

Conceptos farmacogenómicos aplicados a Psiquiatría

María A. Zorrilla Zubilete

Bióloga, Doctora de la UBA, Área Farmacología

Docente Autorizada en Farmacología en la Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Investigadora del CONICET en el Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO)

E-mail: mariazorrillaz@gmail.com

Resumen

La farmacogenética estudia la acción de una droga para poder predecir la respuesta a partir de la constitución genética de un individuo. El fundamento de los estudios farmacogenéticos es minimizar los efectos adversos y asegurar el beneficio terapéutico. Dado que los psicofármacos presentan una alta tasa de variabilidad en la respuesta del paciente, el objetivo de este trabajo es actualizar los conceptos farmacogenéticos en psicofarmacología a partir de una revisión que brinde herramientas para un análisis riguroso en el momento de la elección del psicofármaco a administrar. El propósito de los ensayos farmacogenéticos clínicos es poder distinguir entre pacientes que son más o menos respondedores a determinada droga, o contrariamente, quienes están más en riesgo de sufrir eventos adversos. Así, se podrá elegir una farmacoterapia que pueda maximizar la eficacia en el tratamiento y minimizar los riesgos para las reacciones adversas. Esto significa un mejor cociente beneficio / riesgo. Se puede concluir que si bien en la actualidad las tecnologías no serían las limitantes, el gran desafío es contar con más investigaciones desarrolladas para el uso clínico, estableciendo un apropiado test de validación, el cual debe ser adecuadamente preciso, repetible y reproducible, para detectar de manera segura secuencias génicas de interés clínico.

Palabras clave: Farmacogenética - Antidepresivos - Enzimas CYP450 - Análisis de genoma amplio - Antipsicóticos

CONCEPTS APPLIED TO PSYCHIATRY PHARMACOGENOMICS

Abstract

Pharmacogenetics studies the action of a drug in order to predict the response based on the genetic makeup of an individual. The objective of pharmacogenetic studies is to minimize the adverse effects and to ensure therapeutic benefit. Since psychotropic drugs have a high rate of variability in patient response, the aim of this paper is to update the pharmacogenetic concepts in psychopharmacology in a review that provides tools for rigorous analysis when prescribing a psychotropic drug. The purpose of clinical pharmacogenetic testing is to be able to distinguish between patients who are more or less responders to certain drugs, or on contrary, who are at increased risk for adverse events. The goal is to choose a drug therapy that can maximize the effectiveness in the treatment and minimize the risks of adverse reactions, thus improving the benefit / risk ratio. In conclusion: technology is not a limiting factor nowadays; the challenge remains, however, to further develop research for clinical use, establishing an appropriate validation test, that is accurate, repeatable and reproducible, in order to safely detect gene sequences of clinical interest.

Keywords: Pharmacogenetics - Antidepressant - Cyp450- Genome Wide Analysis -Antipsychotic

Conceptos generales

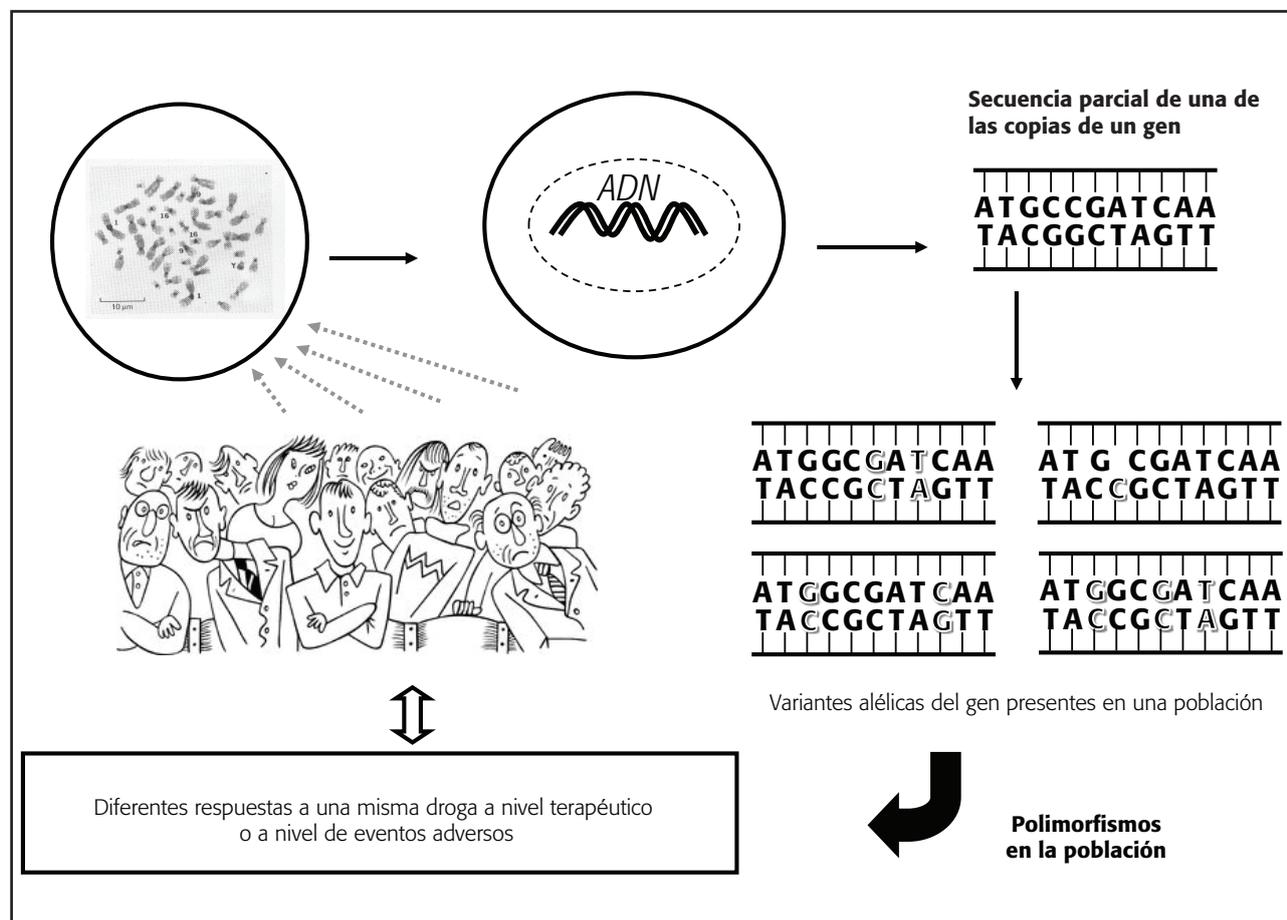
La respuesta a los fármacos a nivel poblacional se presenta con una distribución normal para la mayoría de las drogas. Sin embargo, para algunos fármacos -entre ellos los psicofármacos- existen, por diferentes causas, individuos que presentan falla terapéutica o presencia de eventos adversos en las mismas dosis en las que otros presentan respuestas terapéuticas adecuadas. Entre los factores que influyen en esas respuestas se encuentran: un correcto diagnóstico, la dosificación, las interacciones medicamentosas, factores ambientales y la composición genética individual. Un óptimo tratamiento farmacológico debería presentar una buena eficacia con la menor cantidad de eventos adversos, lo cual puede obtenerse a partir de considerar todos los factores antes mencionados. Es decir, elegir el fármaco más eficaz y seguro desde la primera administración. Los psicofármacos presentan una gran variabilidad en la tasa de eficacia (falla terapéutica entre el 40 y 75%), lo que lleva a una baja calidad asistencial y a un alto costo en salud.

La farmacogenética es una rama de la farmacología que estudia la acción de una droga para poder predecir

una respuesta a partir de la constitución genética de un individuo. El fundamento de los estudios farmacogenéticos es minimizar los efectos adversos y asegurar el beneficio terapéutico teniendo en cuenta la constitución genética de un individuo (1). Dado que los psicofármacos presentan una alta tasa de variabilidad en la respuesta, el objetivo de este trabajo es actualizar los conceptos farmacogenéticos que permitan un análisis riguroso en la elección del psicofármaco, y ser una herramienta complementaria para optimizar la farmacoterapia en psiquiatría.

La farmacoterapia ha desarrollado fármacos que tienen como blanco moléculas alteradas en un estado patológico. Generalmente estas moléculas forman parte de diferentes vías de señalización. Sin embargo, a nivel poblacional las moléculas participantes en las vías de señalización presentan varias isoformas posibles. Es decir que un gen puede encontrarse altamente conservado (con pocas variantes genéticas o morfos), o puede presentar un alto grado de polimorfismo (muchas variantes genéticas). Las variaciones genéticas que ocurren en un porcentaje mayor al 1% en la población se llaman polimorfismos (ver Figura 1).

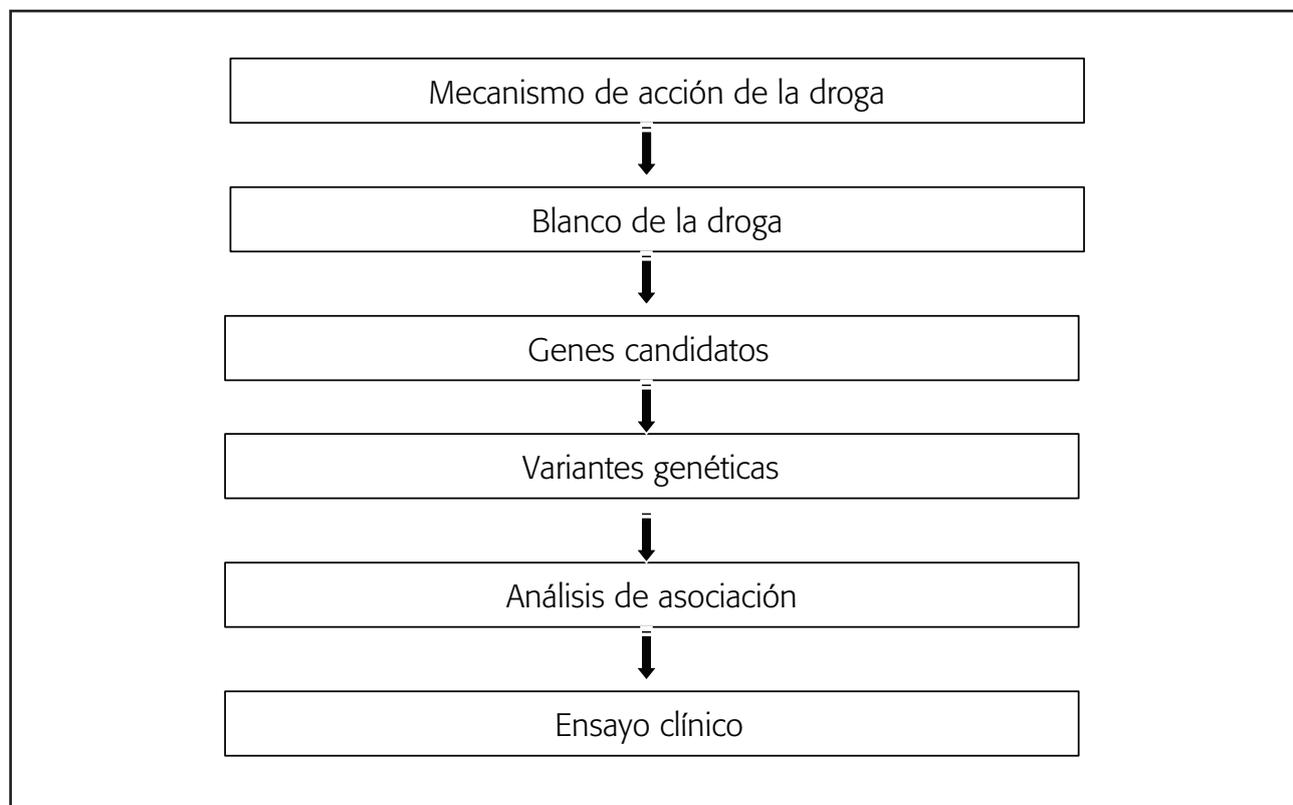
Figura 1. Esquema de la expresión de variantes polimórficas para fragmentos de ADN de un gen presentes en una población. Las variantes polimórficas se obtienen por mutaciones (esquemáticas con letras en distinto formato cuando mutan o por pérdida de una base).



Aunque las deleciones (pérdidas de una o más bases nucleotídicas) e inserciones en la secuencia de ADN son poco frecuentes, existe un polimorfismo basado en la sustitución de nucleótidos simples (SNPs) que se presenta en la población de manera muy frecuente. Los SNPs pueden ocurrir en regiones codificantes o no codificantes de un gen. No obstante, no todas las sustituciones de nucleótidos en el ADN representan un cambio de aminoácidos en la cadena proteica, ya que existe una degeneración en el código genético (1). Como ya fue mencionado, la farmacogenómica es la utilización de la información genética de un individuo (con herramientas basadas en el diagnóstico del ADN) para estudiar el efecto de una droga, y con

ello poder predecir la respuesta (terapéutica o de eventos adversos) del paciente al tratamiento con esa droga. Es conocido que los individuos no responden de manera similar a un mismo tratamiento. Esta variación en la respuesta es, en parte, debida a las pequeñas diferencias que existen entre los individuos con respecto a su composición genética (2). Un estudio farmacogenómico comienza con un buen entendimiento del mecanismo de acción de la droga a nivel molecular y celular, en la identificación de todos los genes candidatos que participen en este mecanismo de acción, identificando las variantes genéticas y determinando la asociación de las variantes genéticas con los hallazgos a nivel clínico (Figura 2).

Figura 2. Modelo ideal para el desarrollo de un estudio farmacogénico aplicado a un ensayo clínico.



Con el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular y celular se han desarrollado poderosas herramientas farmacogenéticas. Existen en la actualidad varias técnicas que pueden ser utilizadas para la detección de secuencias de ARN o ADN con el propósito de realizar tests farmacogenéticos. Dentro de los métodos de obtención de ADN se encuentra la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) (3), que permite obtener grandes cantidades del mismo fragmento de ADN en un corto tiempo. Es un buen método para la detección de mutaciones, o para detectar polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) (4). Algunos de estos métodos son

por sí solos poderosos, como por ejemplo cuando se analizan los polimorfismos existentes en fragmentos de diferente longitud obtenidos con enzimas de restricción (RFLP) y PCR alelo específico, mientras que otros son capaces de una alta automatización y sistematización, como por ejemplo el ADN microarray (que permite el análisis simultáneo de 100 a 1000 genes) y en la actualidad muy utilizados los análisis de genoma ampliado (GWAS).

Estos métodos de evaluación genética permitirán identificar un gran número de genes nuevos y, a su vez, los niveles de polimorfismos de dichos genes dentro de

una población. Se han identificado un gran número de diferentes perfiles de expresión de genes en el cerebro de humanos. Esto demuestra claramente el poder de los métodos de DNA arrays en este tipo de análisis (5). Es importante mencionar los análisis de asociación que se establecen a partir de pruebas combinatorias farmacogenómicas (CPGx). Asimismo se debe tener en cuenta que el polimorfismo genético que se analiza de un individuo debe evaluar tanto los parámetros farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolización y eliminación) como parámetros farmacodinámicos (receptores, transportadores, canales, etc). En los análisis de CPGx se tienen en cuenta todas las combinaciones posibles de dichos parámetros (6). Por ello es importante tener en cuenta el impacto clínico que produce la variabilidad interindividual en la respuesta a los psicofármacos.

Farmacogenómica y enzimas metabolizadoras CYP

Los polimorfismos genéticos que modulan la actividad de las enzimas que metabolizan fármacos (citocromos P450, CYP) se identifican como una de las fuentes generadoras de dicha variabilidad en la respuesta por ser altamente polimórficas. Se sabe que el CYP2D6 es responsable del metabolismo oxidativo de hasta un 25% de los medicamentos recetados comúnmente, como los antidepresivos, antipsicóticos y opioides, entre otros. En la actualidad la psiquiatría utiliza cada vez más la información farmacogenómica para adaptar el uso de los medicamentos a la composición genética de cada paciente. Los polimorfismos de nucleótidos en múltiples genes pueden alterar el metabolismo, la eficacia y los efectos adversos de los psicofármacos (7). La mayoría de los antidepresivos son metabolizados por el CYP450. Para un gen CYP específico, un paciente puede poseer polimorfismos funcionales importantes que alteren la actividad de la enzima P450 correspondiente. Es por esto que pueden encontrarse un amplio espectro de fenotipos en esta población de enzimas, desde los metabolizadores pobres o lentos (MP) hasta los metabolizadores ultrarrápidos (MUr). Para los MUr, la dosificación de la medicación utilizada usualmente puede ser inadecuada para obtener una respuesta clínica; por el contrario para los MP, la dosis habitual puede provocar un aumento en los niveles sanguíneos y consecuentemente generar efectos adversos. Uno de los objetivos de la prescripción individualizada es la modificación consecuente de la dosis y del intervalo interdosis que permita conseguir el rango deseado de concentración plasmática del fármaco y evitar así la sobredosis en metabolizadores lentos y las dosis subterapéuticas en metabolizadores rápidos o MUr. Debido a estas conocidas interacciones entre genes y drogas, la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA) ha publicado una serie de recomendaciones para la administración de medicamentos, entre los que se encuentran los psicofármacos. Un ejemplo de esto es: hasta 20 mg diarios máximo de citalopram en pacientes que son MP del fenotipo CYP2C19 (8). El fenotipo MU se reconoce como una de las causas de ineficacia terapéutica de antidepresivos, mientras que un aumento

del riesgo de toxicidad se ha informado en los MP con varios psicotrópicos (desipramina, venlafaxina, amitriptilina, haloperidol). El CYP2C19 está involucrado en el metabolismo de varios antidepresivos. Como resultado de un aumento en el riesgo de efectos adversos en los MP de CYP2C19, se recomienda reducir la dosis de algunos agentes (imipramina, sertralina) (9). Además de los aspectos farmacodinámicos para los genes como el transportador de serotonina cuyas variantes polimórficas alteran la respuesta a la medicación (10). Es por ello que una interpretación inadecuada de la información farmacogenómica se convierte en una importante limitación para la optimización del tratamiento psiquiátrico y de la mejoría clínica (11). Incluso si un clínico es consciente de cuáles medicamentos son metabolizados principalmente por un CYP específico y conoce todas las recomendaciones de la FDA relativa a los parámetros farmacocinéticos (ver Tabla 1) y la dosificación de medicamentos, la integración de esta información puede ser muy compleja. Esto se debe a que la mayoría de los medicamentos psiquiátricos son metabolizados a través de múltiples vías y utilizan varias proteínas efectoras para alcanzar su respuesta terapéutica. Algunos medicamentos son metabolizados principalmente por sólo una enzima CYP (por ejemplo, nortriptilina por CYP2D6), lo cual hace que la interpretación de la información farmacogenómica sea bastante sencilla. Sin embargo, las interpretaciones farmacogenómicas para la mayoría de los medicamentos en Psiquiatría se complican por el hecho de que son metabolizados por múltiples enzimas (por ejemplo, venlafaxina es metabolizada por CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4 y CYP2C9) y a su vez utiliza múltiples proteínas efectoras para alcanzar su respuesta terapéutica: en el caso de venlafaxina a través del transportador de serotonina SLC6A4 y el transportador de norepinefrina SLC62A (10). Por lo tanto, la totalidad de riesgo con respecto a los parámetros farmacocinéticos en los pacientes que toman venlafaxina es más preciso cuando se toman variaciones de nucleótidos combinados como CYP2C19 y CYP2D6 en forma sincrónica. Un enfoque combinatorio puede explicar mejor la variabilidad de la respuesta a drogas si son metabolizadas por dos o más enzimas P450. Por ello, hoy se está evaluando las pruebas combinatorias farmacogenómicas (CPGx) para generar guías precisas que ayuden a evitar fallas de tratamiento o eventos adversos. Estas CPGx se pueden aplicar a otros medicamentos (por ejemplo, citalopram, escitalopram, duloxetina, olanzapina, risperidona, etc.) que son metabolizadas por varias enzimas CYP y tienen distintas interacciones farmacodinámicas (por ejemplo, SLC6A4, HTR2A). Este enfoque combinatorio representa diversas vías metabólicas y de genes CYP para la mayoría de los medicamentos recetados para depresión y psicosis. Sobre la base del fenotipo de un paciente, se estratifica la medicación antidepresiva ó antipsicótica en tres categorías: pocos o ningún gen con interacción, moderada interacción con otros medicamentos ('utilizar con precaución') y grave interacción entre genes y fármacos ('utilizar con una mayor precaución y con un control más frecuente') (ver: Reporte combinatorial de GeneSight Psychotropic)

Droga	CYP	Dosis recomendada
Antidepresivos	CYP2D6	<p>Clomipramina e Imipramina La dosis debería ser reducida entre 50 y 70% en MP y las concentraciones plasmáticas deberían ser monitoreadas; en MUs una droga alternativa debería ser considerada por ejemplo (citalopram o sertralina) y las concentraciones plasmáticas se deben monitorear o incrementar la dosis de imipramina en un 70%.</p> <p>Amitriptilina MP y MU: se debería encontrar una droga alternativa o monitorear las concentraciones plasmáticas. MI: reducción de dosis del 25% y monitorear las concentraciones plasmáticas o seleccionar una droga alternativa.</p> <p>Nortriptilina MP (MI): reducir la dosis un 60% (40) % y monitorear las concentraciones plasmáticas. MU: seleccionar una droga alternativa o incrementar la dosis un 60% y monitorear las concentraciones plasmáticas.</p> <p>Venlafaxina MP y MI: los datos aún no son suficientes para calcular el ajuste de dosis, seleccionar una droga alternativa o ajustar la dosis a la respuesta clínica y monitorear la concentración plasmática. MU: titular la dosis a un máximo de 150% de la dosis normal o seleccionar una droga alternativa.</p> <p>Doxepina PM (IM): reducir la dosis 60% o (20) %. Monitorear la concentración plasmática. MU: seleccionar una droga alternativa o incrementar la dosis en un 100%.</p> <p>Paroxetina MP, MI: no ajustar la dosis MU: seleccionar una droga alternativa.</p> <p>Duloxetina, mirtazapina No hay recomendaciones de ajuste de dosis.</p>
Antidepresivos	CYP2C19	<p>Citalopram, escitalopram MU: monitorear las concentraciones plasmáticas y titular la dosis a un máximo de 150% en respuesta a eficacia y a EAd o seleccionar una droga alternativa (por ejemplo fluoxetina o paroxetina).</p> <p>Sertralina MP: reducir la dosis en un 50%. MI: no hay datos suficientes para el cálculo del ajuste de dosis. Se debería tener especial alerta a los EAd por ejemplo náuseas, vómitos y diarrea.</p> <p>Imipramina MP: reducir la dosis un 30% y monitorear la concentración plasmática de imipramina y desimipramina o seleccionar una droga alternativa (por ejemplo, fluvoxamina o mirtazapina). MI: no hay datos suficientes para el cálculo de ajuste de dosis.</p>
Antipsicóticos	CYP2D6	<p>Risperidona Para todos los genotipos: estar muy alerta con los EAd y ajustar las dosis a la respuesta clínica o seleccionar una droga alternativa (por ejemplo: quetiapina, olanzapina o clozapina).</p> <p>Aripiprazole MP: reducir la dosis máxima a 10 mg por día. MI y MU: hasta la fecha no hay recomendaciones.</p> <p>Zuclopentixol MP: reducir la dosis 50% o seleccionar una droga alternativa. MI: reducir la dosis un 25% o seleccionar otra droga. MU: no hay datos suficientes para un cálculo de dosis, sí estar alerta con las concentraciones plasmáticas o seleccionar otra droga.</p> <p>Haloperidol MP: reducir la dosis 50% o seleccionar otra alternativa (por ejemplo: pimozida, flupentixol, fluperazina, quetiapina, olanzapina, clozapina). MU: Estar alerta con la disminución de las concentraciones plasmáticas de Haloperidol y ajustar la dosis o seleccionar una droga alternativa.</p> <p>Clozapina, flupentixol y olanzapina No requieren ajuste de dosis.</p>

(12). Los medicamentos se colocan en cualquiera de las tres categorías en función de la importancia relativa de cada enzima CYP para su metabolismo, y por el grado en que las variaciones en los genes SLC6A4 y HTR2A puedan afectar las respuestas del paciente (para una revisión, véase Altar y col.) (6). Su hipótesis es que la capacidad de estratificar los resultados como la eficacia antidepressiva serán mejoradas porque se analizan de forma concomitante múltiples genes, ampliando así la utilidad clínica de las pruebas farmacogenómicas. Concluyen que el uso combinatorio de los genes que regulan el metabolismo y la respuesta a un grupo grande y diverso de medicamentos como los psicotrópicos, proporciona validez clínica en casos de depresión mayor resistente (13). El análisis actual demuestra en la práctica clínica psiquiátrica que la identificación de las interacciones entre genes y su integración con un fenotipo compuesto mejora la selección de medicamentos psicotrópicos, así como la predicción de la clínica y los resultados económicos, en comparación con la de un análisis limitado por el enfoque a un sólo gen (6).

Parámetros farmacodinámicos

Farmacogenomía de la esquizofrenia

La importancia de las investigaciones farmacogenéticas está basada en la considerable variación que existe entre los pacientes esquizofrénicos en la respuesta clínica a un tratamiento con antipsicóticos en general y a la clozapina en particular. Generalmente la mayoría de los pacientes experimentan algún beneficio cuando se los trata con un antipsicótico, pero se sabe que existen pocas experiencias de respuesta plena: es decir, la remoción de toda la sintomatología de la enfermedad. Se ha demostrado que la clozapina tiene efecto terapéutico en algunos pacientes (entre el 30-40%) con escasa respuesta a otros antipsicóticos (14). Sin embargo, experiencias clínicas con otros antipsicóticos atípicos sugieren que una respuesta favorable a un agente no necesariamente predice una respuesta favorable a otros. Los estudios farmacogenómicos con respecto a la esquizofrenia se han ampliado con respecto a la clozapina, analizándose los genes que intervienen en los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos. Entre las variantes farmacodinámicas, el alelo TaqIA1 del gen DRD2, el DRD3 polimorfismo (Ser9Gly), y el polimorfismo -759C HTR2C/T han surgido como biomarcadores potenciales para la respuesta y/o efectos secundarios (15). Por otra parte, el gen responsable de la síntesis del receptor D2 presenta un polimorfismo funcional, es decir, presenta dicho polimorfismo en la región regulatoria o promotora del gen. Esta variante es particularmente atrayente, pues se podría regular la expresión de un gen con un tratamiento farmacológico (16). Sin embargo, los estudios a gran escala de genes candidatos y estudios de asociación del genoma amplio pueden llegar a ser la fuente más rica de biomarcadores para definir los perfiles de respuesta y los efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación (16). Se han analizado los genes que codifican para los receptores

dopaminérgicos D2, D3 y D4 que se simbolizan como DRD2, DRD3 y DRD4. Estos estudios comenzaron con la identificación de las variantes genéticas que podrían estar relacionadas con el mecanismo de acción de la clozapina y/o la fisiopatología de la esquizofrenia (15). El primer gen examinado fue el DRD4, gen responsable de la síntesis del receptor D4, pues la clozapina tiene una mayor afinidad por dicho receptor que por el receptor D2. Se ha encontrado que DRD4 es altamente polimórfico y que en contraste con otros receptores dopaminérgicos, está localizado en la corteza prefrontal, una región del cerebro directamente vinculada con la disfunción cognitiva de la esquizofrenia. Este alto polimorfismo encontrado en el gen DRD4 aún no se puede vincular directamente con la respuesta a la clozapina. Sin embargo, se encontró sialorrea inducida por clozapina, que se asoció significativamente con la duplicación de 120 pares de bases en DRD4. Así, la presencia de la duplicación 120-bp en DRD4 parece conferir un riesgo para la sialorrea en respuesta a la terapia de la clozapina (17). Por otro lado, se han analizado los genes que codifican para los receptores serotoninérgicos (5-HT). Varios estudios indican la posible importancia del receptor 5-HT2A en la mediación a la respuesta con clozapina (18, 19). Primero, un antagonista selectivo del receptor 5-HT2A puede producir efectos antipsicóticos (20). Segundo, la clozapina tiene una alta afinidad por el receptor 5-HT2A (21). Tercero, este receptor podría estar involucrado en la patofisiología de alucinaciones en humanos y, de hecho, es uno de los receptores que media el efecto alucinógeno del LSD (22). Se han determinado tres tipos de polimorfismos para este receptor con particular interés en dos mutaciones halladas en la región codificante del gen. Asimismo, el gen que codifica 5HTR2A contiene una variación de SNPs funcional que influye sobre las afinidades de unión de varios antipsicóticos de segunda generación, incluyendo aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona (18). Por el contrario, está bien establecido que el receptor 5-HT2C media, al menos en parte, los efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación (ASG) que tienen alta afinidad por el receptor, en particular, la clozapina, olanzapina y risperidona (23). Aumentando la actividad del receptor 5-HT2C resultante de la variación genética puede aumentar los niveles circulantes de leptina que resulta en una mayor ganancia de peso y las variantes que disminuyen la expresión del receptor pueden tener un efecto protector en la ganancia de peso inducida por ASG (24). Parece que la variación genética dentro de la región transcrita de 5-HTR2C podría estar implicada en el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos, pero aún son necesarios datos más concluyentes (25)(26).

Otros estudios demuestran que el gen que codifica para el receptor 5HT3A presenta variantes en pacientes con esquizofrenia y también en pacientes con trastorno bipolar (27). Hettige y col. sugieren que la variación en el gen GABRB1 puede estar asociada de forma significativa con la dosis de antipsicóticos de acuerdo con estándares de clorpromazina y de porcentajes máximos de dosis. La dosis de antipsicóticos sigue siendo una medida integral

de la respuesta al tratamiento, por ello son necesarias futuras pruebas de farmacogenética con muestras de mayor tamaño (28). Pero aún hay mucho por investigar. Finalmente, tres genes tienen potencial utilidad clínica para los ASG. El alelo TaqIA1 del gen DRD2 tiene un buen potencial como biomarcador de elevación de la prolactina en pacientes tratados con risperidona, quetiapina y olanzapina, pero se necesitan más estudios para identificar los haplotipos específicos involucrados. Además, otras variantes en DRD2 se deben evaluar exhaustivamente como potenciales biomarcadores en la respuesta al tratamiento con los ASG. En segundo lugar, el polimorfismo de DRD3 (Ser9Gly) podría resultar útil como un biomarcador de respuesta a olanzapina y clozapina, pero aún se necesita entender cómo este polimorfismo se relaciona con los resultados del tratamiento y consideraciones de dosificación. En tercer lugar, el polimorfismo SNP de 759C 5HTR2C / T relacionado con el aumento de peso parece ser justificado, en particular para la olanzapina y la clozapina. Teniendo en cuenta los estudios de genoma amplio (GWAS) el patrón para dichos resultados son alentadores, en el que los genes candidatos posibles y sus variantes pueden identificar -sobre la base de un análisis utilizando grandes conjuntos de genes- el riesgo de la enfermedad, así como los fenotipos relacionados con los efectos secundarios en la población general. Estos estudios deben ser probados y replicados en cohortes específicas de pacientes para desarrollar biomarcadores adicionales farmacogenéticos en antipsicóticos de segunda generación (16).

Farmacogenómica de los desórdenes afectivos

La farmacoterapia de la depresión ha sido uno de los éxitos de la Psiquiatría moderna. La utilización de inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y/o noradrenalina han permitido tratar eficazmente a miles de pacientes. Sin embargo, la respuesta individual a los antidepresivos varía considerablemente y la resistencia al tratamiento es un problema común en la clínica (29). La farmacogenética representa una herramienta útil para proporcionar tratamientos personalizados y mejorar el pronóstico de la depresión (2). Los estudios farmacogenómicos ya han comenzado hace varios años y hay evidencias que sugieren que la región promotora del gen que codifica para el transportador de serotonina (5-HTT o SERT) está asociado con una respuesta favorable al tratamiento con ISRS (30,31). Con las nuevas tecnologías para el diagnóstico genético se ha aumentado la capacidad de identificar loci génicos que podrían estar involucrados en la patogénesis de las enfermedades humanas (33). La farmacogenética aplicada al tratamiento con antidepresivos puede mejorar el pronóstico de la depresión y proporcionar tratamientos personalizados para los 2/3 de los pacientes tratados con antidepresivos que no llegan a una remisión completa (34). Es importante mencionar:

- Los polimorfismos en algunos genes candidatos (por ejemplo SLC6A4, HTR2A, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1

y FKBP5) se ha probado que guían el tratamiento con antidepresivos en comparación con el tratamiento usual, reportándose resultados prometedores.

- Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) representan la frontera actual de la investigación y permiten estudiar moduladores genéticos de la respuesta antidepresiva no sólo a nivel de polimorfismos, sino también a nivel de múltiples marcadores (análisis de vías e indicadores de riesgo poligénico) (33).

- Niveles de expresión de genes periféricos representan biomarcadores de fácil acceso que podrían proporcionar información complementaria a la farmacogenética.

- Los estudios de GWAS permitirán el desarrollo de pruebas basadas en una serie de polimorfismos genéticos en todo el genoma (en genes o vías específicas) y serán capaces de clasificar a los pacientes dentro de un espectro de riesgo si es no respondedor o si desarrolla efectos secundarios (35).

La aplicación de una estrategia de investigación farmacogenómica y farmacometabólica, seguida de una validación funcional, indicó que TSPAN5 y ERICH3 están asociados con las concentraciones de serotonina en plasma y pueden tener un papel en los resultados del tratamiento con inhibidores de recaptación de serotonina (IRSS) (36).

Es bien conocido desde hace 50 años que la singularidad en la respuesta de un individuo a una droga tiene bases genéticas. La capacidad para identificar individuos que podrían beneficiarse o sufrir como consecuencia de una farmacoterapia específica tiene una importancia médica y económica. Pensar en una farmacoterapia que pueda ser adaptada a individuos sobre sus bases genéticas podría eliminar algunos de los empirismos que hoy se realizan en la prescripción de drogas. El desarrollo de la farmacogenética ha evolucionado hasta entender cómo el rol de un polimorfismo genético particular influencia la respuesta a una determinada droga. Los genes que codifican este receptor tienen tres SNPs no conservados que causan sustituciones de los aminoácidos y afectan la función del receptor, la regulación por agonistas y la afinidad por el receptor. Por otra parte, los genes que contienen múltiples SNPs en la región promotora afectan la expresión del receptor. (37). El grupo de Chen y col. demostró que los pacientes BP-II que son portadores del genotipo TT del polimorfismo C825T GNB3 tienen un menor riesgo de alteraciones metabólicas inducidas por ácido valproico (VPA) que los pacientes que son portadores del genotipo CC. Este hallazgo podría ayudar a desarrollar terapias individuales para pacientes con TB-II con el fin de minimizar los potenciales efectos adversos metabólicos.

El trastorno bipolar (BP) es una severa enfermedad multisistémica crónica que requiere tratamiento de mantenimiento con estabilizadores del humor. Hay una necesidad urgente de encontrar predictores reproducibles de las respuestas individuales a los estabilizadores del estado de ánimo. La mayoría de los estudios de farmacogenética de BP se han centrado en la respuesta al litio, y pocos estudios se han centrado en el VPA, especialmente en pacientes con BP-II. El grupo de Chen se

propone establecer programas de tratamiento personalizado para los pacientes con BP utilizando un enfoque farmacogenómico (38).

Futuro en el desarrollo de los estudios farmacogenéticos

El mejor ejemplo de la aplicación de las herramientas mencionadas en farmacogenómica es el uso de marcadores genéticos para establecer una valoración del riesgo en los pacientes ante la administración de una determinada droga. En el futuro, los ensayos farmacogenéticos determinarán si un paciente será más o menos favorecido con una droga en particular basándose en los resultados de su genotipo. Para poder predecir cómo un paciente responderá a una droga en particular, es necesario tener un pre-test que identificará al paciente como respondedor o no respondedor. Dichos tests deberían analizarse tanto para la respuesta terapéutica (eficacia) como para evaluar los efectos adversos serios (seguridad).

Conclusiones

Dos factores influyen en la capacidad del testeo genético como parte de la elección de una farmacoterapia: primero, probar las tecnologías y segundo, el test de validación. Se mencionaron varios métodos disponibles para el desarrollo de la farmacogenética. Estos métodos pueden realmente detectar cambios simples en las bases del ADN, o rearrreglos complejos y también detectar cambios en la expresión de genes. Asimismo son capaces de establecer análisis multicomplejos rigurosos. Las futuras investigaciones deberán involucrar estudios de polimorfismos para poder identificar nuevos alelos genéticos con significancia farmacológica. Sin

embargo, esta área es extremadamente compleja, ya que un polimorfismo de un locus génico necesita relacionarse con un blanco farmacológico específico. A su vez, la relevancia de cualquier polimorfismo génico para una droga en desarrollo debe ser establecida usándola en un protocolo de investigación clínica. Específicamente, la farmacoterapia en enfermedades psiquiátricas exhibe una alta variabilidad en las respuestas terapéuticas y aún se cuenta con escasa base científica para el tratamiento caso por caso. En este sentido, el campo de la farmacogenómica se visualiza como una importante herramienta para la optimización de dicha farmacoterapia. Los componentes claves para el desarrollo de la farmacogenómica de las enfermedades psiquiátricas son: poder entender el mecanismo de acción de una droga, identificar los posibles genes candidatos y sus variantes alélicas, y también el buen desarrollo de investigaciones clínicas. El propósito de los ensayos farmacogenéticos clínicos está en distinguir entre esos pacientes quiénes son más o menos respondedores a determinada droga, o contrariamente, quiénes están más en riesgo de sufrir eventos adversos. Con esta información, se podría elegir una farmacoterapia que pueda maximizar la eficacia en el tratamiento y minimizar los riesgos para las reacciones adversas. Esto significa un mejor cociente beneficio/riesgo. Pero aún es necesario desarrollar una automatización en la obtención de una muestra simple, rápida y económica. Sin embargo en la actualidad las tecnologías no serían las limitantes. El gran desafío son las investigaciones para el uso clínico estableciendo un apropiado test de validación. Analíticamente éste debe ser adecuadamente preciso, repetible y reproducible, para detectar de manera segura secuencias génicas de interés en las muestras de los pacientes ■

Referencias bibliográficas

- Pickar D, Rubinow K. Pharmacogenomics of psychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2001 Feb; 22(2):75-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166851>.
- Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* [Internet]. 2001 May; 7(5):201-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325631>.
- Remick DG, Kunkel SL, Holbrook EA, Hanson CA. Theory and applications of the polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1990 Apr; 93(4 Suppl 1):S49-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2180280>.
- Pastinen T, Kurg A, Metspalu A, Peltonen L, Syvänen AC. Minisequencing: a specific tool for DNA analysis and diagnostics on oligonucleotide arrays. *Genome Res* [Internet]. 1997 Jun; 7(6):606-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9199933>.
- Lockhart DJ, Barlow C. Expressing what's on your mind: DNA arrays and the brain. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2001 Jan; 2(1):63-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253360>.
- Altar CA, Carhart JM, Allen JD, Hall-Flavin DK, Dechairo BM, Winner JG. Clinical validity: Combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2015 Oct; 15(5):443-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686762>.
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Apr; 138(1):103-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333322>.
- Conrado DJ, Rogers HL, Zineh I, Pacanowski MA. Consistency of drug-drug and gene-drug interaction information in US FDA-approved drug labels. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2013 Jan; 14(2):215-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327581>.
- Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2013 Jun; 17(3):165-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588782>.
- Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2013 Oct; 25(5):509-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151799>.
- Jürgens G, Jacobsen CB, Rasmussen HB, Werge T, Nordentoft M, Andersen SE. Utility and adoption of CYP2D6 and CYP2C19 genotyping and its translation into psychiatric clinical practice. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2012 Mar; 125(3):228-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22128793>.
- Winner JG, Carhart JM, Altar CA, Goldfarb S, Allen JD, Lavezzari G, et al. Combinatorial pharmacogenomic guidance for psychiatric medications reduces overall pharmacy costs in a 1 year prospective evaluation. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2015; 31(9):1633-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086890>.
- Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtjar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2014 Aug 1; 65(8):977-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789696>.
- Pyle M, Norrie J, Schwannauer M, Kingdon D, Gumley A, Turkington D, et al. Design and protocol for the Focusing on Clozapine Unresponsive Symptoms (FOCUS) trial: a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2016; 16:280. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496180>.
- Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* [Internet]. 1999 May; 4(3):290-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395223>.
- Brennan MD. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2014 Apr; 15(6):869-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897292>.
- Rajagopal V, Sundaresan L, Rajkumar AP, Chittybabu C, Kuruville A, Srivastava A, et al. Genetic association between the DRD4 promoter polymorphism and clozapine-induced sialorrhea. *Psychiatr Genet* [Internet]. 2014 Dec; 24(6):273-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304228>.
- Davies MA, Conley Y, Roth BL. Functional SNPs in genes encoding the 5-HT2A receptor modify the affinity and potency of several atypical antipsychotic drugs. *Biol Res Nurs* [Internet]. 2011 Jan; 13(1):55-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097665>.
- Harvey L, Reid RE, Ma C, Knight PJK, Pfeifer TA, Grigliatti TA. Human genetic variations in the 5HT2A receptor: a single nucleotide polymorphism identified with altered response to clozapine. *Pharmacogenetics* [Internet]. 2003 Feb; 13(2):107-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563180>.
- Ellenbroek BA, Prinssen EPM. Can 5-HT3 antagonists contribute toward the treatment of schizophrenia? *Behav Pharmacol* [Internet]. 2015 Feb; 26(1-2):33-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356732>.
- Schmid CL, Streicher JM, Meltzer HY, Bohn LM. Clozapine acts as an agonist at serotonin 2A receptors to counter MK-801-induced behaviors through a arrestin2-independent activation of Akt. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2014 Jul; 39(8):1902-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531562>.
- Perez-Aguilar JM, Shan J, LeVine M V, Khelashvili G, Weinstein H. A functional selectivity mechanism at the serotonin-2A GPCR involves ligand-dependent conformations of intracellular loop 2. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2014 Nov 12; 136(45):16044-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25314362>.
- Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Jan; 125(1):169-79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19931306>.
- Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT2C receptor and antipsychotic-induced weight gain - mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2006 Jul; 20(4 Suppl):15-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785265>.
- Kang SH, Lee JI, Chang AK, Joo YH, Kim CY, Kim SY. Genetic Polymorphisms in the HTR2C and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Are Not Associated with Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia Taking Clozapine. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2011 Sep; 8(3):262-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994515>.
- Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, Wilffert B, Cohen D, Al Hadithy AF, et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2012 Feb; 12(1):62-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680028>.
- Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruville A, Srivastava A, Jacob M, Jacob KS. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR3A gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2012 Dec; 224(3):441-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700043>.

28. Hettige NC, de Moraes GHF, Kennedy JL, De Luca V. Candidate gene analysis of pharmacodynamic targets for anti-psychotic dosage. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2016 Feb; 17(3):199-208. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780210>.
29. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2012 Feb; 200(2):97-106. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297588>.
30. Ruhé HG, Ooteman W, Booij J, Michel MC, Moeton M, Baas F, et al. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2009 Jan; 19(1):67-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987562>.
31. Gerretsen P, Pollock BG. Pharmacogenetics and the serotonin transporter in late-life depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2008 Dec; 4(12):1465-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040324>.
32. McIntosh AM, Hall LS, Zeng Y, Adams MJ, Gibson J, Wigmore E, et al. Genetic and Environmental Risk for Chronic Pain and the Contribution of Risk Variants for Major Depressive Disorder: A Family-Based Mixed-Model Analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2016 Aug; 13(8):e1002090. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27529168>.
33. Power RA, Tansey KE, Buttenschön HN, Cohen-Woods S, Bigdeli T, Hall LS, et al. Genome-wide Association for Major Depression Through Age at Onset Stratification: Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 May 24; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27519822>.
34. Cocchi E, Fabbri C, Han C, Lee S-J, Patkar AA, Masand PS, et al. Genome-wide association study of antidepressant response: involvement of the inorganic cation transmembrane transporter activity pathway. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2016; 16:106. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091189>.
35. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet* [Internet]. 2016 Aug 1; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27479909>.
36. Gupta M, Neavin D, Liu D, Biernacka J, Hall-Flavin D, Bobo W V, et al. TSPAN5, ERICH3 and selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016 Feb 23; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903268>.
37. Yuce-Artun N, Baskak B, Ozel-Kizil ET, Ozdemir H, Uckun Z, Devrimci-Ozguven H, et al. Influence of CYP2B6 and CYP2C19 polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2016 Apr; 38(2):388-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830411>.
38. Chen PS, Chang HH, Huang C-C, Lee CC, Lee S-Y, Chen S-L, et al. A longitudinal study of the association between the GNB3 C825T polymorphism and metabolic disturbance in bipolar II patients treated with valproate. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2016 Feb 9; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856249>.