más común durante el periodo 2013-2016 fue el abandono del tratamiento (147/504), seguido de la aparición de efectos adversos (126/504) y la descompensación de la patología de base (112/504). Los motivos del resto de ingresos no estaban especificados (35/504) o no estaban incluidos entre las tres anteriores causas (84/504). Entre 2016 y 2019 el número de ingresos asociados al abandono del tratamiento y a la aparición de efectos adversos descendieron en un 78% (32/218) y un 88% (15/218), respectivamente; las hospitalizaciones asociadas a la descompensación de la patología de base, se redujeron en un 37% (70/218); los ingresos por causa inespecificada se redujeron en un 17% (29/218); las hospitalizaciones no incluidas entre las tres anteriores causas aumentaron un 14% (72/232). Los pacientes requirieron una media de 1.6 ingresos debido a la descompensación de

la patología de base, lo cual descendió a 1.4 (-8%), 1.7 hospitalizaciones debido al abandono del tratamiento, que se reduce a 1.4 (-19%), y 1.6 hospitalizaciones asociadas a algún tipo de efecto adverso, recortadas a 1.3 (-20%). En consecuencia, se produce un cambio en el perfil de hospitalizaciones requeridas en la población total: mientras que anteriormente el motivo principal de ingreso era el abandono del tratamiento (29.2%), seguido de ingresos debidos a efectos adversos (25.0%) y la descompensación de la patología de base (22.2%), ahora este último se ha convertido en el principal motivo (32.1%), seguido del abandono del tratamiento (14.7%) y los efectos adversos (6,9%) (**Figura 7**).



Abreviaciones: Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019).

Un estudio sobre la estancia hospitalaria (número, días, costes) considerando diferentes variables demográficas (sexo, diagnóstico, edad), muestra que, previamente al estudio farmacogenético, los hombres eran hospitalizados más veces (294 ingresos = 215.502€, lo que implica 3.3 ingresos por paciente = 2421.4 € por paciente). A las mujeres corresponden (209 ingresos = 153.197€, o 3.1 ingresos por paciente = 2286.5€ por paciente), con una duración más larga de la estancia hospitalaria (26.93 días vs 25.65 días). En promedio, la frecuencia en la que las mujeres eran hospitalizadas debido al abandono del tratamiento (1.8 vs 1.7) o a efectos adversos (1.8 vs 1.6), era mayor que en los hombres, en los cuales era más frecuente la descompensación de la patología de base, sobre las mujeres (1.7 vs 1.5) (**Figura 8**).

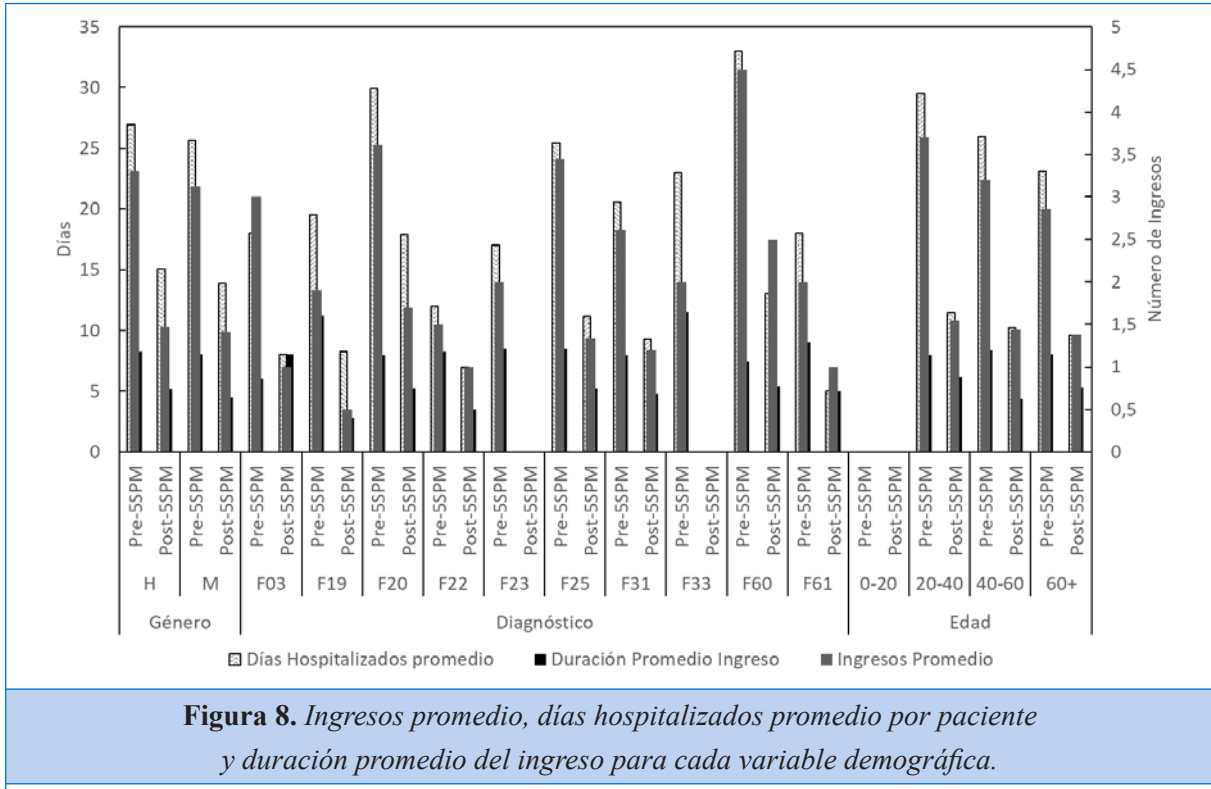


Figura 8. Ingresos promedio, días hospitalizados promedio por paciente y duración promedio del ingreso para cada variable demográfica.

Abreviaciones: Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019); H, hombre; M, mujer; F03, demencia; F19, trastornos relacionados con el abuso de sustancias; F20, esquizofrenia; F22, trastorno de delirios; F25, trastorno esquizoafectivo; F31, trastorno bipolar; F33, trastorno depresivo mayor; F60, trastornos de personalidad; F61, trastorno mixto de personalidad; F79, discapacidad intelectual.

En relación al diagnóstico, los pacientes con algún subtipo de esquizofrenia (F20; $n = 107$) y con algún subtipo de trastorno de personalidad (F60; $n = 2$), eran hospitalizados más frecuentemente 3.6 y 4.5 ingresos por paciente; seguidos de los pacientes con trastorno esquizotípico (F25, $n = 9$), 3.4 ingresos por paciente, y trastorno bipolar (F31, $n = 23$), 2.6 ingresos por paciente. En relación a la edad, los pacientes entre 21 y 40 años eran más frecuentemente hospitalizados (3.7 ingresos por paciente) que los pacientes entre 41 y 60 años, (3,2 ingresos por paciente), mientras que el grupo con menor número de ingresos era el conformado por quienes tenían 61 años o más, (2,9 ingresos por paciente).

La reducción en el número de ingresos, días hospitalizados, y el coste asociado a las hospitalizaciones, es equivalente al total de la población, independientemente del diagnóstico, género, o grupo de edad (50-60%).

8. IMPACTO ECONÓMICO DE LA INTERVENCIÓN

Entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de junio de 2016, el coste farmacéutico asociado a la muestra alcanzó los 1.798.320,80 € (10.102,93 € por paciente), y el coste de todas las estancias hospitalarias (considerando un coste medio de 733 € por ingreso o un coste medio de 92,49 € por día ingresado, en función de las distintas vías que la administración nos facilitó para realizar dicho cálculo), se estimó entre 369.432 € y 379.620 € (2.238,98-2.300,73 € por paciente). Tras la aplicación de la metodología 5SPM, entre julio de 2016 y diciembre de 2019, los costes farmacéuticos totales se redujeron en 179.154,58 € (1.006,49 € por paciente), siendo el coste total 1.619.166,20 € (9.096,44 € por paciente), calculándose para los costes hospitalarios una reducción entre 144.392,5 y 159.794 €, (1.336,97-1.466 € por paciente) para una reducción estimada de los costes de 209.638-235.228 € (772,98-963,76 € por paciente) que representa un total de 388.792,58-414.382,58 € (1.779,47-1.970,25 € por paciente). Teniendo en cuenta que el estudio farmacogenético supone un coste de 525 € por paciente, el total invertido para el presente estudio fue de 90.300€ lo que representa una reducción neta de 298.492,58 a 324.082,58.€ (1.254,47-1.445,25 € por paciente). El análisis de estas cifras, debería tener en consideración la naturaleza vitalicia del estudio farmacogenético, partiendo del hecho de que en el periodo de 3 años estudiado la relación coste-beneficio fue de 3,31 – 3,59. Considerando la situación particular de cada paciente, se registra una reducción en los costes totales en el 67% de los pacientes (teniendo en cuenta los costes farmacéuticos y aquellos asociados al ingreso hospitalario), que se desglosa en un 51% de pacientes que se beneficiaron de una reducción en sus costes farmacéuticos y un 100% cuyos costes hospitalarios descendieron. **(Figura 9)**

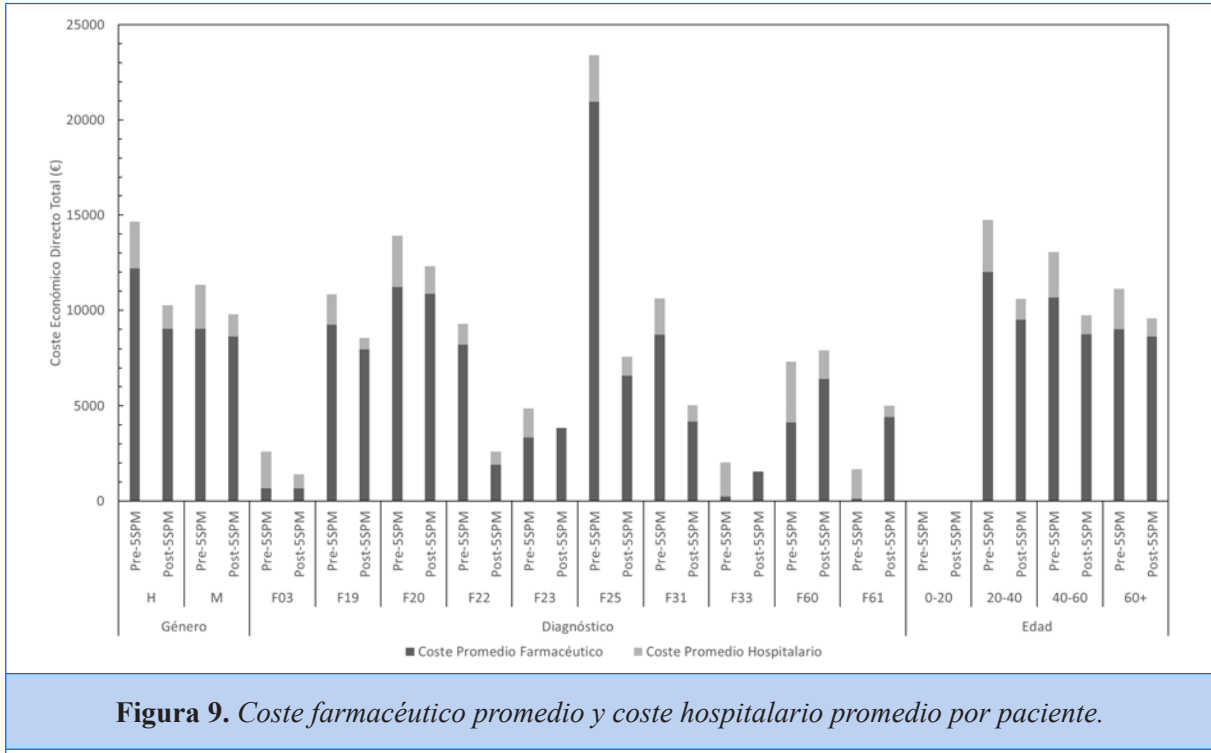


Figura 9. Coste farmacéutico promedio y coste hospitalario promedio por paciente.

Abreviación: Pre-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo previo al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2013-2016); Post-5SPM, datos correspondientes al periodo de tiempo posterior al análisis farmacogenético realizado en el contexto del modelo 5SPM (2016-2019). H, hombre; M, mujer; F03, demencia; F19, trastornos relacionados con el abuso de sustancias; F20, esquizofrenia; F22, trastorno de delirios; F25, trastorno esquizoafectivo; F31, trastorno bipolar; F33, trastorno depresivo mayor; F60, trastornos de personalidad; F61, trastorno mixto de personalidad; F79, discapacidad intelectual. F23, trastorno psicótico aislado.

En cuanto a la influencia de la farmacoterapia concomitante, el hábito tabáquico y los hábitos dietéticos en el metabolismo de la farmacoterapia antipsicótica (y por tanto, muy probablemente en el éxito terapéutico y los costes directos), no se encontraron diferencias significativas entre los distintos subgrupos estudiados, (estos resultados se detallan en el artículo 8.3).

9. APLICACIÓN PRÁCTICA: CASO CLÍNICO

Para ilustrar la aplicación del modelo, se presenta a continuación el caso de un varón caucásico nacido en 1956 que ha estado en seguimiento por parte de salud mental desde 1993 (este caso clínico se detalla en el artículo 8.4). Es un ejemplo de paciente que sufre una enfermedad mental grave y prolongada, que ha recibido politerapia basada en la combinación de varios antipsicóticos, y con un historial de múltiples ingresos motivados, en un buen número, por el amplio espectro de efectos adversos que presentó.

Tras múltiples fracasos terapéuticos, al paciente se le propone el análisis farmacogenético durante un ingreso en 2016. Las variantes alélicas analizadas y el resultado del mismo se recogen en la **Tabla 13**. Su genotipo referente al gen *CYP2D6* dio como resultado un “no call”, por lo que fue necesaria su resecuenciación, que reveló la presencia de un nuevo alelo que fue registrado en la base de datos PharmVar y se designó como *CYP2D6*119*. De tal forma, el genotipo del paciente se acabó considerando como *CYP2D6*4/*119*. Este nuevo alelo *CYP2D6*119* comparte muchas variantes en secuencia con el alelo de función reducida *CYP2D6*41* a excepción de 2851C>T (p.R296C). Considerando que esta última variante no aparenta alterar la funcionalidad de la proteína, anticipamos que la actividad de este nuevo alelo *CYP2D6*119* debía ser similar a la de *CYP2D6*41*, y por tanto se predijo que el fenotipo del paciente era IM. Por otro lado, también se descubre en el paciente un posible fenotipo PM para *CYP3A5* y una expresión reducida del transportador de xenobióticos *MDR1*.

Tabla 13. Análisis farmacogenético.

Gen	Alelos estudiados	Genotipo	Fenotipo predicho
CYP2B6	*6	*1/*1	EM
CYP2C9	*2, *3	*1/*1	EM
CYP2C19	*2, *3, *17	*1/*1	EM
CYP2D6	*2, *4, *10, *12, *14, *17, *26, *41, dupli- caciones	*4/*119	Indeterminado (posi- blemente IM)
CYP3A4	*1B	A/A	EM
CYP3A5	*3	*3/*3	PM
MDR1	3435 C>T	C/T	Expresión reducida

Los alelos se nombraron usando la nomenclatura de haplotipos de PharmVar.

Abreviaciones: PM: *Poor Metabolizer*, Metabolizador Lento; IM: *Intermediate Metabolizer*, Metabolizador Intermedio. EM: *Extensive Metabolizer*, Metabolizador Eficiente.

En la **Figura 10** se representan los cambios más notables en los abordajes terapéuticos empleados, junto a sus incidencias más importantes. Desde 2015 a 2017 el paciente requirió 6 ingresos, y tuvo numerosos efectos adversos relacionados con el tratamiento mediante antipsicóticos, entre los que se incluyen: sintomatología extrapiramidal, trombosis venosa profunda, insomnio, somnolencia diurna e hiperprolactinemia.

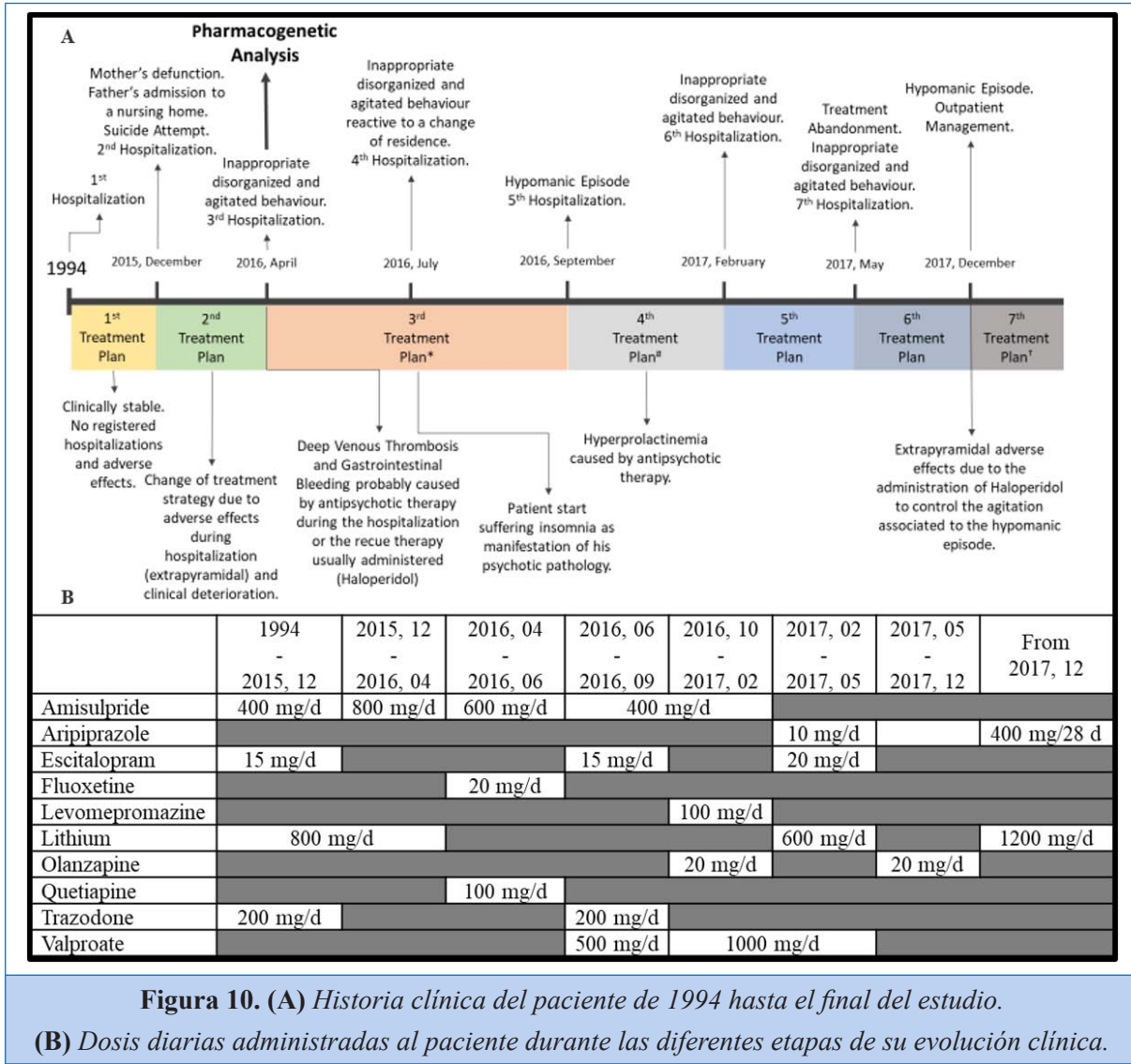


Figura 10. (A) Historia clínica del paciente de 1994 hasta el final del estudio.

(B) Dosis diarias administradas al paciente durante las diferentes etapas de su evolución clínica.

Abreviaciones: (A) *, El plan terapéutico se modificó ligeramente debido a que el paciente refería insomnio; #, Uno de los antipsicóticos empleados es suprimido debido a la presencia de hiperprolactinemia; †, Tras la estabilización de un episodio hipomaniaco se sustituye la olanzapina oral por aripiprazol intramuscular, en el contexto de un reajuste terapéutico para controlar el insomnio. (B) mg, miligramo; d, día.

En 1993, el paciente es diagnosticado de trastorno de personalidad esquizotípico (DSM-V, F21). En relación a sus antecedentes familiares psiquiátricos, su padre sufría de un trastorno bipolar (DSM-V, F31), y uno de sus hermanos (es el menor de una fratria de tres) de trastorno depresivo mayor (DSM-V, F33). Una revisión más exhaustiva de la historia familiar reveló un trastorno psicótico en un familiar de segundo grado (sobrino). La historia personal somática incluye hemorroides y una fisura anal, pero no patología hepática o renal que pudiera comprometer los niveles plasmáticos de los fármacos estudiados en relación a su metabolismo hepático o renal. El paciente no fumaba, ni bebía, ni consumía tóxicos. Durante los análisis clínicos de

rutina realizados durante el estudio, el paciente no presentó alteraciones iónicas, hematológicas ni metabólicas, a excepción de una hiperprolactinemia relacionada con la administración de antipsicóticos. En 1994, durante su primer ingreso en el Hospital Universitario de Salamanca, se le diagnóstica de trastorno esquizoafectivo tipo bipolar (DSM-V, F25.0). Desde 1994 a 2015 el paciente no es seguido por sanidad pública, no hay registro de efectos adversos y no requirió en ningún momento ser ingresado. En los meses posteriores al fallecimiento de su madre y a la admisión de su padre en una residencia de ancianos (con los cuales residía hasta entonces), el paciente realiza una autoingesta medicamentosa con finalidad autolítica a base de litio, que requirió una estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de tres días. Tras este evento el paciente empeora clínicamente y su tratamiento es modificado en 7 ocasiones (**Figura 10, Tabla 14**):

Primer plan terapéutico (1994-18/01/2016). El primer ingreso se precipitó debido a sintomatología hipomaniaca (humor expansivo, discurso ideo-fugaz, y sintomatología maniforme), tras lo cual es diagnosticado de trastorno esquizoafectivo. El tratamiento prescrito al ingreso fue: litio, amisulprida, escitalopram, trazodona y clobazam. No se documentaron efectos adversos con esta terapia. Tras el súbito cambio en su entorno familiar y el ingreso en UCI descrito anteriormente, el paciente fue hospitalizado durante 43 días (06/12/2015 – 18/01/2016), presentando durante el ingreso un comportamiento inapropiado, con conductas infantiles, comportamiento sexual desinhibido, indiferencia afectiva y comportamiento beligerante. El tratamiento previo se continuó y durante el ingreso presentó sintomatología extrapiramidal menor.

Segundo plan terapéutico (18/01/2016-13/06/2016). En consideración a los efectos adversos referidos por el paciente, y teniendo en cuenta su tórpida evolución clínica durante la última hospitalización, el prescriptor encargado en ese momento del paciente ajustó la farmacoterapia al alta, incluyendo únicamente litio y amisulprida, ninguno de los cuales es metabolizado por el sistema CYP450. A pesar de que este ajuste redujo significativamente los efectos adversos que presentaba hasta entonces, la situación clínica del paciente no mejoró, y fue reingresado durante 49 días (25/04/2016-13/06/2016) debido a alteraciones en el comportamiento sin sintomatología psicótica ni depresiva. En este período fue tratado con amisulprida, lorazepam, lormetazepam, quetiapina y fluoxetina. Durante este ingreso presenta trombosis venosa profunda que es tratada con heparina, tras lo cual se produce melena. Debido a estos efectos

adversos y la mala evolución clínica, hasta el momento, se decide realizar el análisis farmacogenético descrito anteriormente.

Tercer plan terapéutico (13/06/2016-04/10/2016). Al alta se reajusta el tratamiento, ya que se considera que un potencial aumento en los niveles plasmáticos de quetiapina debido a una interacción quetiapina-fluoxetina, podría haber estado relacionado con la aparición de trombosis venosa profunda, junto al hecho de la larga duración de la estancia hospitalaria, en la cual el paciente podría haber estado encamado más tiempo de lo habitual. La nueva prescripción se componía de lorazepam, amisulprida, valproato, escitalopram y trazodona. No se documentaron nuevos efectos adversos con esta farmacoterapia, pero requirió dos ingresos: el primero (04/07/2016-13/07/2016) debido a alteraciones del comportamiento, en respuesta a un cambio de residencia; el segundo (13/09/2016-04/10/2016) a causa de una exacerbación de su sintomatología hipomaniaca. Durante dichos ingresos se mantuvo el tratamiento previo, presentando sintomatología extrapiramidal leve e insomnio.

Cuarto plan terapéutico (octubre de 2016-febrero de 2017). Considerando el perfil de efectos adversos que presenta el paciente (sintomatología extrapiramidal y somnolencia diurna), así como el hecho de no estar recibiendo un beneficio terapéutico satisfactorio, se reajustó el tratamiento farmacológico a amisulprida, olanzapina, valproato y levomepromazina. El hecho de que durante una analítica de rutina se descubriera una hiperprolactinemia, precipita la suspensión de amisulprida. Tras esto, el paciente es hospitalizado 9 días (22/02/2017-03/03/2017) a causa de alteraciones del comportamiento y humor hipotímico con delirios de culpa y daño, exhibiendo mutismo y una actitud catatoniforme. Durante la hospitalización se mantiene el mismo tratamiento, presentando sintomatología extrapiramidal.

Quinto plan terapéutico (febrero de 2017-mayo de 2017). El paciente es dado de alta con una prescripción de aripiprazol, litio, clonazepam, lormetazepam y citalopram. Presenta sintomatología extrapiramidal menor y es reingresado durante 12 días (06/05/2017-18/05/2017) debido a comportamiento desorganizado y negativa a la toma del tratamiento. Se le pauta durante el ingreso olanzapina, citalopram, litio, clonazepam y lormetazepam.

Sexto plan terapéutico (mayo de 2017-diciembre de 2017). Al alta el paciente continuó su tratamiento con olanzapina, clonazepam, lormetazepam y lorazepam. Tras la administración de haloperidol, debido un episodio maniaco manejado en consulta, presentó sintomatología extrapiramidal.

Séptimo plan terapéutico (desde diciembre de 2017). Debido a la necesidad de controlar el patrón de sueño del paciente, y considerando el efecto sedante de la olanzapina, este fármaco fue reemplazado por aripiprazol que, eventualmente, paso de ser administrado de forma oral, a intramuscular, para asegurar la adherencia terapéutica y simplificar las variables de absorción, complementando la farmacoterapia con litio, clonazepam, lormetazepam y pregabalin. A partir de ese momento, el paciente no aquejó efecto adverso alguno y no fue necesaria ninguna hospitalización, teniendo una evolución clínica muy favorable.

Tabla 14. *Interacciones farmacogenéticas/farmacocinéticas de la totalidad de fármacos prescritos al paciente.*

	Citocromo P 450											
	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6 (*)	2E1	3A4	3A5 (†)	3A7	MDR1 (‡)	
Amisulprida												S
Aripiprazol						S (+), Ih Id		S (+)	S (-)	S (-)		S
Escitalopram					S (+)	S (-) Ih		S (-)				S
Fluoxetina	S, Ih	S, Ih	S, Ih	S (+), Ih	S (+), Ih	S (+), Ih	S	S (+), Ih				
Levomepromazina						Ih, S (+)	Ih					
Litio												
Olanzapina	S (+)			Ih	Ih	S (±), Ih		Ih				S
Quetiapina					S (-)	S (±), Ih		S (+)	S (-)	S (-)		
Trazodona						S (+)		S (+)	S (-)	S (-)		
Valproato			Ih	S (+) Ih	S (-) Ih			Ih				Id

Abreviaciones: * *CYP2D6*4/*119*, fenotipo IM predicho para *CYP2D6*; † *CYP3A5*3/*3*, fenotipo PM predicho para *CYP3A5*; ‡ *MDR1 3435C/3435T*, expresión reducida; Id, inductor; Ih, inhibidor; S, sustrato; +, vía metabólica primaria; ±, vía metabólica secundaria; -, vía metabólica secundaria, probablemente sin relevancia clínica.

6. Discusión

Se conoce que uno de los factores condicionantes del pronóstico de la enfermedad mental grave y prolongada es la respuesta al tratamiento con los antipsicóticos, pero, desgraciadamente, no en todos los casos proporcionan el beneficio terapéutico esperado.

La variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, podría estar condicionada por diversos factores entre los que figuran ambientales, iatrogénicos y genéticos, que pueden alterar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del fármaco o fármacos prescritos. Debido a las dificultades reales que se encuentran a la hora de predecir la respuesta terapéutica del paciente, la elección de tratamiento en Psiquiatría, se suele basar en métodos empíricos ensayo-error, que conllevan la realización de numerosos cambios de medicación y de dosis, con el fin de obtener un equilibrio eficacia-seguridad lo más adecuado posible. Esto suele dar lugar a la politerapia, práctica muy extendida en la actualidad, que carece de aval científico y que suele causar un importante número de efectos adversos, que en ocasiones no compensan el beneficio terapéutico que generan y que además supone una enorme carga para el sistema Sanitario, tanto desde una perspectiva asistencial, como económica, con incremento del gasto directo e indirecto.

Es necesario conocer el perfil de efectos adversos del tratamiento neuroléptico con el fin de realizar un balance riesgo-beneficio y facilitar la individualización de la farmacoterapia, que permita aplicar predominantemente una monoterapia adaptada a su metabolismo y adecuada al tratamiento de la patología y al control de sus exacerbaciones, reduciendo así la presencia de efectos adversos.

El presente estudio trata de un análisis descriptivo retrospectivo sobre 188 pacientes que padecen enfermedad mental grave y prolongada y una pobre respuesta al tratamiento convencional, a los cuales se les aplicó el modelo de medicina de precisión 5SPM. Como parte de dicho modelo, se realizó un análisis farmacogenético orientado a conocer los principales componentes del sistema del Citocromo P450 involucrados en el metabolismo de los antipsicóticos atípicos más utilizados y de la farmacoterapia concomitante.

Recientemente, en el campo de la farmacogenética (disciplina científica que estudia las variaciones genéticas relacionadas con la respuesta a fármacos) se han producido grandes avances, y esto ha conllevado el auge de su aplicación clínica, teniendo su uso gran potencial a la

hora de encontrar una terapia lo más eficaz posible desde un punto de vista farmacocinético, y así realizar ajustes en la farmacoterapia del paciente. En el campo de la Psiquiatría puede ser una herramienta muy útil para el abordaje individualizado de la terapia del paciente con enfermedad mental y, en nuestro estudio, el análisis de los genes implicados diferentes vías metabólicas de los fármacos prescritos, forma parte del modelo 5SPM que hemos aplicado. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que, siendo este un abordaje racional, toda decisión ha de ser tomada en el contexto clínico del paciente y haciendo uso de toda la información disponible. Por tanto, las decisiones no se toman únicamente en consideración al análisis farmacogenético, sino que este es una herramienta de la que hace uso el modelo 5SPM, que requiere también del conocimiento de la farmacocinética de todos los fármacos empleados para detectar posibles efectos fenocopia y tomar decisiones racionales basadas en la evidencia. Se pretende que cada decisión tomada sobre la farmacoterapia del paciente se lleve a consenso por un equipo multidisciplinar, en el que se incluyen psiquiatras y bioquímicos clínicos entre otros, y que la implementación de este modelo en el servicio facilite la formación del personal médico en el conocimiento del transporte y metabolismo de los fármacos más utilizados, y el uso de herramientas bioinformáticas para acceder a dicha información. Esta dinámica contribuye a que se tomen decisiones personalizadas atendiendo a la situación clínica, farmacogenética y farmacocinética, teniendo en cuenta las posibles interacciones entre los diversos fármacos prescritos por diferentes servicios, considerando o no, el estatus farmacogenético del paciente.

En relación a estas posibles interacciones farmacocinéticas, la fenocopia inducida por fármacos durante la práctica clínica habitual sigue siendo un problema transversal a los diferentes servicios prestados al paciente. Un avance hacia la resolución de este problema puede estar cimentado en el conocimiento exhaustivo sobre el metabolismo y transporte de la prescripción del paciente, orientándolo no sólo al farmacogenotipo, sino considerando tanto interacciones fármaco-fármaco como interacciones fármaco-gen. De hecho, la fenocopia, o efecto fenocopia, se ha considerado previamente como el tendón de Aquiles de la medicina personalizada, haciendo hincapié en tres principales cuestiones: los fármacos susceptibles a la fenocopia, la comedición que pueda causar una fenocopia y las modificaciones de la dosis que deben aplicarse durante y después de la fenocopia. Es importante tener en cuenta este concepto a la hora de abordar la farmacoterapia de un paciente, debido a que la participación de algunas enzimas y transportadores, y por tanto la influencia de variaciones en sus genes codificantes en el metabolismo y transporte de algunos fármacos, no siempre está del

todo clara, y el ser consciente de un posible efecto fenocopia, puede ser importante a la hora de resolver la situación clínica de un paciente y conocer en mayor profundidad dicha participación.

Tras la realización de los ajustes pertinentes sobre la farmacoterapia del paciente de acuerdo al modelo 5SPM, nuestro estudio reveló una reducción significativa en la dosis media prescrita de antipsicóticos (aproximadamente de un 50%), que se justifica tanto por el descenso de las dosis del neuroléptico administrado, como por la reducción en un 60% de los pacientes que reciben dos o más antipsicóticos.

El perfil farmacogenético de la población (CYP1A2 HI: 0.86; CYP2D6 EM: 0.85; CYP3A4 EM: 0.91) podría explicar la necesidad de aplicar dosis más altas, con la consecuente potencial aparición de más efectos adversos en los pacientes tratados con olanzapina, clozapina o asenapina, cuyo metabolismo está relacionado con CYP1A2. En el caso de la clozapina, la situación es importante porque con la tan alta tasa de HI, así como la elevada frecuencia de consumo de tabaco en la población con enfermedad mental, cabe pensar que en la mayoría de las ocasiones los riesgos superan grandemente a los beneficios. Sin duda, la clozapina está considerada como un tratamiento de elección en la población con trastorno psicótico resistente o de mala evolución, sin embargo, el hecho de esa inducción metabólica, hace que la tasa entre el metabolito de la clozapina (no activo farmacológicamente y con alto riesgo de efectos secundarios) y el propio fármaco, sea muy alto, con lo que el clínico debería replantearse su uso, especialmente si no tiene constancia del modo en que el CYP1A2 puede funcionar. Existen recursos clínicos como el uso concomitante de bajas dosis de fluvoxamina que pueden compensar ese efecto, pero es preciso conocerlo y aplicarlo. Esto sería también aplicable a la olanzapina, si bien los efectos secundarios del metabolito de la olanzapina no tienen los mismos efectos, pero justificaría el que con frecuencia se tengan que emplear megadosis con algunos pacientes que tienen un tratamiento con olanzapina. Por otra parte, estos resultados estarían favoreciendo el uso de aripiprazol o risperidona en aquellos pacientes que presenten un haplotipo *wt-like* para las vías de CYP2D6 y CYP3A4, una situación frecuentemente encontrada en nuestra población. En estos casos, y en el caso de precisarse un tratamiento más incisivo como la risperidona, siempre se tiene la opción de la paliperidona, especialmente cuando hay problemas de metabolización por el CYP2D6 pero no tanto cuando estamos ante el haplotipo *wt-like*.

Un aspecto importante de este estudio es la disminución significativa de la dosis media de neuroléptico por paciente, asociada al aumento de la prescripción de paliperidona y aripiprazol

IM (DEPOT), cuyo uso se duplica y casi se triplica desde el inicio del estudio. El perfil farmacogenético de la población no suele entrar en conflicto con este tipo de fármacos. El aripiprazol es un neuroléptico cuyo metabolismo se desarrolla predominantemente en el hígado a través del sistema CYP450, más concretamente a través de los citocromos CYP2D6 y CYP3A4, para los cuales, en la gran mayoría de nuestra población de estudio (más del 80%), se podría predecir un fenotipo EM a partir de su genotipo, lo que favorece el uso de prescripciones metabolizadas por dichas vías. La paliperidona es un metabolito activo de la risperidona que no tiene metabolismo hepático. Por otro lado, estos fármacos están disponibles como presentaciones depot, que mejora la adherencia al tratamiento y normaliza variables de absorción, con el consecuente efecto positivo a la hora de valorar el éxito terapéutico.

Este estudio describe un descenso en el uso de olanzapina (oral), aripiprazol (oral), risperidona (oral e intramuscular), clozapina (oral), quetiapina (oral), asenapina (oral), y paliperidona (oral), a favor de las presentaciones inyectables de larga duración que implican un mejor cumplimiento terapéutico y disminuyen los efectos perjudiciales derivados de la farmacoterapia. Esto no quiere decir que la administración de DEPOT pueda ser una solución generalizable, ya que cada paciente ha sido evaluado individualmente con fin de evitar la interacción negativa entre su terapia y genotipo. La preferencia en el uso de estos antipsicóticos está determinada en gran medida por el perfil de efectos adversos asociados, y consensuada por el enfoque racional que propone este estudio. En cualquier caso, el perfil farmacogenético de la población estudiada, y referido a nuestro entorno asistencial, muestra una mayor aceptación de fármacos como risperidona, aripiprazol y paliperidona, frente a lo que sucede con la olanzapina (que precisaría una dosis alta en muchos casos para tener un efecto terapéutico) y la clozapina (que como se ha visto tiene un riesgo incrementado de efectos secundarios). En el caso de la quetiapina, normalmente se emplea como antipsicótico coadyuvante y por tanto, el empleo de la farmacogenética y la búsqueda de un tratamiento personalizado y preciso, van a inducir la reducción de politerapia y de fármacos que podrían considerarse poco útiles. En este contexto, fármacos de apoyo como la quetiapina se ven con un efecto reducido

En nuestra muestra los antipsicóticos de presentación intramuscular son frecuentemente prescritos en monoterapia, y los pacientes reciben una dosis estandarizada por personal sanitario asegurando así el cumplimiento de la pauta farmacológica. Además, las variables que dominan la absorción gastrointestinal, que no son siempre controladas completamente en este tipo

de pacientes (como puede ser el consumo de alcohol), son anuladas. Esa tendencia señalada a la monoterapia también va a favorecer el empleo de medicación de acción prolongada.

Uno de los principales problemas que implica la politerapia es la potencial presencia de interacciones farmacológicas que pueden dar lugar una alteración en la biodisponibilidad de alguno de los fármacos implicados, con la consiguiente alteración del efecto terapéutico sobre su objetivo y la presencia de posibles efectos adversos. Se comprueba que el uso de más de un fármaco puede tener relación con un mayor número de estancias hospitalarias, y por tanto de costes económicos, entendiéndose una correlación entre el número de fármacos empleados y el coste farmacéutico promedio, el número de ingresos hospitalarios y el promedio de días de hospitalización de estos pacientes. Esto sugiere que el descenso del uso de la politerapia, derivada de un enfoque personalizado, puede relacionarse con la disminución de los gastos farmacéuticos y hospitalarios.

Otra de las hipótesis del presente estudio es la evaluación de la relación coste-beneficio de la aplicación de dicho análisis farmacogenético en este perfil concreto de pacientes (pacientes psiquiátricos de larga duración que presentaban numerosos efectos adversos y escasa mejoría clínica con la terapia empleada previamente). Como factor común hay que destacar que, la gran mayoría de pacientes incluidos en la muestra, estaban polimedcados (además de su terapia concomitante no psiquiátrica y psiquiátrica, se les administraba simultáneamente diferentes antipsicóticos). Hasta la fecha, los estudios en esta materia que consideran las implicaciones económicas, se han centrado habitualmente en el análisis farmacogenético orientado al metabolismo de un único fármaco, y, siguiendo este enfoque, los resultados han sido dispares, pero se conoce que, según las circunstancias, (coste de la técnica empleada, características de la población de estudio etc.) dichas prácticas pueden llegar a ser coste-efectivas e incluso coste-dominantes. En nuestro estudio se comprueba que, en dos tercios de los pacientes, la relación gasto-beneficio ha sido positiva y que la principal forma de ahorro se alcanzó debido a un descenso en la politerapia e ingresos hospitalarios, con lo cual, considerar la polimedcación en este tipo de estudios, podría ser positivo a la hora de encontrar evidencia robusta sobre el coste-efectividad de este tipo de abordaje. Por el contrario, el elevado coste de las presentaciones DEPOT, cuyo uso se ve aumentado en el periodo 2016-2019, podría haber enmascarado parcialmente el efecto que la intervención clínica a través del modelo 5SPM haya tenido sobre el coste farmacéutico. Independientemente del fármaco utilizado en el periodo 2016-2019, el coste farmacéutico pro-

medio fue menor que en el periodo 2013-2015, comparando grupos de pacientes que utilizaron el mismo fármaco (ya sea en monoterapia o en combinación con otros fármacos).

Por otro lado, es importante destacar que sobre los grupos demográficos en los cuales los costes farmacéuticos eran menores, el impacto de la aplicación del modelo de medicina de precisión no fue tan notable en lo que respecta a los costes farmacéuticos. Esta situación no se reflejó a la hora de evaluar los ingresos hospitalarios, cuya variación (50-60%) no se vio afectada por ninguna variable demográfica, de tal forma que todos los pacientes veían sus ingresos y los costes asociados a estos reducidos en similar proporción. Igualmente, y como debilidad del estudio realizado, está el que se hace un comparativo antes frente a después, lo cual nos limita para saber exactamente el coste en efectos y problemas secundarios a la prescripción inadecuada de fármacos. Con los datos en la mano, nos parece poco ético el comparar en una misma área pacientes tratados de manera convencional, frente a los pacientes a los que se les trata usando Psiquiatría de Precisión. En este sentido, sería interesante comparar un grupo de pacientes que han seguido una fórmula de tratamiento estándar en un sitio, con otro grupo con empleo y estudio personalizado del tratamiento en otro y poder comparar las diferencias entre grupos en términos de tendencia de tratamiento, en efectos secundarios y en coste asociado a los mismos. En cualquier caso, hay evidencia de que existe una serie de factores que influyen en los efectos secundarios del paciente y que muchos de ellos y su repercusión sobre la salud pública se demoran varios años, lo cual hace más complejo su comparativa, pero es preciso una mayor epidemiología de los casos graves de patología somática en población con esquizofrenia de cara a poder comparar entre grupos poblacionales. En este sentido, el empleo de la historia clínica electrónica va a poder ayudar a profundizar en estos datos identificando las muertes y problemas de salud en estos grupos de población.

En cómputo global, la intervención ha sido coste-dominante (además del posible beneficio que el paciente recibe de este abordaje, supone un menor coste para la administración) y se ha logrado un descenso sustancial en el número de estancias hospitalarias que requieren los pacientes para la estabilidad clínica. Es importante tener en cuenta que en el presente estudio sólo se han evaluado los costes directos, sin incluir costes indirectos cuyo cálculo podría ser más complicado (bajas laborales, reducción en la productividad laboral, comorbilidades directamente asociadas a la patología psiquiátrica, costes administrativos, etc.), y que debido a la

forma en la que en los diferentes servicios se registran los datos clínicos, no ha sido posible establecer comparativas entre los diferentes estadios de las patologías incluidas en el estudio.

Como caso ejemplar, se presenta un paciente con una nueva variante alélica en *CYP2D6*, *CYPD6*119*, que se relacionó con *CYP2D6*41*, que da lugar a una proteína con una actividad enzimática reducida y solo se diferencian en un SNP, el cual se considera que no altera la actividad enzimática. Por tanto, el paciente se clasificó como IM en cuanto al metabolismo por la vía de *CYP2D6*. Ese fenotipo, definido por una actividad reducida de la enzima *CYP2D6*, puede haber contribuido a los efectos extrapiramidales que sufrió tras la administración de levomepromazina y haloperidol, y a la sedación asociada a la toma de olanzapina. Por otro lado, se ha descrito que *CYP2D6* participa en el metabolismo de quetiapina y haloperidol. Además, el genotipo de *ABCB1*, que presentaba el paciente, puede haber contribuido a la hiperprolactinemia que se asoció a la administración de amisulprida - que interacciona con dicho transportador, pero no es metabolizado por el sistema CYP450-, a la trombosis venosa profunda -presuntamente asociada a quetiapina-, y, junto a la deficiencia en *CYP2D6*, a la sedación mediada por olanzapina. Mientras que *CYP2D6* y *CYP3A5* no suelen ser la vía metabólica principal de los fármacos que se creyeron asociados a los efectos adversos presentados por el paciente, habría que considerar el posible efecto fenocopia asociado a interacciones farmacocinéticas a través de estas vías. Este caso complejo ilustra, como los efectos adversos asociados a antipsicóticos, pueden influir en la adherencia al tratamiento, como se demuestra en dos ingresos (febrero de 2017 y mayo de 2017) causados por la negativa del paciente a continuar el tratamiento. El análisis farmacogenético podría aportar información a la hora de localizar el origen de esos efectos adversos, que, aparentemente, podrían haber sido causados por una combinación de su fenotipo farmacocinético (actividad enzimática reducida de *CYP2D6* y *CYP3A5*, junto a una reducción en la expresión de *ABCB1*) y el efecto fenocopia relacionado con interacciones farmacocinéticas, situación que conduce a desarrollar un plan terapéutico guiado por el perfil farmacogenético del paciente y el conocimiento de la farmacocinética de la terapia que este requiere, y que concluyó con la mejora de su situación clínica. El paciente finalmente no aqueja efectos adversos y continúa evolucionando favorablemente, destacando la utilidad del análisis farmacogenético para guiar la farmacoterapia, que supone una reducción significativa en costes, tanto farmacéuticos (menos exacerbaciones que implican menor necesidad de farmacoterapia de rescate, menores dosis, menor terapia concomitante, etc), como hospitalarios (menos ingresos requeridos para el manejo de efectos secundarios o por falta de adherencia terapéutica).

Debemos ponderar las limitaciones del estudio dado el pequeño tamaño muestral. Los datos se obtuvieron mediante la aplicación de herramientas farmacogenéticas empleadas en la práctica clínica habitual, solicitadas conforme al criterio del prescriptor médico en concordancia con la evaluación clínica del paciente (siguiendo una guía estricta impartida a los especialistas en Psiquiatría mediante cursos especiales organizados por la administración pública). Cada decisión se tomó de manera individualizada y consensuada por un equipo multidisciplinar (conformado por psiquiatras, psicólogos, enfermeros, trabajadores sociales y bioquímicos clínicos), seleccionando a los pacientes susceptibles de obtener un beneficio terapéutico. Por otro lado, coincidió la decisión de introducir esta metodología, con un incremento en el uso de antipsicóticos inyectables que facilitaron la adherencia terapéutica y, por tanto dieron lugar a un menor fracaso clínico, siendo esta situación un posible factor de confusión.

7. Conclusiones

1. Se rechaza la hipótesis nula relativa a la no influencia de la farmacogenética en el cambio de la medicación, habiendo observado tras la realización de la metodología 5SPM, una reducción del 30% en el número de antipsicóticos empleados, así como una reducción de un 50% en la dosis media de clorpromacina por paciente en mg/día (medida normalizada), que se traduce en un 36% realizando dicha comparativa intra-paciente, lo cual es clínica y estadísticamente significativo.
2. Se rechaza la hipótesis nula de no influencia de la farmacogenética sobre el coste farmacéutico, al constatarse que al realizar la comparativa entre el periodo 2013-2016 y el periodo 2016-2019 tras la aplicación de la metodología 5SPM, se observa un descenso del 10% de los gastos farmacéuticos. Esto nos permite plantear la utilidad de la farmacogenética como una herramienta útil para la sostenibilidad del sistema sanitario.
3. Se rechaza también la hipótesis nula de no influencia de la farmacogenética en el número de estancias hospitalarias, al observar que tras el ajuste de la farmacoterapia acorde al genotipo de cada paciente, se reduce en un 57% el número total de ingresos, que supone un 55% menos de estancias por paciente. Esto prueba el impacto asistencial que la farmacogenética puede tener en el marco de la red de atención en salud mental.
4. Una vez aplicada la metodología 5SPM, considerando tanto la reducción en los costes farmacéuticos, como la reducción en las hospitalizaciones, frente a la inversión necesaria para realizar el estudio farmacogenético, se estima un ratio coste beneficio entre 3,31 y 3,59. Lo que nos permite rechazar la hipótesis nula de no asociación entre farmacogenética y coste, y por otra parte, pone de manifiesto la importancia de la implementación de los estudios de farmacogenética en la práctica clínica psiquiátrica para poder realizar una atención eficiente y de calidad.
5. La revisión bibliográfica realizada pone de manifiesto la escasez de trabajos en este campo, requiriendo más estudios sobre el mismo, así como la necesidad de profundizar en el conocimiento tanto in vitro como in vivo de la cinética de los diferentes citocromos en relación a los antipsicóticos más empleados, con el fin de entender mejor el resultado de las posibles interacciones.
6. No se encontró ningún perfil farmacogenético en la población de estudio que pudiera servir como marcador de susceptibilidad al desarrollo de patología psiquiátrica, ni fue posible definir perfiles farmacogenéticos cuyo comportamiento clínico fuera

similar entre sí, posiblemente debido al reducido tamaño muestral. Sobre la misma idea, la distribución de alelos y genotipos de la muestra fue equivalente a lo encontrado en la población caucásica.

7. Considerando los hallazgos encontrados se predice que los pacientes que más se pueden beneficiar de este tipo de práctica clínica, podrían ser los que padecen una enfermedad grave y de larga evolución, polimedicados, con diferentes comorbilidades, con historia de efectos adversos y de fracasos terapéuticos. En estos casos, se recomienda la aplicación de pruebas farmacogenéticas que ayuden a la toma de decisiones terapéuticas de forma más segura y eficaz. En la muestra estudiada, se observó que en un elevado número de pacientes, su citocromo CYP1A2 presentaba un genotipo que predecía un fenotipo no eficiente y que en muchos de los casos, estos pacientes tenía prescrito Olanzapina o Clozapina, produciéndose muchos conflictos farmacogenéticos, que gracias a la metodología aplicada, se solventaron en gran medida.
8. En la población de estudio se observaron numerosos casos en los que se prescribían fármacos orales cuyo metabolismo está relacionado con enzimas frecuentemente alteradas en la población muestral. También se objetivó un gran número de casos con dosis diarias elevadas de antipsicótico, fuera del rango terapéutico establecido en ficha técnica. Por otro lado, era frecuente encontrar en la muestra pacientes que recibían más de un fármaco antipsicótico, sin aun así conseguir controlar su clínica a pesar del abordaje politerápico.
9. Esta metodología ha permitido detectar un gran número de casos en los cuales existía un conflicto en la farmacoterapia, tanto desde un punto de vista farmacogenético como farmacocinético. Era frecuente encontrar en la muestra, pacientes a los que se les había prescrito un fármaco que era metabolizado por una vía no eficiente. En consecuencia, la información farmacogenética ha servido para una mayor personalización del tratamiento que ha permitido incrementar la eficiencia del mismo.
10. La aplicación del modelo 5SPM nos ha permitido reducir significativamente las interacciones farmacogenéticas y farmacocinéticas en nuestros pacientes, ya sea por la administración de fórmulas DEPOT y el empleo de otros fármacos no metabolizados por el sistema CYP450, el descenso en la politerapia, o el rol didáctico del personal médico, que la implementación del análisis farmacogenético en la práctica habitual haya podido suscitar. El éxito obtenido al reducir la dosis media de antipsicótico administrado por paciente, ha permitido reducir la aparición de efectos adversos.

11. El enfoque racional ha permitido reducir el número de fármacos necesarios para reducir la psicopatología psicótica, disminuir el riesgo de efectos adversos y mejorar la adherencia al tratamiento. Esta práctica no solo se basa en el conocimiento de la farmacogenética, sino del entorno del paciente al completo, con el objetivo, no solo de evitar cualquier problema emergente, sino de anticiparse y entender la etiología de los mismos y poder ofrecer una atención integral.

Este abordaje se traduce, tanto en un descenso en los costes hospitalarios asociados a los ingresos vinculados a efectos adversos o a abandonos del tratamiento, como en una disminución de los costes farmacéuticos, derivados por un lado de la merma de los casos de politerapia, y por otro de la bajada de dosis empleada por el paciente. La reevaluación del modelo permite una mejora constante en su aplicación.

12. El uso de esta metodología, en el periodo 2016-2019, ha logrado una significativa reducción en los costes, tanto farmacéuticos como hospitalarios, con respecto al periodo 2013-2016. Este resultado es especialmente positivo, debido al carácter prolongado de la intervención clínica y al hecho de que la reducción de costes obtenida supera ampliamente la inversión que ha sido necesaria para realizar el análisis farmacogenético. En consecuencia, constituirá una herramienta de utilidad para la sostenibilidad del sistema sanitario.

Todos los resultados de este proyecto responden a la situación clínica actual y exige una monitorización constante de la utilidad de la farmacogenética ya que habrá siempre que tener en cuenta la evolución individual de cada paciente, y la aparición de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas potencialmente más efectivas y económicas, si bien parece constatada la utilidad de la farmacogenética en la práctica clínica psiquiátrica.

8. Compendio de publicaciones

8.1. REVIEW: INFLUENCE OF THE CYP450 GENETIC VARIATION ON THE TREATMENT OF PSYCHOTIC DISORDERS



Review

Review: Influence of the CYP450 Genetic Variation on the Treatment of Psychotic Disorders

Lorena Carrascal-Laso ¹ , María Isidoro-García ^{2,3,*}, Ignacio Ramos-Gallego ⁴ and Manuel A. Franco-Martín ¹

¹ Servicio de Psiquiatría, Hospital Provincial de Zamora, IBSAL, 49071 Zamora, Spain; lorenacarraslaso@gmail.com (L.C.-L.); mfrancom@saludcastillayleon.es (M.A.F.-M.)

² Farmacogenética y Medicina de Precisión, Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, 37007 Salamanca, Spain

³ Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain

⁴ Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain; ignramos@usal.es

* Correspondence: misidoro@saludcastillayleon.es; Tel./Fax: +34-923-291209

Abstract: Second-generation antipsychotic metabolism is mainly carried out by the CYP450 superfamily, which is highly polymorphic. Therefore, knowing the influence of the different known CYP450 polymorphisms on antipsychotic plasmatic levels and, consequently, the biological effect could contribute to a deeper knowledge of interindividual antipsychotic treatment variability, prompting possible solutions. Considering this, this state of the art review aimed to summarize the current knowledge about the influence of the diverse characterized phenotypes on the metabolism of the most used second-generation antipsychotics. Forty studies describing different single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with the genes CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 and their influence on pharmacokinetics of olanzapine, clozapine, aripiprazole, risperidone, and quetiapine. Most of the authors concluded that although significant differences in the pharmacokinetic parameters between the different phenotypes could be observed, more thorough studies describing pharmacokinetic interactions and environmental conditions, among other variables, are needed to fully comprehend these pharmacogenetic interactions.

Keywords: schizophrenia; antipsychotics; psychopharmacology; genetics; gene expression



Citation: Carrascal-Laso, L.; Isidoro-García, M.; Ramos-Gallego, I.; Franco-Martín, M.A. Review: Influence of the CYP450 Genetic Variation on the Treatment of Psychotic Disorders. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4275. <https://doi.org/10.3390/jcm10184275>

Academic Editors: Domenico De Berardis and Aleksandra Szczepankiewicz

Received: 21 July 2021
Accepted: 15 September 2021
Published: 21 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Schizophrenic disorders are a group of severe mental diseases that have an estimated annual incidence of 15.2 per 100,000 patients, though the exact prevalence can oscillate between 3.3% and 7.2% [1]. Schizophrenia is mainly considered a chronic disorder that may follow several patterns that partly define the illness prognosis.

One of the conditioning factors of the prognosis is the response to antipsychotic agents. Antipsychotic drugs are the fundamental piece of the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders [2], but for most patients, this therapeutic approach is not totally effective [3]. Interindividual variability in treatment response is thought to be related to diverse factors including ambient, iatrogenic, and genetic factors that can alter pharmacokinetic and/or pharmacodynamic parameters of the drug, or drugs, prescribed. Due to the actual difficulties found when predicting the patient treatment response, the usual course of action of the physician is based on trial-and-error strategies [2], which involve multiple changes of the medication and dose to achieve the most optimal efficiency/security balance possible. This strategy usually results in polypharmacy, which is a method hardly supported by scientific evidence; it does not imply a greater therapeutic effect and is frequently associated with more frequent and severe adverse effects [4]. Furthermore, antipsychotic-based polypharmacy entails a huge economic burden for health services from the healthcare perspective due to a mortality and morbidity rise that lowers the life quality of the patients

and from an economic perspective due to an increase in direct and indirect costs [5]. Therefore, instauration of a protocol of rational prescription of antipsychotics is necessary in order to achieve greater optimization in resource allocation.

Most clinical guides related to the treatment of schizophrenia emphasize the need of using monotherapy and avoiding the combination of psychoactive drugs due to the negative influence on the evolution and prognosis of patients [6,7]. However, an overview of clinical practice brings out the wide use, more than 50% of cases, of polypharmacy strategies, that, as said, put at risk patients without enhancing efficacy [8]. Moreover, it implies a higher risk of noncompliance and relapse related to adverse and secondary effects caused by the combination of antipsychotics, such as weight gain, digestive disorders, cardiovascular alterations, and metabolic syndrome [9]. On the other hand, literature reviews show different studies which establish that these interindividual differences imply varying degrees of vulnerability to adverse effects produced by second-generation antipsychotics [10,11].

For the purpose of avoiding the previously described issues, a possible approach is personalized therapy [12,13] adapted to the pharmacogenetic profile of the patient after the determination of biological markers, which could help to predict the antipsychotic tolerability and efficacy [14]. Recently, pharmacogenetics—a scientific discipline that studies the genetic variations involved in the response to drugs—and its potential therapeutic tools have progressed vastly, and their use in a clinical context could help to improve the adjustment of pharmacotherapy to the individual characteristics of the patients; therefore, it turns out to be an essential mainstay for precision medicine [15–18].

The following antipsychotics included in this study are listed as atypical: amisulpride (oral), aripiprazole (oral/IM depot), asenapine (oral), clozapine (oral), levomepromazine (oral), olanzapine (oral), paliperidone (oral/IM depot), quetiapine (oral), and risperidone (oral/IM depot).

Generally, antipsychotics are metabolized by enzymatic complexes, like the cytochrome P450 system which has the main role in the metabolism and elimination of them, and this could account for its influence on effectivity and toxicity. The CYP450 gene superfamily contains 117 genes grouped in 18 families; CYP1A2, CYP2D6, and the CYP3A subfamily are examples of the genes coding enzymes that are labeled as relevant for antipsychotic drug metabolism. The relationship between the antipsychotics included in this study and the CYP450 enzymatic complex is summarized in Table 1.

Table 1. Antipsychotic metabolism summary.

	Principal Metabolizer	Secondary Metabolizer	Minor Metabolizer	Product
Olanzapine ¶	CYP1A2	CYP2C8	CYP2D6 *,†	Inactive metabolite
Aripiprazole	CYP2D6 †,§, CYP3A4		CYP3A5	Active metabolite
Risperidone	CYP2D6 †		CYP3A4 †	Active metabolite (paliperidone)
Amisulpride			NO CYP	
Clozapine	CYP1A2 †, CYP3A4 †,§	CYP2C19 †, CYP2C9 †, CYP2D6 †	CYP3A5 †	Active metabolite, inactive metabolite (CYP1A2/CYP3A4)
Paliperidone			NO CYP	
Quetiapine	CYP3A4		CYP3A5, CYP2D6 *,†	Inactive metabolite
Asenapine	CYP1A2	CYP2D6 †		Inactive metabolite
Levomepromazine	CYP3A4 †	CYP1A2		Inactive metabolite

* Minimal influence on plasma levels, † substrate inhibition, ‡ suicide substrate, § inductor, ¶ CYP3A4 inhibition.

Some of the members of this superfamily are highly polymorphic, and this issue presents an important factor when studying the interindividual variability of drug pharmacokinetics as polymorphisms associated with each gene could alter the expression of the said gene or the activity of the coded protein, resulting in different metabolic phenotypes

that lead to different plasmatic levels of various drugs and therefore to an altered response to them.

These variations might cause specific patients to poorly metabolize a group of drugs associated with a specific CYP450 enzyme, hereinafter referred to as poor metabolizers, and therefore require lower doses to avoid the emergence of secondary effects. The counterpart of this phenomenon is caused by other genetic variations that give rise to a higher metabolic ratio in patients called ultrarapid metabolizers, which require abnormally elevated doses of drugs to achieve a satisfactory therapeutic effect. These examples are based on the assumption of considering a drug the metabolism whereof results in an inactive metabolite; if we were to consider a prodrug, the examples would have to be reversed.

On the other hand, since antipsychotics are drugs the biological targets whereof are found in the central nervous system (CNS) and that, until recently, with the emergence of depot formulations, were mainly orally administered, we should consider the role of the different families of xenobiotic transporters when analyzing pharmacogenetic parameters. It is known that there is a relationship between the ABC transporters (to be precise, ABCB1) and various antipsychotics [19].

The primary objective of this review was to describe the scientific evidence available to date about the influence of the most relevant polymorphisms associated with the principal components involved in the pharmacokinetics of the most used antipsychotic agents. As the secondary objective, the synthesis of the obtained information regarding the clinical application of an extensive pharmacogenetic analysis for the purpose of adjustment of antipsychotic treatment of psychiatric patients, if available, is included.

2. Materials and Methods

In order to achieve these objectives, the search was focused on the studies published between January 2009 and July 2021, in which the pharmacokinetic parameters related to the antipsychotic treatment of individuals over 16 years were evaluated by pharmacogenetic testing, within the framework of an empirical investigation, alongside evaluating the psychopathological status of the patients and/or the adverse effects associated with the use of psychoactive drugs and/or the plasma levels of the metabolites derived from the drug or the metabolites associated with a side effect of the drug.

Since one of the primary objectives of this study to evaluate the potential clinical application of pharmacogenetic testing was justified by the influence on pharmacokinetic parameters of different genetic variants, it was not possible to find studies to date that would be randomized clinical trials.

The search was restricted to the scientific articles published, or in the process of being published, in English. In the case of several study populations in the same study, all of them would be reviewed if they had the same size, tracking time and study design. In the event of finding articles published by the same publishing group or by different groups related in some way, the population with the best design would be included in case the population, publication abstract, studied gene or drug, or the information acquired from both articles were coincidental.

The mainly used database was PubMed; the following MeSH Terms were applied: "Antipsychotic Agents" [MeSH], "Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders" [MeSH], "Affective Disorders, Psychotic" [MeSH], "Psychotic Disorders" [MeSH], "Schizophrenia" [MeSH], "Cytochrome P-450 Enzyme System" [MeSH], "Cytochrome P-450 CYP2D6" [MeSH], "Cytochrome P-450 CYP1A2" [MeSH], "Cytochrome P-450 CYP3A" [MeSH], "Risperidone" [MeSH], "Aripiprazole" [MeSH], "Clozapine" [MeSH], "Olanzapine" [MeSH], "Quetiapine Fumarate" [MeSH]; combining each MeSH term referring to an antipsychotic drug with each CYP450 member (et vice versa) and each MeSH term referring to psychotic behaviors using the Boolean Terms "AND" and "OR".

In the identification process, after disposing of the duplicates, 465 records were included; 455 of them were obtained in the process of systematic search in PubMed and 10 of them were obtained by manual search from publication references. In the screening

process, 405 records were eliminated after analysis of the title, abstract and the content extracted by superficial reading.

In the eligibility process, 48 articles were chosen after deep reading, disposing of 10 articles due to coincidental study populations, incomplete information, or non-fulfillment of the inclusion criteria (PRISMA, [20]) (Figure 1).

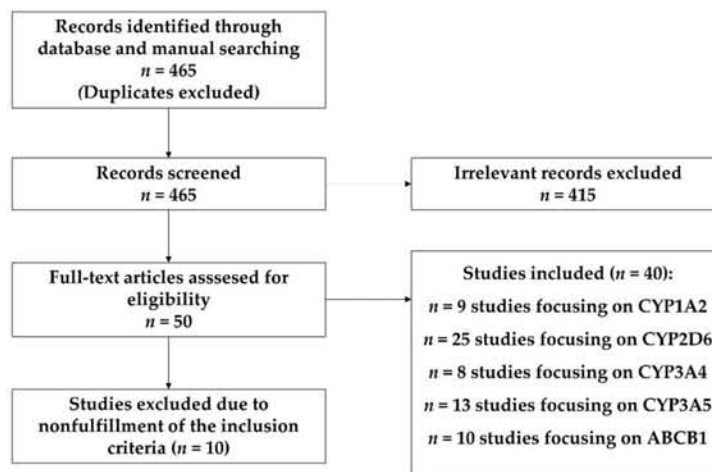


Figure 1. PRISMA pipeline.

3. Results

A total of 40 studies were included for data extraction. The characteristics of this studies are summarized in Table 1. All the studies but seven [21–28] were performed on psychiatric patients. The effects of the studied genes variability on risperidone metabolism were described in 17 studies; four studies were focused on olanzapine; 12—on aripiprazole; six—on quetiapine, and eight—on clozapine (Supplementary Materials, Table S1).

3.1. CYP1A2

CYP1A2 (cytochrome P450 family 1 subfamily A member 2) is a gene located in 15q24.1, that is inducible by polycyclic aromatic hydrocarbons found in smoke (i.e., from cigarettes, fossil fuels, smoked food, etc.) and codes hemotiolate monooxygenase located in the endoplasmic reticulum. To date, this enzyme has no known endogenous substrate. Among the xenobiotic substrates associated with this enzyme are caffeine, aflatoxin B1, acetaminophen, aromatic polycyclic hydrocarbons, etc. Like most members of the CYP450 system, its expression in adults takes place mostly in the liver (see NCBI/Gene) [29].

Among the atypical antipsychotics marketed in Europe, cytochrome CYP1A2 has a major role in the metabolism of olanzapine, clozapine, and asenapine and a minor role in the metabolism of levomepromazine (Table 1) [30]. In the coding region of this cytochrome, there are 41 haplotypes described to date (see PharmVar.org).

CYP1A2*1F (PharmVar; rs762551 (dbSNP accession ID)), contains a $-163C > T$ SNP in intron 1 of the CYP1A2 gene, present in 67.1% of the 125,568 samples recorded in the NCBI SNP database, that is thought to have influence in the inducibility of the gene [31–34]. The independent studies included in this analysis showed a lower rate of response to treatment with clozapine [35] and significantly lower dose/BMI-corrected olanzapine and clozapine plasma concentrations [36,37] in patients carrying the *1F/*1F genotype compared to subjects with at least one wild-type allele for CYP1A2.

Regarding the influence of the CYP1A2*1F allele on the inducibility of the CYP1A2 gene, the difference in dose/BMI-corrected olanzapine plasma concentrations between the CYP1A2*1F homozygote carriers and the CYP1A2*1A (wild-type allele) homozygote

carriers was exposed to be equivalent with or without induction (carbamazepine, smoking) [36], whereas the plasma levels of clozapine were found to be significantly deprecated in *1F/*1F smokers [38,39].

Furthermore, it was shown that carriers of the less inducible allele (wild-type) endured an increase in limb-truncal tardive dyskinesia severity associated with epy neuroleptics metabolized by this cytochrome and were more inclined to suffer tardive dyskinesia [40].

Searching for the possible molecular mechanism that explains the enhanced inducibility of CYP1A2 rs762551 from an in vivo approach, a haplotype constructed by CYP1A2 rs762551, CYP1A1 rs2470893, CYP1A1 rs2472297, CYP1A2 rs2472304, and AHR rs4410790 has been found to be related to a significant increase in the desmethyl olanzapine/olanzapine ratio and a decrease in the olanzapine C/D ratio [41] dependent on the smoking status [42].

CYP1A2*1D (PharmVar; rs35694136 (dbSNP ID)) contains a -2467delT SNP in the 5' flanking region of CYP1A2 [32], present in 24.5% of the 125,568 samples recorded in the NCBI SNP database, that was found to be associated with higher dose/body weight-corrected olanzapine serum concentrations [37].

CYP1A2*1C (PharmVar: rs2069514 (dbSNP ID)) contains a -3860G > A SNP in the 5' flanking region of CYP1A2 associated with decreased enzyme activity in vivo [43], present in 13.9% of the 125,568 samples recorded in the NCBI SNP database. Homozygote carriers of the CYP1A2*1C allele showed a higher quetiapine's AUC than carriers of the *1/*1 or *1F/*1F genotype [26].

More recent studies suggest that CYP1A2 (rs2069514) and ABCB1 (rs1045642, rs1128503, rs2032582, and rs2235048) polymorphisms do not have an influence on the emergence of olanzapine-related adverse effects [44], whereas UGT1A4 polymorphisms have been found to be significantly associated with variability of olanzapine's pharmacokinetic parameters [41,44]. The rs2470890 (dbSNP ID) SNP (haplotype not determined) contains a 1545 C > T SNP in exon 6 that results in a synonymous variant not reported in ClinVar. CYP1A2 1545 T/T genotype carriers receiving clozapine treatment were found to have a higher average LUNTERS score and a higher need for mood stabilizers administration, although this is not correlated with differences in clozapine exposure [39].

3.2. CYP2D6

CYP2D6 (cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6) is a gene located in 22q13.2 that codes hemotiolate monooxygenase located in the endoplasmic reticulum. CYP2D6 metabolizes up to 25% of the commonly prescribed drugs, among which antidepressants, antipsychotics, analgesics, antitussives, betablockers, antiarrhythmics, and antiemetics stand out. Like most members of the CYP450 system, its expression in adults takes place mostly in the liver, followed up, to a much lesser extent, by the small intestine, predominantly the duodenum [45].

Among the atypical antipsychotics marketed in Europe, cytochrome CYP2D6 has a major role in the metabolism of aripiprazole and risperidone and a minor role in the metabolism of olanzapine, quetiapine, clozapine, and asenapine (Table 1) [30].

CYP2D6 is a highly polymorphic gene. In the coding region of this gene, there are 129 haplotypes described to date (see PharmVar.org). The usual approach to the relationship between genotypic variability and the metabolism of CYP2D6 substrates is based on the definition of metabolic phenotypes with their characteristic pharmacokinetic implications based on different genetic mechanisms. Poor metabolizers (PM) are associated with two inactive alleles. The combination of two reduced-activity alleles, or a reduced-activity allele with an inactive allele, or an inactive allele with an active allele originates an intermediate metabolizer (IM). An individual with two wt-like alleles is labeled as an extensive metabolizer (EM). The presence of duplication in the absence of inactive or reduced-activity alleles results in an ultrarapid metabolizer (UM) [46].

PM individuals were found to have higher aripiprazole/risperidone active moieties exposure [21,28,47–51], with this exposure even being proportional to the number of affected

alleles in some studies [47,48]. Furthermore, it has been found that PM individuals tend to have lower aripiprazole/risperidone doses administered, as it has been recommended in some studies [28,52], and, alongside UM individuals, have a higher risk of risperidone treatment failure [51]. Although several studies tried to define a relationship between poor metabolizers and hyperprolactinemia [53], until now, no statistically significant evidence has been found. Concerning quetiapine metabolism, some studies have suggested that PMs present with higher exposure [54].

Concerning the metabolites linked to the secondary effects, the EM and UM phenotypes in healthy adults are associated with lower prolactin concentrations as compared to the PM and IM phenotypes [55]. The boundaries between phenotypes are yet to be more thoroughly defined. It has been found that, regarding the variability of risperidone pharmacokinetic parameters between CYP2D6-based phenotypes, in healthy individuals, the coefficient of variation for the risperidone AUC and C_{max} is higher in IM and EM than in PM and UM [27] and the presence of at least one allele of CYP2D6*10, where, according to the classical phenotypical approach, the combination of this allele with a wt-like one would be labeled as an EM, results in higher mean C/D ratios of aripiprazole and aripiprazole serum concentrations, and the number of CYP2D6*10 alleles significantly affects dose-corrected plasma risperidone levels [53]. Comparing different subtypes of IM, the presence of a combination of a nonfunctional allele (i.e., *3, *4, *5, *6) with a reduced-function allele (i.e., *9, *10, and *41) was found to be associated with higher risperidone/aripiprazole serum concentrations than the serum levels found in wt/nonfunctional carriers. Furthermore, the presence of two copies of reduced-function alleles was found to be associated with higher risperidone/aripiprazole serum concentrations than in the case of the wt/nonfunctional combination, with the levels of nonfunctional/reduced-function carriers being higher than those of the reduced-function/reduced-function carriers [56].

CYP2D6*4 (PharmVar; rs3892097 (dbSNP ID)) contains a 1847G > A SNP, present in 13.8% of the 172,402 samples recorded in the NCBI SNP database, that results in an afunctional enzyme due to a splicing defect/frameshift mechanism. An association between this allele and limb-truncal tardive dyskinesia has been found [40].

3.3. CYP3A4

CYP3A4 (cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4) is a gene located in 7q22.1 that is inducible by glucocorticoids and some drugs and codes hemotilate monooxygenase located in the endoplasmic reticulum. CYP3A4 metabolizes up to 50% of the commonly prescribed drugs and is associated with the synthesis of cholesterol, steroids, and other lipid derivatives. Like most members of the CYP450 system, its expression in adults takes place mostly in the liver, followed up, to a much lesser extent, by the small intestine, predominantly the duodenum [57].

Among the atypical antipsychotics marketed in Europe, cytochrome CYP3A4 has a major role in the metabolism of aripiprazole, clozapine, quetiapine, and levomepromazine and a minor role in the metabolism of risperidone [30].

CYP3A4*1G (PharmVar; rs2242480 (dbSNP ID)) contains a 20230G > A SNP in exon 10 of the CYP3A4 gene, not yet fully enzymologically characterized [58], present in 22.29% of the 245,260 samples recorded in the NCBI SNP database, that has been associated with a lower PANSS score in risperidone-treated drug-naive schizophrenic patients [59].

CYP3A4*22 (PharmVar; rs35599367 (dbSNP ID)) contains a 15389C > T SNP in intron 6, associated with decreased enzyme expression in vivo [60–62], present in 3.2% of the 125,568 samples recorded in the NCBI SNP database. In various retrospective studies, CYP3A4*22 was found to be associated with higher quetiapine and risperidone plasma levels compared to the wild-type allele [49,63]. The role of the CYP3A4*22 allele in the metabolism of aripiprazole has been evaluated in some studies [28] and a relationship between this allele and slightly increased serum levels has been found [49]. It has been suggested that CYP2D6 could take the aripiprazole-metabolizing role of CYP3A4 in patients with the latter altered; that could explain the absence of a bigger effect of CYP3A4*22 [64].

One study suggested that the influence of CYP3A4 variants on aripiprazole metabolism is neglectable as the clearance of this drug is mainly carried out by CYP2D6, and consequently the presence of CYP2D6 non-wt genotypes and inhibitors being responsible for the interindividual variability. The apparent relationship between a reduced CYP3A4 activity and an inefficient aripiprazole therapy could be the consequence of an unnoticed phenocopy effect [65].

3.4. CYP3A5

CYP3A5 (cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5) is a gene located in 7q22.1 that codes a monooxygenase involved in drug metabolism and synthesis of cholesterol, steroids, and other lipids. Its expression in adults takes place mostly in the gastrointestinal tract, mainly the small intestine (duodenum) and the stomach [66].

CYP3A5*3 (PharmVar; rs776746 (dbSNP ID)) contains a 6986A > G SNP located in exon 3 of CYP3A5 that results in a splicing defect associated with decreased enzyme activity in vivo [67–70], present in 71.08% of the 125,568 samples recorded in the NCBI SNP database. CYP3A5*3 has been found to reduce the dehydroaripiprazole/aripiprazole ratio in homozygous carriers in a much weaker way than the presence of CYP2D6 PMs [28] and associated with higher plasma levels of quetiapine on homozygous and heterozygous carriers [24]. Some authors conclude that the effect of this SNP in the pharmacokinetics of aripiprazole [71] and quetiapine is minimal but should be studied in patients with possible drug–drug interactions [25,54].

3.5. ABCB1

ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1) is a gene located in 7q21.12 that is member of the MDR/TAP subfamily that is part of the ABC transporter superfamily. It codes a membrane ATP-dependent efflux pump that carries xenobiotics and displays a high number of substrates. Its expression in adults takes place mostly in the adrenal gland, the intestines, the liver, the kidneys, and the brain. There are various SNPs described in the coding region of this gene registered in the NCBI dbSNP database (1159 cSNPs) [72].

The rs1045642 variant contains a 3435C > T synonym SNP located in exon 26 of the ABCB1 gene, present in 50.2% of the 246,062 samples recorded in the NCBI SNP database, associated with a reduced expression of the gene [73]. A relationship between the altered allele and an increase in the exposure to risperidone active moieties has been found [71].

The rs1128503 variant, present in 53.5% of the 246,028 samples recorded in the NCBI SNP database, contains a 1236T > C synonym SNP located in exon 8 of the ABCB1 gene [74]. It has been found that patients carrying this SNP present with lower clearance of aripiprazole [28].

The rs2032582 variant, present in 57.4% of the 245,398 samples recorded in the NCBI SNP database, contains a 2677T > G missense SNP located in exon 16 of the ABCB1 gene [74]. Although several studies focused on the relationship between the ABCB1 rs2032582–rs1128503–rs1045642 haplotype and quetiapine [24,25], no significant differences were found in the pharmacokinetic parameters between the altered and wt carriers.

3.6. Summary

Regarding the extracted data about the relationship between the genetic variability related to cytochrome CYP1A2 and the atypical antipsychotics metabolized by themselves, eight studies were found, four of which were focused on the metabolism of olanzapine, three—on the metabolism of clozapine. All the studies discovered some influence of the studied polymorphisms on the studied drug plasma levels with strong statistical significance except for one, with some controversy when defining the role of CYP1A2 in the metabolism of olanzapine (Table 2).

Table 2. Summary of the results.

Reference	SNP(s)	Antipsychotic	Influence on Pharmacokinetic Parameters
Laika et al., 2009	CYP1A2: rs762551	Olanzapine	↓PL
Söderberg et al., 2013	CYP1A2: rs762551, rs2472304/AHR: rs4410790, rs4410790/CYP1A1: rs2470893, rs2472297	Olanzapine	↓C/D ↑M/D
Czerwesny et al., 2015	CYP1A2: rs762551, rs35694136	Olanzapine	rs762551: ↓PL; rs35694136: ↑PL
Vikki et al., 2014	CYP1A2: rs2470890	Clozapine	↓PL
Balibey et al., 2011	CYP1A2: rs762551	Clozapine	↓RR
Huang et al., 2016	CYP1A2: rs762551	Clozapine	↓PL
Cabaleiro et al., 2015	CYP1A2: rs2069514	Quetiapine	↑AUC
Yan et al., 2020	CYP1A2: rs2069514	Olanzapine	None
Hattori et al., 2020	CYP1A2: rs2069514	Olanzapine	↓C/D
Novalbos et al., 2010		Risperidone	↑PL
Nagai et al., 2013		Aripiprazole	↑PL
Suzuki et al., 2014		Aripiprazole	↑PL
Bakken et al., 2015		Quetiapine	↑PL
Van Der Weide et al., 2015	CYP2D6 (PM)	Aripiprazole/risperidone	↓AD
Lisbeth et al., 2015		Risperidone	↑PL
Belmonte et al., 2017		Aripiprazole	↑PL/↓AD
Jukic et al., 2019		Aripiprazole	↑PL
Koller et al., 2020	CYP2D6	Aripiprazole	↑Prolactine (PL, AUC, C _{max})
Du et al., 2009	CYP3A4: rs2242480	Risperidone	↓PANSS
Van der Weide et al., 2014	CYP3A4: rs35599367	Quetiapine	↑PL
Van der Weide et al., 2015	CYP3A4: rs35599367	Aripiprazole/risperidone	↑PL
Belmonte et al., 2015	CYP3A5: rs776746	Aripiprazole	↓ M/D
Kim et al., 2014	CYP3A5: rs776746	Quetiapine	↑PL
Suzuki et al., 2014	ABCB1: rs1045642	Risperidone	↑PL
Belmonte et al., 2017	ABCB1: rs1128503	Aripiprazole	↑PL

RR: response rate. PL: plasma levels. C/D: concentration/dose ratio. M/D: metabolite/drug ratio. AD: administered dose. PANSS: positive and negative syndrome scale. AUC: area under the curve. SNP: single nucleotide polymorphism.

With respect to the extracted data about the relationship between the genetic variability related to cytochrome CYP2D6 and the atypical antipsychotics metabolized by themselves, twenty-four studies were found, thirteen of which were focused on risperidone metabolism, six—on aripiprazole metabolism, two—on quetiapine metabolism, and one—on the metabolism of olanzapine. In twelve of these studies, a statistically significant relationship was found between the aripiprazole/risperidone plasma levels and the PM phenotype. One article was focused on the variability of risperidone metabolism between individuals labeled with the same phenotype while carrying diverse genotypes and exposed that in the nonextreme phenotypes (EM and IM), variability between individuals was less pronounced than among the extreme phenotypes. Regarding aripiprazole and risperidone metabolism, differences were also found between the different genotypes that make up the IM phenotype. Furthermore, an allele of reduced activity (*10) correlated with higher levels of quetiapine in plasma (Table 2).

Concerning the extracted data about the relationship between the genetic variability related to cytochrome CYP3A4 and atypical antipsychotics metabolism, eight studies were found, three of which were focused on the metabolism of risperidone, two—on aripiprazole, two—on quetiapine, one—on olanzapine, and one—on the metabolism of clozapine. Although a relationship between CYP3A4*22 and the variability in aripiprazole metabolism was described, it was not statistically significant, requiring a more thorough analysis with better control of variables. A slight correlation was found between the CYP3A4*1G haplotype and a defect in risperidone metabolism

With respect to the extracted data about the relationship between the genetic variability of cytochrome CYP3A5 and the atypical antipsychotics metabolized by it, ten studies were found, three of which were focused on the metabolism of risperidone, two—on aripiprazole, four—on quetiapine, and one—on the metabolism of olanzapine. As described in these studies, there is a very weak correlation between polymorphisms in this gene and the plasma levels of the studied drugs, which is supported by the fact that this enzyme has a limited role in antipsychotic metabolism, and its study is possibly interesting in cases of drug interactions or depending on the patient's pharmacogenetic status and environmental conditions. All these data should be considered when applying personalized treatment fitted to the metabolism of the patient, potentially reducing side effects frequency and severity and improving the efficacy of the treatment.

Regarding the data extracted on the genetic variability of cytochrome ABCB1 in relation to the antipsychotics metabolized by it, eleven studies were found; five of them focused on the metabolism of risperidone, two—on the metabolism of aripiprazole, one—on the metabolism of quetiapine, and two—on clozapine metabolism. Although some studies have found correlation of some polymorphisms with the variation in the clearance of aripiprazole and risperidone, there is no strong statistical significance in most studies focused on this gene.

4. Discussion

The CYP450 members 2C8, 2C9, and 2C19 were not included in this analysis because of the scarcity of bibliographical material about the evidence of its clinical influence in antipsychotic-treated patients. In this review, we focused our search on the four genes associated with antipsychotic metabolism and one known to be related to the blood–brain barrier and enterocytic transport of antipsychotics.

Based on the conclusions of the most recent studies, it seems that CYP1A2 polymorphisms only influence CYP1A2-metabolized antipsychotic drugs by altering their inducibility, making smokers carrying CYP1A2 *1F especially vulnerable to possible pharmacokinetic conflicts. Some reviewers consider that CYP1A2 does not have a sufficiently notable impact on olanzapine and clozapine [75,76], whereas others explain the controversy regarding the influence of the CYP1A2 genetic variability on clozapine plasma levels [77]. From our point of view, CYP1A2 genetics and pharmacokinetics related to antipsychotic drugs needs to be more thoroughly studied to reach more definite conclusions but CYP1A2 polymorphisms could be clinically relevant when considering patients exposed to inducers (such as smoke), and the prescriber should be particularly aware when planning the pharmacotherapy of such patients.

Some reviewers have already analyzed the evidence for the impact of CYP2D6 genetic polymorphisms and risperidone pharmacokinetics, concluding that a reduced function of this enzyme is associated with increased exposure to its active moieties, particularly in PMs [78,79]. At the same time, CYP2D6 is the most extensively studied CYP450 enzyme and therefore, we are aware of the large variety of possible genotypes present even only considering the Caucasian population. With our current knowledge of CYP2D6-metabolized antipsychotic drug pharmacokinetics, it appears that CYP2D6 “loss-of-function” and “reduced-function” polymorphisms should be considered clinically relevant when considering patients administered with risperidone or aripiprazole, in particular PMs, but the IMs' phenotypical variability is still a controversial matter. Clinicians should be specifically aware of possible phenoconversions in IM-predicted patients due to pharmacokinetic drug–drug interactions.

Due to the scarcity of literature describing the role of CYP3A4 in the metabolism of antipsychotics with an *in vivo* approach, it is difficult to reach conclusions about the potential relevance of CYP3A4 testing in a clinical setting. Further studies describing this matter that also consider possible phenocopy effects and different factors influencing pharmacokinetics of CYP3A4-metabolized antipsychotics are needed.

The influence of the CYP3A5 genetic variability on antipsychotic metabolism is difficult to ascertain as it is considered to be a minor metabolic pathway of some of the antipsychotic drugs included in this study. As patients diagnosed with a psychotic syndrome tend to be prescribed with multiple drugs, it is considered that CYP3A5 could take a more relevant role in the metabolism of antipsychotic drugs when drug–drug pharmacokinetic interactions occur or when the other possible metabolic pathways are diminished due to a polymorphism.

The relevance of ABCB1 polymorphisms when considering the interindividual variability of antipsychotic treatment response is still a matter of controversy. This correlates with the conclusions of previous reviews [76]. An in vitro approach to further define the influence of the most known polymorphisms of ABCB1 on the transportation kinetics of antipsychotics through this pathway could be helpful to design future in vivo studies.

One of the main complications found in this type of studies is the phenocopy effect. Patients with similar genotypes are sometimes considered equivalent from the pharmacokinetic perspective, without analyzing dietary and toxic habits, concomitant pharmacotherapy, age, or sex. Analysis of the pharmacogenetic testing results should be performed with a deep understanding of the patient's pharmacokinetic context and being aware of the possible drug–drug or diet–drug interactions. Furthermore, studies focusing on various genes covering the whole pharmacokinetic pathway of the drug or drugs prescribed to the patient could increase our knowledge about the possible secondary pathways and the role of secondary metabolizers.

5. Conclusions

Most authors agree on the need for more thorough studies emphasizing variables such as the patient's pharmacokinetic interactions, the pharmacogenetic status of the rest of the CYP450 system, and the patient's environmental conditions. The purpose of this study was to review and update the usefulness of pharmacogenetics for clinical psychiatry in order to provide help for more personalized prescriptions. The use of pharmacogenetics will help psychiatry to find better outcomes, and it should be used in the regular clinical activity.

The mentioned phenocopy effect could be responsible for the controversy regarding the role of different CYP450 enzymes in the metabolism of antipsychotics, with some studies reaching opposite conclusions. Clinicians should take into consideration the patient's genotype when prescribing antipsychotics while being aware that the metabolic phenotype is influenced by various factors.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10184275/s1>, Table S1: Study Design Summary.

Author Contributions: Conceptualization, M.I.-G. and M.A.F.-M.; methodology, M.A.F.-M.; software, I.R.-G. and L.C.-L.; validation, I.R.-G. and L.C.-L.; formal analysis I.R.-G. and L.C.-L.; investigation, I.R.-G. and L.C.-L.; writing—original draft preparation, I.R.-G. and L.C.-L.; writing—review and editing, M.I.-G. and M.A.F.-M.; visualization, I.R.-G. and L.C.-L.; project administration M.I.-G. and M.A.F.-M.; funding acquisition, M.I.-G. and M.A.F.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: No funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. McGrath, J.; Saha, S.; Chant, D.; Welham, J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol. Rev.* **2008**, *30*, 67–76. [CrossRef]
2. Lally, J.; MacCabe, J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: A review. *Br. Med. Bull.* **2015**, *114*, 169–179. [CrossRef]

3. Ravyn, D.; Ravyn, V.; Lowney, R.; Nasrallah, H.A. CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophr. Res.* **2013**, *149*, 1–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Yamanouchi, Y.; Sukegawa, T.; Inagaki, A.; Inada, T.; Yoshio, T.; Yoshimura, R.; Iwata, N. Evaluation of the individual safe correction of antipsychotic agent polypharmacy in Japanese patients with chronic schizophrenia: Validation of safe corrections for anti-psychotic polypharmacy and the high-dose method. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2015**, *18*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Herbild, L.; Andersen, S.E.; Werge, T.; Rasmussen, H.B.; Jürgens, G. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2013**, *113*, 266–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Kasteridis, P.; Ride, J.; Gutacker, N.; Aylott, L.; Dare, C.; Doran, T.; Gilbody, S.; Goddard, M.; Gravelle, H.; Kendrick, T.; et al. Association Between Antipsychotic Polypharmacy and Outcomes for People with Serious Mental Illness in England. *Psychiatr. Serv.* **2019**, *70*, 650–656. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Lin, S.K. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2020**, *23*, 125–131. [[CrossRef](#)]
8. Kamei, H.; Yamada, H.; Hatano, M.; Hanya, M.; Yamada, S.; Iwata, N. Effectiveness in Switching from Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy in Patients with Schizophrenia: A Case Series. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* **2020**, *18*, 159–163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Shenoy, S.; Amrtavarshini, R.; Bhandary, R.P.; Praharaj, S.K. Frequency, reasons, and factors associated with antipsychotic polypharmacy in Schizophrenia: A retrospective chart review in a tertiary hospital in India. *Asian J. Psychiatry* **2020**, *51*, 102022. [[CrossRef](#)]
10. Pina-Camacho, L.; Díaz-Caneja, C.M.; Saiz, P.A.; Bobes, J.; Corripio, I.; Grasa, E.; Rodríguez-Jimenez, R.; Fernández, M.; Sanjuán, J.; García-López, A.; et al. Estudio farmacogenético del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos de segunda generación y sus efectos adversos metabólicos (Estudio SLiM): Justificación, objetivos, diseño y descripción de la muestra. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* **2014**, *7*, 166–178. [[CrossRef](#)]
11. Li, N.; Cao, T.; Wu, X.; Tang, M.; Xiang, D.; Cai, H. Progress in genetic polymorphisms related to lipid disturbances induced by atypical antipsychotic drugs. *Front. Pharmacol.* **2020**, *10*, 1669. [[CrossRef](#)]
12. Liperoti, R.; Bernabei, R.; Onder, G. Managing Antipsychotic Medications in Schizophrenia: Comprehensive Assessment and Personalized Care to Improve Clinical Outcomes and Reduce Costs. *J. Clin. Psychiatry* **2015**, *76*, e1159–e1160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Lee, B.S.; McIntyre, R.S.; Gentle, J.E.; Park, N.S.; Chiriboga, D.A.; Lee, Y.; Singh, S.; McPherson, M.A. A computational algorithm for personalized medicine in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2017**, *192*, 131–136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Osmanova, D.Z.; Freidin, M.B.; Fedorenko, O.Y.; Pozhidaev, I.V.; Boiko, A.S.; Vyalova, N.M.; Tiguntsev, V.V.; Kornetova, E.G.; Loonen, A.J.M.; Semke, A.V.; et al. A pharmacogenetic study of patients with schizophrenia from West Siberia gets insight into dopaminergic mechanisms of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *BMC Med. Genet.* **2019**, *20* (Suppl. 1), 47. [[CrossRef](#)]
15. Lu, Y.-F.; Goldstein, D.B.; Angrist, M.; Cavalleri, G. Personalized Medicine and Human Genetic Diversity. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2014**, *4*, a008581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. König, I.R.; Fuchs, O.; Hansen, G.; von Mutius, E.; Kopp, M.V. What is precision medicine? *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 1700391. [[CrossRef](#)]
17. Beckmann, J.S.; Lew, D. Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: Challenges and opportunities. *Genome Med.* **2016**, *8*, 134. [[CrossRef](#)]
18. Carrasco-Ramiro, F.; Peiró-Pastor, R.; Aguado, B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Ther.* **2017**, *24*, 551–561. [[CrossRef](#)]
19. Moons, T.; De Roo, M.; Claes, S.; Dom, G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics* **2011**, *12*, 1193–1211. [[CrossRef](#)]
20. Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gøtzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.A.; Clarke, M.; Devereaux, P.J.; Kleijnen, J.; Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* **2009**, *62*, e1–e34. [[CrossRef](#)]
21. Novalbos, J.; López-Rodríguez, R.; Román, M.; Gallego-Sandín, S.; Ochoa, D.; Abad-Santos, F. Effects of CYP2D6 Genotype on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Risperidone in Healthy Volunteers. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2010**, *30*, 504–511. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Xiang, Q.; Zhao, X.; Zhou, Y.; Duan, J.L.; Cui, Y.M. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone and its active moiety. *J. Clin. Pharmacol.* **2010**, *50*, 659–666. [[CrossRef](#)]
23. Yoo, H.-D.; Cho, H.-Y.; Lee, S.-N.; Yoon, H.; Lee, Y.-B. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **2012**, *39*, 329–341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Kim, K.-A.; Joo, H.-J.; Lee, H.-M.; Park, J.-Y. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of quetiapine in healthy volunteers. *Pharmacogenet. Genom.* **2014**, *24*, 35–42. [[CrossRef](#)]
25. Shilbayeh, S.A.R.; Sy, S.K.B.; Melhem, M.; Zmeili, R.; Derendorf, H. Quantitation of the impact of CYP3A5A6986G polymorphism on quetiapine pharmacokinetics by simulation of target attainment. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* **2015**, *4*, 387–394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

26. Cabaleiro, T.; López-Rodríguez, R.; Roman, M.; Ochoa, D.; Novalbos, J.; Borobia, A.; Carcas, A.; Abad-Santos, F. Pharmacogenetics of quetiapine in healthy volunteers. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **2015**, *30*, 82–88. [[CrossRef](#)]
27. Cabaleiro, T.; Ochoa, D.; Román, M.; Moreno, I.; López-Rodríguez, R.; Novalbos, J.; Abad-Santos, F. Polymorphisms in CYP2D6 have a Greater Effect on Variability of Risperidone Pharmacokinetics than Gender. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2014**, *116*, 124–128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Belmonte, C.; Ochoa, D.; Roman, M.; Saiz-Rodríguez, M.; Wojnicz, A.; Gómez-Sánchez, C.I.; Martín-Vilchez, S.; Abad-Santos, F. Influence of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 Polymorphisms on Pharmacokinetics and Safety of Aripiprazole in Healthy Volunteers. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2018**, *122*, 596–605. [[CrossRef](#)]
29. CYP1A2 Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2 [Homo Sapiens (Human)]—Gene—NCBI. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1544> (accessed on 28 July 2021).
30. Hoffmann, M.F.; Preissner, S.C.; Nickel, J.; Dunkel, M.; Preissner, R.; Preissner, S. The Transformer database: Biotransformation of xenobiotics. *Nucleic Acids Res.* **2013**, *42*, D1113–D1117. [[CrossRef](#)]
31. Sachse, C.; Brockmöller, J.; Bauer, S.; Roots, I. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1999**, *47*, 445–449. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Chida, M.; Yokoi, T.; Fukui, T.; Kinoshita, M.; Yokota, J.; Kamataki, T. Detection of Three Genetic Polymorphisms in the 5′-Flanking Region and Intron 1 of Human CYP1A2 in the Japanese Population. *Jpn. J. Cancer Res.* **1999**, *90*, 899–902. [[CrossRef](#)]
33. Han, X.-M.; Ouyang, D.-S.; Chen, X.-P.; Shu, Y.; Jiang, C.-H.; Tan, Z.-R.; Zhou, H.-H. Inducibility of CYP1A2 by omeprazole in vivo related to the genetic polymorphism of CYP1A2. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2002**, *54*, 540–543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Sim, S.C. CYP1A2*1F contains the −163C>A substitution and is highly inducible. *Pharmacogenet. Genom.* **2013**, *23*, 104–105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Balibey, H.; Basoglu, C.; Lundgren, S.; Babaoğlu, M.O.; Yasar, U.; Herken, H.; Rane, A.; Bozkurt, A.; Cetin, M. CYP1A2*1F Polymorphism Decreases Clinical Response to Clozapine in Patients with Schizophrenia. *Klin. Psikofarmakol. Bülteni-Bull. Clin. Psychopharmacol.* **2011**, *21*, 93–99. [[CrossRef](#)]
36. Laika, B.; Leucht, S.; Heres, S.; Schneider, H.; Steimer, W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and sero-nergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenom. J.* **2010**, *10*, 20–29. [[CrossRef](#)]
37. Czerwensky, F.; Leucht, S.; Steimer, W. CYP1A2*1D and *1F polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations. *Ther. Drug Monit.* **2015**, *37*, 152–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Huang, H.-C.; Lua, A.C.; Wu, L.S.-H.; Wu, B.-J.; Lee, S.-M.; Liu, C.-Z. Cigarette smoking has a differential effect on the plasma level of clozapine in Taiwanese schizophrenic patients associated with the CYP1A2 gene −163A/C single nucleotide polymorphism. *Psychiatr. Genet.* **2016**, *26*, 172–177. [[CrossRef](#)]
39. Viikki, M.; Kampman, O.; Seppälä, N.; Mononen, N.; Lehtimäki, T.; Leinonen, E. CYP1A2 polymorphism −1545C > T (rs2470890) is associated with increased side effects to clozapine. *BMC Psychiatry* **2014**, *14*, 50. [[CrossRef](#)]
40. Ivanova, S.A.; Filipenko, M.L.; Vyalova, N.M.; Voronina, E.N.; Pozhidaev, I.V.; Osmanova, D.Z.; Ivanov, M.V.; Fedorenko, O.Y.; Semke, A.V.; Bokhan, N. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bull. Exp. Biol. Med.* **2016**, *160*, 687–690. [[CrossRef](#)]
41. Yan, P.; Song, M.; Gao, B.; Wang, S.; Wang, S.; Li, J.; Fang, H.; Shi, J. Association of the genetic polymorphisms of metabolizing enzymes, transporters, target receptors and their interactions with treatment response to olanzapine in chinese han schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* **2020**, *293*, 113470. [[CrossRef](#)]
42. Söderberg, M.M.; Haslemo, T.; Molden, E.; Dahl, M.-L. Influence of CYP1A1/CYP1A2 and AHR polymorphisms on systemic olanzapine exposure. *Pharmacogenet. Genom.* **2013**, *23*, 279–285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Nakajima, M.; Yokoi, T.; Mizutani, M.; Kinoshita, M.; Funayama, M.; Kamataki, T. Genetic Polymorphism in the 5′-Flanking Region of Human CYP1A2 Gene: Effect on the CYP1A2 Inducibility in Humans. *J. Biochem.* **1999**, *125*, 803–808. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Hattori, S.; Suda, A.; Miyauchi, M.; Shiraishi, Y.; Saeki, T.; Fukushima, T.; Fujibayashi, M.; Tsujita, N.; Ishii, C.; Ishii, N.; et al. The association of genetic polymorphisms in CYP1A2, UGT1A4, and ABCB1 with autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia patients treated with olanzapine. *BMC Psychiatry* **2020**, *20*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. CYP2D6 Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6 [Homo Sapiens (Human)]—Gene—NCBI. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1565> (accessed on 28 July 2021).
46. Gaedigk, A.; Simon, S.; Pearce, R.; Bradford, L.; Kennedy, M.; Leeder, J. The CYP2D6 Activity Score: Translating Genotype Information into a Qualitative Measure of Phenotype. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2007**, *83*, 234–242. [[CrossRef](#)]
47. Nagai, G.; Mihara, K.; Nakamura, A.; Suzuki, T.; Nemoto, K.; Kagawa, S.; Ohta, I.; Arakaki, H.; Kondo, T. Prolactin concentrations during aripiprazole treatment in relation to sex, plasma drug concentrations and genetic polymorphisms of dopamine D2 receptor and cytochrome P450 2D6 in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2012**, *66*, 518–524. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Nemoto, K.; Mihara, K.; Nakamura, A.; Nagai, G.; Kagawa, S.; Suzuki, T.; Kondo, T. Effects of escitalopram on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients. *Pharmacopsychiatry* **2014**, *47*, 101–104. [[CrossRef](#)]

49. Lisbeth, P.; Vincent, H.; Kristof, M.; Bernard, S.; Manuel, M.; Hugo, N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: Effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *72*, 175–184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Jukic, M.M.; Smith, R.L.; Haslemo, T.; Molden, E.; Ingelman-Sundberg, M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: A retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry* **2019**, *6*, 418–426. [[CrossRef](#)]
51. Kneller, L.A.; Abad-Santos, F.; Hempel, G. Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling to Describe the Pharmacokinetics of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone According to Cytochrome P450 2D6 Phenotypes. *Clin. Pharmacokinet.* **2019**, *59*, 51–65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Van der Weide, K.; van der Weide, J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol, Pimozide, and Risperidone in Psychiatric Patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2015**, *35*, 228–236. [[CrossRef](#)]
53. Suzuki, Y.; Fukui, N.; Tsuneyama, N.; Watanabe, J.; Ono, S.; Sugai, T.; Saito, M.; Inoue, Y.; Someya, T. Effect of the cytochrome P450 2D6*10 allele on risperidone metabolism in Japanese psychiatric patients. *Hum. Psychopharmacol.* **2012**, *27*, 43–46. [[CrossRef](#)]
54. Bakken, G.V.; Molden, E.; Hermann, M. Impact of genetic variability in CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on serum concentrations of quetiapine and N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Ther. Drug Monit.* **2015**, *37*, 256–261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Koller, D.; Belmonte, C.; Saiz-Rodríguez, M.; Zubiaur, P.; Román, M.; Ochoa, D.; Abad-Santos, F. Effects of aripiprazole on circadian prolactin secretion related to pharmacogenetics in healthy volunteers. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2019**, *126*, 236–246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Hendset, M.; Molden, E.; Knape, M.; Hermann, M. Serum Concentrations of Risperidone and Aripiprazole in Subgroups Encoding CYP2D6 Intermediate Metabolizer Phenotype. *Ther. Drug Monit.* **2014**, *36*, 80–85. [[CrossRef](#)]
57. CYP3A4 Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4 [Homo Sapiens (Human)]—Gene—NCBI. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1576> (accessed on 28 July 2021).
58. Fukushima-Uesaka, H.; Saito, Y.; Watanabe, H.; Shiseki, K.; Saeki, M.; Nakamura, T.; Kurose, K.; Sai, K.; Komamura, K.; Ueno, K.; et al. Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population. *Hum. Mutat.* **2003**, *23*, 100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Du, J.; Zhang, A.; Wang, L.; Xuan, J.; Yu, L.; Che, R.; Li, X.; Gu, N.; Lin, Z.; Feng, G.; et al. Relationship between response to risperidone, plasma concentrations of risperidone and CYP3A4 polymorphisms in schizophrenia patients. *J. Psychopharmacol.* **2009**, *24*, 1115–1120. [[CrossRef](#)]
60. Wang, D.; Guo, Y.; Wrighton, S.A.; Cooke, G.E.; Sadee, W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenom. J.* **2010**, *11*, 274–286. [[CrossRef](#)]
61. Elens, L.; van Schaik, R.H.; Panin, N.; de Meyer, M.; Wallemacq, P.; Lison, D.; Mourad, M.; Haufroid, V. Effect of a new functional CYP3A4 polymorphism on calcineurin inhibitors' dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenomics* **2011**, *12*, 1383–1396. [[CrossRef](#)]
62. Elens, L.; Becker, M.L.; Haufroid, V.; Hofman, A.; Visser, L.E.; Uitterlinden, A.G.; Stricker, B.C.; van Schaik, R.H. Novel CYP3A4 intron 6 single nucleotide polymorphism is associated with simvastatin-mediated cholesterol reduction in The Rotterdam Study. *Pharmacogenet. Genom.* **2011**, *21*, 861–866. [[CrossRef](#)]
63. Van der Weide, K.; van der Weide, J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism on Serum Concentration of Quetiapine in Psychiatric Patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2014**, *34*, 256–260. [[CrossRef](#)]
64. Dienstmann, R.; Patnaik, A.; Garcia-Carbonero, R.; Cervantes, A.; Benavent, M.; Roselló, S.; Tops, B.; Van Der Post, R.S.; Argilés, G.; Skartved, N.J.; et al. Safety and Activity of the First-in-Class Sym004 Anti-EGFR Antibody Mixture in Patients with Refractory Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* **2015**, *5*, 598–609. [[CrossRef](#)]
65. Kiss, Á.; Menus, Á.; Tóth, K.; Déri, M.; Sirok, D.; Gabri, E.; Belic, A.; Csukly, G.; Bitter, I.; Monostory, K. Phenoconversion of CYP2D6 by inhibitors modifies aripiprazole exposure. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2020**, *270*, 71–82. [[CrossRef](#)]
66. CYP3A5 Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 5 [Homo Sapiens (Human)]—Gene—NCBI. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1577> (accessed on 28 July 2021).
67. Kuehl, P.M.; Zhang, J.; Lin, Y.; Lamba, J.K.; Assem, M.; Schuetz, J.D.; Watkins, P.B.; Daly, A.; Wrighton, S.A.; Hall, S.D.; et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat. Genet.* **2001**, *27*, 383–391. [[CrossRef](#)]
68. Wong, M.; Balleine, R.L.; Collins, M.; Liddle, C.; Clarke, C.L.; Gurney, H. CYP3A5 genotype and midazolam clearance in Australian patients receiving chemotherapy*1. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2004**, *75*, 529–538. [[CrossRef](#)]
69. Haufroid, V.; Mourad, M.; Van Kerckhove, V.; Wawrzyniak, J.; De Meyer, M.; Eddour, D.C.; Malaise, J.; Lison, D.; Squifflet, J.-P.; Wallemacq, P. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics* **2004**, *14*, 147–154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Josephson, F.; Allqvist, A.; Janabi, M.; Sayi, J.; Aklillu, E.; Jande, M.; Mahindi, M.; Burhenne, J.; Bottiger, Y.; Gustafsson, L.L.; et al. CYP3A5 Genotype has an Impact on the Metabolism of the HIV Protease Inhibitor Saquinavir. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2007**, *81*, 708–712. [[CrossRef](#)]
71. Suzuki, Y.; Tsuneyama, N.; Fukui, N.; Sugai, T.; Watanabe, J.; Ono, S.; Saito, M.; Someya, T. Impact of the ABCB1 Gene Polymorphism on Plasma 9-Hydroxyrisperidone and Active Moiety Levels in Japanese Patients with Schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2013**, *33*, 411–414. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

72. ABCB1 ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1 [Homo Sapiens (Human)]—Gene—NCBI. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5243> (accessed on 28 July 2021).
73. Hoffmeyer, S.; Burk, O.; von Richter, O.; Arnold, H.P.; Brockmöller, J.; Johne, A.; Cascorbi, I.; Gerloff, T.; Roots, I.; Eichelbaum, M.; et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 3473–3478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Soranzo, N.; Cavalleri, G.L.; Weale, M.E.; Wood, N.W.; Depondt, C.; Marguerie, R.; Sisodiya, S.M.; Goldstein, D.B. Identifying Candidate Causal Variants Responsible for Altered Activity of the ABCB1 Multidrug Resistance Gene. *Genome Res.* **2004**, *14*, 1333–1344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Na Takuathung, M.; Hanprasertpong, N.; Teekachunhatean, S.; Koonrungsesomboon, N. Impact of CYP1A2 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of antipsychotic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica. Scand.* **2019**, *139*, 15–25. [[CrossRef](#)]
76. Lee, S.T.; Ryu, S.; Kim, S.R.; Kim, M.J.; Kim, S.; Kim, J.W.; Lee, S.Y.; Hong, K.S. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: Validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2012**, *32*, 441–448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Krivoy, A.; Gaughran, F.; Weizman, A.; Breen, G.; MacCabe, J.H. Gene polymorphisms potentially related to the pharmacokinetics of clozapine: A systematic review. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **2016**, *31*, 179–184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Ingelman-Sundberg, M.; Sim, S.C.; Gomez, A.; Rodriguez-Antona, C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol. Ther.* **2007**, *116*, 496–526. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Zhang, L.; Brown, S.J.; Shan, Y.; Lee, A.M.; Allen, J.D.; Eum, S.; de Leon, J.; Bishop, J.R. CYP2D6 Genetic Polymorphisms and Risperidone Pharmacokinetics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacotherapy* **2020**, *40*, 632–647. [[CrossRef](#)]

8.2. APPLICATION OF A PHARMACOGENETICS-BASED PRECISION MEDICINE MODEL (5SPM) TO PSYCHOTIC PATIENTS THAT PRESENTED POOR RESPONSE TO NEUROLEPTIC THERAPY



Article

Application of a Pharmacogenetics-Based Precision Medicine Model (5SPM) to Psychotic Patients That Presented Poor Response to Neuroleptic Therapy

Lorena Carrascal-Laso ¹, Manuel Ángel Franco-Martín ^{1,*}, María Belén García-Berrocal ², Elena Marcos-Vadillo ², Santiago Sánchez-Iglesias ³, Carolina Lorenzo ³, Almudena Sánchez-Martín ⁴, Ignacio Ramos-Gallego ⁵, M Jesús García-Salgado ² and María Isidoro-García ^{2,6}

¹ Servicio de Psiquiatría, Hospital Provincial de Zamora, IBSAL, 49071 Zamora, Spain; lorenacarraslaso@gmail.com

² Farmacogenética y Medicina de Precisión, Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, 37007 Salamanca, Spain; mbgarcia@saludcastillayleon.es (M.B.G.-B.); elemarcos@hotmail.com (E.M.-V.); mjgarciasal@saludcastillayleon.es (M.J.G.-S.); misidoro@saludcastillayleon.es (M.I.-G.)

³ Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, 37007 Salamanca, Spain; sisanchez@saludcastillayleon.es (S.S.-I.); carolinalorenzo@usal.es (C.L.)

⁴ Pharmacogenetics Unit, Pharmacy Department, University Hospital Virgen de las Nieves, UGC Provincial de Farmacia de Granada, Avda, Fuerzas Armadas, 18014 Granada, Spain; almuweb06@gmail.com

⁵ Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain; ignramos@usal.es

⁶ Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain

* Correspondence: mfrancom@saludcastillayleon.es

Received: 4 November 2020; Accepted: 15 December 2020; Published: 18 December 2020



Abstract: Antipsychotics are the keystone of the treatment of severe and prolonged mental disorders. However, there are many risks associated with these drugs and not all patients undergo full therapeutic profit from them. The application of the 5 Step Precision Medicine model(5SPM), based on the analysis of the pharmacogenetic profile of each patient, could be a helpful tool to solve many of the problematics traditionally associated with the neuroleptic treatment. In order to solve this question, a cohort of psychotic patients that showed poor clinical evolution was analyzed. After evaluating the relationship between the prescribed treatment and pharmacogenetic profile of each patient, a great number of pharmacological interactions and pharmacogenetical conflicts were found. After reconsidering the treatment of the conflictive cases, patients showed a substantial reduction on mean daily doses and polytherapy cases, which may cause less risk of adverse effects, greater adherence, and a reduction on economic costs.

Keywords: antipsychotic agents; pharmacogenetics; cytochrome P-450 enzyme system; psychotic disorders; precision medicine

1. Introduction

The pharmacological tools of the severe mental disorders have been historically scarce until the appearance of the first antipsychotic, which had been used in surgical practice as a sedative agent categorized as an antihistaminic (chlorpromazine) [1]. Its application in psychotic patients was considered a resounding success because of its efficacy on positive symptoms, which led to a drastic reduction in admissions to mental institutions and in the use of more aggressive therapies such as

lobotomy or electro convulsive therapy (ECT). These substances were initially defined as “chemical lobotomies” and had a wide repertoire of extrapyramidal effects, among others [2].

Second-generation anti-psychotics, entail a lower incidence of extrapyramidal side effects [3,4]. Same way as typical antipsychotics, second-generation antipsychotics bind the dopamine type 2 (D2) receptors, but the latter act selectively on the mesolimbic pathway due to its lower D2 receptor affinity, avoiding extrapyramidal effects when administered in low doses, and have antagonistic effects on the 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors in the cerebral area, which could explain the improvement in negative symptomatology and reduced drug-induced extrapyramidal symptoms [5].

However, empiricism continued to be frequent in clinical practice, with therapeutic decisions based primarily on strategies of trial and error, which prolong the time during which the patient would not receive effective therapy. This practice tends to result in polytherapy, in an effort to cover the entire spectrum of receptors when the search for an efficient monotherapy seems to be unsuccessful [6]. Antipsychotic polytherapy, is not supported by scientific evidence and involves a greater risk of side effects and therapeutic failure [7–10]. Adverse effects of a specific therapy may cause a special impact on the adherence to the treatment and the therapeutic success [9,10].

Precision Medicine derives from the creation of a diagnostic/prognostic approach, based on genetic, clinical, and environmental information relative to the patient, that makes possible to forecast the response to treatment and opt for the optimal therapeutic option [11,12]. The application of such strategies to routine psychiatric clinical practice may allow solving the problems related to adverse effects that condition the clinical evolution [13,14]. One of the more widespread hypotheses to explain this interindividual variable response to treatment directs the question to a pharmacokinetic cause. Therefore, it is proposed that the metabolism of the neuroleptics administered to the patient could explain these differences [15–17].

In our environment, the most commonly used atypical antipsychotics are metabolized mainly through the cytochrome P 450 (CYP450) system [18]. The superfamily CYP450 is a set of highly polymorphic genes, which suggests a possible strong genetic variability among individuals and, consequently, a potential strong phenotypic variability, which translates into different enzymatic activity on the drugs administered to the individual [15,19–22]. In addition, the therapeutic target of these drugs is found in the central nervous system, meaning they must pass through the blood-brain barrier [23], therefore, the genes involved in the absorption and transport process should be considered [24]. On the other hand, some major side effects related to antipsychotic administration could possibly be related to polymorphism of genes associated with neurotransmitters signaling or catabolic pathways, such as the catechol-O-methyltransferase (COMT), and the dopamine receptor (DRD) family [25,26].

Application of precision medicine can help to decrease adverse events; however, so far it is mostly driven to specific drugs and oriented to genotype of the patient without considering drug-phenocopy. This is a phenomenon that could cause genotypic extensive metabolizers to behave as phenotypic poor metabolizers [27]. In this sense, we have developed the 5SPM (5 step precision medicine) model [28] that simultaneously evaluates the effects of the pharmacological drug–drug and gene–drug interaction in the complete polypharmacy context of the prescription of each patient. The hypothesis of this study is that the application of 5SPM will lead to a reduction in the dosage of the drug used and in the number of polytherapy cases avoiding adverse effects and therapeutic failure.

2. Materials and Methods

2.1. Study Sample

A cohort of 188 patients from the psychiatry units of the Complejo Asistencial de Zamora (Zamora, Spain), Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid, Spain) and Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca, Spain), was used for this study, and was analyzed in the Unidad de Medicina de Precisión of the latter. Patients gave informed consent for pharmacogenetic analysis according to the ethics

committee of the Hospital Universitario de Salamanca (CEIC ref.: 107/12/2016). Criteria of inclusion were listed as: suffering from a prolonged serious mental illness, poor response to conventional treatment, which eventually results in polypharmacy, with its consequent adverse effects and little support by clinical guides in the matter. Patients who did not receive antipsychotic therapy and were under 16 years of age were excluded. Information was collected on the patient's diagnosis, current psychopharmacotherapy, and the dose/day used. Likewise, the age, gender, pharmacological history, and significant adverse effects related to antipsychotic therapy or its interactions with concomitant therapy that had been recorded in the patient's medical history were collected. Clinical and pharmacological data was recorded between 2013 and 2019.

Step Precision Medicine

The 5SPM method consisting of a five-step precision medicine protocol was applied, including: (1) obtaining of clinical, epidemiological, and therapeutical data, including current prescriptions, diagnosis and therapeutic response; (2) analysis of pharmacological interactions based on the drug-specific pharmacokinetic pathways of drugs included in the study by processing databases such as Pharmacogenomic Knowledgebase (PharmGKB) [29], PubMed-NCBI [30], Charite's SuperCYP-Transformer [31], and the Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium [32]. The potential drug—drug and gene drug interaction were analyzed from the previous databases to evaluate the probability of drug-phenoconversion (3) pharmacogenetic analysis of the genes chosen in the study. The genetic markers were selected considering the genes that code enzymes involved in their metabolism (4) correction of pharmacotherapy applied to the patient based on the data obtained by the previous three steps, resolving those cases in which: one or more prescribed drugs were metabolized by an enzyme that had an inefficient phenotype, a pharmacological interaction with influence on the plasma levels of one of the drugs involved was found, or when there was a potential phenoconversion effect due to one or more of the prescribed drugs, fixing those cases in which, there was a detriment to the patient; and (5) the study of results and a reassessment of the model by verifying the evolution of the patients involved (Figure 1, Figure S1). Pharmacogenetic testing (PGx) was performed using the AmpliChip CYP450 Test (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, USA) [33], the Autogenomics platform, MassARRAY 4.2 (Agena, India), and probe-based assays using the LightCycler platform (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) testing was performed following the directives of the European Molecular Genetics Management Network for DNA handling, with the requisite controls. The application of quality norms followed the UNE-EN-ISO 15189:2007 Normative in the Accredited Section of Molecular Genetics and Pharmacogenetics of the Clinical Biochemistry Service of the University Hospital in Salamanca. The normative included training and qualification of personal, preanalytical, analytical and postanalytical control, blinding, repeating measurements, and internal and external validity.

The genes studied were the ones encoding enzymes 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5 of the CYP450 cytochrome family. The CYP450 superfamily is composed of highly polymorphic genes (see PharmVar.org). The usual approach to the relationship between genotypic variability and the metabolism of CYP450 substrates is based on the definition of metabolic phenotypes with their characteristic pharmacokinetic implications based on different genetic mechanisms. Poor metabolizers (PM) were associated with two inactive alleles. The combination of two reduced-activity alleles or a reduced-activity with an inactive allele or an inactive allele with an active allele results in an intermediate metabolizer (IM). An individual with two wt-like alleles was labelled as an extensive metabolizer (EM). The presence of a duplication in the absence of inactive or reduced activity alleles results in an ultrarapid metabolizer (UM) [34,35].

Antipsychotic dose comparison was made using chlorpromazine as a reference [36]; chlorpromazine equivalents were calculated by using dose converters to establish a unique chlorpromazine dose value (mg/day) for each patient, before and after the clinical intervention, even if the patient was prescribed with antipsychotic polytherapy.

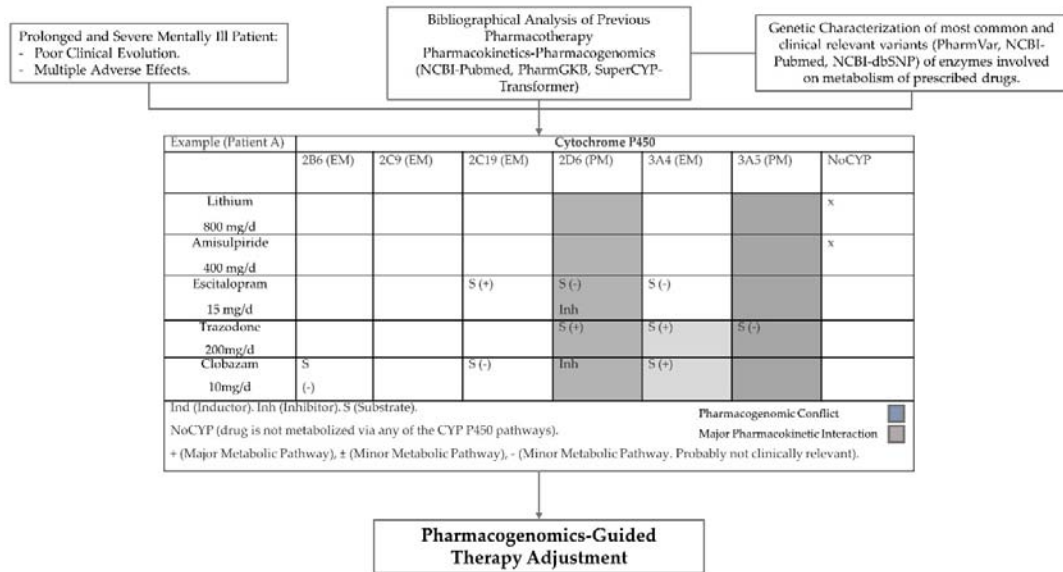


Figure 1. Practical application of the precision medicine model.

2.2. Statistics

Descriptive statistics were used to determine the central tendency and dispersion. Normality of the distribution was assessed using Kolmogorov–Smirnov test. Statistical power was calculated for sample size using Interactive Statistical Calculation Pages. Wilcoxon Paired Signed Test was used as a paired difference test to determine the difference in distribution of numerical non-gaussian variables before and after the application of PGx testing (i.e., chlorpromazine dose), McNemar Test was used to determine the paired homogeneity on nominal data. Statistical power calculation to test the primary hypothesis (reduction of chlorpromazine-corrected antipsychotic dose via reduction of each patient’s daily dose and the number of antipsychotic prescribed) was done assuming a mean initial chlorpromazine dose of 600 mg/d with an standard deviation of 1050 mg/d and a minimum clinically important difference of 200 mg/d, obtaining a value greater than 0.80 for an α value of 0.05.

3. Results

3.1. Demographics

The results are presented for a total of 188 patients, whose clinical data were collected between 2013 and 2019. The average age of the total study participants was 47.21 (± 12.93) years (24–84), with 59.57% of the patients being female ($n = 112$). The distribution in diagnostics is presented in Table 1; the most common diagnosis was paranoid schizophrenia (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-V, F20), which occurred in 67.02% of the cases ($n = 126$). Tobacco smoking was present in 51.38% of the patients ($n = 93$).

Table 1. Demographic data.

Variable	Value
PATIENTS	
Total number of patients included:	188
- Average age	47 (± 13)
- Male: Female (%)	59.58:37.77

Table 1. Cont.

Variable	Value
DIAGNOSTIC	
DSM-V *	<i>n</i> (%)
DSM-V *	<i>n</i> (%)
F03—Dementia	1 (0.53)
F19—Substance-Related Disorder	12 (6.38)
F20—Schizophrenia	126 (67.02)
F22—Persistent Delusional Disorder	2 (1.06)
F23—Brief and Acute Psychotic Disorder	1 (0.53)
F25—Schizoaffective Disorder	13 (6.92)
F31—Bipolar Disorder	25 (13.30)
F33—Major Depressive Disorder	1 (0.53)
F60—Specific Personality Disorders	2 (1.06)
F61—Mixed Personality Disorder	1 (0.53)
F79—Intellectual Disability	2 (1.06)

* All the pathologies are referred to the official standard nomenclature of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th-edition (DSM-V).

3.2. Pharmacological Interactions

Data on drug prescribing prior to and after pharmacogenetic analysis are presented in Table 2. A total 343 antipsychotics (Table 2) were prescribed, for an average of 1.82 antipsychotics (range: 1 to 4) per patient, which in the course of this study and after the pharmacogenetic analysis, were reduced to 239, averaging to 1.27 antipsychotics per patient (range 1 to 3), meaning a 30.32% ($p < 0.05$) reduction. 20.75% of patients had more than five drugs prescribed, situation that was reduced to 10.64% ($p < 0.05$) and 71.28% of patients more than one neuroleptic, which goes down to 26.60% ($p < 0.05$) after the 5SPM application. On average, each patient has 14.55 less drugs prescribed and 23.63 less antipsychotics prescribed after the PGx-guided pharmacotherapy adjustment (Table 3) ($p < 0.05$).

Table 2. Antipsychotics prescriptions before/after PGx testing.

Antipsychotic	Presentation	
	Oral (<i>n</i> Before/After PGx)	IM (<i>n</i> Before/After PGx)
Amisulpride	14/7	
Aripiprazole	38/21	13/26
Asenapine	20/16	
Olanzapine	56/40	
Paliperidone	18/12	23 */66 *
Quetiapine	71/20	
Risperidone	44/2	5/0

PGx: Pharmacogenetic Analysis. * 5 (Before PGx) and 10 (After PGx) patients were prescribed coadjuvant oral Paliperidone.

Two or more drugs mainly metabolized by the same enzyme prescribed to the patients were considered as an interaction regardless of the number of drugs involved and was counted independently for each CYP450 member. A total of 173 pharmacological interactions were discovered in the pharmacotherapy of the sample, including neuroleptics and concomitant therapy, both psychiatric and non-psychiatric. The cytochrome through which more conflicts occur was CYP3A4 ($n = 67$), followed by 3A5 ($n = 27$) and 1A2 ($n = 27$). Taking only neuroleptic therapy into account, 78 interactions were tested, most of which occur through cytochromes CYP3A4 ($n = 27$), CYP3A5 ($n = 27$), and CYP1A2 ($n = 17$). Following the modification of pharmacotherapy motivated by the pharmacogenetic study, these interactions were reduced to 135 (CYP3A4, 57; CYP2D6, 22; CYP2C9, 19) and 25 (CYP3A4, 10; CYP3A5, 10; CYP1A2, 5), achieving a reduction in pharmacological interactions of 26.10% ($p < 0.05$) and 67.95% ($p < 0.05$), respectively (Figure 2).

Table 3. Drug prescriptions.

Variable	Value
DRUG PRESCRIPTIONS (Pre-PGx Testing/Post-PGx Testing)	
Total Number of drugs (n):	635/478
- Average drugs	3.67/3.11
- Average Antipsychotics	1.82/1.27
- More than 5 drugs prescribed (% of total)	20.75/10.64
- More than 1 antipsychotic prescribed (% of total)	71.28/26.60
- Average Within-Patient Drug Variation (%)	-14.55
- Average Within-Patient Antipsychotic Variation (%)	-23.63
Medication classes (% of total)	
A. Digestive system and metabolic	7.24/8.55
B. Blood and hematopoietic organs	0.32/0.00
C. Cardiovascular system	0.95/2.14
D. Dermatologic medications	0.00/0.00
E. Genitourinary apparatus and sex hormones	0.63/0.43
H. Systemic hormone preparations excluded hormones	2.68/4.06
J. Anti-infectious in general for systemic use	0.00/0.00
L. Antineoplastic and immunomodulatory agents	0.16/0.21
M. Skeletal muscle	0.00/0.00
N. Nervous system (Total)	87.72/86.74
N1. Antipsychotics	54.02/51.06
P. antiparasitic products, insecticides, and repellents	0.00/0.00
R. respiratory system	0.00/0.00
S. organs of the senses	0.00/0.00
V. various	0.32/0.00

PGx: Pharmacogenetic Analysis.

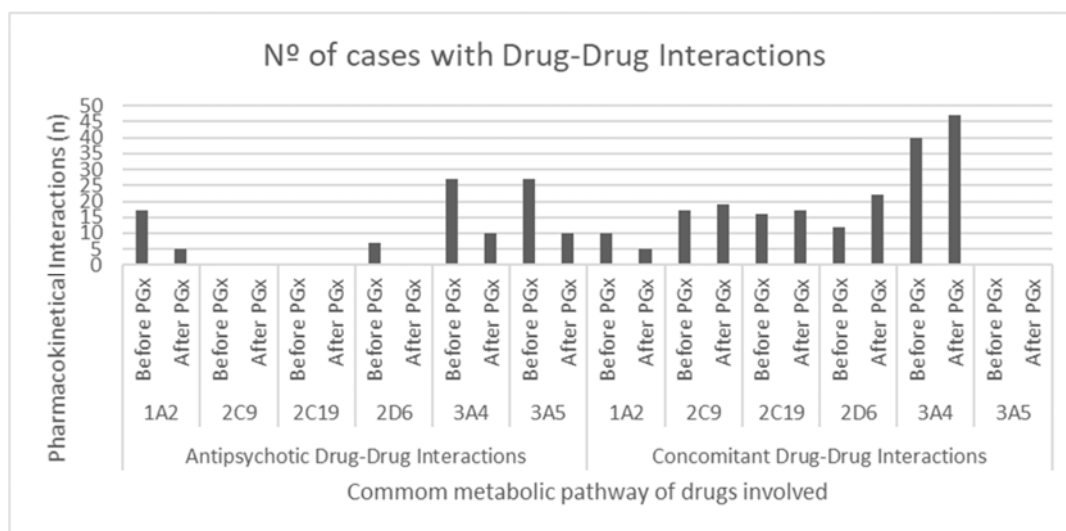


Figure 2. Number of conflicts found associated with each one of the Cytochrome P 450 (CYP450) members studied, before and after pharmacogenetic testing, including neuroleptic and concomitant therapy. PGx: Pharmacogenetic Analysis.

For approximately one quarter of the patients receiving polytherapy treatment, it involves the coadministration of olanzapine in infratherapeutic doses for hypnotic purposes, or coadministration of quetiapine for the same purpose. Therefore, there was a small percentage (less than 10%) who truly receives neuroleptic polytherapy as such (Table 4).

Table 4. Infratherapeutic dosage percentage.

	Pre-PGx (%)	Post-PGx (%)
Amisulpride (<400 mg)	14	86
Aripiprazole (<10 mg)	16	4
Asenapine (<5 mg)	0	0
Olanzapine (<10 mg)	11	45
Paliperidone (<6 mg)	46	72
Quetiapine (<400 mg)	66	95
Risperidone (<2 mg)	6	0

The criteria to decide what was considered to be the “minimum therapeutic dose” was based on their respective datasheets and the Sthal’s Prescriber Guide. PGx: Pharmacogenetic Analysis.

3.3. Drug-Gene Conflicts

The presence of the alleles listed in Table 5 of the CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5 genes was analyzed in the Pharmacogenetics and Precision Medicine Unit of the University Hospital of Salamanca. Table 6 shows the frequency of occurrence of the estimated phenotypes from the detection of the different alleles in the sample. Notice that as a Precision Medicine-approach the model is adapted to the specific situation of the patient. Each patient was genotyped, selecting in each case the SNPs that could predict the metabolism of the prescribed therapy. Since each prescription can be different, SNPs can be different between patients.

Table 5. Pharmacogenetic testing. Genes and alleles included in the study.

Gene	Alleles
1A2	*1F
2B6	*6
2C9	*1 (WT), *2, *3
2C19	*1 (WT), *2, *4, *17
2D6	*1 (WT), *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *12, *14, *17, *29, *41, *46
3A4	*1B
3A5	*3C

Alleles listed using the PharmVar Haplotype nomenclature. *: Allele. WT: Wild Type.

Table 6. Phenotype profile.

	n	PM	IM	EM	UM	HI
CYP1A2	179	-	-	13.97% (n = 25)	-	86.03% (n = 154)
CYP2B6	166	9.04% (n = 15)	40.96% (n = 68)	50% (n = 83)	-	-
CYP2C9	183	7.10% (n = 13)	35.52% (n = 65)	57.38% (n = 105)	-	-
CYP2C19	186	3.23% (n = 6)	20.43% (n = 38)	47.85% (n = 89)	27.96% (n = 52)	-
CYP2D6	183	3.78% (n = 7)	5.95% (n = 11)	85.95% (n = 159)	3.24% (n = 6)	-
CYP3A4	188	1.06% (n = 2)	7.45% (n = 14)	91.49% (n = 172)	-	-
CYP3A5	187	87.85% (n = 159)	13.81% (n = 25)	1.66% (n = 3)	-	-

Allele Frequencies of the sample were similar to the NCBI dbSNP ALFA Project Frequencies [37]. PM: Poor Metabolizer. IM: Intermediate Metabolizer. EM: Extensive Metabolizer. UM: Ultrarapid Metabolizer. HI: Higher Inducibility.

The CYP1A2 gene was studied in 179 patients, with the most prevalent phenotype being HI (Higher Inducibility) (86.03%, $n = 154$). Among the 166 patients who were tested for the CYP2B6 gene, the most common phenotype was EM (Extensive Metabolizer) (50.00%, $n = 83$). In reference to the CYP2C9 and CYP2C19 genes ($n = 183$, $n = 186$), the majority phenotype was EM (57.38%, $n = 105$; 47.85%, $n = 89$). Most patients had an EM phenotype (85.95%, $n = 159$; 91.49%, $n = 172$) with respect to CYP2D6 cytochromes ($n = 183$) and CYP3A4 ($n = 188$), and PM (Poor Metabolizer) phenotype (87.85%, $n = 159$) was the most frequent with respect to CYP3A5 cytochrome ($n = 187$).

In total, taking into account the liver metabolism, mediated through the previously mentioned CYP450 system members, from both antipsychotic therapy (Table 7) [18,31,38] and concomitant therapy, 458 conflicts were discovered between the patient's prescription and genotype, with most conflicts associated with concomitant therapy occurring through cytochrome CYP3A5 ($n = 57$), and those primarily related to the metabolism of neuroleptics occurring through CYP1A2 ($n = 80$); taking into account the minor metabolizers of the studied antipsychotics, the cytochrome with the highest number of incidences found was CYP3A5 ($n = 93$) (Figure 3). The number of prescriptions of antipsychotics to patients with non-efficient metabolic phenotypes is summarized in Table 8. Following the conduct of the pharmacogenetic study, the total drug-gene conflicts were reduced by 11.02% ($p < 0.05$), based on a reduction in conflicts between neuroleptic therapy and the patient genotype of 19.80% ($p < 0.05$) considering all possible interactions, and 39.02% ($p < 0.05$) considering those that had a noticeable potential impact on the plasma levels of the drug involved. Moreover, with drug-drug interactions, there were more gene-drug interactions associated with non-psychiatric concomitant therapy.

Table 7. Antipsychotic therapy CYP450-mediated metabolism.

	Major Metabolizer	Minor Metabolizer	Product
Olanzapine [^]	CYP1A2	CYP2D6 ^{*,#}	Inactive
Aripiprazole	CYP2D6 ^{*,‡} , CYP3A4	CYP3A5 [*]	Active
Risperidone	CYP2D6 [#]	CYP3A4 [#]	Active (Paliperidone)
Amisulpride		NO CYP	
Clozapine	CYP1A2 [#] , CYP3A4 ^{*,‡}	CYP2C19 ^{*,#} , CYP2C9 ^{*,#} , CYP2D6 [#] , CYP3A5 ^{*,#}	Reduced Activity, Inactive (CYP1A2/CYP3A4)
Paliperidone		NO CYP	
Quetiapine	CYP3A4	CYP3A5 [*] , CYP2D6 ^{*,#}	Inactive
Asenapine	CYP1A2	CYP2D6 [†]	Inactive
Levomepromazine	CYP3A4 [#]	CYP1A2	Inactive

* Almost null influence on plasma levels, # substrate inhibition, † suicide inhibition, ‡ inductor, ^ inhibits CYP3A4.

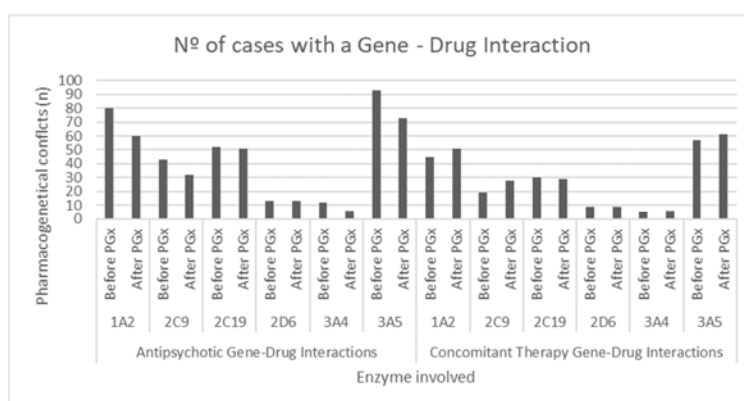


Figure 3. Number of conflicts between the patients' genotype and the prescribed pharmacotherapy associated with each member of the CYP450 system studied. PGx: Pharmacogenetic Analysis.

Table 8. Number of cases (and percentage of the total of individuals presenting each specific phenotype) prescribed with and antipsychotic metabolized by an altered pathway.

<i>n</i> before PGx/ <i>n</i> after PGx (%)	1A2 HI	2D6 PM	2D6 IM	2D6 UM	3A4 PM	3A4 IM	3A5 PM	3A5 IM
Aripiprazole	-	1 (14.3)/ 1 (14.3)	1 (9.1)/ 2 (18.2)	1 (16.7)/ 0 (0)	1 (50)/0 (0)	7 (50)/ 3 (21.4)	42 (26.4)/ 42 (26.4)	8 (32)/ 5 (20)
Asenapine	11 (7.1)/ 11 (7.1)	1 (14.3)/ 1 (14.3)	2 (18.2)/ 2 (18.2)	0 (0)/0 (0)	-	-	-	-
Clozapine	34 (22.1)/ 21 (13.6)	1 (14.3)/ 2 (28.6)	1 (9.1)/ 1 (9.1)	2 (33.3)/ 1 (16.7)	0 (0)/ 1 (50)	4 (28.6)/ 2 (14.3)	31 (19.5)/ 21 (13.2)	7 (28)/ 4 (16)
Olanzapine	51 (33.1)/ 31 (20.1)	3 (42.9)/ 3 (42.9)	4 (36.4)/ 4 (36.4)	1 (16.7)/ 1 (16.7)	-	-	-	-
Quetiapine	-	2 (28.6)/ 0 (0)	2 (18.2)/ 1 (9.1)	3 (50)/ 1 (16.7)	1 (50)/ 0 (0)	5 (35.7)/ 1 (7.1)	59 (37.1)/ 16 (10.1)	11 (44)/ 4 (16)
Risperidone	-	2 (28.6)/ 0 (0)	2 (18.2)/ 0 (0)	3 (50)/ 0 (0)	0 (0)/ 0 (0)	0 (0)/0 (0)	-	-

HI: Higher Inducibility. PM: Poor Metabolizer. IM: Intermediate Metabolizer. UM: Ultrarapid Metabolizer.

3.4. Clinical Impact

The number of prescriptions for the most widely used atypical neuroleptic drugs, together with the prescribed minimum, maximum, and mean dose (mg/day), prior to and after intervention using method 5SPM, are listed in Tables 9 and 10. It is frequent to see doses beyond the recommended upper limit registered in the pharmacological data sheet of each drug, as frequently prescribe doses were increased by 20–30% before making the decision of considering the pharmacotherapy as a failure and choosing other neuroleptic [39]. As can be seen, the prescription of oral drugs whose metabolism is related to enzymes frequently altered in the study population, is reduced by between 20 and 100%, in favor of intramuscular prescriptions that either do not have liver metabolism, such as Paliperidone, which increases by 186.95%, or whose main route of metabolism is associated with an enzyme that usually has no alterations, such as Aripiprazole, whose prescriptions increase by 100%, predominantly metabolized by CYP3A4.

Table 9. Mean, Min, and Max Daily Dose prescribed to the study population.

	Pre-PGx			Post-PGx			Variation		
	Mean Dose (mg/d)	Min Dose (mg/d)	Max Dose (mg/d)	Mean Dose (mg/d)	Min Dose (mg/d)	Max Dose (mg/d)	Mean Dose (mg/d)	Min Dose (mg/d)	Max Dose (mg/d)
Olanzapine	16.38	2.5	45	10.5	2.5	40	-0.36	0	-0.11
Aripiprazole	14.79	3	30	14.06	3	30	-0.05	0	0
Risperidone	5.39	1	28.33	5.5	5	6	0.02	4	-0.79
Amisulpride	514.29	100	1000	224.57	100	400	-0.56	0	-0.6
Clozapine	325	100	700	253.85	100	400	-0.22	0	-0.43
Paliperidone	7.08	3	14	5.89	3	9	-0.17	0	-0.36
Quetiapine	304.01	10	1200	199.5	40	600	-0.34	3	-0.5
Asenapine	11.75	5	20	10	5	20	-0.15	0	0

Stahl Prescriber Guide dose ranges (mg/d): amisulpride (400–800), aripiprazole (15–20), asenapine (10–20), clozapine (300–450), olanzapine (10–20), quetiapine (400–800), risperidone (2–8). PGx: Pharmacogenetic Analysis.

To establish comparisons at the prescribed mean dose of antipsychotic drugs, chlorpromazine was established as a reference drug. The average dose of the different antipsychotics used in the sample per patient, and the average dose of chlorpromazine associated with them, is shown in Figure 4. The reduction by 50.88% ($p < 0.05$) of the mean dose of chlorpromazine per patient in mg/d following the application of the pharmacogenetic study is noteworthy, as an average each patient was prescribed 36.40 less chlorpromazine-corrected antipsychotic dose (384.94 mg/d) (Table 11) ($p < 0.05$). Likewise, the proportion of patients above 800 mg/d was reduced from 34.95% to 1.61% ($p < 0.05$), and the proportion of patients below 300 mg/d increases from 15.05% to 33.87% ($p < 0.05$). A reduction of more

than 20% in the dose of chlorpromazine was observed in 78.19% of the sample, achieving a reduction of more than 60% in 23.40% of the sample ($p < 0.05$).

Table 10. % of prescriptions of the different antipsychotics and presentations.

% Prescriptions	PrePGx	PostPGx	Variation
Olanzapine	29.8	21.3	-28.6
Aripiprazole (Oral)	20.2	11.2	-44.7
Aripiprazole (IM)	6.9	13.8	+100.0
Risperidone	23.4	1.1	-95.5
Risperidone (IM)	2.7	0	-100.0
Clozapine	20.2	13.8	-31.6
Quetiapine	37.8	10.6	-71.8
Asenapine	10.6	8.5	-20.0
Amisulpride	7.4	3.7	-50.0
Paliperidone (Oral)	9.6	6.4	-33.3
Paliperidone (IM)	12.2	35.1	+186.9

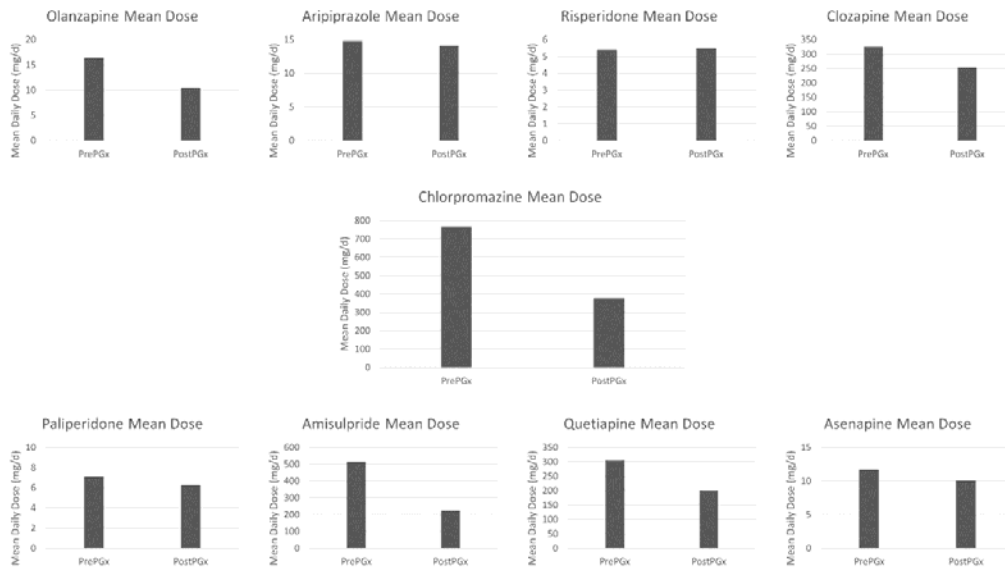


Figure 4. Antipsychotics mean dose and chlorpromazine conversion.

Table 11. Within-patient variation on antipsychotic daily dose.

Antipsychotic	Excluding Therapy Switches		Including Therapy Switches	
	Mean Variation (%) (CI 95%)	Standard Deviation	Mean Variation (%) (CI 95%)	Standard Deviation
Olanzapine	-30.69 (-35.34, -26.04)	32.54	-30.75 (-42.43, -19.07)	81.71
Aripiprazole	6.37 (-0.24, 12.98)	46.22	-3.22 (-15.19, 8.75)	83.76
Risperidone	0	0	-94 (-98.44, -89.56)	31.05
Amisulpride	-25 (-28.57, -21.43)	25	-39.48 (-51.88, -27.08)	86.73
Clozapine	-23.6 (-27.51, -19.69)	27.33	-27.54 (-39.87, -15.21)	86.24

Table 11. Cont.

Antipsychotic	Excluding Therapy Switches		Including Therapy Switches	
	Mean Variation (%) (CI 95%)	Standard Deviation	Mean Variation (%) (CI 95%)	Standard Deviation
Paliperidone	−3.7 (−8.32, 0.92)	32.3	40.33 (29.86, 50.79)	73.21
Quetiapine	−24.38 (−30.38, −18.38)	41.95	−73.2 (−81.04, −65.36)	54.87
Asenapine	−13.89 (−16.78, −10.99)	20.23	−16.12 (−28.79, −3.44)	88.67
	Mean Variation (%) (CI 95%)	Standard Deviation		
Chlorpromazine Conversion	−36.4 (−42.12, −30.68)	40.02		

Mean relative within-patient difference in daily dose comparing itself before and after the application of the 5-step Precision Medicine (5SPM) model. CI: Confidence Interval

4. Discussion

A patient with prolonged severe mental illness usually has a heterogeneous and highly variable symptomatology, including positive, negative, affective, and cognitive symptomatology, which usually induces the prescriber to opt for the use of the combination of several drugs. However, polypharmacy is not a practice supported by scientific evidence and often carries an increased risk of adverse effects [8], which may imply less adherence to treatment and consequent therapeutic failure, with a higher number of hospital admissions and emergency care, and subsequently increased economic and personal expenditure [19].

It is necessary to know the adverse effects profile of neuroleptic treatment in order to perform a risk-benefit balance and thereby facilitate the individualization of the therapy. Polytherapy treatment is considered “justifiable” by some authors given the presence of a profile of adverse effects that hinders adherence to treatment by the patient, or that is detrimental to an underlying pathology of the individual, or when the therapeutic response has not been effective with the antipsychotics available for the specific case of the subject [40]. Consequently, knowledge of the pharmacogenetic profile of the patients becomes more relevant, so that monotherapy adapted to their metabolism can predominantly be applied, suitable for the treatment of symptomatic exacerbations and maintenance, reducing the presence of adverse effects [15].

This study is a retrospective descriptive analysis of 188 patients suffering from a prolonged serious mental illness, poor response to conventional treatment, which eventually results in polypharmacy, to whom the 5SPM model was applied. A PGx analysis was carried out aiming to study the main cytochromes involved in both the metabolism of the most commonly used atypical antipsychotics in their clinical centers, as well as in the metabolism of concomitant. It is important to clarify that, even being the application of the 5SPM Model intended as a multidisciplinary effort, the adjustment made on these patients’ pharmacotherapy was mediated by the Psychiatry Department, therefore we discovered more interactions in the sample regarding non-psychiatric concomitant therapy.

After making corrections on patient pharmacotherapy as part of the 5SPM model, our study revealed a significant reduction in the mean dose of antipsychotic (approximately 50%), which is justified both by the reduction in doses of neuroleptic administered, and by the reduction in approximately 60% of patients receiving two or more antipsychotics.

The pharmacogenetic profile of the population (CYP1A2 HI: 0.86; CYP2D6 EM: 0.85; CYP3A4 EM: 0.91) could explain the need to apply a higher dose with its consequent adverse effects in patients treated with olanzapine [41], clozapine [42], or asenapine [43], all related to CYP1A2, while favoring the use of aripiprazole or risperidone in those who have a wt-like haplotype in CYP2D6 [44–49] and CYP3A4 [44,50] cytochromes, a situation frequently found in our population.

The significant decrease in the mean dose of neuroleptic per patient should be discussed, together with the fact of the increase in the prescription of paliperidone and aripiprazole IM (DEPOT), the use of which doubles and almost triples from the beginning of the study. Aripiprazole is a neuroleptic whose metabolism develops predominantly in the liver, through the CYP450 system, specifically by CYP2D6 and CYP3A4 cytochromes which, in the vast majority of our patients (more than 80%), presented an EM phenotype, favoring its use. Paliperidone is an active metabolite of risperidone that has no liver metabolism. This, together with the fact that they are injectable presentations, favors the prevention of side effects and adherence to treatment, with its consequent positive effect when assessing therapeutic success. As mentioned above, there is a decrease in the use of olanzapine (Oral), aripiprazole (Oral), risperidone (Oral and IM), clozapine (Oral), quetiapine (Oral), asenapine (Oral), and paliperidone (Oral) in favor of these long-lasting injectable presentations, presenting better compliance, a potential decrease in hospital admissions, and a reduction in adverse effects. The preference in the use of these antipsychotics is largely determined by the profile of adverse effects associated with them, influenced by the rational approach that this study proposes. In our sample, DEPOT antipsychotics are prescribed frequently as monotherapy and the patients are administered a standardized dose by sanitary personnel, ensuring treatment compliance. Furthermore, gastrointestinal absorption variables, not always totally controlled in this type of patients (such as alcohol consumption), are nullified. One of the main problems of polytherapy is the potential presence of pharmacological interactions, which may lead to an alteration of the biological availability of one of the drugs involved, with the consequent alteration of the therapeutic effect on its target and the presence of possible adverse effects. Drug-induced phenoconversion during routine clinical practice remains a major public health issue (27). This phenomenon needs to be well addressed by precision medicine approaches focused in the drugs in the context of the patient prescription and oriented not only to genotype but considering drug–drug and gene–drug interactions. In fact phenoconversion has been previously called the Achilles' heel of personalized medicine reporting three principal concerns; drugs susceptible to phenoconversion, co-medications that can cause phenoconversion, and dosage amendments that need to be applied during and following phenoconversion (27).

The application of 5SPM has helped us to significantly reduce interaction in our patients, either by an increase in the use of drugs not metabolized by the CYP450 system, the decrease in polytherapy previously exposed, or the possible didactic role on medical personnel that the implementation of pharmacogenetic analysis may have provided, regarding the role of the CYP450 system in antipsychotic metabolism. This methodology has led to the discovery of a large number of cases in which there was a problem in the pharmacotherapy due to the metabolism mainly mediated by CYP1A2. In the vast majority of cases, the dose administered per patient has been reduced, as well as cases of polytherapy. It should be noted that the use of DEPOT presentations of drugs such as paliperidone (not metabolized by the CYP450 system) or aripiprazole (whose predominant pathway within the CYP450 system is CYP3A4, which presents a wt-like genotype in the vast majority of the study population) has been the solution for the majority of problematic cases, because of the pharmacogenetic profile of the sample, even considering that each patient was studied individually attending its personal genetic implications. In conclusion, the success achieved in reducing the average dose of antipsychotic administered per patient, which has in turn facilitated the avoidance of a large number of adverse effects and potentially reduced the cost per patient, may be due to the combination of applying a methodology such as 5SPM, focused on the genetic and environmental circumstances of the patient alongside the rise of DEPOT prescriptions, which facilitate adherence to treatment and the use of standardized doses.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2075-4426/10/4/289/s1>. Figure S1: 5 Step precision medicine model.

Author Contributions: Conceptualization, M.J.G.-S., M.Á.F.-M., and M.I.-G.; methodology, L.C.-L., I.R.-G., M.I.-G.; software, L.C.-L., I.R.-G.; validation, M.I.-G., M.B.G.-B., E.M.-V.; formal analysis, L.C.-L., I.R.-G.; investigation, L.C.-L., I.R.-G.; resources, S.S.-I., C.L., M.Á.F.-M.; data curation, L.C.-L., I.R.-G.; writing—original draft preparation, L.C.-L., I.R.-G.; writing—review and editing, M.I.-G., A.S.-M.; visualization, L.C.-L., I.R.-G., M.I.-G.; supervision,

M.I.-G.; project administration, M.Á.F.-M., M.J.G.-S., and M.I.-G.; funding acquisition, M.Á.F.-M. and M.I.-G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Turner, T. Chlorpromazine: Unlocking psychosis. *BMJ* **2007**, *334* (Suppl. 1), s7. Available online: https://www.bmj.com/content/334/suppl_1/s7 (accessed on 4 November 2020). [CrossRef] [PubMed]
2. Pieters, T.; Majerus, B. The introduction of chlorpromazine in Belgium and the Netherlands (1951–1968); tango between old and new treatment features. *Stud. Hist. Philos. Sci. Part C Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.* **2011**, *42*, 443–452. [CrossRef] [PubMed]
3. Naber, D.; Haasen, C.; Perro, C. Clozapine: The first atypical antipsychotic. In *Atypical Antipsychotics*; Springer Science and Business Media LLC: Berlin/Heidelberg, Germany, 2000; pp. 145–162. Available online: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-0348-8448-8_8 (accessed on 4 November 2020).
4. Lally, J.; MacCabe, J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: A review. *Br. Med. Bull.* **2015**, *114*, 169–179. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957394/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef] [PubMed]
5. Heuvel, L.L.V.D. Stahl’s essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (4th edition). *J. Child Adolesc. Ment. Health* **2014**, *26*, 157–158. Available online: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2989/17280583.2014.914944> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
6. Shenoy, S.; Amrtavarshini, R.; Bhandary, R.P.; Praharaj, S.K. Frequency, reasons, and factors associated with antipsychotic polypharmacy in Schizophrenia: A retrospective chart review in a tertiary hospital in India. *Asian J. Psychiatry* **2020**, *51*, 102022. Available online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876201820301337> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
7. Lin, S.K. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2020**, *23*, 125–131. Available online: <https://academic.oup.com/ijnp/article/23/2/125/5684986> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
8. Yamanouchi, Y.; Sukegawa, T.; Inagaki, A.; Inada, T.; Yoshio, T.; Yoshimura, R.; Iwata, N. Evaluation of the individual safe correction of antipsychotic agent polypharmacy in Japanese patients with chronic schizophrenia: Validation of safe corrections for antipsychotic polypharmacy and the high-dose method. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2014**, *18*. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25522380/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
9. Kamei, H.; Yamada, H.; Hatano, M.; Hanya, M.; Yamada, S.; Iwata, N. Effectiveness in Switching from Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy in Patients with Schizophrenia: A Case Series. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* **2020**, *18*, 159–163. [CrossRef]
10. Kasteridis, P.; Ride, J.; Gutacker, N.; Aylott, L.; Dare, C.; Doran, T.; Gilbody, S.; Goddard, M.; Gravelle, H.; Kendrick, T.; et al. Association Between Antipsychotic Polypharmacy and Outcomes for People With Serious Mental Illness in England. *Psychiatr. Serv.* **2019**, *70*, 650–656. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109263/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
11. König, I.R.; Fuchs, O.; Hansen, G.; Von Mutius, E.; Kopp, M.V. What is precision medicine? *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 1700391. [CrossRef]
12. Carrasco-Ramiro, F.; Peiró-Pastor, R.; Aguado, B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Ther.* **2017**, *24*, 551–561. [CrossRef] [PubMed]
13. Beckmann, J.S.; Lew, D. Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: Challenges and opportunities. *Genome Med.* **2016**, *8*, 1–11. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993174/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef] [PubMed]
14. Liperoti, R.; Bernabei, R.; Onder, G. Managing Antipsychotic Medications in Schizophrenia: Comprehensive Assessment and Personalized Care to Improve Clinical Outcomes and Reduce Costs. *J. Clin. Psychiatry* **2015**, *76*, e1159–e1160. Available online: <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2015/v76n09/v76n0922.aspx> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef] [PubMed]

15. Osmanova, D.Z.; Freidin, M.B.; Fedorenko, O.Y.; Pozhidaev, I.V.; Boiko, A.S.; Vyalova, N.M.; Tiguntsev, V.V.; Корнетова, Е.; Loonen, A.J.M.; Semke, A.V.; et al. A pharmacogenetic study of patients with schizophrenia from West Siberia gets insight into dopaminergic mechanisms of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *BMC Med. Genet.* **2019**, *20*, 35–44. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967134/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
16. Lee, B.S.; McIntyre, R.S.; Gentle, J.E.; Park, N.S.; Chiriboga, D.A.; Lee, Y.; Singh, S.; McPherson, M.A. A computational algorithm for personalized medicine in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2018**, *192*, 131–136. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495491/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
17. Li, N.; Cao, T.; Wu, X.; Tang, M.; Xiang, D.; Cai, H. Progress in genetic polymorphisms related to lipid disturbances induced by atypical antipsychotic drugs. *Front. Pharmacol. Front. Media* **2020**, *10*. Available online: [/pmc/articles/PMC7011106/?report=abstract](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00106/full) (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
18. Urichuk, L.; Prior, T.I.; Dursun, S.; Baker, G. Metabolism of Atypical Antipsychotics: Involvement of Cytochrome P450 Enzymes and Relevance for Drug-Drug Interactions. *Curr. Drug Metab.* **2008**, *9*, 410–418. Available online: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-2002&volume=9&issue=5&spage=410> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
19. Herbild, L.; Andersen, S.E.; Rasmussen, H.B.; Jürgens, G.; Werge, T. Does Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and 2C19 Among Patients with Diagnoses within the Schizophrenic Spectrum Reduce Treatment Costs? *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2013**, *113*, 266–272. [CrossRef]
20. Lu, Y.F.; Goldstein, D.B.; Angrist, M.; Cavalleri, G. Personalized medicine and human genetic diversity. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* **2014**, *4*. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059740/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
21. Pina-Camacho, L.; Díaz-Caneja, C.M.; Saiz, P.A.; Bobes, J.; Corripio, I.; Grasa, E. Estudio farmacogenético del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos de segunda generación y sus efectos adversos metabólicos (Estudio SLiM): Justificación, objetivos, diseño y descripción de la muestra. *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment.* **2014**, *7*, 166–178. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440735/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
22. Ravyn, D.; Ravyn, V.; Lowney, R.; Nasrallah, H.A. CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophr. Res.* **2013**, *149*, 1–14. [CrossRef] [PubMed]
23. Javaid, J.I. Clinical pharmacokinetics of antipsychotics. *J. Clin. Pharmacol.* **1994**, *34*, 286–295. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7911807/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef] [PubMed]
24. Moons, T.; De Roo, M.; Claes, S.; Dom, G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics* **2011**, *12*, 1193–1211. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21843066/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef] [PubMed]
25. Zivković, M.; Mihaljević-Peles, A.; Bozina, N.; Sagud, M.; Nikolac-Perkovic, M.; Vuksan-Cusa, B.; Muck-Seler, D. The Association Study of Polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT Genes and Acute Extrapyrmidal Adverse Effects in Male Schizophrenic Patients Treated With Haloperidol. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2013**, *33*, 593–599. [CrossRef]
26. Gassó, P.; Mas, S.; Bernardo, M.; Alvarez, S.; Parellada, E.; Lafuente, A. A common variant in DRD3 gene is associated with risperidone-induced extrapyramidal symptoms. *Pharm. J.* **2009**, *9*, 404–410. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506579/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
27. Shah, R.R.; Smith, R.L. Addressing phenoconversion: The Achilles’ heel of personalized medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *79*, 222–240. [CrossRef]
28. Isidoro-García, M.; Sanchez-Martin, A.; Garcia-Berrocal, B. Impact of New Technologies on Pharmacogenomics. *Curr. Pharm. Pers. Med.* **2017**, *14*, 74–85. [CrossRef]
29. PharmGKB. Available online: <https://www.pharmgkb.org/> (accessed on 4 November 2020).
30. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed on 4 November 2020).
31. Hoffmann, M.F.; Preissner, S.C.; Nickel, J.; Dunkel, M.; Preissner, R.; Preissner, S. The Transformer database: Biotransformation of xenobiotics. *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42*, D1113–D1117. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24334957/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
32. Gaedigk, A.; Ingelman-Sundberg, M.; Miller, N.A.; Leeder, J.S.; Whirl-Carrillo, M.; Klein, T.E.; the PharmVar Steering Committee. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2018**, *103*, 399–401. Available online: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29134625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29134625/) (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]

33. De Leon, J.; Susce, M.T.; Murray-Carmichael, E. The AmpliChip™ CYP450 Genotyping Test. *Mol. Diagn. Ther.* **2012**, *10*, 135–151. [CrossRef]
34. Waring, R.H. Cytochrome P450: Genotype to phenotype. *Xenobiotica* **2020**, *50*, 9–18. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411087/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef] [PubMed]
35. Samer, C.; Lorenzini, K.I.; Rollason, V.; Daali, Y.; Desmeules, J.A. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol. Diagn. Ther.* **2013**, *17*, 165–184. Available online: <http://link.springer.com/10.1007/s40291-013-0028-5> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
36. Venkatasubramanian, G.; Danivas, V. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J. Psychiatry* **2013**, *55*, 207–208. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696254/> (accessed on 12 October 2020). [CrossRef] [PubMed]
37. Phan, Y.L.; Jin, H.; Zhang, W.; Qiang, E.; Shekhtman, D.; Shao, D.; Revoe, R.; Villamarin, E.; Ivanchenko, M.; Kimura, Z.Y.; et al. ALFA: Allele Frequency Aggregator; National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, U.S.: Rockville Pike, Bethesda, MD, USA, 2020. Available online: www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/ (accessed on 4 November 2020).
38. Sheehan, J.J.; Sliwa, J.; Amatniek, J.; Grinspan, A.; Canuso, C. Atypical Antipsychotic Metabolism and Excretion. *Curr. Drug Metab.* **2010**, *11*, 516–525. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20540690/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef] [PubMed]
39. Samara, M.T.; Klupp, E.; Helfer, B.; Rothe, P.H.; Schneider-Thoma, J.; Leucht, S. Increasing antipsychotic dose for non response in schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *5*, CD011883. [CrossRef] [PubMed]
40. Huffman, J.C.; Chang, T.E.; Durham, L.E.; Weiss, A.P. Antipsychotic polytherapy on an inpatient psychiatric unit: How does clinical practice coincide with Joint Commission guidelines? *Gen. Hosp. Psychiatry* **2011**, *33*, 501–508. [CrossRef] [PubMed]
41. Söderberg, M.M.; Haslemo, T.; Molden, E.; Dahl, M.-L. Influence of CYP1A1/CYP1A2 and AHR polymorphisms on systemic olanzapine exposure. *Pharmacogenet. Genom.* **2013**, *23*, 279–285. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23492908> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
42. Kohlrausch, F.B.; Gama, C.S.; Lobato, M.I.; Belmonte-de-abreu, P.S.; Gesteira, A.; Barros-Angueira, F.; Carracedo, Á.; Hutz, M.H. Molecular diversity at the CYP2D6 locus in healthy and schizophrenic southern Brazilians. *Pharmacogenomics* **2009**, *10*, 1457–1466. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19761369> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
43. Correll, C.U.; Citrome, L.; Haddad, P.M.; Lauriello, J.; Olfson, M.; Calloway, S.M. The use of long-acting injectable antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the evidence. *J. Clin. Psychiatry Physicians* **2020**, *77*, 3–24. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27732772/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
44. Belmonte, C.; Ochoa, D.; Román, M.; Saiz-Rodríguez, M.; Wojnicz, A.; Gómez-Sánchez, C.I.; Martín-Vilchez, S.; Abad-Santos, F. Influence of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 Polymorphisms on Pharmacokinetics and Safety of Aripiprazole in Healthy Volunteers. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2018**, *122*, 596–605. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325225/> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
45. Novalbos, J.; López-Rodríguez, R.; Roman, M.; Gallego-Sandín, S.; Ochoa, D.; Abad-Santos, F. Effects of CYP2D6 Genotype on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Risperidone in Healthy Volunteers. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2010**, *30*, 504–511. [CrossRef] [PubMed]
46. Nagai, G.; Mihara, K.; Nakamura, A.; Suzuki, T.; Nemoto, K.; Kagawa, S. Prolactin concentrations during aripiprazole treatment in relation to sex, plasma drug concentrations and genetic polymorphisms of dopamine D2 receptor and cytochrome P450 2D6 in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2012**, *66*, 518–524. [CrossRef] [PubMed]
47. Patteet, L.; Vincent, H.; Kristof, M.; Bernard, S.; Manuel, M.; Hugo, N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: Effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *72*, 175–184. [CrossRef] [PubMed]
48. Jukic, M.M.; Smith, R.L.; Haslemo, T.; Molden, E.; Ingelman-Sundberg, M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: A retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry* **2019**, *6*, 418–426. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31000417> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]

49. Nemoto, K.; Mihara, K.; Nakamura, A.; Nagai, G.; Kagawa, S.; Suzuki, T.; Kondo, T. Effects of escitalopram on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients. *Pharmacopsychiatry* **2014**, *47*, 101–104. Available online: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pps.12121> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]
50. Van der Weide, K.; van der Weide, J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism on Serum Concentration of Quetiapine in Psychiatric Patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2014**, *34*, 256–260. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24525658> (accessed on 4 November 2020). [CrossRef]

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

8.3. ECONOMIC IMPACT OF THE APPLICATION OF A PRECISION MEDICINE MODEL (5SPM) ON PSYCHOTIC PATIENTS

Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Economic Impact of the Application of a Precision Medicine Model (5SPM) on Psychotic Patients

Lorena Carrascal-Laso¹
 Manuel Ángel Franco-Martín¹
 Elena Marcos-Vadillo²
 Ignacio Ramos-Gallego³
 Belén García-Berrocal²
 Eduardo Mayor-Toranzo¹
 Santiago Sánchez-Iglesias⁴
 Carolina Lorenzo⁴
 Alfonso Sevillano-Jiménez¹
 Almudena Sánchez-Martín⁵
 María Jesús García-Salgado²
 María Isidoro-García^{2,6}

¹Servicio de Psiquiatría, Hospital Provincial de Zamora, IBSAL, Zamora, 49071, Spain; ²Farmacogenética y Medicina de Precisión, Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca, 37007, Spain; ³Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, Salamanca, 37007, Spain; ⁴Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca, 37007, Spain; ⁵Pharmacogenetics Unit, Pharmacy Department, University Hospital Virgen de las Nieves, UGC Provincial de Farmacia de Granada, Granada, 18014, Spain; ⁶Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, 37007, Spain

Background: Schizophrenia is a severe mental disorder that often manifests within the first three decades of life. Its prognosis is uncertain and may result in a prolonged treatment that could extend throughout the entire lifespan of the patient. Antipsychotic drugs are characterized by a high interindividual variability when considering therapeutic effect and emergence of adverse effects. Such interindividual variability is thought to be associated primarily with pharmacokinetic matters.

Objective: The objective of this study was to evaluate the economic impact of the application of the 5-Step Precision Medicine model (5SPM), an approach based on the pharmacogenetic analysis of the primary genes involved in the metabolism of the therapy for each patient, restructuring treatment as necessary.

Patients and Methods: One hundred eighty-eight psychiatry patients were analysed for single nucleotide polymorphisms on genes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5 and ABCB1. Information on patients' diagnosis, pharmacotherapy, and hospitalizations was collected.

Results: We achieved a cost-benefit ratio of 3.31–3.59 with a reduction of direct cost (hospitalizations plus pharmacotherapy) with a reduction of total cost in 67% of the patients who underwent the clinical intervention.

Conclusion: A rational Precision Medicine-based approach to psychiatric patients could result in a reduction on number of drugs required to control exacerbations, and the underlying pathologies, reducing the risk of adverse effects and improving adherence to treatment, leading to a potential decrease in direct costs. This methodology has been shown to be cost-dominant and, being based on a pharmacogenetic analysis, it has a lifelong nature, as the data obtained can be applied to other medical disciplines.

Keywords: pharmacogenetics, pharmacoeconomics, psychotic disorders, cytochrome P-450, antipsychotics

Introduction

Psychotic disorders encompass a number of serious illnesses requiring complex interdisciplinary treatment grounded in antipsychotic medication. According to the World Health Organization (WHO), schizophrenia affects 20 million people throughout the world. In 2017, the prevalence and incidence of schizophrenia reached 19.78 million and 1.14 million, respectively.¹ One of the biggest problems that emerges when facing this type of diagnosis, known to be a long-term, serious mental illness, is the fact that the condition often manifests during the first years of the patient's working life. This may significantly impact that person's productivity, even making it impossible to develop a career during what is effectively the most

Correspondence: Manuel Ángel Franco-Martín
 Email mfrancom@saludcastillayleon.es

Received: 18 May 2021
 Accepted: 15 July 2021
 Published: 16 August 2021

Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2021:14 1015–1025

1015

© 2021 Carrascal-Laso et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

Pharmacogenomics and Personalized Medicine downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 83.49.36.11 on 04-Nov-2021 For personal use only.

productive years of life, further aggravating both the economic burden placed on family members (the impact on their professional life, the need to provide dedicated care and attention to the patient) as well as the emotional burden (involving more social and economic expense driven by psychological deterioration and leading even to abandonment of the patient by the family members).^{2,3}

Antipsychotic treatment is necessary for this type of diagnosis, even though not all patients receive the same therapeutic benefits. Moreover, these substances are linked to a high number of adverse effects, which could lead to greater costs as it would become necessary to treat the adverse effects and manage cases that resist treatment.⁴⁻⁶ While attempting to solve the more complex cases, it is common for prescribers to opt for polytherapy, which is associated with a higher risk of adverse effects and subsequent hospital stays. It has been suggested that the schizophrenic patient will generate a high economic cost, mainly driven by indirect costs. Given that the criteria with which annual costs are calculated are not bound by a specific standard, in some cases resulting in the overestimation of direct costs and in a disparity of the outcome obtained from different studies of the same population, the total costs associated with schizophrenia vary between 94M (Puerto Rico, 1994, 0.09% of the Gross Domestic Product (GDP)) and 102,396M (US, 1991, 0.5% of the GDP) in 2013-USD. Estimates of direct and indirect costs during the interval vary between 29M (Sweden, 2013, 0.02% of the GDP) and 29,279M (US, 2002, 0.50% of the GDP), and between 63M (Puerto Rico, 1994, 0.09% of the GDP) and 70,597M (US, 1991, 0.5% of the Gross Domestic Product), respectively. When analyzing these figures, it is also important to take into account the differences among the healthcare systems of different countries.⁶

The last decade has seen a rise in the study of pharmacogenetics, a discipline based on the analysis of the relationship between certain genes and various drugs. Pharmacogenetic analysis as a strategic tool focused on Precision Medicine is a practice that has expanded into specialized fields such as Oncology.⁷ Knowledge of the patient's pharmacogenotype has proved useful when considering certain treatments based on the genetic nature of certain pathologies and has in some cases been able to reduce the costs associated with hospitalizations, adverse effects and pharmacotherapies not adjusted to the pharmacokinetic and/or pharmacodynamic of the patient.⁸⁻¹⁸ There is some evidence to suggest that controlling the

dose of various drugs guided by the patient's genotype could reduce the costs of morbidity and mortality associated with drugs that have, in the United States alone, exceeded \$177B.¹⁹

There have not been many studies to date in the field of Psychiatry that analyze the cost-effectiveness of the application of a pharmacogenetic analysis.²⁰⁻²⁷ It should be noted that, until 2014, only 27% of pharmacogenetic studies included an economic analysis of medical intervention.²⁸ Despite knowledge of the possible alteration of the plasma levels for the drugs used in psychiatric practice (anti depressives, antipsychotics, mood stabilizers, etc.), associated with genetic variance among genes forming part of the CYP450 superfamily, or the genes related to their transport and distribution (ABCB1), as well as variance in their effectiveness regarding therapeutic targets (5HT_{2A}, DDR, LAT, etc.), a cost-benefit analysis applied to this type of strategy remains debatable and is not yet established.^{20-23,29,30} This approach is thought to require a detailed and careful study of the specific circumstances of the patient, as well as the cost of the strategies employed. However, among those pharmacogenetic studies accompanying an economic study, more than 50% were cost-effective or cost-dominant. Those that were not could qualify by merely applying a small reduction in the technical costs employed.²⁸

The primary aim of this study is to evaluate the economic impact that could occur, whether a reduction in pharmaceutical costs or in hospital stays, by implementing a 5SPM precision medicine model based on the pharmacogenetic analysis of patients diagnosed with a severe and long-term mental illness treated with antipsychotics in polytherapy.

Patients and Methods

For the purposes of the present study, we used a cohort of 188 patients from the psychiatric ward of three public hospitals belonging to the public healthcare service of the Community of Castile and Leon (Castile and Leon Health Services, SACYL), the Health Centre Complex of Zamora (Zamora, Spain), the University Hospital of Salamanca (Salamanca, Spain) and the Rio Hortega University Hospital (Valladolid, Spain). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Salamanca (CEIC ref.: 107/12/2016). The patients included in the study provided written informed consent to perform a pharmacogenetic analysis in compliance with the Ethics Committee of the

University Hospital of Salamanca, where the analyses were carried out. The inclusion criteria were as follows: (1) have a serious, long-term mental illness (2) with poor clinical response to the previously applied treatment that (3) eventually resulted in polypharmacy. Patients who had not received antipsychotic therapy or who were younger than 16 years of age were excluded from the study. Mental illness is considered to be serious and prolonged when its diagnosis involves non-organic psychoses, with a length period and duration of treatment greater than two years, and a moderate to serious impact on work, social and family obligations.

Information was collected on the patients' diagnosis, current psychopharmacotherapy, hospitalizations and total days hospitalized, and the dose/day used, in addition to their age, gender, and pharmacological history. Pharmacological Costs were calculated by using the SRP obtained from the AEMPS/Vademecum Spanish databases, the dose pricing (IM presentations), or by inferring the €/mg ratio (oral presentations) from the standard presentation. Hospitalization costs were provided by the Regional Health Administration (SACYL).

The method used in the study was the 5-Step Precision Medicine (5SPM) method as described in Carrascal-Laso et al.³¹ PGx testing was performed using the AmpliChip CYP450 Test (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, USA),³² the Autogenomics platform, MassARRAY 4.2 (Agena) and probe-based assays using the LightCycler platform (Roche Diagnostics). PGx testing was performed following the directives of the European Molecular Genetics Management Network for DNA handling, with the requisite controls. The application of quality norms followed the UNE-EN-ISO 15189:2007 Normative in the Accredited Section of Molecular Genetics and Pharmacogenetics of the Clinical Biochemistry Service of the University Hospital in Salamanca. The genes studied were those encoding enzymes 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5 of the CYP450 cytochrome family, and ABCB1, which encodes an ATP Binding Cassette transporter.

In order to compare direct economic costs associated before and after the application of the 5SPM model, hospitalizations and pharmacological information were recorded between January 1, 2013 and December 31, 2019, with June 30, 2016 designated as the cut-off point (when the majority of patients were PGx-tested).

Results

Demographic Data

The present study concerns a descriptive retrospective study that reports the results for a total of 188 patients from whom clinical data were obtained between 2013 and 2019. The median age of the participants in the study is 47.21 (± 12.93) years of age, with 59.58% of the participants being women (n=112). The distribution according to diagnosis is presented in Table 1; the most common diagnosis is schizophrenia (DSM-V, F20.?), which was present in 67.02% of the cases (n=126).

Genotype

Pharmacogenetic analysis was performed on genes CYP1A2 (allele *1F), CYP2B6 (allele *6), CYP2C9 (alleles *2, *3), CYP2C19 (*2, *4, *17), CYP2D6 (alleles *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *12, *14, *17, *29, *41, *46), CYP3A4 (allele *1B), CYP3A5 (allele *3C)³³ and ABCB1 (rs10456423435 C>T). The analysis was performed in the Pharmacogenetic and Precision Medicine Unit of the University Hospital of Salamanca. Table 2 indicates the frequency of the appearance of the estimated phenotypes based on the detection of the different alleles present in the sample. Notable in terms of the primary metabolic pathways of the antipsychotics used in the

Table 1 Demographic Data

Variable	Value
PATIENTS	
Total number of patients included:	188
- Average age (range; years)	47 (24–84)
- Male: Female (%)	59.58: 37.77
DIAGNOSTIC	
DSM-V	n (%)
F03 - Dementia	1 (0.53)
F19 - Substance-Related Disorder	12 (6.38)
F20 - Schizophrenia	126 (67.02)
F22 - Persistent Delusional Disorder	2 (1.06)
F23 - Brief and Acute Psychotic Disorder	1 (0.53)
F25 - Schizoaffective Disorder	13 (6.92)
F31 - Bipolar Disorder	25 (13.30)
F33 - Major Depressive Disorder	1 (0.53)
F60 - Specific Personality Disorders	2 (1.06)
F61 - Mixed Personality Disorder	1 (0.53)
F79 - Intellectual Disability	2 (1.06)

Note: All the pathologies are referred to the official standard nomenclature.
Abbreviation: DSM-V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition.

Pharmacogenomics and Personalized Medicine downloaded from https://www.dovepress.com/ by 83.49.36.11 on 04-Nov-2021
For personal use only.

Table 2 Phenotype Relative Abundance

	n	PM	IM	EM	UM
CYP1A2	179	–	–	13.97% (n = 25)	86.03% (n = 154)
CYP2B6	166	9.04% (n = 15)	40.96% (n = 68)	50% (n = 83)	–
CYP2C9	183	7.10% (n = 13)	35.52% (n = 65)	57.38% (n = 105)	–
CYP2C19	186	3.23% (n = 6)	20.43% (n = 38)	47.85% (n = 89)	27.96% (n = 52)
CYP2D6	183	3.78% (n = 7)	5.95% (n = 11)	85.95% (n = 159)	3.24% (n = 6)
CYP3A4	188	1.06% (n = 2)	7.45% (n = 14)	91.49% (n = 172)	–
CYP3A5	187	87.85% (n = 159)	13.81% (n = 25)	1.66% (n = 3)	–

Note: Allele Frequencies of the sample were similar to the NCBI dbSNP ALFA Project Frequencies.

Abbreviations: PM, poor metabolizer; IM, intermediate metabolizer; EM, extensive metabolizer; UM, ultrarapid metabolizer.

sample is that the most prevalent genotype associated with CYP1A2, which was studied in 179 patients, is HI (86.03%, n = 154); while the most prevalent genotype associated with CYP2D6 (n = 183) and CYP3A4 (n = 188) was EM (85.96, n = 159; 91.49%, n = 172).

Pharmacological Costs

Although the decision to perform a pharmacogenetic analysis was presented to each patient during their psychiatric consultation, the cut-off date used to establish comparisons with regard to the hospital stays required was 30 June 2016. The period of time studied was 3 years prior and subsequent to that date, since at that moment more than 95% of the sample had been pharmacogenotyped. Of the 188 included in the study, financial information was obtained for the pharmacotherapy and hospitalizations of 178. Prior to the application of the 5SPM model, the average annual pharmaceutical cost associated with each patient was 2887€ per year (513,805.10€ per year in total). With the application of the 5SPM model, a reduction of 9.9% (287€ per patient per year, 51,187.02€ per year in total) was achieved, resulting in an average of 2598€ per patient per year (462,618.92€ per year). Scaled over the three and a half years prior and subsequent to the pharmacogenotype (PGx), the antipsychotic treatment of the patients in the study between 2013 and 2016 involved a cost of 1,798,320.80€, with an average cost per patient of 10,102.93€, which was reduced to 1,619,166.20€, or 9096.44€ per patient, resulting in a cost reduction of 9.9%, a saving in absolute terms of 179,154.58€ (1006.49 € per patient).

Table 3 provides a summary of the costs involved for each of the drugs used in the sample. The total cost of the majority of the drugs shows a reduction of 20–98%, which

can be ascribed either to a reduction or discontinuance of the prescribed dosage. Among the notable results are: the cost of the prescription of Quetiapine, which during the period of 2013–2016 amounted to 242,287.37€ per year (4946.11€ per year per patient), and was reduced by 94.10% (14,289.75€ per year, 4104.12€ per year per patient). The total cost of prescriptions for Paliperidone (113,284.36€ per year, 4714.87€ per year per patient) increased by 162% (297,452.8€ per year, 4282.34€ per year per patient); and Aripiprazole (62,296.64€ per year, 2807.18€ per year per patient) representing an increase of 35.6% (84,476.43€ per year, 2362.30€ per year per patient). The average cost involved in the pharmacotherapy of the patients treated with each of the drugs, whether as a monotherapy treatment or in combination with other antipsychotic drugs, showed a reduction of between 8% and 88%.

Continuing our analysis of the influence on the pharmaceutical costs of an approach based on Precision Medicine, we will now analyse the costs associated with each of the demographic variables gathered in the present study. It is worth noting that the pharmaceutical costs of female patients (n=69) were 172,496.2€ per year (2574.6€ per year per patient), 44.3% less than the costs attributed to the male patients (n=102), which reaches 309,775.3€/year (3480.6€ per year per patient, a decrease of 26.03%). The pharmaceutical costs associated with the group of women were reduced by 4.4% (164,904.1€ per year, 2461.3€ per year per patient), while the reduction for men was 26.0% (229,256.9€ per year, 2575.9€ per year per patient). With regard to the diagnosis, the patients diagnosed with a subtype of schizotypal disorder (DSM-V, F25.?.; n=107) amassed an average cost of 5987.9€ per year per patient (53,890.9€ per year), followed by schizophrenic patients (DSM-V, F20.?.; n=107) at 3202.9€ per year per patient (342,708.9€ per year), while

Table 3 Pharmaceutical Costs

Antipsychotic	PrePGx (€)	PostPGx (€)	Variation (%)	PrePGx (€/Patient)	PostPGx (€/Patient)	Variation (%)
Olanzapine	38,754.79	18,438.89	-51.74	717.68	472.79	-34.12
Aripiprazole	62,296.64	84,476.43	+20.16	1271.36	1919.92	+51.01
Risperidone	27,674.40	354.12	-98.70	588.82	177.06	-69.99
Amisulpride	4820.19	1222.15	-74.65	370.78	174.59	-52.91
Clozapine	10,398.30	5178.44	-34.90	273.64	207.14	-24.30
Paliperidone	113,284.51	297,452.8	+162.57	2832.11	3913.85	+38.20
Quetiapine	242,287.37	14,289.75	-94.10	3727.50	752.09	-79.82
Asenapine	14,289.75	9526.50	-33.33	752.09	635.10	-15.56
Annual Total	513,805.94	462,618.92	-9.96	2886.55	2598.98	-9.96
Triennium Total	1,798,320.80	1,619,166.20	-9.96	10,102.93	9096.44	-9.96

Abbreviations: PrePGx, pharmaceutical cost associated with each drug before most of the population was pharmacogenotyped (2013–2016); PostPGx, pharmaceutical cost associated with each drug after most of the population was pharmacogenotyped (2016–2019).

for bipolar patients (DSM-V, F31.1; N=23) the figures were 2490.4€ per year per patient (57,279.4€ per year). Throughout the course of the study, the reduction in costs amounted to 68.6% (1879.3€ per year per patient, 16,913€ per year), 3.2% (3101.1€ per year per patient, 331,813.0€ per year) and 52.2% (1189.5€ per year per patient, 27,358.3€ per year), respectively. Separating the patients into four age brackets (0–20, n=0; 21–40, n=44; 41–60, n=91; and 61+, n=21), we were able to confirm that patients aged between 21 and 40 accounted for pharmaceutical costs of 3431€ per year per patient (151,005.3€ per year); the 41–60 group had associated costs of 3047€ per year per patient (277,330.3€ per year); and those over the age of sixty accounted for costs of 2573.2€ per year per patient (54,037.3€ per year). These costs were reduced by 20.9% (2715.1€ per year per patient, 119,462.5€ per year), 18.1% (2494.9€ per year per patient, 227,035.8€ per year) and 4.3% (2463.5€ per year per patient, 51,734.4€ per year), respectively.

Hospitalization Costs

Prior to the application of the 5SPM Precision Medicine model (2013–2016), the 172 patients who had met the inclusion criteria accounted for 504 hospitalization stays (3 hospitalizations per patient) for a total of 4104 days hospitalized (24.87 hospitalization days per patient). The average duration of each hospital stay was 8.53 days. After adjusting the therapy according to the genotype of each patient, the total number of hospitalizations decreased by

56.7% for a total of 218 hospitalizations (1.36 hospitalizations per patient, -54.6%) accounted for during the period of time between 2016 and 2019, for a total of 1561 days (14.45 hospitalization days per patient, -41.9%), with a reduction of 61.9% in the number of total days hospitalized. The average hospital stay was 7.09 days, 16.9% less than the period of time between 2013 and 2016 (Figure 1).

Regarding reasons for hospital admission, the most common reason accounted for during the time frame 2013–2016 was discontinuance of treatment (147/504), followed by adverse effects (126/504) and clinical decompensation (112/504). Reasons for the other hospitalizations were either not specified (35/504) or were not included among the three previously mentioned causes (84/504). Between 2016 and 2019, the number of hospitalizations due to discontinuance of treatment and the appearance of adverse effects decreased by 78% (32/218) and 88% (15/218), respectively. Hospitalizations related to the decompensation of the underlying pathology decreased by 37% (70/218), and hospitalizations for unspecified reasons decreased by 17% (29/218). Hospitalizations not included among the three causes mentioned increased by 14% (72/232). The patients required an average of 1.6 hospitalizations due to a decompensation of the underlying pathology, which fell to 1.4 (-8%), 1.7 hospitalizations due to discontinuance of treatment, which dropped to 1.4 (-19%), and 1.6 hospitalizations related to some type of adverse effect 1.3 (-20%). Consequently, a change occurs in the profile of hospitalizations among the total population.

Pharmacogenomics and Personalized Medicine downloaded from https://www.dovepress.com/ by 83.49.36.11 on 04-Nov-2021
For personal use only.

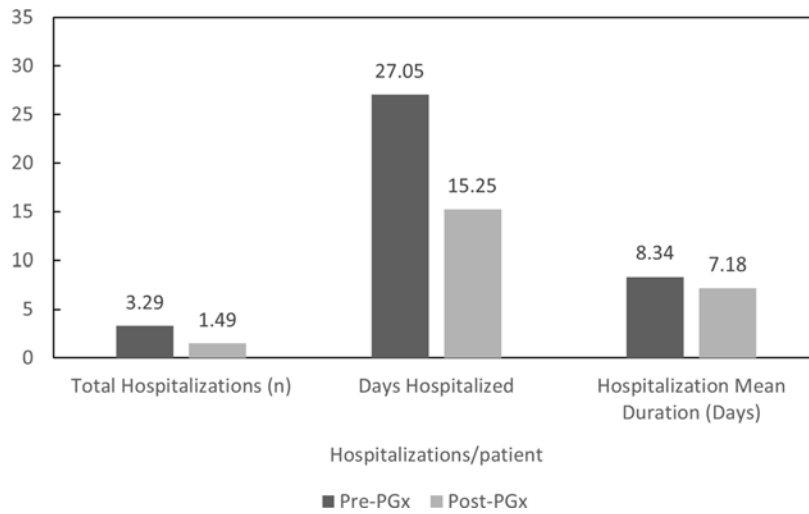


Figure 1 Total hospitalizations per patient, total days hospitalized per patient and hospitalization mean duration.
Abbreviations: PrePGx, pharmaceutical cost associated with each drug before most of the population was pharmacogenotyped (2013–2016); PostPGx, pharmaceutical cost associated with each drug after most of the population was pharmacogenotyped (2016–2019).

Whereas the primary motive was previously a discontinuance of treatment (29.2%), followed by hospitalizations due to adverse effects (25.0%) and decompensation of the underlying pathology (22.2%), the latter has now become the primary motive (32.1%), followed by discontinuance of treatment (14.7%) and adverse effects (6.9%) (Figure 2).

A study of the hospital stays (number, days, costs) based on different demographic variables (sex, diagnosis, age) demonstrates that, prior to the pharmacogenetic study, men were hospitalized more times (294 admissions = 215,502€, 3.3 = 2421.4€ per patient) than women (209 = 153,197€, 3.1 = 2286.5€ per patient), with a longer duration (26.93 days versus 25.65 days). On average, the

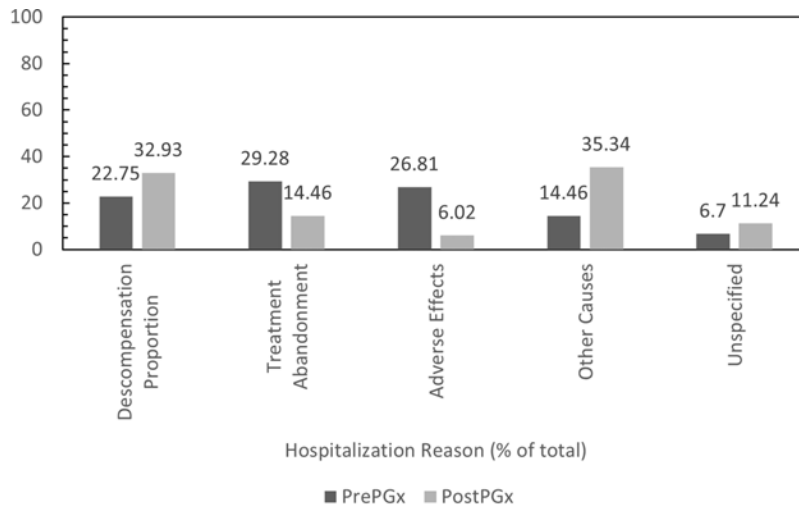


Figure 2 Hospitalization reasons.
Abbreviations: PrePGx, pharmaceutical cost associated with each drug before most of the population was pharmacogenotyped (2013–2016); PostPGx, pharmaceutical cost associated with each drug after most of the population was pharmacogenotyped (2016–2019).

Pharmacogenomics and Personalized Medicine downloaded from https://www.dovepress.com/ by 83.49.36.11 on 04-Nov-2021 For personal use only.

frequency of women hospitalized due to discontinuation of pharmacotherapy (1.8 versus 1.7) or to adverse effects (1.8 versus 1.6) was higher than for men, while admissions due to decompensation of the underlying pathology were much more frequent among men (1.7 versus 1.5) (Figure 3).

With regard to the diagnosis, patients diagnosed with a subtype of schizophrenia (F20; n=107) and with a subtype of personality disorder (F60; n=2) were hospitalized more frequently (3.6 and 4.5 admissions/patient, respectively), followed by patients with a schizophrenic disorder (F25, n=9; 3.4 admissions/patient) and a bipolar disorder (F31, n=23; 2.6 admissions/patient).

With regard to age, patients between 21 and 40 years of age (n=44) were the most frequently hospitalized (3.7 admissions/patient) followed by the 41–60 age bracket (3.2 admissions/patient), while the group with the least number of admissions was 61 and over (2.9 admissions/patient).

The reduction in the number of admissions, number of days in hospital, and the cost associated with the hospitalizations mirrors the figures calculated for the entire

population, regardless of diagnosis, gender or age group (50–60%).

Financial Impact-Intervention

Between 01 January 2013 and 30 June 2016, the pharmaceutical costs associated with the sample reached 1,798,320.80€ (10,102.93€ per patient) and the cost of all hospital stays (with an average cost of 733€ per admission and an average cost of 92.49€ per day of an inpatient hospital stay) is estimated between 369,432 and 37,9620 € (2238.98–2300.73€ per patient). After applying the 5SPM methodology, between 01 July, 2016 and 31 December, 2019, total pharmaceutical costs decreased by 179,154.58€ (1006.49€ per patient), to a total of 1,619,166.20€ (9096.44€ per patient), and total hospital costs were calculated to have decreased between 144,392.5 and 159,794€ (1336.97–1466€ per patient), for an estimated reduction in cost of 209,638–235,228€ (-772.98–963.76€ per patient), representing a total of 388,-792.58–414,382.58€ (1779.47–1970.25€ per patient). Considering the fact that the cost of the pharmacogenetic

Pharmacogenomics and Personalized Medicine downloaded from https://www.dovepress.com/ by 83.49.36.11 on 04-Nov-2021 For personal use only.

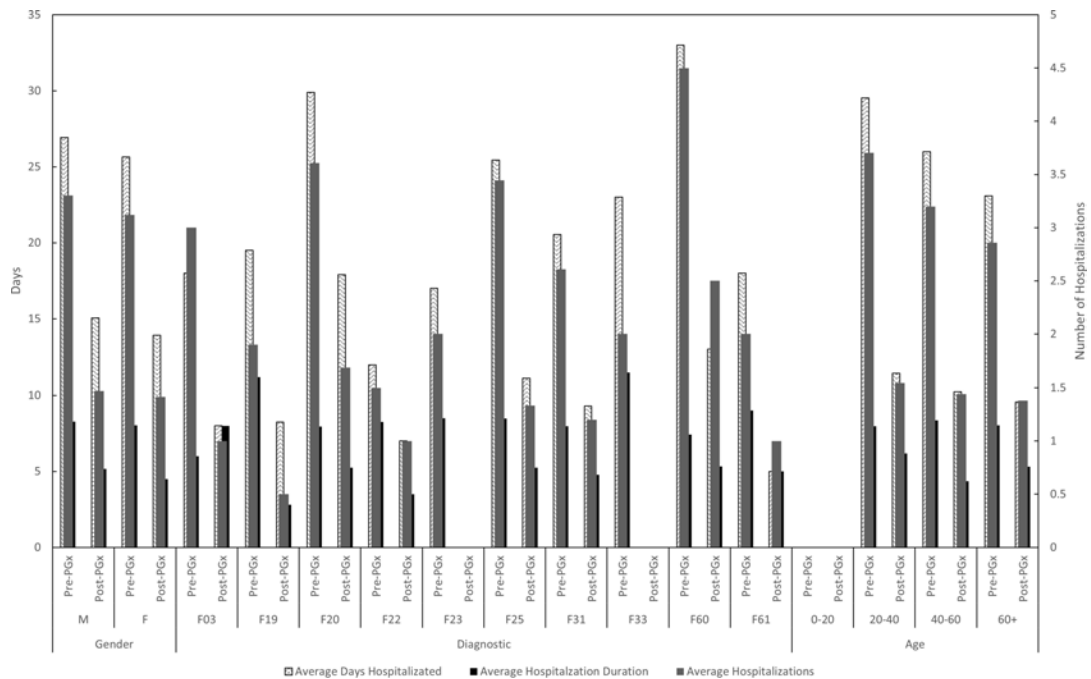


Figure 3 Average hospitalizations, average days hospitalized per patient and hospitalization duration for each demographic variable. **Abbreviations:** PrePGx, pharmaceutical cost associated with each drug before most of the population was pharmacogenotyped (2013–2016); PostPGx, pharmaceutical cost associated with each drug after most of the population was pharmacogenotyped (2016–2019); M, male; F, female; F03, dementia; F19, substance-related disorder; F20, schizophrenia; F22, persistent delusional disorder; F23, brief and acute psychotic disorder; F25, schizoaffective disorder; F31, bipolar disorder; F33, major depressive disorder; F60, specific personality disorders; F61, mixed personality disorder; F19, intellectual disability.

study is 525€ per patient, the total investment for the present study of 172 patients was 90,300€, representing a net reduction between 298,492.58 and 324,082.58€ (-1254.47–1445.25€ per patient). An analysis of these figures should take the lifelong nature of the pharmacogenetic study into account. Therefore, for the 3-year period studied, the cost–benefit ratio is 3.31–3.59. Accounting for the particular situation of each patient, a reduction in total costs is noted in 67% of the patients (considering the pharmaceutical costs and those associated with inpatient hospital stay), which can be broken down to 51% of patients who saw a reduction in their pharmaceutical costs and 100% whose hospitalization costs decreased (Figure 4).

Regarding the influence of the concomitant pharmacotherapy, smoking and dietary habits on the metabolism of the antipsychotic pharmacotherapy – and therefore quite possibly on the therapeutic success and direct costs – no significant differences were found among the different groups studied, probably due to the very small sample size.

Discussion

The approach taken by the present study is to evaluate the cost–benefit ratio of the application of a pharmacogenetic analysis among long-term psychiatric patients who were found to have numerous adverse effects and only slight clinical improvement with the previously employed therapy. As a common factor, it should be noted that the majority of the patients included in the sample were poly-medicated; in addition to their non-psychiatric concomitant therapy, different antipsychotics were simultaneously administered. To date, studies in this area have usually focused on the pharmacogenetic analysis directed at the metabolism of a single drug. Following this approach, the results have been disparate, although it is known that, under certain circumstances, this type of practice can be cost-effective and even cost-dominant.²⁸ Our study demonstrated a positive cost–benefit ratio among two-thirds of the patients, and that the main savings criteria were reached due to a decrease in the polytherapy and hospital stays. The consideration of polymedication in this type of study could be a positive aspect when searching for

Pharmacogenomics and Personalized Medicine downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 83.49.36.11 on 04-Nov-2021
For personal use only.

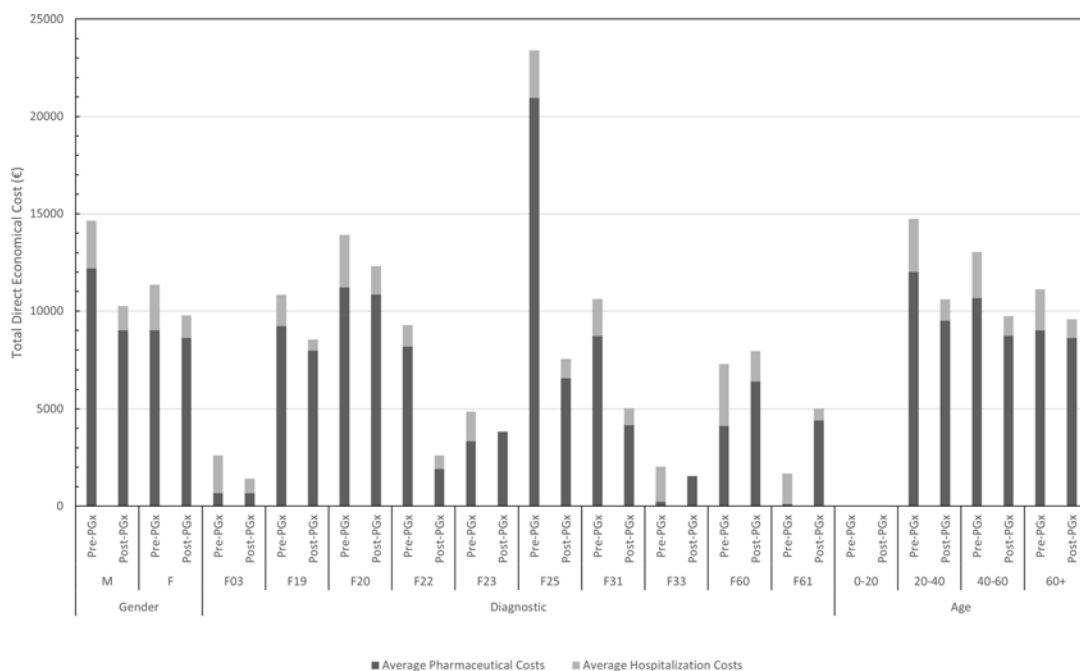


Figure 4 Average pharmaceutical costs and hospitalization costs per patient.

Abbreviations: PrePGx, pharmaceutical cost associated with each drug before most of the population was pharmacogenotyped (2013–2016); PostPGx, pharmaceutical cost associated with each drug after most of the population was pharmacogenotyped (2016–2019); M, male; F, female; F03, dementia; F19, substance-related disorder; F20, schizophrenia; F22, persistent delusional disorder; F23, brief and acute psychotic disorder; F25, schizoaffective disorder; F31, bipolar disorder; F33, major depressive disorder; F60, specific personality disorders; F61, mixed personality disorder; F79, intellectual disability.

robust evidence on the cost-effectiveness of this type of approach.

Our study corrected the pharmacotherapy in the 188 patients comprising our cohort, each of whom suffers from a serious, long-term mental illness. We applied the SSPM Precision Medicine model, conditioned by the genotype of the members of the CYP450 system most relevantly involved in the metabolism of antipsychotics, and achieved a significant decrease in both pharmaceutical and hospitalization costs, which resulted in a decrease of total costs associated with oral medications metabolized by CYP1A2 (HI: 0.86) or a combination of these with other medications, as well as drugs that act on the most acute positive symptomatology but have a more complex profile of adverse effects. When the therapy was adjusted and greater effectiveness was achieved, their use was no longer required to assist in more complicated cases. Instead, the LAI psychotics Aripiprazole and Paliperidone, which have greater costs but facilitate adherence to treatment, were used and administered primarily in monotherapy in our sample. The pharmacogenetic profile of the population does not negatively interact with these drugs, resulting in fewer adverse effects and a consequent decrease in hospital expenses. Conversely, the elevated costs of the LAI antipsychotics, which increased in use during the period of time 2016–2019, could have partially masked the effect of the application of the SSPM model on the pharmaceutical costs. This does not mean that LAI administration could be the general solution approach, given that patients were evaluated individually in order to avoid negative interaction between their therapy and genotype, which in turn involves greater pharmaceutical or hospital costs. Independently of the drugs used, during the period between 2016 and 2019 the average pharmaceutical costs were less than those incurred between 2013 and 2015 when compared to patient groups using the same pharmaceutical (whether in monotherapy or in combination with other drugs). As for the problems arising from polytherapy, the use of more than one drug was shown to be related to a higher number of hospital stays and economic costs. A correlation is also established between the number of pharmaceuticals employed and the average pharmaceutical cost, the number of hospital admissions, and the average number of days in hospital, suggesting that the decrease in this application, resulting

from a personalized approach, can be linked to the decrease in pharmaceutical and hospital costs.

On the other hand, it is important to highlight that among the demographic groups with the lower pharmaceutical costs, the impact of the application of the precision medicine model was not as noticeable with regard to the pharmaceutical costs, possibly suggesting that in the specific case of patients in these groups, the original therapy was well established or, due to their clinical situation, there was either no need to use a large number of drugs or the therapeutic options were limited. This situation was not present when evaluating the hospital stays, whose variation (50–60%) was not affected by any demographic variable, meaning that the hospital stays, and associated costs were reduced by a similar proportion among all patients.

Overall, the intervention was cost-dominant, and a substantial decrease was achieved in the number of hospital stays required by the patients for their clinical stability. It should be noted that the present study only evaluated direct costs and did not include indirect costs, which could be more complicated to compute. Moreover, given the manner in which clinical data are registered in different services, it was not possible to establish a comparison between the different states of the pathologies included in the study.

Conclusion

In conclusion, (1) the use of this methodology achieved a significant reduction in both pharmaceutical and hospitalization costs during the time frame 2016–2019 with respect to the time frame 2013–2015. Although future data should not be extrapolated, given that much depends on the individual evolution of the sample patients and on the appearance of new potentially stronger and cheaper therapeutic drugs and strategies, this finding is an especially positive point given the lifelong nature of the clinical intervention and the fact that the reduction in costs obtained greatly exceeds the investment required to perform a pharmacogenetic analysis. (2) Although depot injections are especially costly, they are sufficiently effective for the wide spectrum of symptomatology associated with psychotic disorders so as to be administered in monotherapy or accompanied by other drugs in lower doses, which, if the drug profile of the sample is known, makes it easier to avoid the appearance of adverse effects and consequent hospital stays, and to improve adherence to treatment. (3) The

rational focus has resulted in a reduction in the number of drugs required to control the psychotic pathology, reducing the risk of adverse effects and improving adherence to treatment, leading to a decrease in hospital costs for admission due to adverse effects that cannot be remedied with outpatient treatment or to discontinuance of treatment, as well as a decrease in pharmaceutical costs resulting from a lower number of polytherapy cases or from a variance in the dosage used by the patient.

These conclusions should be considered with an awareness of the limitations of this study, in particular the small sample size. The data used to carry out the study were taken from the application of these pharmacogenetic tools in routine clinical practice and requested in accordance with the criteria of the medical prescriber conforming to the clinical evaluation of the patient (following strict guidelines conveyed to psychiatric specialists during special courses organized by the public administration). Each decision was made on an individual basis and agreed to by a multidisciplinary team (psychiatrists, psychologists, nurses, social workers and clinical biochemists), and only those patients who were deemed to obtain a clinical advantage were selected for this methodology. On the other hand, the decision to introduce this methodology coincided with an increase in the use of LAI antipsychotics, which facilitated stronger therapeutic adherence, and therefore less clinical failure, being this situation a possible confounder.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- WHO | Mental health action plan 2013-2020. WHO [Internet]. World Health Organization; 2015 [cited October 16, 2020]. Available from: http://www.who.int/entity/mental_health/publications/action_plan/en/index.html. Accessed July 28, 2021.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30(1):67–76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- NIMH. Schizophrenia [Internet]. [cited March 7, 2021]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/schizophrenia.shtml>. Accessed July 28, 2021.
- Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. 2015;114(1):169–179. doi:10.1093/bmb/ldv017
- Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Med*. 2013;11(1):1–35. doi:10.1186/1741-7015-11-132
- Jin H, Mosweu I. The societal cost of schizophrenia: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2017;35:25–42. doi:10.1007/s40273-016-0444-6
- Unim B, Pitini E, De Vito C, D'Andrea E, Marzuillo C, Villari P. Cost-effectiveness of RAS genetic testing strategies in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Value Health*. 2020;23:114–126. doi:10.1016/j.jval.2019.07.009
- Martin AS, Gómez AI, García-Berrocal B, et al. Dose reduction of efavirenz: an observational study describing cost-effectiveness, pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2014;15:997–1006. doi:10.2217/pgs.14.48
- Borse MS, Dong OM, Polasek MJ, Farley JF, Stouffer GA, Lee CR. CYP2C19-guided antiplatelet therapy: a cost-effectiveness analysis of 30-day and 1-year outcomes following percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics*. 2017;18(12):1155–1166. doi:10.2217/pgs-2017-0075
- Zhu Y, Swanson KM, Rojas RL, et al. Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases. *Genet Med*. 2020;22:475–486.
- Pink J, Pirmohamed M, Lane S, Hughes DA. Cost-effectiveness of pharmacogenetics-guided warfarin therapy vs. Alternative anticoagulation in atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(2):199–207. doi:10.1038/clpt.2013.190
- Berm EJ, Hak E, Postma M, et al. Effects and cost-effectiveness of pharmacogenetic screening for CYP2D6 among older adults starting therapy with nortriptyline or venlafaxine: study protocol for a pragmatic randomized controlled trial (CYSCETrial). *Trials*. 2015;16(1):1–8. doi:10.1186/s13063-015-0561-0
- Verhoef TI, Redekop WK, Van Schie RM, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenetics in anticoagulation: international differences in healthcare systems and costs. *Pharmacogenomics*. 2012;13:1405–1417. doi:10.2217/pgs.12.124
- Sluiter RL, Kievit W, Van Der Wilt GJ, et al. Cost-effectiveness analysis of genotype-guided treatment allocation in patients with alcohol use disorders using naltrexone or acamprosate, using a modeling approach. *Eur Addict Res*. 2018;24(5):245–254. doi:10.1159/000494127
- De Monaco A, Berretta M, Pugliese S, Valente D, Ciarràfa S, Di Francia R. Evaluation of genotyping methods and the relative cost of pharmacogenomics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(14):2084–2087.
- Plöthner M, Ribbentrop D, Hartman J-P, Frank M. Cost-effectiveness of pharmacogenomic and pharmacogenetic test-guided personalized therapies: a systematic review of the approved active substances for personalized medicine in Germany. *Adv Ther*. 2016;33(9):1461–1480. doi:10.1007/s12325-016-0376-8
- Plumpton CO, Roberts D, Pirmohamed M, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of pharmacogenetic testing for prevention of adverse drug reactions. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(8):771–793. doi:10.1007/s40273-016-0397-9
- Fragoulakis V, Bartsakoulia M, Díaz-Villamarín X, et al. Cost-effectiveness analysis of pharmacogenomics-guided clopidogrel treatment in Spanish patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(5):438–445. doi:10.1038/s41397-019-0069-1
- Martin A, Downing J, Maden M, et al. An assessment of the impact of pharmacogenomics on health disparities: a systematic literature review. *Pharmacogenomics*. 2017;18(16):1541–1550. doi:10.2217/pgs-2017-0076
- Groessl EJ, Tally SR, Hillery N, Maciel A, Garces JA. Cost-effectiveness of a pharmacogenetic test to guide treatment for major depressive disorder. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(8):726–734.
- Corponi F, Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics and depression: a critical perspective. *Psychiatry Investig*. 2019;16(9):645–653. doi:10.30773/pi.2019.06.16
- van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, Jukić MM. Pharmacogenomics of antidepressant and antipsychotic treatment: how far have we got and where are we going? *Front Psychiatry*. 2020;11:94. doi:10.3389/fpsy.2020.00094

23. Li KX, Loshak H. Pharmacogenomic testing in depression: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines [Internet]. Pharmacogenomic testing in depression: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. *Can Agency Drugs Technol Health*. 2020 [cited December 7, 2020]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33074624>. Accessed July 28, 2021.
24. Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder?: a systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. *J Clin Psychiatry*. 2017;78:720–729. doi:10.4088/JCP.15r10583
25. Peterson K, Dieperink E, Ferguson L, Anderson J, Helfand M. Evidence brief: the comparative effectiveness, harms, and cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided antidepressant treatment versus usual care for major depressive disorder [Internet]. VA Evidence-based Synthesis Program Evidence Briefs; 2011 [cited December 7, 2020]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27606389>. Accessed July 28, 2021.
26. Fabbri C, Kasper S, Zohar J, et al. Cost-effectiveness of genetic and clinical predictors for choosing combined psychotherapy and pharmacotherapy in major depression. *J Affect Disord*. 2020;279:722–729. Elsevier BV.
27. Girardin FR, Poncet A, Perrier A, et al. Cost-effectiveness of HLA-DQB1/HLA-B pharmacogenetic-guided treatment and blood monitoring in US patients taking clozapine. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(2):211–218. doi:10.1038/s41397-017-0004-2
28. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *Pharmacogenomics J*. 2017;17:395–402. doi:10.1038/tpj.2017.21
29. Kim E, Levy R, Pikalov A. Personalized treatment with atypical antipsychotic medications. *Adv Ther*. 2007;24:721–740. doi:10.1007/BF02849966
30. Moore T, Hill A, Panguluri S. Pharmacogenomics in psychiatry: implications for practice. *Recent Pat Biotechnol*. 2014;8(2):152–159. doi:10.2174/1872208309666140904113615
31. Carrascal-Laso L, Franco-Martín MÁ, García-Berrocal MB, et al. Application of a pharmacogenetics-based precision medicine model (SSPM) to psychotic patients that presented poor response to neuroleptic therapy. *J Pers Med*. 2020;10(4):1–16. doi:10.3390/jpm10040289
32. de Leon J, Susce MT, Murray-Carmichael E. The AmpliChip™ CYP450 genotyping test. *Mol Diagn Ther*. 2012;10(3):135–151. doi:10.1007/BF03256453
33. Gaedigk A, Whirl-Carrillo M, Pratt VM, Miller NA, Klein TE. PharmVar and the landscape of pharmacogenetic resources. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):43–46. doi:10.1002/cpt.1654

Pharmacogenomics and Personalized Medicine downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 83.49.36.11 on 04-Nov-2021
For personal use only.

Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Dovepress

Publish your work in this journal

Pharmacogenomics and Personalized Medicine is an international, peer-reviewed, open access journal characterizing the influence of genotype on pharmacology leading to the development of personalized treatment programs and individualized drug selection for improved safety, efficacy and sustainability. This journal is indexed

on the American Chemical Society's Chemical Abstracts Service (CAS). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/pharmacogenomics-and-personalized-medicine-journal>

8.4. CASE REPORT: PHARMACOGENETICS APPLIED TO PRECISION PSYCHIATRY COULD EXPLAIN THE OUTCOME OF A PATIENT WITH A NEW CYP2D6 GENOTYPE



CASE REPORT
published: 25 February 2022
doi: 10.3389/fpsyt.2021.830608



Case Report: Pharmacogenetics Applied to Precision Psychiatry Could Explain the Outcome of a Patient With a New CYP2D6 Genotype

Elena Marcos-Vadillo¹, Lorena Carrascal-Laso², Ignacio Ramos-Gallego³,
Andrea Gaedigk^{4,5}, Belén García-Berrocal¹, Eduardo Mayor-Toranzo²,
Alfonso Sevillano-Jiménez², Almudena Sánchez⁶, María Isidoro-García^{1,7*} and
Manuel Franco-Martin²

¹ Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomedica de Salamanca, Salamanca, Spain, ² Servicio de Psiquiatría, Hospital Provincial de Zamora, Instituto de Investigación Biomedica de Salamanca, Zamora, Spain, ³ Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain, ⁴ Division of Clinical Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Innovation, Children's Mercy Kansas City, Kansas City, MO, United States, ⁵ Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Missouri-Kansas City, Kansas, MO, United States, ⁶ Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomedica de Salamanca, Salamanca, Spain, ⁷ Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Mirko Manchia,
University of Cagliari, Italy

Reviewed by:

Clement Zai,
Centre for Addiction and Mental
Health (CAMH), Canada
Isa Houwink,
Leiden University Medical
Center, Netherlands

*Correspondence:

María Isidoro-García
misidoro@saludcastillayleon.es

Specialty section:

This article was submitted to
Schizophrenia,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 07 December 2021

Accepted: 30 December 2021

Published: 25 February 2022

Citation:

Marcos-Vadillo E, Carrascal-Laso L,
Ramos-Gallego I, Gaedigk A,
García-Berrocal B, Mayor-Toranzo E,
Sevillano-Jiménez A, Sánchez A,
Isidoro-García M and Franco-Martin M
(2022) Case Report:
Pharmacogenetics Applied to
Precision Psychiatry Could Explain the
Outcome of a Patient With a New
CYP2D6 Genotype.
Front. Psychiatry 12:830608.
doi: 10.3389/fpsyt.2021.830608

Precision medicine applied to psychiatry provides new insight into the promising field of precision psychiatry. Psychotic disorders are heterogeneous, complex, chronic, and severe mental disorders. Not only does the prognosis and the course of the disease vary among patients suffering from psychotic disorders, but the treatment response varies as well. Although antipsychotic drugs are the cornerstone of the treatment of schizophrenia, many patients only partially respond to these drugs. Furthermore, patients often experience adverse events which can lead to poor treatment adherence. Interindividual variability in drug response could be related to age, gender, ethnicity, lifestyle factors, pharmacological interactions, obesity, and genetics, all of which influence the process of drug metabolism. Commonly prescribed antipsychotics are metabolized by cytochrome P450 (CYP450) enzymes, and CYP450 genes are highly polymorphic. Pharmacogenetic testing is increasingly being used to predict a patient's drug response and could help to find the most appropriate therapy for an individual patient. In this report, we describe a psychotic patient who did not receive adequate clinical follow-up and subsequently presented adverse events, which could be explained by his pharmacogenetic profile and the drug interactions resulting from the polypharmacy prescribed.

Keywords: antipsychotic agents, pharmacogenetics, cytochrome P450 enzyme system, psychotic disorders, precision medicine

INTRODUCTION

An increasing number of children, adolescents, and adults (1) are being diagnosed with mental illness, including depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia spectrum disorder (2–7). According to the World Health Organization (8), people with mental disorders experience higher rates of disability and mortality compared to the general population, making these conditions a priority of health systems.

Psychotic disorders are a group of heterogeneous, complex, chronic, and severe mental diseases that manifest through positive (hallucinations, delusions, etc.) and negative (impaired motivation, social withdrawal, etc.) symptoms, affecting approximately 1% of the global population (9, 10). Not only are the prognosis and disease course of psychotic disorders variable among patients, but so is treatment response. Antipsychotic drugs comprise the fundamental treatment of schizophrenia and other psychotic disorders (11, 12), but many patients do not only partially respond to drug therapy (13, 14). Furthermore, patients often experience side effects when taking antipsychotics including sedation, cognitive impairment, weight gain and obesity, metabolic syndrome, cardiovascular and neuromotor side effects, among others, which can lead to poor adherence or discontinuation of treatment (15–19).

Interindividual variability in the hepatic metabolism of these drugs may be impacted by several factors including age, gender, ethnicity, lifestyle factors (e.g., tobacco and alcohol consumption, diet), pharmacological interactions (patients taking multiple drugs), obesity, and variation in the genes contributing to the metabolism of the drugs taken (20–22). Many commonly prescribed antipsychotics are metabolized by cytochrome P450 enzymes, mainly *CYP2C19* and *CYP2D6* (23–26).

CYP genes are highly polymorphic, and patients with extreme phenotypes, i.e., those with no or low activity or increased activity, have been shown to have an increased risk of adverse events or treatment failure due to drug levels that are either too high or too low (27, 28). Thus, pharmacogenetic testing is increasingly utilized to predict a patient's metabolic capacity and utilize this knowledge to inform drug therapy (29–33). Variable enzyme activity can to a large part be explained by the presence of variations on the nucleotide level [i.e., single-nucleotide polymorphisms (SNPs)] but also be caused by gene copy number variation (CNVs), i.e., gene duplications or deletions, and rearrangements (34, 35). Genotype is typically translated into phenotype [i.e., poor metabolizers (PM), intermediate metabolizers (IM), normal metabolizers (NMs), rapid metabolizers (RMs), and ultrarapid metabolizers (UMs)] and therapeutic recommendations based thereof. For *CYP2D6* genotype to phenotype translation, recommendations have been published by the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (36). Additional details and translation tables for other *CYPs* can be found on the PharmGKB website at <https://www.pharmgkb.org/page/pgxGeneRef>.

CYP2D6 is one of the most important and extensively studied *CYP450* enzymes (34, 37). It has been shown to contribute to the metabolism of over 20% of commonly prescribed medications (38) including atypical antipsychotics such as aripiprazole, asenapine, clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone. To date, the Pharmacogene Variation Consortium (39, 40) has described over 140 variant alleles (star alleles) (41). Approximately 5–10% of the European population are poor metabolizers due to having two nonfunctional alleles (42). Additional information regarding allele and genotype frequencies can be found on the PharmGKB website.

In this report, we describe a psychotic patient who did not receive adequate clinical follow-up and presented with side effects, which could have been prevented considering pharmacogenetic test results, complex history, and polypharmacy.

CASE DESCRIPTION

The following report describes the situation of a male European patient, who gave us consent to publish his situation, who was born in 1956, and who had been receiving mental health care since 1993, initially under private care, with a diagnosis of schizotypal personality disorder (DSM-V, F21). Regarding the psychiatric family history, his father suffered from bipolar disorder (DSM-V, F31), and his brothers suffered from major depressive disorder (DSM-V, F33). The review of the family history also revealed a psychotic disorder in a second-degree relative (niece). Somatic personal history included hemorrhoids and an anal fissure. The patient did not smoke, drink alcohol, or have a history of substance abuse. During the routine clinical analysis performed throughout the study, there were no ionic, metabolic, or hematological alterations found. In 1994, during his first admission at the University Hospital of Salamanca, he was diagnosed with schizoaffective disorder bipolar type (DSM-V, F25.0). From 1994 to 2015, follow-up treatment was carried out with no hospital admissions and no documented adverse events (AE). In the months following his mother's death and the admission of this father into a care facility, the patient overdosed on lithium with autolytic intention, which required a 3-day stay in intensive care. After this event, the patient clinically deteriorated, and his treatment was changed in seven phases (see **Figure 1A**):

1st treatment plan (1994–18/01/2016): The first admission was triggered by hypomanic symptoms (expansive mood, ideo-fleeting speech, decreased sleep needs, and manifold symptomatology), after which he was diagnosed with schizoaffective disorder. The treatment prescribed when he was described was as follows: lithium, amisulpride, escitalopram, trazodone, and clobazam. No documented AE. After a sudden change in his familiar environment, the patient overdosed on lithium, with autolytic intention, which required a 3-day stay in intensive care, and was hospitalized for 43 days (6/12/2015–18/01/2016), presenting with rudeness, inappropriate sexual behavior, childish utterances, emotional coldness, and antagonistic behavior. Previous treatment was continued with minor extrapyramidal effects. For pharmacogenetic interactions (see **Figure 1B**).

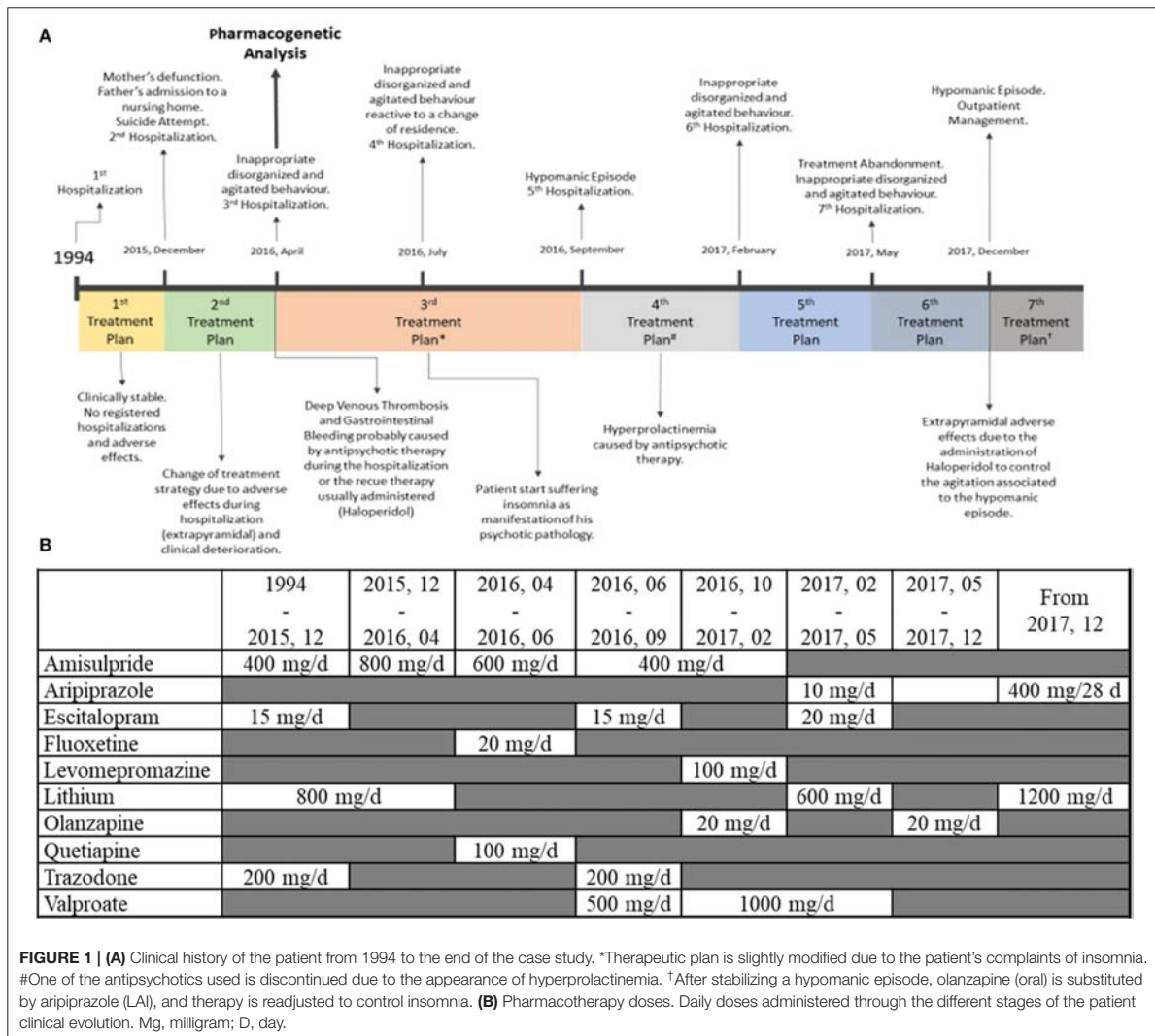
2nd treatment plan (18/01/2016–13/06/2016): Based on the adverse effect referred by the patient and taking into account his poor clinical progress during the last hospitalization, the prescriber adjusted the drug treatment upon the patient's release to only include lithium and amisulpride, neither of which is metabolized by a *CYP* enzyme. Although this adjustment reduced adverse effects, the patient's clinical condition did not improve, and he was readmitted for 49

days (25/04/2016–13/06/2016) due to disturbed behavior with neither depressive nor psychotic symptomatology whereupon he was treated with amisulpride, lorazepam, lormetazepam, quetiapine, and fluoxetine with deep venous thrombosis and gastrointestinal bleeding (melenas) as AE.

A pharmacogenetic test [AmpliChip CYP450 Test (43), the Antigenomics platform, MassARRAY 4.2 (Agena), and probed-based assays using the Light-Cycler platform] was performed while the patient was hospitalized. The following allelic variants were tested: CYP2B6 (*6), CYP2C9 (*2 and *3), CYP2C19 (*2, *3, and *17), CYP2D6 (*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *12, *14, *17, *29, *41, and presence of gene duplication), CYP3A4 (–392 G>A), CYP3A5 (*3), and MDR1 (3435C>T) (Table 1). Allele nomenclature was per the Pharmacogenetic Variation (PharmVar) Consortium

(41). The CYP2D6 genotype, however, was returned as a “no call”. Subsequent gene resequencing revealed that the patient had a novel allele, which was submitted to PharmVar (41) and designated CYP2D6*119. The genotype of the patient was revised to CYP2D6*4/*119. The CYP2D6*119 allele shares many sequence variants with the decreased function CYP2D6*41 allele but lacks 2851C>T (p.R296C). Due to the presence of 2989G>A which has been shown to impact splicing, the CYP2D6*119 allele may have decreased function (PMID 33043448); thus we classified the patient as an IM (it is noted though that CPIC classified this allele as “unknown function”). PM status for CYP3A5 and decreased expression of the MDR1 drug transporter were also discovered.

3rd treatment plan (13/06/2016–04/10/2016): Upon discharge, a treatment readjustment was made, as the



potential increase in quetiapine plasma levels due to the quetiapine-fluoxetine pharmacokinetic interaction was thought to be related to the emergence of the deep venous thrombosis, combined with the fact that the hospital stay was prolonged, and the patient could have been bedridden longer than usual. The new prescription consisted of lorazepam, amisulpride, valproate, escitalopram, and trazodone. There were no documented AE, but required two hospitalizations of 9 days (04/07/2016–13/07/2016), due to behavioral disturbances in response to a change of residence, and 21 days (13/09/2016–04/10/2016), due to an exacerbation of the hypomanic symptomatology. Previous treatment was continued with minor extrapyramidal effects and insomnia.

4th treatment plan (October 2016–February 2017): Given the profile of adverse effects reported by the patient (excessive morning sedation and extrapyramidal symptoms) and the fact that the patient was not receiving a satisfactory therapeutic benefit, the pharmacological treatment was readjusted to amisulpride, olanzapine, valproate, and levomepromazine. Hyperprolactinemia was found in a routine clinical analysis,

and amisulpride was suspended. The patient was hospitalized for 9 days (22/02/2017–03/03/2017) because of behavioral disturbances and depressed mood with delusions of guilt and harm, exhibiting mutism and a catatonic attitude. Treatment was continued with extrapyramidal effects during the hospitalization.

5th treatment plant (February 2017–May 2017): The patient was discharged with aripiprazole, lithium, clonazepam, lormetazepam, and citalopram. Minor extrapyramidal effects. Hospitalized for 12 days (06/05/2017–18/05/2017), due to disorganized behavior and refusal to take medication, with olanzapine, citalopram, lithium, clonazepam, and lormetazepam.

6th treatment plant (May 2017–December 2017): At discharge, the patient continued with olanzapine, clonazepam, lormetazepam, and lorazepam. The patient presented extrapyramidal symptoms after administration of haloperidol due to a manic episode managed as an outpatient.

7th treatment plant (from December 2017): Given the need to control the patient's sleep pattern and in light of the sedative effects of olanzapine, olanzapine was replaced with aripiprazole, eventually a long-acting injectable (LAI), to ensure adherence and simplify the absorption variables, complementing the therapy with lithium, clonazepam, lormetazepam, and pregabalin. From this point, the patient did not present AE, nor needed hospitalization.

TABLE 1 | Pharmacogenetic analysis.

Gene	Alleles tested	Genotype	Predicted phenotype
CYP2C19	*2, *3, *17	*1/*1	Normal metabolizer
CYP2D6	2-*10, *12, *14, *17, *29, *41, XN	*4/*119	Intermediate metabolizer
CYP2C9	*2, *3	*1/*1	Normal metabolizer
CYP2B6	*6	*1/*1	Normal metabolizer
CYP3A4	–392 G>A	A/A	Normal metabolizer
CYP3A5	*3	*3/*3	Poor metabolizer
MDR1	3435C>T	C/T	Decreased expression

Alleles listed using the PharmVar Haplotype nomenclature. *Allele. Phenotype predictions are according to those recommend by CPIC which are summarized by respective "diplotype to phenotype translation" tables (available at: <https://www.pharmgkb.org/page/pgxGeneRef>).

DISCUSSION

We present a patient with a novel CYP2D6 allele, CYP2D6*119, which was paired with a known non-functional allele. Since the novel allele and CYP2D6*41, a known decreased function allele, essentially only differ by an SNP that is believed to not alter the enzymatic activity, we classified the patient as IM. This phenotype (i.e., decreased CYP2D6 activity) may have contributed to the extrapyramidal AE presented after administration of levomepromazine and haloperidol, and the

TABLE 2 | Pharmacogenetic interaction of all treatment of the patient.

	Cytochrome P450										
	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6 (*)	2E1	3A4	3A5 (†)	3A7	MDR1 (‡)
Amisulpride											S
Aripiprazole						S (+), lh Id		S (+)	S (-)	S (-)	S
Escitalopram					S (+)	S (-) lh		S (-)			S
Fluoxetine	S, lh	S, lh	S, lh	S (+) lh	S (+) lh	S (+) lh	S	S (+) lh			S
Levomepromazine						lh, S (+)	lh				
Lithium											
Olanzapine	S (+)			lh	lh	S (±) lh		lh			S
Quetiapine					S (-)	S (±) lh		S (+)	S (-)	S (-)	
Trazodone						S (+)		S (+)	S (-)	S (-)	
Valproate			lh	S (+) lh	S (-) lh			lh			ld

*CYP2D6*4/*119, CYP2D6 predicted intermediate metabolizer (IM) phenotype. †CYP3A5*3/*3 predicted poor metabolizer (PM) phenotype. ‡MDR1 3435C/3435T predicted decreased expression. Id (Inducer), lh (Inhibitor), S (Substrate), + (Major Metabolic Pathway), ± (Minor Metabolic Pathway), - (Minor Metabolic Pathway likely not clinically relevant).

sedation associated with olanzapine. *CYP2D6* has also been described to contribute to the metabolism of quetiapine and aripiprazole. Furthermore, the patient's *ABCB1* genotype may have contributed to the hyperprolactinemia associated with amisulpride, to the deep venous thrombosis related to quetiapine, and, together with *CYP2D6*, to the sedation due to olanzapine. While *CYP2D6* and *CYP3A5* are not always the major metabolic pathway of drugs associated with AE presented by the patient, there could be a phenocopy effect related to drugs metabolized by these pathways.

This complex case illustrates how AE can impact patient compliance (44), as shown in two hospitalizations (February 2017, May 2017) caused by the patient refusing to continue the treatment. The patient was prescribed antipsychotics, which appeared to have repeatedly caused AE. Pharmacogenetic testing helped to partially understand the origin of his AE; it was possibly caused by a combination of his pharmacokinetic phenotype (reduced *CYP2D6* and *CYP3A5* enzymatic activity and *MDR1* expression) and the phenocopy effect related to pharmacokinetic interactions (Table 2). A treatment plan that was guided by the patient's pharmacogenetic profile and knowledge about the pharmacokinetics of drugs prescribed drastically improved his medical condition. The patient ultimately reported no AE and continued to evolve favorably underscoring the utility of pharmacogenetic testing to guide pharmacotherapy. The application of this methodology could ensure a significant reduction in both pharmaceutical (fewer exacerbations hence less rescue medication, lower dosages, etc.) and hospitalization-related (fewer hospitalizations required to manage adverse effects or achieving better treatment adherence due to the reduction in the emergence of these adverse effects) economical costs. Although the evolution of the patient is not certain, the clinical intervention applied has a lifelong nature, and the results obtained by the pharmacogenetic analysis could be used by other medical areas. These conclusions should be considered taking into account the limitations of this study. Being this case report based on the application of a recently implemented approach to our service, we could not make use of all the possible variables that could be helpful when managing these patients

(i.e., antipsychotic plasma levels). Moreover, this methodology was introduced, concurring with the increasing use of LAI presentations, which facilitate therapeutic adherence, and it could be a possible confounder. One of the strong points of this approach is that the decisions concerning the pharmacotherapy of the patient were agreed to by a multidisciplinary team (in which psychiatrists and clinical biochemists, among other clinical specialties, participated), which permitted a more profound knowledge about the drug metabolism and the factors influencing drug varying factors and promoted education on this subject for the bio-sanitary personnel (including psychiatric nurses, psychologist, etc.).

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets presented in this study can be found in online repositories. The names of the repository/repositories and accession number(s) can be found in the article/supplementary material.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the University Hospital of Salamanca (CEIC ref.: 107/ 12/2016). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AG, MI-G, and MF-M: conceptualization. EM-V, LC-L, and MI-G: methodology. LC-L and IR-G: software. MI-G, BG-B, and EM-T: validation. EM-V, LC-L, and IR-G: formal analysis, investigation, data curation, and writing-original draft. EM-T and AS-J: resources. AG, AS, MI-G, and MF-M: writing-review and editing. LC-L, IR-G, and MI-G: visualization. MI-G and MF-M: project administration. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

REFERENCES

- Hálfánarson Ó, Zoëga H, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Fusté AC, et al. International trends in antipsychotic use: a study in 16 countries, 2005-2014. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2017) 27:1064-76. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.07.001
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* (2008) 30:67-76. doi: 10.1093/epirev/mxn001
- Rintala H, Chudal R, Leppämäki S, Leivonen S, Hinkka-Yli-Salomäki S, Sourander A. Register-based study of the incidence, comorbidities and demographics of obsessive-compulsive disorder in specialist healthcare. *BMC Psychiatry.* (2017) 17:64. doi: 10.1186/s12888-017-1224-3
- Rao P, Moore JK, Stewart R, Runions K, Bear N, Wong JWY, et al. Bipolar disorder in children and adolescents: diagnostic inpatient rates from 2000 to 2013 in Germany. *Int J Bipolar Disord.* (2016) 4:23. doi: 10.1186/s40345-016-0064-2
- Okkels N, Vernal DL, Jensen SOW, McGrath JJ, Nielsen RE. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta Psychiatr Scand.* (2012) 127:62-8. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01913.x
- Kühl JOG, Laursen TM, Thorup A, Nordentoft M. The incidence of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in Denmark in the period 2000-2012. A register-based study. *Schizophr Res.* (2016) 176:533-9. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.023
- Olsson M, Druss BG, Marcus SC. Trends in mental health care among children and adolescents. *N Engl J Med.* (2015) 372:2029-38. doi: 10.1056/NEJMsa1413512
- WHO. *Mental Health Action Plan 2013-2020* WHO. World Health Organization (2015). Available online at: http://www.who.int/entity/mental_health/publications/action_plan/en/index.html (accessed November 25, 2021).
- Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of schizophrenia: overview of methods, findings and limitations. *Front Hum Neurosci.* (2017) 11:322. doi: 10.3389/fnhum.2017.00322
- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* (2016) 388:86-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6

11. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull.* (2015) 114:169–79. doi: 10.1093/bmb/ldv017
12. Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Med.* (2013) 11:132. doi: 10.1186/1741-7015-11-132
13. Martin A, Downing J, Maden M, Fleeman N, Alfirevic A, Haycox A, et al. An assessment of the impact of pharmacogenomics on health disparities: a systematic literature review. *Pharmacogenomics.* (2017) 18:1541–50. doi: 10.2217/pgs-2017-0076
14. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res.* (2013) 149:1–14. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.035
15. Solmi M, Murren A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag.* (2017) 13:757–77. doi: 10.2147/TCRM.S117321
16. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* (2005) 353:1209–23. doi: 10.1056/NEJMoa051688
17. Foster A. Pharmacogenetics of antipsychotic adverse effects: case studies and a literature review for clinicians. *Neuropsychiatr Dis Treat.* (2008) 3:965–73. doi: 10.2147/NDT.S1752
18. Shenoy S, R A, Bhandary RP, Praharaj SK. Frequency, reasons, and factors associated with antipsychotic polypharmacy in Schizophrenia: a retrospective chart review in a tertiary hospital in India. *Asian J Psychiatr.* (2020) 51:102022. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102022
19. Li N, Cao T, Wu X, Tang M, Xiang D, Cai H. Progress in genetic polymorphisms related to lipid disturbances induced by atypical antipsychotic drugs. *Front Pharmacol.* (2020) 10:1669. doi: 10.3389/fphar.2019.01669
20. Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. *Dialogues Clin Neurosci.* (2016) 18:323–37. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.3/bishop
21. Zhuo C, Hou W, Lin C, Hu L, Li J. Potential value of genomic copy number variations in schizophrenia. *Front Mol Neurosci.* (2017) 10:204. doi: 10.3389/fnmol.2017.00204
22. Mahintamani T, Mitra S, Kavoor A, Nizamie Sh. Negative symptoms in schizophrenia. *Ind Psychiatry J.* (2016) 25:135. doi: 10.4103/ipj.ipj_30_15
23. Urchuk L, Prior T, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome P450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab.* (2008) 9:410–8. doi: 10.2174/138920008784746373
24. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician.* (2007) 76:391–6.
25. Sheehan JJ, Sliwa JK, Amatniek JC, Grinspan A, Canuso CM. Atypical antipsychotic metabolism and excretion. *Curr Drug Metab.* (2010) 11:516–25. doi: 10.2174/138920010791636202
26. Hoffmann MF, Preissner SC, Nickel J, Dunkel M, Preissner R, Preissner S. The transformer database: biotransformation of xenobiotics. *Nucleic Acids Res.* (2014) 42:D1113–7. doi: 10.1093/nar/gkt1246
27. Gaedigk A, Riffel AK, Berrocal BG, Solaesa VG, Dávila I, Isidoro-García M. Characterization of a complex CYP2D6 genotype that caused an AmpliChip CYP450 Test® no-call in the clinical setting. *Clin Chem Lab Med.* (2014) 52:799–807. doi: 10.1515/cclm-2013-0943
28. Gaedigk A, Hernandez J, García-Solaesa V, Sánchez S, Isidoro-García M. Detection and characterization of [theCYP]2D6[*]9x2gene duplication in two Spanish populations: resolution of [AmpliChip] {CYP}450 test no-calls. *Pharmacogenomics.* (2011) 12:1617–22. doi: 10.2217/pgs.11.107
29. Lloret-Linares C, Rollason V, Lorenzini KI, Samer C, Daali Y, Gex-Fabry M, et al. Screening for genotypic and phenotypic variations in [CYP]450 activity in patients with therapeutic problems in a psychiatric setting, a retrospective study. *Pharmacol Res.* (2017) 118:104–10. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.002
30. Lu YF, Goldstein DB, Angrist M, Cavalleri G. Personalized medicine and human genetic diversity. *Cold Spring Harb Perspect Med.* (2014) 4:a008581. doi: 10.1101/cshperspect.a008581
31. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp M V. What is precision medicine? *Eur Respir J.* (2017) 50:1–12. doi: 10.1183/13993003.00391-2017
32. Beckmann JS, Lew D. Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: challenges and opportunities. *Genome Med.* (2016) 8:1–11. doi: 10.1186/s13073-016-0388-7
33. Carrasco-Ramiro F, Peiró-Pastor R, Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Therapy.* (2017) 24:551–61. doi: 10.1038/gt.2017.77
34. Nofziger C, Turner A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Agúndez J, Black J et al. PharmVar GeneFocus: CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther.* (2019) 107:154–70. doi: 10.1002/cpt.1643
35. Botton M, Whirl-Carrillo M, Del Tredici A, Sangkuhl K, Cavallari L, Agúndez J et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther.* (2020) 109:352–366. doi: 10.1002/cpt.1973
36. Caudle K, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen J, Haidar C, Klein T et al. Standardizing CYP 2D6 genotype to phenotype translation: consensus recommendations from the clinical pharmacogenetics implementation consortium and dutch pharmacogenetics working group. *Clin Transl Sci.* (2019) 13:116–24. doi: 10.1111/cts.12692
37. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner R. A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics. *Genes.* (2020) 11:1295. doi: 10.3390/genes11111295
38. Saravanakumar A, Sadighi A, Ryu R, Akhlaghi F. Physicochemical properties, biotransformation, and transport pathways of established and newly approved medications: a systematic review of the top 200 most prescribed drugs vs. the FDA-approved drugs between 2005 and 2016. *Clin Pharmacokin.* (2019) 58:1281–94. doi: 10.1007/s40262-019-00750-8
39. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Twist GP, Klein TE, Miller NA. The Evolution of PharmVar. *Clin Pharmacol Ther.* (2019) 105:29–32. doi: 10.1002/cpt.1275
40. Gaedigk A, Whirl-Carrillo M, Pratt VM, Miller NA, Klein TE. PharmVar and the landscape of pharmacogenetic resources. *Clin Pharmacol Ther.* (2020) 107:43–6. doi: 10.1002/cpt.1654
41. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. The pharmacogenetic variation (PharmVar) consortium: incorporation of the human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature database. *Clin Pharmacol Ther.* (2018) 103:399–401. doi: 10.1002/cpt.910
42. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder J. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med.* (2017) 19:69–76. doi: 10.1038/gim.2016.80
43. De Leon J. AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry. *Expert Rev Mol Diagn.* (2006) 6:277–86. doi: 10.1586/14737159.6.3.277
44. Seripa D, Lozupone M, Stella E, Paroni G, Biscaglia P, La Montagna M, et al. Psychotropic drugs and CYP2D6 in late-life psychiatric and neurological disorders. What do we know? *Expert Opin Drug Saf.* (2017) 16:1373–85. doi: 10.1080/14740338.2017.1389891

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Marcos-Vadillo, Carrascal-Laso, Ramos-Gallego, Gaedigk, García-Berrocal, Mayor-Toranzo, Sevillano-Jiménez, Sánchez, Isidoro-García and Franco-Martin. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.