

El enlace entre la psicofarmacología y la genética molecular: psico-farmacogenómica

Dr. Humberto Nicolini

Una nueva disciplina parece estar naciendo en la práctica de la medicina actual, en donde se emplean las herramientas de la farmacología junto con la genética molecular, para entender mejor las variaciones en la respuesta de los individuos a los medicamentos. El avance veloz en el entendimiento de la información genética del ser humano ha sido uno de los legados del proyecto del genoma humano. Sin embargo, todavía nos resta un gran camino por recorrer en cuanto a poder comprender cabalmente, todos los procesos codificados en nuestros genes, y todavía más complicado resulta el saber cómo el medio ambiente modifica o interactúa con nuestro genoma. En este sentido, la psiquiatría y la genética molecular han encontrado un terreno, que tiene una enorme utilidad para el clínico en el futuro cercano. Este nuevo campo de investigación pretende, por medio de las herramientas de la genética molecular, predecir la farmacocinética y farmacodinamia de los psicofármacos en los pacientes que se encuentran bajo dichos tratamientos. En una visión optimista de los alcances de este campo, podríamos antes de iniciar un tratamiento psicofarmacológico, saber si el paciente va o no a responder al mismo, al igual que si presentará efectos colaterales y de qué tipo. Desde luego, hay diversas "responsabilidades" en el terreno de la ética que son importantes de observar, como serían: en primer lugar, los aspectos éticos en cuanto a la toma del consentimiento y la ejecución de dichas pruebas genéticas, haciendo hincapié en la importancia de la confidencialidad y del buen uso de la información genética de las personas; en segundo lugar, el impacto económico en cuanto al tipo de medicamento y cuidados que el paciente tendrá que recibir como consecuencia de su genética. Por otro lado, la precisión de dichas predicciones puede ser malinterpretada o bien malentendida tanto por los pacientes como por los clínicos. De forma tal, que si hay una cierta probabilidad que el paciente no responda a un tipo de medicamento, inmediatamente prescribir opciones más tóxicas o bien más costosas. En este sentido, la certeza de las pruebas genéticas como tales son muy precisas, sin embargo, el efecto particular de dichas variantes genéticas en la respuesta integral a los medicamentos puede ser de diferente magnitud.

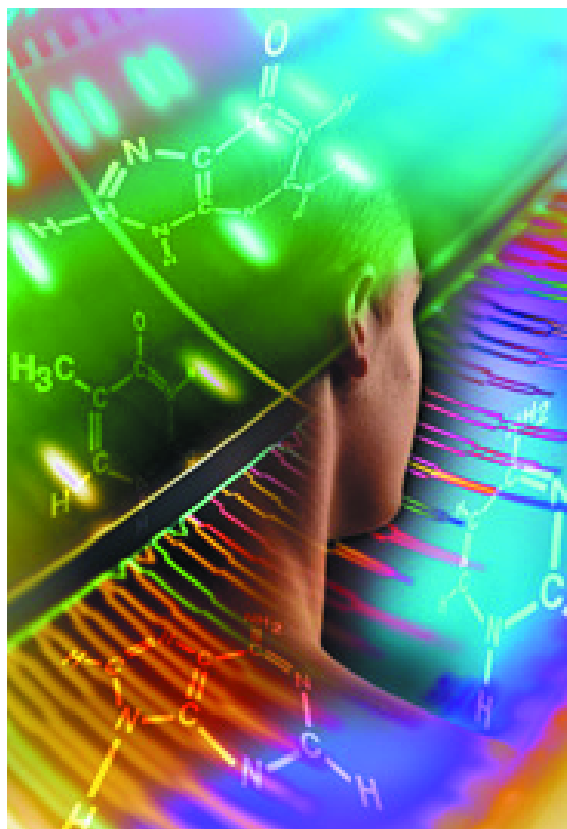
Es entonces necesario el conocer a todos los integrantes de la compleja serie de pasos farmacocinéticos y farmacodinámicos, lo mismo que el peso específico de cada uno de estos elementos que participan en la respuesta a los medicamentos.

En cuanto a la farmacocinética, actualmente se han clonado prácticamente todas las enzimas de los citocromos que integran el metabolismo de los medicamentos, y de muchas de ellas se sabe sus variaciones genéticas con la variedad de procesamiento metabólico que implican. Por otro lado, las frecuencias de los polimorfismos varían de manera notable dentro de las poblaciones; por ejemplo, el alelo CYP2D6B entre población caucásica, africana, amerindia y oriental. En cuanto a la farmacodinamia, también, buena parte de los receptores donde ejercen su acción los medicamentos psicotrópicos están ya clonados, y con un buen conocimiento de las variedades de presentación genética las mismas que dan lugar a diferentes tipos de respuesta o efectos colaterales. También conocemos que existe una gran variabilidad para muchos de estos receptores entre diversos grupos étnicos, principalmente para los de dopamina y para serotonina.

Desde luego, para muchos medicamentos que empleamos de manera rutinaria todavía desconocemos con precisión su mecanismo de acción, en particular el responsable de la respuesta terapéutica, sin embargo, el progreso de este campo, dará una enorme retroalimentación en cuanto al mejor entendimiento de las bases etiopatogénicas de la enfermedad mental y de su terapéutica. En el campo de la oncología, por ejemplo, se han dado importantes avances en cuanto a la respuesta de medicamentos anticancerosos y marcadores genéticos, e incluso algunos de ellos se emplean como parte del protocolo de seguimiento de la evolución del padecimiento, como es el caso para algunas leucemias.

Hoy en día, tenemos algunos ejemplos de logros en este campo en psiquiatría, y que se han dado en el área de las psicosis. Actualmente, hay una gran necesidad de antipsicóticos más eficaces dirigidos a mejorar la calidad de vida de los pacientes esquizofrénicos a la par que disminuyan los efectos colaterales secundarios que se presentan con las terapias actuales. Por otro lado, publicaciones recientes

sugieren que los polimorfismos del gen de receptor a serotonina 5-HT_{2A} determinan en cierto grado, una variación funcional de estos receptores, modificando parcialmente la afinidad al medicamento, la expresión del receptor y afectando, en consecuencia, la respuesta clínica. De manera adicional, con este mismo gene, existen algunos reportes que han demostrado una asociación con la respuesta clínica al



Imprimido con el permiso de Photodisc

antipsicótico atípico clozapina, y una mutación silente que es (102T/C) dentro de la región codificante del gene del receptor 5HT_{2A},¹ incluso estos mismos autores han publicado más recientemente un agregado con otro alelo del mismo gene, mediante el cual han identificado al 80% de los respondedores a clozapina.² Por consiguiente, es factible definir blancos terapéuticos y establecer marcadores genéticos que nos permitan predecir una respuesta farmacológica específica asociada a un genotipo particular. En cuanto a los efectos colaterales, el grupo del Dr. Kennedy en Toronto³ ha podido predecir mediante un polimorfismo del gene del receptor D₃ a dopamina, a los pacientes en riesgo para disquinesia tardía en diversos tratamientos antipsicóticos.

En cuanto a la farmacocinética se han hecho tamizajes del citocromo P450 y 2D6, identificándose exitosamente a los metabolizadores lentos, quienes fueron más susceptibles a los efectos colaterales, medidos por la escala del AIMS.^{4,5}

Finalmente, es importante aclarar que la farmacogenética no es la terapia génica, sino es el estudio de la variabilidad de los pacientes en cuanto a la respuesta a los medicamentos dado por su variabilidad genética. Actualmente, la gran limitante de este campo es la lentitud para realizar todos los genotipos suficientes, sin embargo, hay grandes esperanzas de hacer esto mucho más ágil mediante el advenimiento de tecnologías como los "Microarrays" (técnica de micro-rejillas), del ADN, para la cual todavía no tenemos una buena traducción en castellano. Esta técnica puede determinar numerosos genotipos rápidamente. En el futuro, este tipo de tecnología impactará la práctica, lo mismo que la economía en la medicina, dado el aumento de nuestra precisión en la prescripción del medicamento adecuado a nuestra constitución genética particular, lo mismo que al estado de la enfermedad psiquiátrica que el paciente sufra.⁶ En este sentido es importante el recalcar que, hoy en día, se encuentran en marcha un gran número de proyectos auspiciados por la industria farmacéutica en donde se están evaluando los genes que intervienen en el metabolismo y la respuesta de los antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y estabilizadores del afecto. De manera que en un futuro, no muy lejano, será una prueba indispensable para la buena prescripción de los medicamentos el conocer las variantes genéticas relevantes en cuanto a metabolismo de medicamentos, respuesta y toxicidad. **PSI**

Referencias

1. Arranz M, Collier D, Sodhi M, et al. Association between clozapine response and allelic variation in the 5HT_{2a} receptor gene. *The Lancet*. 1995;346:281-282.
2. Arranz M, Munro J, Birkett J, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *The Lancet*. 2000;355:1615-1616.
3. Basile V, Massellis M, Badri F, et al. Association of the MscI polymorphism of the dopamine D₃ receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21:17-27.
4. Ellingrød V, Schultz S, Arndt S. Association between cytochrome P450D6 genotype, antipsychotic exposure and abnormal involuntary movement scale (AIMS) score. *Psychiatric Genetics*. 2000;10:9-11.
5. De Leon J, Barnhill J, Rogers T, Boyle J, Chou W, Wedlund P. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1278-1280.
6. Roses A. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*. 2000;405:857-865.