

## LA PSICOFARMACOGENETICA. ESPERANZAS Y RIESGOS

Los campos de la Psiquiatría y la genética molecular han encontrado un terreno común que tendrá, en el futuro cercano, la mayor utilidad para el clínico. Este nuevo terreno de investigación pretende predecir la farmacocinética y la farmacodinamia de los psicofármacos en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento, por medio de las herramientas de la genética molecular. En una visión "esperanzada" podríamos llegar a saber, antes de iniciar un tratamiento psicofarmacológico, si el paciente va o no a responder al mismo, y si presentará efectos colaterales y de qué tipo. Desde luego hay diversos "riesgos" como serían, en primer lugar, el impacto económico generado tanto por la realización del examen genético como por las implicaciones del tipo de medicamento que, según su genética, debe recibir. En segundo lugar, la precisión de dichas predicciones puede ser malinterpretada o bien malentendida tanto por los pacientes como por los clínicos, de forma que si hay una cierta probabilidad de que el paciente no responda a un tipo de medicamentos, corre el riesgo de que inmediatamente se le prescriban fármacos más tóxicos o más costosos. En este sentido, la certeza de las pruebas genéticas es muy precisa. Sin embargo, el efecto particular de dichas variantes genéticas puede ser de diferente magnitud. Es entonces necesario conocer todos y cada uno de los pasos farmacocinéticos y farmacodinámicos, lo mismo que el peso específico de cada uno de los 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 se conocen muchas de sus variaciones genéticas así como la variedad de procesamiento metabólico en que están concernidas. En cuanto a la farmacodinamia, también están ya clonados buena parte de los receptores donde ejercen su acción los medicamentos psicotrópicos, y tenemos un buen conocimiento de las variedades de presentación genética que dan lugar a diferentes tipos de respuesta o efectos colaterales. Desde luego todavía desconocemos con precisión el mecanismo de acción de muchos medicamentos que empleamos de manera rutinaria, en particular el mecanismo responsable de la respuesta terapéutica, sin embargo, el progreso de este campo tendrá un efecto estimulante para la psicofarmacología.

Hoy en día tenemos algunos ejemplos de logros en el área de la esquizofrenia.

En esta enfermedad aún no se ha encontrado una terapia que permita curarla, por lo que los tratamientos actuales se enfocan a la prevención de la enfermedad y al control de su sintomatología. Hay actualmente una gran necesidad de antipsicóticos más eficaces dirigidos a mejorar la calidad de vida de los pacientes esquizofrénicos y que disminuyan al mismo tiempo los efectos colaterales secundarios que se observan con las terapias actuales.

Los antipsicóticos típicos presentan algunas desventajas: no mejoran todos los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y tampoco son eficaces en todos los pacientes; producen además varios efectos colaterales desagradables (parkinsonismo, acatisia, distonías agudas), a veces severos y, en ocasiones, irreversibles (disquinesia tardía). Es por esto que los investigadores se han dedicado a desarrollar nuevos medicamentos que no presentan las desventajas antes mencionadas. En el caso de los antipsicóticos atípicos como la clozapina, mejoran los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia sin producir los efectos colaterales motores clásicos, sin embargo también tienen desventajas similares al incrementar la dosis; se puede producir agranulocitosis en el caso de la clozapina y hay además el problema del elevado costo económico para el paciente.

En cuanto a la farmacodinamia, los neurolépticos típicos muestran un antagonismo importante a los receptores para dopamina D2, en contraste con los atípicos que presentan un elevado antagonismo a los receptores de dopamina D2, D3, D4 y de serotonina (5HT2, 5HT2B, 5HT2C), de norepinefrina ( $\alpha$ 1-adrenérgico), de acetilcolina (M1 a M4) y de histamina (H1). Por otro lado, algunas publicaciones recientes sugieren que los polimorfismos del gen del receptor a serotonina 5HT2A determinan, en algunos casos, una variación funcional de estos receptores modificando parcialmente la afinidad al medicamento, la expresión del receptor y afectan, en consecuencia, la respuesta clínica. De manera adicional existen algunos reportes sobre este mismo gene, que han demostrado una asociación con la respuesta clínica al antipsicótico atípico clozapina, y una mutación silente que es (102T/C) dentro de la región codificante del gene del receptor 5HT2A (Arranz y cols., 1995). Estos mismos autores han publicado recientemente un agregado con otro alelo del mismo gen, mediante el cual han identificado al 80% de los respondedores a clozapina (Arranz y cols. 2000). 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 de Kennedy, en Toronto (Basile y cols., 1999), ha podido predecir, mediante un polimorfismo del gen del receptor D3 a dopamina, a los pacientes en riesgo para presentar 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 (De León y cols., 1999; Ellingrod y col., 2000).

Finalmente, es importante aclarar que la farmacogenética no es la terapia génica, sino el estudio de la variabilidad de los pacientes en cuanto a la respuesta a los medicamentos dada 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" del ADN, término para el cual todavía no tenemos una buena traducción en castellano (tal vez técnica de micro-rejillas). Esta técnica puede determinar numerosos genotipos rápidamente. En el futuro este tipo de tecnologías tendrá repercusión en la práctica y en la economía de la medicina, por el aumento de nuestra precisión en la prescripción del medicamento adecuado a la constitución genética particular y al estado de la enfermedad psiquiátrica que el paciente sufra.

**Humberto Nicolini**

#### REFERENCIAS

1. ARRANZ M, COLLIER D, SODHI M, BALL D, ROBERTS G, PRICE J, SHAM P, KERWIN R: Association between clozapine response and allelic variation in the 5HT2A receptor gene. *Lancet*, 346:281-282, 1995.
2. ARRANZ M, MUNRO J, BIRKETT J, BOLONNA A, MANCAMA D, SODHI M, LESCH KP, MEYER J, SHAM P, COLLIER D, MURRAY M, KERWIN R: Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet*, 355:1615-1616, 2000.
3. BASILE V, MASSELLIS M, BADRI F, PATERSON A, MELTZER H, LIEBERMAN J, POTKIN S, MACCIARDI F, KENNEDY JL: Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 21:17-27, 1999.
4. ELLINGROD V, SCHULTZ S, ARNDT S: Association between cytochrome P450D6 genotype, Antipsychotic Exposure and Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) score. *Psychiatric Genetics*, 10(1):9-11, 2000.
5. ROSES A: Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*, 405:857-865, 2000.