

Farmacogenómica y psiquiatría

Hernán Silva I.¹

La farmacogenómica puede ser definida como el empleo de información genómica para guiar el tratamiento farmacológico. El término ha venido siendo empleado cada vez con mayor frecuencia en lugar del más clásico de farmacogenética^{1,2}. Ambas palabras designan esencialmente lo mismo y la diferencia terminológica sólo surge del deseo de subrayar la evolución desde el estudio de los genes individuales (genética) al estudio de conjuntos de genes cada vez más amplios y de sus interacciones recíprocas (genómica).

La secuenciación del genoma humano y la posibilidad de estudiar las variaciones genéticas entre los individuos ofrece hoy una nueva herramienta para entender la complejidad de los trastornos psiquiátricos y de la respuesta a los tratamientos farmacológicos.

En la actualidad los diagnósticos psiquiátricos se basan más en agrupaciones de síntomas (DSM-IV e ICD-10) que en la neurobiología subyacente, aún escasamente conocida. Aunque los tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad son muy efectivos en algunos individuos, en otros son ineficaces o su empleo se asocia a importantes efectos adversos. El psiquiatra prescribe en base a la información obtenida en estudios clínicos controlados y de acuerdo a su propia experiencia con los fármacos. No obstante, todo tratamiento tiene un componente de ensayo-error, en la medida en que alrededor del 40% de los pacientes depresivos, por ejemplo, no responde al medicamento prescrito o presenta significativos efectos adversos. Entre estos, algunos pueden ser de riesgo vital, como la agranulocitosis en los pacientes que reciben clozapina, o serios, como el síndrome metabólico secundario al tratamiento con algunos antipsicóticos atípicos.

Múltiples factores pueden contribuir a la variabilidad en la respuesta a fármacos, desde la diversidad genética en la absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento, a la fisiopatología del trastorno y a factores como género, edad, dieta, cumplimiento de la prescripción, etc. Se espera que los conocimientos crecientes en genómica y farmacogenómica contribuirán a dilucidar la fisiopatología de los trastornos mentales y a contar con grupos más homogéneos de pacientes que aseguren un mayor beneficio terapéutico y menos efectos adversos con el empleo de fármacos³.

Farmacogenómica y metabolización de fármacos

La administración de una dosis estándar de un fármaco a una población de pacientes puede llevar a variados resultados, como producto de las variaciones genéticas de las enzimas metabolizadoras. Para muchos antidepresivos y antipsicóticos, la metabolización se efectúa

¹ Clínica Psiquiátrica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Director de Publicaciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía.

por enzimas del citocromo P450 hepático, especialmente por CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C19, las que contribuyen a la variabilidad en términos de respuesta y potencial interacción de fármacos.

Todas las enzimas humanas más importantes del citocromo P450 han sido secuenciadas y clonadas y se han identificado las variantes genéticas más importantes. Esta información provee las bases para el empleo de marcadores que guíen la prescripción de fármacos.

Por ejemplo, la identificación de metabolizadores lentos, que requieren la administración de bajas dosis de fármacos, permite evitar efectos secundarios indeseables. Asimismo, los metabolizadores rápidos requieren dosis anormalmente elevadas de medicamentos para obtener un adecuado resultado terapéutico.

La evaluación rutinaria del genotipo para el citocromo P450, que ya se efectúa para algunas de sus enzimas, puede llegar a ser una práctica habitual. Actualmente sólo representa un problema de tecnología y costos el que su empleo se haga más masivo.

Farmacogenómica y diferencias étnicas

Existe una considerable variación genética entre diversos grupos étnicos, la que tiene gran influencia en la respuesta a los fármacos. Por ejemplo, la duplicación del gene CYP2D6, que se asocia a la metabolización rápida de muchos antidepresivos, se encuentra en el 10 al 16% de los individuos de origen etíope o árabe saudí y sólo en el 1 al 5% de los de origen caucásico. En cambio una forma de enzima inactiva se encuentra en el 10 al 12% de los caucásicos y sólo en el 1 al 4% de los sujetos de origen etíope o árabe saudí⁴.

Una situación más llamativa es la que ocurre con los alelos largo y corto (L y S) de la región promotora del transportador de serotonina (SERT). Mientras en caucásicos la presencia del alelo L se asocia a una mayor probabilidad de buena respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y el alelo S se asocia a mala respuesta, en poblaciones asiáticas ocurre lo contrario y el alelo S se asocia a buena respuesta.

Por consiguiente, es importante considerar la composición genética de la población que se va a tratar y no simplemente extrapolar a ella los resultados obtenidos en estudios efectuados en poblaciones de diferente origen étnico. En países como el nuestro, que tiene una población mestiza, el desafío es contar con una adecuada información de su composición genética para guiar la prescripción.

Medicina personalizada

El objetivo de la farmacogenómica es la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente en particular, con la finalidad de lograr el mejor resultado con los menores riesgos y efectos adversos^{1,2}. Ello apunta a la personalización de la indicación terapéutica. En la actualidad no sólo se estudia la relación entre información genética y respuesta a fármacos, sino también respecto a intervenciones no farmacológicas, como la psicoterapia.

La mayoría de las investigaciones farmacológicas que se llevan a cabo en la actualidad – ya sea la efectuada por la industria farmacéutica o por importantes centros académicos – incluye la obtención de información farmacogenómica, orientada a evaluar más adecuadamente los resultados terapéuticos. El traspaso de las tecnologías actualmente empleadas en

el ámbito de la investigación a la práctica clínica cotidiana parece ser sólo una cuestión de tiempo. Los clínicos deben estar preparados para asimilar los nuevos conocimientos y técnicas.

Convenio SONEPSYN-Clínica Mayo

La Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía (SONEPSYN) inició durante el año 2006 un programa de intercambio académico con la Clínica Mayo de Rochester, uno de los más activos centros de investigación en farmacogenómica. Dicho convenio incluye la estadia de médicos chilenos en ese centro norteamericano y la realización de actividades académicas conjuntas. En ese contexto se acaba de efectuar el primer curso “Genética y Farmacogenómica en Psiquiatría”, en el que se trataron los fundamentos de esta disciplina y que contó con la presencia de dos profesores de la Clínica Mayo, los Drs. Renato Alarcón y Víctor Karpyak, además de académicos nacionales.

Con estas actividades, nuestra Sociedad adopta un papel activo en la incorporación y difusión en nuestro medio de los progresos más recientes en una disciplina que probablemente tendrá un gran desarrollo en los próximos años. La organización de actividades académicas de alto nivel viene a cumplir uno de los más importantes objetivos de una sociedad científica dinámica y activa.

Referencias

1. Innocenti F (ed). Pharmacogenomics: methods and protocols. New Jersey, Humana Press, 2005.
2. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origins, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 162-5.
3. Gorwood P, Hamon M. Psychopharmacogenetics. New York, Springer Science & Business Media Inc, 2006.
4. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119-37.

Correspondencia:

Dr. Hernán Silva I.

Clínica Psiquiátrica Universitaria.

Av. La Paz 1003, Recoleta, Santiago de Chile

E-mail: hsilva@med.uchile.cl