
Predisposición genética y abuso de medicamentos

J. Benítez

Departamento de Farmacología y Psiquiatría, Facultad de Medicina,
Universidad de Extremadura, Badajoz.
Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz.

Reflexiones iniciales

Se definen los *lifestyle drugs* o fármacos del bienestar como aquellos que se toman con una orientación no médica o no relacionada con la salud. Cada vez se dispone de más medicamentos y ello conlleva su empleo incluso para modificar nuestra apariencia o nuestras capacidades físicas o mentales, mucho más allá de una finalidad médica. Y todo esto ocurre inmerso en la cambiante relación médico-paciente, lo que plantea ciertos debates en torno a los derechos y límites del autodiagnóstico y de la automedicación. A continuación y dentro de este contexto, a partir de una selección de diversos aspectos sociales relacionados con los medicamentos se pretende plantear una serie de reflexiones sobre la predisposición genética y el abuso de medicamentos.

En primer lugar, para que el título de este capítulo no induzca a interpretaciones erróneas, se deberían evitar fáciles afirmaciones de que existe un gen que puede ser determinante en desencadenar una conducta de abuso de drogas. Dicho esto, habría que insistir también en que no todas las personas son iguales y que más que de enfermedades sería mejor hablar de pacientes. Estas afirmaciones, que podrían etiquetarse al menos de fundamentales, parece que muchas veces se olvidan, ya sea por los avatares de la medicina o por determinadas modas, mal entendidas, que tienden a invertir la situación. Éste es el caso, por ejemplo, de los que opinan de manera fundamentalista que la evidencia científica –rozando la invidencia– puede aplicarse a todas las personas por igual.

Se puede demostrar cómo factores ambientales idénticos condicionan de forma muy diferente la respuesta a los medicamentos. De hecho, si no fuera así, ello simplificaría mucho el traba-

jo de los médicos, los farmacéuticos y los demás profesionales sanitarios, y favorecería también la investigación de medicamentos, su regulación y, en definitiva, el tratamiento del paciente. Es por ello que cabe insistir en que el trasfondo genético ejerce un papel muy importante, pero que conjuntamente con la influencia del entorno es lo que en definitiva condicionará la diferente respuesta a los fármacos. En términos generales, cada persona es el resultado de un equilibrio entre lo que le deparan los condicionantes genéticos –influencias internas– y los condicionantes ambientales –influencias externas. Es decir, ante un mismo estímulo ambiental se obtienen distintas reacciones en función de cada persona.

Por otro lado, en relación con la farmacogenética cabe señalar que la reciente descripción del genoma humano ha generado en cierto sentido una gran desinformación, probablemente debido a un exceso de información. Una cosa son los genes y otra es cómo éstos interactúan con el exterior. La predeterminación genética no es tal si no se tiene en cuenta la participación del entorno. Es bien sabido que genética y conducta funcionan paralelamente.

Abuso de drogas y enfermedades mentales

Existen diversos estudios que demuestran la relación existente entre las conductas adictivas y determinadas enfermedades mentales. Si bien parece que se trata de cosas paralelas y que pueden estar incluso asociadas, una no tiene por qué ser condicionante de la otra. Es decir, la esquizofrenia no predispone a la drogadicción, ni viceversa. Dervaux et al.¹ realizaron

un estudio en pacientes esquizofrénicos, en los cuales evaluaron su impulsividad, la asunción de riesgos y la anhedonia en relación con su adicción a drogas o medicamentos. Este estudio no pudo constatar la teoría de la automedicación sobre la esquizofrenia como una conducta orientada a autotratarse la sintomatología negativa de su enfermedad y que podía conducirlos a la adicción. Por lo tanto, la conclusión era que, al igual que propugnaban otros autores, la adicción a las drogas podría estar más vinculada a los rasgos de personalidad que a la propia enfermedad psiquiátrica.

También se dispone de datos referentes al hábito tabáquico y su relación con enfermedades mentales, con los posibles vínculos genéticos que pueda haber entre ambos hechos. Se ha descrito que los pacientes esquizofrénicos presentan una tendencia mucho mayor que la población general a ser fumadores. Sin embargo, en estos pacientes esquizofrénicos no se ha observado una mayor incidencia de cáncer como consecuencia de esta conducta adictiva. Es más, en estos pacientes incluso se ha observado una menor incidencia de cáncer que en la población general. Estas conclusiones y otras aparecen en una exhaustiva revisión sobre el tema publicada por Kalman et al.²

Es evidente la existencia de condicionantes genético-ambientales que determinan ciertas conductas que pueden llevar a la drogadicción, pero su interrelación y vinculación con enfermedades psiquiátricas aún están muy lejos de esclarecerse.

El porqué del citocromo P450

En un momento determinado de mi carrera profesional planteé orientar mi investigación concretamente a los citocromos. Tenía mucho interés por la farmacología clínica y por el metabolismo de los medicamentos y otras sustancias típicas de automedicación, como era el caso del café, el alcohol o el tabaco. Una de las preguntas de partida fue por qué las personas responden de manera distinta a estas sustancias. Aunque no era el único factor, en aquel momento se sabía que el citocromo P450 desempeñaba un papel relevante en todo ello. Se trataba, ade-

más, de un sistema enzimático que existía desde mucho antes que cualquiera de los fármacos del momento. Por lo tanto, este citocromo era como una encrucijada donde podían converger fármacos, hábitos tóxicos y tóxicos ambientales, entre otros, y que podía someterse a inducción o inhibición enzimáticas, ser causa de casos de carcinogénesis, de toxicidad o bien de determinadas interacciones xeno-endobióticas. Y así fue como empezó todo, con un modelo que puede ser determinante no sólo en cómo hagamos la digestión o cómo metabolizamos los fármacos, sino incluso en otros niveles mucho más complejos, como el propio comportamiento humano. Es indudable el interés farmacológico del citocromo P450. Así, por ejemplo, el empleo de anticonceptivos orales junto a sustancias inductoras enzimáticas, como podría ser el caso de la popular hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), podría provocar la reducción del efecto de los primeros con las importantes repercusiones que puede comportar.

La farmacogenética va desmontando una serie de paradigmas que estaban en la medicina y que fueron desapareciendo. Está claro que no todos los humanos son idénticos, y para el caso de las enzimas que estudiábamos ello era más que evidente. En la Fig. 1 se observa una campana de Gauss de una muestra de voluntarios frente al fenotipo de CYP2D6, donde se puede apreciar una muestra de población que aparece diferenciada en columnas negras. Puede ocurrir que estas personas tengan un gen defectuoso para la síntesis de la enzima CYP2D6, que exista la enzima pero no sea funcional, o bien que su funcionalidad sea distinta a la de la mayoría de la población. Este último caso sería el de los metabolizadores lentos. Si observamos su distribución mundial (Tabla I), en Centroamérica puede haber tribus muy próximas con porcentajes de metabolizadores lentos muy dispares, desde inexistentes hasta el 5%. Es decir, en personas de orígenes muy próximos podemos encontrar respuestas muy diferentes para un mismo factor.

Las diferencias se han observado también entre poblaciones europeas. En el norte y el centro de Europa, entre el 1% y el 3% de la población son metabolizadores ultrarrápidos,

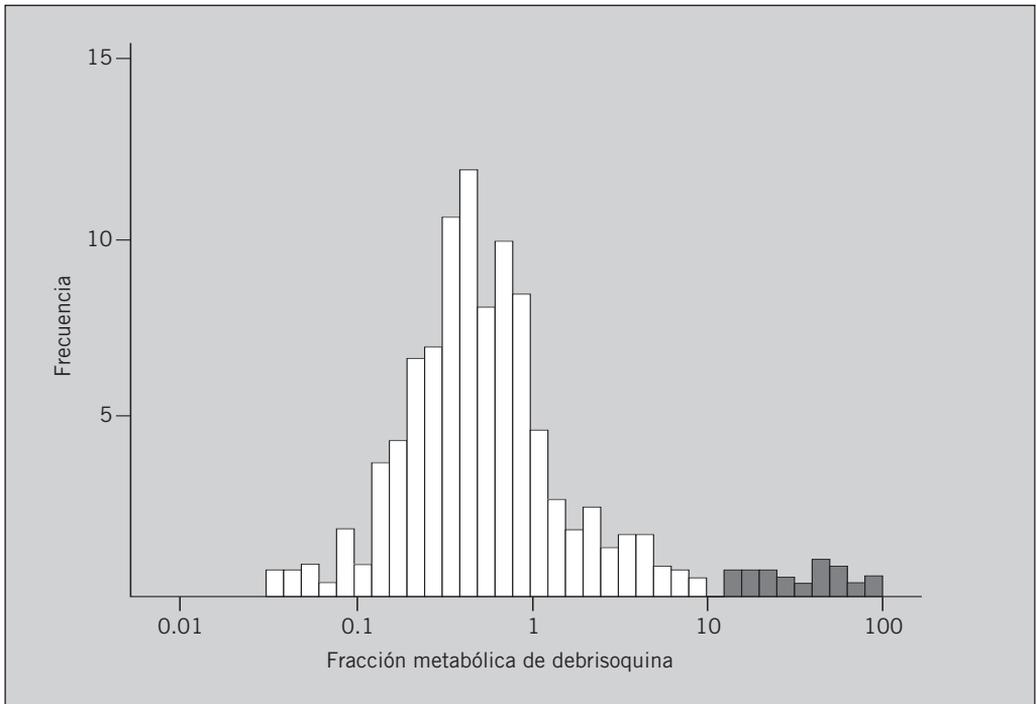


Figura 1. Fenotipo CYP2D6 en una muestra de población española. Las columnas oscuras corresponden a los metabolizadores lentos.

TABLA I. Diferente distribución geográfica de los metabolizadores lentos para CYP2D6.

Poblaciones (distribución)	Metabolizadores lentos (%)
Bosquimanos (Sudáfrica)	>18
Europeos (Europa)	3-10
Amerindios (América Central)	0-5
Islandeses (Islandia)	3
Asiáticos, Arabia Saudí y Egipto	<2

cuando este porcentaje en España y el sur de Francia alcanza el 7% (en Etiopía es del 33%). Este hecho tendrá sus implicaciones clínicas. Si estamos hablando de personas que emplean nortriptilina para su depresión, los metabolizadores ultrarrápidos tendrán problemas para alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas. Por otro lado, los metabolizadores lentos pueden resultar expuestos a dosis excesivas de nortriptilina, con el consecuente riesgo de sufrir más efectos indeseables.

CYP2D6 y sistema nervioso central

Era lógico pensar que, si existía una enzima, estuviese donde estuviese, debía tener alguna función. Otros autores habían observado la presencia de estas enzimas en el cerebro y en otros tejidos. La CYP2D6 se hallaba en zonas cerebrales próximas a áreas encargadas del comportamiento y de los trastornos del movimiento. Se sabía que el triptófano era un aminoácido de la dieta precursor de la sín-

tesis tanto de triptamina como de serotonina. También se había observado que determinados brotes depresivos se podían desencadenar suprimiendo dicho triptófano de la dieta, probablemente porque ello limitaba la síntesis de serotonina. Nosotros pudimos demostrar que la triptamina podía ser metabolizada por CYP2D6. Nuestra hipótesis de partida era que los metabolizadores ultrarrápidos tal vez podrían producir mucha triptamina a partir del triptófano de la dieta, con la consiguiente disminución de la serotonina. Por otro lado, los metabolizadores lentos tendrían mucha más disponibilidad de serotonina por una menor síntesis de triptamina. Este hecho podría tener sus repercusiones en la conducta de las personas. De acuerdo con ello, existen datos, a partir de pruebas de personalidad, que evidencian un perfil diferente en los metabolizadores lentos. En un artículo que publicamos en *Clinical Pharmacokinetics*³ revisamos el papel de las isoenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A en el cerebro, así como la posible existencia de metabolismo local cerebral, comentando las posibles implicaciones de su modulación endógena por parte de los principales neurotransmisores.

Realizamos un estudio con voluntarios sanos y encontramos que un 50% de ellos eran metabolizadores lentos, una proporción muy por encima de la que cabía esperar en una población general. Los metabolizadores lentos parece que presentan cierta tendencia a asumir mayores riesgos.

Roberts et al.⁴ realizaron un estudio en el cual intentaron relacionar polimorfismos enzimáticos que median el metabolismo de las aminas endógenas en el cerebro con determinados componentes de la personalidad. Concluyeron que CYP2D6 podría estar relacionada con la personalidad, y que uno de los mecanismos por los que se establecería esta relación sería influyendo en la producción de neurotransmisores endógenos en el sistema nervioso central. Otro estudio publicado el mismo año⁵ también hallaba una vinculación entre la actividad de CYP2D6 y diferentes perfiles de personalidad.

En otro estudio⁶ investigamos algunos factores relacionados con los efectos tóxicos durante el desarrollo de una prueba de orina con cafeína en voluntarios sanos. Las mujeres y los no fumadores presentaron riesgos más elevados de toxicidad. Entre las mujeres y los no fumadores, aquellos sujetos que presentaron efectos tóxicos mostraron un menor índice de desmetilación de la cafeína. Se pudo concluir que la actividad CYP1A2, el género y el hábito tabáquico eran variables a tener en cuenta por su influencia en la toxicidad de la cafeína.

Probablemente algunas personas con determinado perfil genético van a tener mayor tendencia a adquirir ciertos hábitos, sea para el tabaco, el alcohol o para la toma de fármacos. A modo de conclusión, lo único que podría afirmarse, a partir de los datos disponibles en la actualidad, es que son las múltiples interacciones de nuestros genes con los factores ambientales las que condicionarán el riesgo de abuso de medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dervaux A, Bayle FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Ollie JP, et al. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *Am J Psychiatry*. 2001; 158:492-4.
2. Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict*. 2005;14: 106-23.
3. Gervasini G, Carrillo JA, Benítez J. Potential role of cerebral cytochrome P450 in clinical pharmacokinetics: modulation by endogenous compounds. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:693-706.
4. Roberts RL, Luty SE, Mulder RT, Joyce PR, Kennedy MA. Association between cytochrome P450 2D6 genotype and harm avoidance. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;127: 90-3.
5. Gan SH, Ismail R, Wan Adnan WA, Zulmi W, Kumaraswamy N, Larmie ET. Relationship between type A and B personality and debrisoquine hydroxylation capacity. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:785-9.
6. Carrillo JA, Benítez J. CYP1A2 activity, gender and smoking, as variables influencing the toxicity of caffeine. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41: 605-8.

Otros artículos relacionados

- Agúndez JA, Ramírez R, Hernández M, Llerena A, Benítez J. Molecular heterogeneity at the CYP2D gene locus in Nicaraguans: impact of gene-flow from Europe. *Pharmacogenetics*. 1997;7:337-40.
- Agúndez JA, Gallardo L, Martínez C, Gervasini G, Benítez J. Modulation of CYP1A2 enzyme activity by indoleamines: inhibition by serotonin and tryptamine. *Pharmacogenetics*. 1998; 8:251-8.
- Bondy B, Zill P. Pharmacogenetics and psychopharmacology. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4: 72-8.
- Carrillo JA, Benítez J. Caffeine metabolism in a healthy Spanish population: N-acetylator phenotype and oxidation pathways. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;55:293-304.
- Dalen P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63: 444-52.
- Flower R. Lifestyle drugs: pharmacology and the social agenda. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25: 182-5.
- Gervasini G, Martínez C, Agúndez JA, García-Gamito FJ, Benítez J. Inhibition of cytochrome P450 2C9 activity in vitro by 5-hydroxytryptamine and adrenaline. *Pharmacogenetics*. 2001;11:29-37.
- Gervasini G, Vizcaíno S, Gasiba C, Carrillo JA, Benítez J. Differences in CYP3A5*3 genotype distribution and combinations with other polymorphisms between Spaniards and other Caucasian populations. *Ther Drug Monit*. 2005;27:819-21.
- Llerena A, Cobaleda J, Benítez J. Debrisoquine hydroxylation phenotypes in healthy volunteers. *Lancet*. 1989;i:1398.
- Llerena A, Edman G, Cobaleda J, Benítez J, Schalling D, Bertilsson L. Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity. Suggestion of an endogenous neuroactive substrate or product of the cytochrome P4502D6. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87: 23-8.
- Martínez C, Agúndez JA, Olivera M, Martín R, Ladero JM, Benítez J. Lung cancer and mutations at the polymorphic NAT2 gene locus. *Pharmacogenetics*. 1995;5:207-14.
- Martínez C, Agúndez JA, Gervasini G, Martín R, Benítez J. Tryptamine: a possible endogenous substrate for CYP2D6. *Pharmacogenetics*. 1997;7:85-93.
- Martínez C, Gervasini G, Agúndez JA, Carrillo JA, Ramos SI, García-Gamito FJ, et al. Modulation of midazolam 1-hydroxylation activity in vitro by neurotransmitters and precursors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56:145-51.
- Siegle I, Fritz P, Eckhardt K, Zanger UM, Eichelbaum M. Cellular localization and regional distribution of CYP2D6 mRNA and protein expression in human brain. *Pharmacogenetics*. 2001;11:237-45.

DISCUSIÓN

X. CARNÉ: He tomado nota y me quedo con lo comentado sobre los metabolizadores ultrarrápidos en las diferentes poblaciones. Por un lado, en Etiopía el porcentaje es de un 30%. Esto quiere decir que están mejor protegidos para luchar contra los xenobióticos, pero tienen una carencia en fármacos. Por otro lado, en las poblaciones de la periferia, como por ejemplo el norte de Europa, los metabolizadores ultrarrápidos están representados en un porcentaje mucho más bajo (del 1% al 3%). De modo que en este caso tienen poca disponibilidad para protegerse frente a los xenobióticos, pero tienen una mayor disponibilidad de fármacos. Si pudieran elegir, creo que los bosquimanos se quedarían con una mayor disponibilidad de fármacos.

J. BENÍTEZ: Sin lugar a dudas. Sería interesante saber qué es lo que pasa en Arabia Saudí, donde tienen medicamentos y además una de cada tres personas, aproximadamente, son metabolizadores ultrarrápidos.

S. ERILL: Está bien documentada la existencia de un paralelismo entre la capacidad para asumir riesgos y la facilidad para desarrollar adicción a drogas, típicamente en ratas exploradas en sitios desconocidos, adquisición de preferencia de sitio, etc. ¿En este caso se ha visto también si había un paralelismo con el sistema del citocromo P450?

J. BENÍTEZ: El problema es que los estudios de personalidad son muy difíciles de extrapolar

de una población a otra. Un ejemplo que no me dio tiempo a comentar es sobre el tabaco. El citocromo 2A6 metaboliza la nicotina de tal manera que si uno es metabolizador rápido tiene más facilidad para adquirir el hábito, y si es lento probablemente le va a sentar mal. Sin embargo, todo esto queda englobado o sumergido en muchos otros genes y factores ambientales, de modo que a lo mejor no basta con ser rápido para tener el hábito de fumar tabaco, sino además no tener tendencia a tener faringitis, etc. Todo esto oculta los resultados, y sólo cuando tienes la suerte de encontrar una población concreta, en la cual sea muy destacable la influencia de un gen o de un factor, puedes observarlo; es el problema de este tipo de estudios.

M.I. LUCENA: Respecto al papel de los diferentes fenotipos o polimorfismos de familias de citocromos en la población, me pregunto si sería interesante, en determinados ensayos clínicos, hacer una genotipificación previa para determinar los criterios de

selección de la población participante en el estudio.

J. BENÍTEZ: Sí, se hace, y de hecho la mayoría de las industrias lo hacen sistemáticamente. Pero cabría tener en cuenta otro factor importante de los ensayos clínicos, como es la interacción que podría haber.

V. BAOS: La agencia del medicamento japonesa requiere que los ensayos clínicos de cualquier tipo de medicamentos se hagan en población japonesa, precisamente para evitar la variabilidad existente.

J. BENÍTEZ: Creo que tienen un buen criterio. En la población japonesa aparentemente no hay metabolizadores ultrarrápidos, lo que explicaría por qué no ven diferencias, probablemente porque son menos exageradas y están sumergidas en todos los demás factores. Pero tengamos en cuenta que ellos tienen muchos otros genes distintos relacionados con la respuesta farmacológica.