



## EDITORIAL

# Farmacogenética en psiquiatría: la necesidad de demostrar sus beneficios

## Pharmacogenetics in psychiatry: the need to prove its benefits

María Jesús Arranz<sup>a,\*</sup> y Blanca Gutiérrez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College, Londres, Reino Unido

<sup>b</sup> CIBERSAM, Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada, Granada, España

Los avances genéticos en el campo de la psiquiatría se han visto impulsados en los últimos años por el desarrollo de métodos de análisis de alto rendimiento. Las nuevas tecnologías de genotipado, más baratas y rápidas, han facilitado la identificación de genes implicados en procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos que contribuyen a la variabilidad observada en la respuesta al tratamiento farmacológico.

La investigación farmacogenética centrada en genes «cinéticos» ha identificado algunos polimorfismos funcionales (mutaciones relativamente frecuentes) en la familia de citocromos P-450 (CYP), que pueden dar lugar a proteínas sin actividad enzimática, con actividad lenta o con actividad ultra-rápida.

Estas variantes influyen directamente en los niveles plasmáticos del fármaco y, tal y como han demostrado numerosos estudios<sup>1</sup>, están implicadas en el desarrollo de efectos secundarios derivados del tratamiento. Se estima que el ajuste de dosis terapéuticas en función del perfil metabolizante del paciente (determinado este genéticamente) podría tener un efecto positivo tanto en la eficacia del fármaco (hasta el 15% de mejora) como en la seguridad del mismo (10-20% de disminución de los efectos adversos)<sup>2</sup>.

Además de las variantes genéticas del complejo P-450 asociadas con la respuesta al tratamiento, la investigación farmacogenética ha descrito otros genes que también parecen estar implicados en dicha respuesta. Se trata de genes localizados en vías de neurotransmisión relacionadas con el mecanismo de acción de antipsicóticos y antidepresivos. Concretamente, variantes genéticas de receptores y

transportadores de dopamina y serotonina han sido asociados con el nivel de eficacia y con las reacciones adversas al tratamiento.

Como consecuencia de estas investigaciones, en la actualidad existen ya algunos tests genéticos disponibles en el mercado para su uso comercial y clínico, diseñados para determinar el perfil metabólico del paciente, predecir el nivel de eficacia del fármaco o para estimar el riesgo de desarrollar efectos secundarios. Sin embargo, dejando de lado los tests que tienen que ver con los polimorfismos funcionales CYP, la mayoría de estos tests tienen un valor predictivo muy limitado, sin llegar en ningún caso al 100% de predicción (quedándose lejos de ese nivel en la mayoría de los casos). Este hecho no es sorprendente si tenemos en cuenta que la respuesta al tratamiento en pacientes psiquiátricos no está solo determinada por factores genéticos, sino que factores ambientales y clínicos también juegan, probablemente, un papel clave en la variabilidad de respuesta<sup>3</sup>. Aun así, la información genética podría ser de utilidad para seleccionar el fármaco y las dosis con mayor probabilidad de funcionar mejor y con menos efectos secundarios en cada paciente. A pesar de esto, el uso de la información farmacogenética en el ámbito clínico es, a día de hoy, mínimo. Probablemente, la falta de información y el acceso limitado a laboratorios clínicos o de referencia con la capacidad de desarrollar análisis farmacogenéticos son, en parte, la causa de esta aparente desconexión entre la investigación y la clínica. A este hecho se le suma la falta de hallazgos que avalen los beneficios directos para el clínico y el paciente del uso de la información farmacogenética.

No existe a día de hoy ningún estudio que haya investigado si el ajuste de dosis clínicas de acuerdo con el perfil genético del paciente para sus CYP se traduce en una

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maria.arranz@kcl.ac.uk](mailto:maria.arranz@kcl.ac.uk) (M.J. Arranz).

disminución de efectos secundarios y en una mejora global en la respuesta al tratamiento. De la misma manera, ningún estudio prospectivo ha demostrado que el uso de tests de predicción farmacogenéticos influya positivamente en el nivel de eficacia del tratamiento medido en función de la reducción del tiempo medio de estancia en el hospital, el grado de mejora significativa de la funcionalidad del paciente, etc. Existe, por tanto, una falta de evidencia empírica acerca de la utilidad real de la información farmacogenética en el contexto clínico. Sin un ensayo prospectivo que demuestre los beneficios clínicos y económicos de usar la información genética para ayudar a seleccionar el fármaco y las dosis más adecuadas, los clínicos están en lo cierto al dudar de los beneficios inmediatos de la farmacogenética. La afluencia de tests o kits comerciales que ofrecen información genética, a veces de discutible validez en el ámbito clínico, refuerza la necesidad de llevar a cabo estudios de validación prospectivos.

En resumen, la investigación farmacogenética ha proporcionado evidencia del potencial que puede suponer usar información genética para mejorar la respuesta al tratamiento en psiquiatría. Sin embargo, antes de que los tests farmacogenéticos sean usados ampliamente en el ámbito

clínico, es preciso el desarrollo de ensayos prospectivos que prueben los beneficios clínicos y económicos reales de esos tests. Una vez validados, un mayor uso de estos análisis podría ser alcanzado formando al clínico específicamente en el campo de la farmacogenética, dándole a conocer sus aplicabilidades potenciales y sus beneficios.

### Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Arranz MJ, De Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry*. 2007;12:707-47.
2. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:193-200.
3. Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull*. 2008;34:1130-44.