

Farmacogenómica y monitorización terapéutica de medicamentos: sinergias para la prescripción personalizada

Debate

La tecnología aplicada a la práctica clínica diaria puede brindar herramientas que permitan optimizar el uso de medicamentos y acercarnos a la prescripción personalizada. Son destacables las actividades realizadas este año sobre farmacogenética (PGx), tanto en la Sociedad de Psiquiatría Biológica del Uruguay (SPBU) como en el XI Congreso Uruguayo de Psiquiatría. Esto indica que la PGx comienza a posicionarse de manera embrionaria en nuestro medio, atendiendo a la necesidad de abordar cuestiones clínicas complejas. Sin embargo, la PGx por sí misma no solucionará los problemas vinculados a la práctica clínica diaria.

En el acto prescriptivo, los clínicos navegamos entre la evidencia, la variabilidad de la respuesta terapéutica y la vulnerabilidad propia del prescriptor.¹ Por un lado, la evidencia, o el movimiento denominado medicina basada en la evidencia, tiene sus alcances y limitaciones. La gran mayoría de la evidencia proviene de ensayos clínicos controlados con gran validez interna pero escasa validez externa, lo cual dificulta la traslación de dicha información al ámbito de la práctica clínica diaria,² inclusive para la definición de las dosis objetivo. A su vez, la práctica clínica diaria indica que la respuesta terapéutica no es uniforme entre los sujetos en tratamiento, es decir que existe una gran variabilidad. A pesar de esta incertidumbre entre la evidencia y la respuesta terapéutica, debemos considerar la vulnerabilidad de los prescriptores, insertos en diferentes ámbitos de atención donde el *burnout* y el cansancio psicofísico inciden en la probabilidad de prescripción de polifarmacia.^{1,3} Sabemos que la respuesta terapéutica tiene componentes biológicos y

culturales, que van desde diversos genotipos y fenotipos hasta el efecto placebo/nocebo.^{4,5} Algunas fuentes de variabilidad relevantes son la edad de los sujetos, las comorbilidades médicas y psiquiátricas, la polifarmacia, el inadecuado cumplimiento terapéutico y el polimorfismo genético.

Desde una perspectiva PGx, entendida como el estudio de la interacción entre el genoma humano y la ciencia farmacológica,⁶ esta puede ser un eslabón entre la farmacología básica y la clínica. Es a nivel de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos donde la PGx tendría relevancia y potencial impacto con proyección clínica. Al considerar especialmente el grupo de los antipsicóticos en la modulación del proceso farmacocinético de la metabolización es donde hay mayor volumen de evidencia.⁷⁻⁹ Se ha demostrado el impacto clínico de diferentes polimorfismos del CYP450, en particular, de CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 y CYP3A4, en la metabolización de antipsicóticos.⁷ A su vez, está demostrado que existe variabilidad en la expresión fenotípica de las diferentes variables alélicas de CYP2D6 y CYP2C19 en función de la etnia,¹⁰ lo cual configura perfiles metabolizadores étnicamente determinados. Las variantes en estos genes pueden causar diferentes fenotipos farmacocinéticos, como, por ejemplo, el perfil metabolizador lento (ML), en el cual es probable observar concentraciones plasmáticas más elevadas con la dosis estándar objetivo, aumentando la probabilidad de reacciones adversas a medicamento (RAM) de tipo concentración dependiente, o provocando toxicidad. Los metabolizadores ultrarrápidos (UR), por su parte, se caracterizan por tener concentraciones plasmáticas reducidas, clínicamente evidentes por falta

Autores

Mauricio Toledo

Médico psiquiatra. Profesor asociado del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad del Centro Latinoamericano de Economía Humana (UCLAEH).

Ismael Olmos

Doctor en Química. Químico farmacéutico. Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

Magdalena Cárdenas

Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora adjunta senior, Institut Pasteur de Montevideo.

Mauricio Mato

Químico farmacéutico. Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

María Penengo

Doctora en Farmacología. Química farmacéutica. Psicóloga. Profesora asociada del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina UCLAEH.

Marta Vázquez

Doctora en Química. Profesora titular libre del Área Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas; Facultad de Química, Universidad de la República (Udelar).

Carina Ricciardi

Médica psiquiatra. Ex prof. adj. de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Udelar. Policlínica Hospital Vilardebó, ASSE. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

de respuesta al tratamiento. Finalmente, existen los metabolizadores extensivos (ME), que representan el fenotipo «normal», y los metabolizadores intermedios (MI), en los cuales se observa una mayor variabilidad de concentraciones plasmáticas que en los metabolizadores «normales». ^{11, 12} Asimismo, el perfil metabolizador puede estar inducido por cuestiones ambientales, fisiopatológicas o interacciones farmacológicas, fenómeno denominado fenconversión, ^{13, 14} este concepto señala el dinamismo subyacente en el proceso metabolizador y puede ser clínicamente relevante.

Es bajo la mirada de los perfiles metabolizadores que adquiere relevancia la monitorización terapéutica de medicamentos. ¹⁵ En este sentido, un modelo práctico con el fin de personalizar la prescripción de antipsicóticos destaca la evaluación PGx, la monitorización terapéutica de medicamentos y las interacciones que potencialmente determinen fenconversión. ¹⁶ Para poder llevar a cabo este modelo de prescripción se visualizan algunas barreras en nuestro país: los estudios PGx aún tienen costos elevados, la monitorización terapéutica solo se puede realizar para clozapina y, si bien hay hábitos, condiciones clínicas y fármacos que favorecen la fenconversión, aún no tenemos un mapa clínicamente relevante para otros antipsicóticos, más allá de algunos indicios para clozapina en nuestra población.

Por lo tanto, los desafíos que se visualizan para implementar un modelo de prescripción personalizada son: test PGx accesibles y de lectura práctica, desarrollar y disponer de monitorización plasmática de otros antipsicóticos (olanzapina, risperidona, aripiprazol) de manera accesible e identificar condiciones clínicas, hábitos o sustancias fenconversoras clínicamente relevantes.

Uruguay tiene condiciones para encarar dichos desafíos. La asociación estratégica en investigación y desarrollo de tecnología médica entre prestadores de salud, academia, institutos de investigación y empresas proveedoras de tecnologías médicas pueden ser la punta

de lanza para fomentar el uso racional de las tecnologías de manera accesible y equitativa.

Referencias bibliográficas

1. **Toledo M, Penengo M, García JP, Olmos I.** La vulnerabilidad del prescriptor. Psicofarmacología. Edición para la República Oriental del Uruguay. 2023;20:4-6.
2. **Toledo M, Penengo M, García JP.** Psiquiatría y evidencia: lecciones de la pandemia. Rev Psiquiatr Urug 2020;84(2):130-32. doi: 10.46706/PSI/84.2.5
3. **Kozlowski D, Hutchinson M, Hurley J, Rowley J, Sutherland J.** The role of emotion in clinical decision making: an integrative literature review. BMC Med Educ. 2017;17(1):255. doi: 10.1186/s12909-017-1089-7
4. **Chen CH, Chen CY, Lin KM.** Ethnopsychopharmacology. Int Rev Psychiatry. 2008;20(5):452-9. doi: 10.1080/09540260802515997
5. **Toledo M, Mato M, Olmos I, Tamosiunas G.** Efecto placebo y nocebo: sus implicancias clínicas. Psicofarmacología. Edición para la República Oriental del Uruguay. 2017;2:7.
6. **Orrico KB.** Basic concepts in genetics and pharmacogenomics for pharmacists. Drug Target Insights. 2019;13:1177392819886875. doi: 10.1177/1177392819886875
7. **Carrascal-Laso L, Isidoro-García M, Ramos-Gallego I, Franco-Martín MA.** Review: Influence of the CYP450 genetic variation on the treatment of psychotic disorders. J Clin Med. 2021;10(18):4275. doi: 10.3390/jcm10184275
8. Stanford University. PharmGKB [Internet]. Stanford: Stanford University; c2023 [Consulta: nov. 2023]. Disponible en: www.pharmgkb.org/
9. Stanford University. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [Internet]. Stanford: Stanford University; c2023 [Consulta: nov. 2023]. Disponible en: <https://cpicpgx.org/>

10. **Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, *et al.*** Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(3):270-80. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643
11. **Stahl SM.** Personalized medicine, pharmacogenomics, and the practice of psychiatry: on the threshold of predictive therapeutics in psychopharmacology? *CNS Spectr*. 2008;13(2):115-8. doi: 10.1017/S1092852900016254
12. **Toledo M, Olmos I, García JP, Penengo M.** Terapéutica psiquiátrica personalizada: monitorización de psicofármacos y farmacogenómica. *Tendencias en Medicina*. 2022;31(61):1-7. [Consulta: nov. 2023]. Disponible en: www.researchgate.net/publication/369358624_Actualizacion_en_terapeutica_Terapeutica_psiquiatica_personalizada_monitorizacion_de_ps
13. **Shah RR, Smith RL.** Addressing phenocconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(2):222-40. doi: 10.1111/bcp.12441
14. **de León J.** Phenocconversion and therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):777-8. doi: 10.1111/bcp.12659
15. **Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, *et al.*** Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-2):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492
16. **de León J.** Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics. *Neuropharmacology*. 2020;168:107656. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.033