

# FARMACOGENÓMICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

## PHARMACOGENOMICS AT CLINICAL PRACTICE

DRA. LINA ORTIZ L.(1) (2) (3), DR. ROBERTO TABAK N.(4)

1. DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA CLÍNICA LAS CONDES.
2. MAGISTER EN NEUROCIENCIAS. UNIVERSIDAD DE CHILE.
3. PROFESOR AGREGADO, FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE CHILE.
4. MÉDICO PSIQUIATRA Y QUÍMICO FARMACÉUTICO. UNIDAD DE SALUD MENTAL INTEGRAMÉDICA.

Email: lortiz@clc.cl

### RESUMEN

*La farmacogenética es la ciencia que permite identificar las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a medicamentos. Esta es una de las disciplinas que ha tenido mayor desarrollo en el último tiempo y su aplicación en la clínica ha permitido hacer una "medicina personalizada", acortando los tiempos de respuesta y disminuyendo los efectos adversos de las terapias farmacológicas.*

*La identificación de los genes de las enzimas metabolizadoras de drogas (DME), especialmente las del Citocromo P450 (Cyp450), ha permitido la caracterización fenotípica de los pacientes. Si bien no conocemos las variantes más frecuentes en nuestra población, vemos en este examen un recurso con gran potencial de desarrollo.*

*Es por esto que el Departamento de Psiquiatría de CLC ha comenzado a trabajar en la implementación del examen en su Laboratorio, de forma tal que su uso pueda hacerse extensivo a las otras especialidades médicas, con el objetivo de mejorar la respuesta al tratamiento de nuestros pacientes.*

*Este artículo tiene como objetivo dar a conocer entre los clínicos una importante área de las ciencias biomédicas y sus aplicaciones concretas y altamente eficientes en la práctica médica, en este caso psiquiátrica.*

*Palabras clave: Farmacogenética, farmacogenómica, genotipificación, citocromo P450.*

### SUMMARY

*Pharmacogenetics is a science that allows to identify the genetic bases of the individual differences in the response*

*to medication. This is one of the disciplines that has had greatest development in recent times, and its application in the clinic has allowed to practice a "personalized medicine", shortening response time and decreasing the adverse effects of pharmacological therapies.*

*The identification of the genes for drug metabolizing enzymes (DME), specially those for Cytocrome P450 (Cyp450), has allowed for the phenotypic characterization of patients. Although we do not have knowledge of the most frequent variants in our population, we see in this exam great potential for development.*

*Because of this, the Psychiatric Department of CLC has commenced the development of this exam in our Laboratory, with the purpose of been able to offer it to all the other medical specialties, improving response to treatment of our patients.*

*The aim of this article is let clinicians know an important biomedical sciences's area, wich has a real and efficient application to the medical practice, in this case at the clinical psychiatry.*

*Key words: Pharmacogenetics, pharmacogenomics, genotyping, cytochrome P450.*

### INTRODUCCIÓN

El interés en la variabilidad individual de la respuesta a fármacos ha estado presente en la Medicina desde hace más de cuatro décadas.

En 1961, el estudio de los niveles plasmáticos de Isoniacida activa y la respuesta a tratamiento, permitió identificar a aquellos pacientes con Tuberculosis que eran acetiladores rápidos y necesitaban dosis más altas

del medicamento, y los acetiladores lentos, que con mayor frecuencia presentaban efectos tóxicos (1).

En 1962, Werner Kalow, en el Instituto Karolinska, estudió los niveles plasmáticos de antidepresivos tricíclicos, en europeos y asiáticos, evidenciando diferencias inter-étnicas muy significativas, vinculadas a causas metabólicas, comenzando a surgir así la farmacogenética (2), término ya introducido por Fredrich Vogel en 1959 (3).

Hoy sabemos que la variación en el genoma humano es una de las causas más importantes de esta diferencia. Impulsada por los avances en biología molecular, la farmacogenética ha llegado a ser en la actualidad, una de las disciplinas más activas en la investigación biomédica aplicada (4).

No obstante, la genética molecular constituye una cartografía del todo desconocida para los médicos; utiliza un lenguaje críptico, con abreviaturas y siglas que llegan a constituir un dialecto (5).

Es entonces, un desafío de nuestro tiempo, crear un puente entre estos dos mundos, traduciendo el lenguaje de los genetistas moleculares a los psiquiatras, permitiéndonos así acceder al mundo de la farmacogenómica.

Si bien esta disciplina ha tenido un gran desarrollo en psiquiatría, su utilidad se extiende a la mayoría de las especialidades médicas. En la nuestra, es extraordinariamente útil, dado lo habitual que es el uso de esquemas terapéuticos que asocian varios fármacos, con importantes interacciones entre ellos que, de no ser consideradas, nos harán desechar tempranamente medicamentos que pudiesen haber sido efectivos para un determinado paciente.

Por otra parte, la dificultad para objetivar efectos adversos, por años ha estigmatizado a pacientes que toleran mal todos los medicamentos y, así mismo, muchas veces hemos calificado como "efecto placebo" la mejoría obtenida con dosis muy bajas de ansiolíticos y analgésicos.

Poder determinar qué tipo de metabolizador es un paciente, incluso antes de indicarle algún medicamento, permitirá elegir un tratamiento farmacológico mucho más eficaz y eficiente para ese individuo, ahorrando tiempo, recursos y más importante aún, disminuyendo el riesgo inherente a cualquier farmacoterapia.

## FARMACOGENÉTICA Y MEDICINA PERSONALIZADA

**Farmacogenética** es la disciplina científica, orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta a los medicamentos, en individuos o poblaciones (4).

**Medicina Personalizada** consiste en adaptar los tratamientos a cada paciente, en base al perfil molecular y genético del individuo, constituyendo uno de los aspectos más promisorios de la medicina moderna (6).

Un elemento fundamental de ésta es la **Farmacogenómica**, disciplina

que se define como la aplicación del estudio de la variabilidad genética, en las distintas formas de respuesta a fármacos, en los distintos individuos, debida, entre otros factores, a la capacidad metabólica de dicho sujeto (3). Capacidad metabólica que varía, dependiendo de la presencia de diversos polimorfismos para los genes que codifican las enzimas responsables de esta capacidad.

Cabe precisar aquí la distinción entre "mutación" y "polimorfismo". Se entiende por mutación cualquier cambio nucleotídico en el ADN, que implique una alteración de la función de la proteína para la que codifica y esté presente en menos del 1% de la población general. A diferencia de polimorfismo, en que el cambio nucleotídico que puede resultar en una funcionalidad anómala (o no) de dicha proteína, se encuentra presente en más del 1% de la población.

Mientras que las mutaciones se asocian a enfermedades, los polimorfismos pueden tener un efecto neutral, un efecto fenotípico no patológico (cambio de color de pelo o altura) o incluso beneficioso para la población que lo porta. Un ejemplo es el caso de la enfermedad de células falciformes; en poblaciones caucásicas se trata de una mutación de la secuencia del gen de la beta-globina que causa un trastorno de la sangre gravemente debilitante. En ciertas partes de África, sin embargo, el mismo alelo es polimórfico, ya que confiere resistencia al parásito de la sangre que causa la malaria.

La presencia de estas variantes alélicas determinará la síntesis de enzimas que tengan actividad aumentada, disminuida o nula.

La capacidad de activar un fármaco para que actúe, de mantenerlo en el organismo el tiempo suficiente para que ejerza su acción y, finalmente, de eliminarlo, va a determinar que un individuo tenga buena respuesta, presente severos efectos adversos o que no se beneficie del fármaco.

Por otra parte, las dosis útiles establecidas para los medicamentos, son determinadas en base a estudios en sujetos con un metabolismo considerado "normal".

## VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL Y RESPUESTA A FÁRMACOS

Desde que se administra un fármaco hasta que se logra el efecto terapéutico, deben ocurrir una serie de procesos que se describen como farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Los primeros corresponden a los factores que determinan cómo las drogas son metabolizadas y la disponibilidad de estas en su sitio de acción, mientras que los últimos, corresponden al efecto de la droga en el sitio de acción, es decir, interacción fármaco-receptor.

La variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco, se puede atribuir a la expresión de esta variabilidad biológica entre individuos que, como ya vimos, puede ser debida a causas farmacocinéticas, que determinarán diferente intensidad y duración de la respuesta, o bien, a causas farmacodinámicas (7). Esto es válido entendiendo que se com-

pare respuesta a fármacos bioequivalentes (Anexo # 1), ya que es en la farmacocinética donde se hace evidente la diferencia entre un fármaco de investigación y un equivalente farmacéutico.

Cada uno de estos factores, farmacocinéticos y farmacodinámicos, influirá de distinta manera entre un individuo y otro, a causa de determinantes genéticos, ambientales y/o patológicos.

Los genes que sintetizan estas proteínas, llamados farmacogenes, que están asociados con la seguridad o eficacia terapéutica, pueden clasificarse en cuatro categorías (3):

**a. Farmacocinéticos.** Relacionados con absorción, distribución, metabolización y excreción de los fármacos.

**b. Farmacodinámicos.** Implicados en el mecanismo de acción y efecto de los fármacos. Comprende los genes que codifican receptores de fármacos y proteínas funcionales, involucradas en las acciones post receptor. Los polimorfismos de estos dos grupos de genes suelen ser neutrales y sus consecuencias fenotípicas se visualizan sólo cuando el individuo se expone al fármaco.

**c. Modificadores de enfermedad.** Son genes comprometidos, a la vez, con una enfermedad y con una respuesta farmacológica. Como el caso de algunos polimorfismos de canales iónicos que predisponen al paciente a arritmias cardíacas, las llamadas "canalopatías", las que pueden ser precipitadas por medicamentos que prolongan el intervalo QT; en este caso, la misma variante alélica predispone al paciente a enfermedad y a toxicidad farmacológica.

**d. Genes de procesos neoplásicos.** Funcionan como marcadores de respuesta a medicamentos, como el oncogen Her-2 del cáncer de mama.

En relación a los **determinantes genéticos de la farmacocinética** de medicamentos, estos están presentes en cada una de sus etapas:

- **En el proceso de absorción**, además de las enzimas del citocromo P450, presentes en la mucosa intestinal, es importante la Glicoproteína P, proteína transportadora, responsable de mediar la difusión activa o facilitada, hacia el lumen intestinal, que sufren ciertos fármacos.

- **En la fase de distribución**, también participa la Glicoproteína P, entre otras proteínas transportadoras, que determinan la capacidad de difusión activa de fármacos, desde sangre a diversos tejidos. Estas proteínas se encuentran en la barrera hematoencefálica, riñón y placenta.

- **En la fase de metabolismo**, el sistema de isoenzimas del citocromo P450, tiene un rol fundamental para la mayoría de los medicamentos utilizados en la clínica humana.

- **En el proceso de eliminación de los medicamentos**, la excreción renal de estos (o sus metabolitos) se ve afectada en recién nacidos, personas de edad avanzada y en pacientes que padezcan patología renal. Sin

embargo, la presencia de proteínas transportadoras puede contribuir significativamente a la excreción facilitada de fármacos desde ciertos tejidos.

Así mismo, en la farmacodinámica, donde la dotación y estructura de receptores, canales iónicos y otras moléculas, es determinante para la acción de los medicamentos, la gran variabilidad entre los seres humanos en la constitución de estos, explicaría, en parte, la diversidad de efectos que vemos en la clínica (7).

## FARMACOGENÓMICA CLÍNICA

La Farmacogenómica tiene fundamentos científicos que han evolucionado en los últimos 30 años, a través del desarrollo de estudios en farmacocinética y farmacodinamia (6). Estos han permitido conocer cómo las variaciones en la estructura de un gen, están ligadas a la función de este, y por qué ciertos pacientes responden distinto de otros a la administración de un mismo fármaco.

La implementación clínica de la farmacogenómica psiquiátrica recién comenzó el año 2003; luego, el 2004, la adopción de la genotipificación por la práctica clínica se aceleró enormemente, debido a la aprobación por la FDA, de la metodología establecida para testear los genes de las dos enzimas del citocromo P450 mejor estudiadas, 2D6 y 2C19 (6).

Dos son los objetivos principales de la farmacogenómica psiquiátrica aplicada a la clínica:

1. Utilizar la información acerca de las variantes genéticas estructurales, para minimizar los potenciales efectos adversos de los psicofármacos.
2. Tener la capacidad de emplear el testeo genético para identificar específicamente los medicamentos psicotrópicos, que con mayor probabilidad serán efectivos para un paciente en particular.

## BIOMARCADORES QUE INCIDEN EN LA FARMACOCINÉTICA

### 1. Enzimas metabolizadoras de medicamentos

#### -Enzimas del Citocromo P450 (CYP450)

Los genes que influyen en los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción), principalmente son aquellos encargados de la síntesis de las enzimas conocidas como Citocromo P450 o Enzimas Metabolizadoras de Drogas, DME (por sus siglas en inglés), y que dan cuenta de la inactivación de los fármacos, quedando así en condiciones de ser excretados, generalmente por vía renal.

Con menor frecuencia, estas enzimas son las encargadas de activar pro-drogas, como es el caso del Tamoxifeno y la Codeína, para que ejerzan su efecto terapéutico.

**Algunas de las principales enzimas metabolizadoras de fármacos son las denominadas 2D6, 2C9, 2C19, 1A2, 3A4 y 3A5.**

Los genes que las codifican se caracterizan porque:

- Existe un gen específico para cada enzima.
- Presentan extensa variabilidad en la distribución alélica.

- Son altamente polimórficos en los seres humanos, lo que determina la gran variabilidad en la capacidad metabólica en nuestra especie.
- Presentan una variabilidad considerable en la distribución de sus polimorfismos a través de las distintas etnias (8).

#### -Otras enzimas metabolizadoras de medicamentos

**a. N-acetiltransferasa tipo 2 (NAT2):** la acetilación es otra de las rutas metabólicas más activas en la degradación de xenobióticos.

**b. Metiltransferasas:** la metilación es una importante vía del metabolismo de fármacos, hormonas, neurotransmisores y macromoléculas como proteínas, ARN y ADN.

**c. UDP-Glucuroniltransferasa (UGT):** interviene en reacciones de conjugación, forma una superfamilia genética y es responsable de las reacciones de glucuronidación. Entre las enzimas descritas pertenecientes a esta familia destacan UGT1A1, UGT1A4, UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7.

#### 2. Transportadores de fármacos

Los transportadores son proteínas responsables de ayudar a las moléculas de fármacos a atravesar las membranas biológicas, por lo que su papel es clave en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos.

**-Glicoproteína P (Pgp),** uno de los transportadores mejor caracterizados; es la proteína transportadora responsable de mediar la difusión activa o facilitada, hacia la luz intestinal, que deben sufrir ciertos fármacos y que se considera responsable también del fenómeno de resistencia a múltiples fármacos (MDR).

El gen codificador de esta proteína, ABCB1, presenta a lo menos, 15 polimorfismos bien identificados.

Esta Pgp se expresa también en diversos tejidos humanos como el hígado, riñón, páncreas y barrera hematoencefálica (3) y funciona en forma concertada con CYP3A4, para reducir la concentración intracelular de xenobióticos.

#### -Proteínas relacionadas con la resistencia a los quimioterápicos de las células cancerosas (MRPs).

Constituyen un segundo tipo de transportadores de membrana y fueron descubiertas en las células cancerosas que presentaban resistencias, que no eran atribuibles a los transportadores MDR. Son también glicoproteínas capaces de transportar un amplio grupo de fármacos y se encuentran principalmente en hígado, riñón e intestino. Por esta circunstancia, cualquier mecanismo que lleve a la inducción o inhibición de los MRP, influirá en la biodisponibilidad oral de ciertos fármacos (3).

#### BIOMARCADORES QUE INCIDEN EN LA FARMACODINAMIA

La identificación de los genes y los polimorfismos implicados en los fenotipos de respuesta a fármacos es una labor compleja, ya que debe incluir, no sólo las moléculas blanco del fármaco y las implicadas en los eventos post-receptor, sino otras vías relacionadas, sobre las que aún

existe poca información.

Sin embargo, algunos de estos han sido bien estudiados y comienzan a ser útiles y hasta necesarios en la clínica, para la optimización terapéutica de ciertos medicamentos.

Entre estos, los genes más estudiados en psiquiatría, son aquellos que codifican para los transportadores de Serotonina, Dopamina y Noradrenalina (SLC6A4, SLC6A3 y SLC6A2, respectivamente), para los receptores de Serotonina (HTR1A, HTR2A, HTR2C) y Dopamina (DRD2, DRD3 y DRD4) y para COMT.

En otras especialidades médicas son importantes VKORC1 (implicado en metabolismo vitamina K), ADRB2 (receptores adrenérgicos Beta 2), MTHFR (Metilentetrahidrofolato reductasa) y Her-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico), entre otros.

#### GENOTIPIFICACIÓN

A mediados del 2010 se comenzó a trabajar en la posibilidad de implementar el examen de genotipificación en nuestro medio, respondiendo a una necesidad surgida desde la práctica clínica. Teniendo conciencia de que no es la solución para todos los pacientes que no logran el beneficio esperado de sus tratamientos y del riesgo que implica una interpretación poco documentada de los resultados, es importante contar con este recurso en los casos que amerite su uso, que probablemente será alrededor del 5 a 10% de todos los pacientes tratados.

En esta etapa se contó con la colaboración del Instituto Farmacológico y Toxicológico de la Universidad de Chile, donde desde hace ya varios años, genotifican, con fines de investigación, algunos de los polimorfismos más frecuentes usados en la clínica.

Con el objetivo de poder concretar esta inquietud, se decidió considerar solamente el estudio de las enzimas del Citocromo P450, lo que en otros centros, como la Clínica Mayo, en Estados Unidos, se realiza casi de rutina a un importante porcentaje de los pacientes que ingresan y que recibirán farmacoterapia.

El examen consiste en caracterizar los genes que sintetizan las enzimas del citocromo P 450, fundamentales en la metabolización de los fármacos, que pueden tener una actividad aumentada, normal o disminuida, dependiendo de la secuencia nucleotídica de cada uno de los dos alelos, heredados de ambos padres.

Si esta "secuencia" es la normal o "silvestre", ese gen sintetizará una enzima de actividad normal y el fenotipo de ese sujeto será "Metabolizador Extenso"(ME).

A modo de ejemplo, la enzima denominada 2D6, presenta como una de sus variantes el polimorfismo conocido como \*2A, que es de mayor actividad metabólica, y otra secuencia, \*4, que es de nula actividad. Así, un paciente que es \*2/\*2 será metabolizador ultra rápido y necesitará mayor dosis de ciertas drogas, a diferencia de uno \*4/\*4, que proba-

blemente presentará severos efectos adversos con dosis muy bajas del mismo fármaco y será clasificado como metabolizador pobre.

Las enzimas estudiadas son:

- 2D6, polimorfismos \*2A (actividad aumentada), \*3 y \*4 (actividad nula)
- 2C9, polimorfismo \*2 (actividad disminuida)
- 2C19, polimorfismo \*2 (actividad disminuida)
- 1A2, polimorfismo \*1F (inducible)
- 3A4, polimorfismo \*1B (expresión disminuida)
- 3A5, polimorfismo \*3 (actividad disminuida)

Como se puede observar en el listado anterior, hasta ahora sólo para la enzima 2D6 se ha identificado una variante de actividad aumentada, \*2A. Además, puede presentar una o varias copias de ésta o de la variante silvestre, manifestándose en ambos casos como fenotipo **"Metabolizador Ultra Rápido" (MUR)**.

En el caso de la enzima 1A2, la mutación que presenta da origen a un polimorfismo que le confiere la capacidad de ser "inducible", esto es, en presencia de las sustancias inductoras de 1A2 (tabaco, omeprazol, insulina, vegetales crucíferos, entre otros), el portador del polimorfismo \*1F también presentará el fenotipo MUR.

Las otras cuatro enzimas presentan variantes de actividad disminuida o nula, por lo que la presencia de estos polimorfismos se manifestará en la clínica como los fenotipos **"Metabolizador Intermedio" (MI)** y **"Metabolizador Pobre" (MP)**.

Pacientes con patologías complejas como Trastorno Afectivo Bipolar, Depresión Mayor, Depresión Psicótica, Trastorno de Personalidad Límitrofe, Daño Orgánico Cerebral con descontrol de impulsos, entre otros, tienen indicación de genotipificación. En algunos de estos casos, el resultado puede permitir retirar medicamentos, disminuir dosis, evitar ciertas combinaciones

de fármacos, y en otros, simplemente, seguir usando altas dosis o complejas politerapias con mayor tranquilidad y un fundamento farmacológico sólido.

En relación a los polimorfismos encontrados en pacientes estudiados en Clínica Las Condes (Tabla 1), lo que más llama la atención, es la frecuente mutación homocigótica \*3 para CYP 3A5. Sin embargo, se debe considerar que en la literatura se describe la presencia de este polimorfismo en alrededor de un 80% de la población caucásica y todavía se desconoce la realidad de la población chilena.

Hasta ahora, se han genotipificado 20 pacientes en Clínica Las Condes; el resultado de los 15 primeros se puede ver en la Tabla 1; los datos de los 5 restantes se encuentran en proceso de análisis.

Si bien la Medicina aún está lejos de conocer todas las variables que determinan el buen resultado de una farmacoterapia, para aquellos pacientes, que quizás no son tan significativos en número, todos los recursos que permitan encontrar el medicamento apropiado y la dosis adecuada para cada uno de ellos, harán una gran diferencia en sus vidas y las de sus familias.

## SÍNTESIS

Con este artículo, hemos querido acercar a los psiquiatras clínicos a un área en pleno desarrollo de las ciencias biomédicas, la farmacogenómica. Su aplicación clínica permitirá diseñar tratamientos farmacológicos personalizados, en base a las características genéticas de las enzimas metabolizadoras de fármacos, de cada paciente en particular.

En la medida que la indicación de este examen sea bien entendida y su demanda aumente, serán más los pacientes que se puedan beneficiar de él, ya que, por una parte, su costo será menor y por otra, contaremos con datos genéticos de nuestra población, lo que permitirá una interpretación mucho más precisa de los resultados.

**TABLA 1. POLIMORFISMOS ENCONTRADOS PARA LAS ENZIMAS CYP450 2D6, 2C9, 2C19, 1A2, 3A4 Y 3A5, EN LOS 15 PACIENTES GENOTIPIFICADOS EN EL DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA DE CLÍNICA LAS CONDES, DESDE JUNIO 2011 A ENERO 2012**

Enzima	Genotipo														
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15
CYP2D6 duplicación *2 *3 *4	*1/*1	*1/*2	*1/*2	*2/*2	*1/*1	*2/*4	*1/*1	*2/*4	*1/*1	*1/*2	*1/*4	*2/*2	*1/*2	*1/*1	*2/*2
CYP2C9 *2	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*1
CYP2C19 *2	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*2	*1/*2	*1/*1	*1/*2	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1
CYP1A2 *1F	*1F/*1F	*1/*1	*1/*1F	*1/*1	*1/*1	*1/*1F	*1/*1F	*1/*1F	*1/*1	*1/*1F	*1/*1F	*1/*1F	*1/*1F	*1F/*F	*1F/*F
CYP3A4 *1B	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1B	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1B	*1/*1
CYP3A5 *3	*1/*3	*1/*3	*1/*3	*1/*3	*3/*3	*3/*3	*3/*3	*3/*3	*3/*3	*3/*3	*3/*3	*3/*3	*3/*3	*3/*3	*3/*3

## Anexo # 1

### BIOEQUIVALENCIA

El 28 de enero de 2011 el Instituto de Salud Pública de Chile estableció el 31 de enero del año en curso como fecha de inicio de la exigencia de estudios con respecto a un fármaco de referencia (innovador), para demostrar equivalencia terapéutica y ser rotulado como "bioequivalente".

La bioequivalencia es un atributo de un medicamento respecto de un referente, en donde ambos poseen diferentes orígenes de fabricación, contienen igual principio activo y son similares en cantidad y velocidad de fármaco absorbido, al ser administrados por vía oral. Para concluir que un medicamento es bioequivalente, éste debe compararse con otro medicamento denominado comparador o producto de referencia.

El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia terapéutica con el medicamento original que le sirve de referencia, por lo tanto ambos son intercambiables ya que poseen similar eficacia terapéutica y toxicidad.

Dos especialidades medicinales son "equivalentes farmacéuticos" si contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables y son manufacturados cumpliendo con las normas vigentes de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

Sin embargo, "la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica bioequivalencia terapéutica"; diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, u otras, pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos. Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos, demostrando su equivalencia a través de estudios apropiados de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos y/o *in-vitro*, según corresponda.

Al comparar dos medicamentos, se consideran bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos (contienen la misma cantidad del mismo principio activo en la misma forma y dosificación) y poseen igual biodisponibilidad. Así, se estima que en términos de eficacia y seguridad, los efectos serán esencialmente los mismos (equivalencia terapéutica) y una de las especialidades farmacéuticas puede sustituir a otra en el tratamiento de una enfermedad en un paciente concreto.

En Chile para demostrar bioequivalencia, se hacen estudios de biodisponibilidad a medicamentos equivalentes farmacéuticos y si los resultados están dentro de los límites aceptados, se considera que tienen igual eficacia y seguridad. En otros países, la eficacia y seguridad se debe establecer a través de estudios clínicos, con pacientes y controles sanos.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Godeau, P: Introduction. En Godeau P. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Primera edición, Francia. Editorial Wolter Kluver/Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 103- 105.
- Tillemont J.P.: Inter-ethnic, intra-ethnic and intraindividual variability in responsiveness to drugs. Godeau P. En Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Primera edición, Francia. Editorial Wolter Kluver/Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 106- 107.
- Arribás IA.: Farmacogenética en Discurso Acto Recepción Académica. Academia de Farmacia "Reino de Aragón". Zaragoza, 23 de Marzo 2010 : 23 – 29.
- Arribás IA.: Introducción en Discurso Acto Recepción Académica. Academia de Farmacia "Reino de Aragón". Zaragoza, 23 de Marzo 2010 : 15-16.
- Mrazek D.A.: The language of molecular genetics. En Mrazek D. Psychiatric Pharmacogenomics. Primera edición, Nueva York. Editorial Oxford University Press, 2010: 9 -14.
- Mrazek D.A.: Introduction. En Mrazek D. A., Psychiatric Pharmacogenomics. Primera edición, Nueva York. Editorial Oxford University Press, 2010 : 3 -8.
- Arribás IA.: Variabilidad inter individual en la respuesta a Medicamentos en Discurso Acto Recepción Académica. Academia de Farmacia "Reino de Aragón". Zaragoza, 23 de Marzo 2010 : 17- 21
- Alarcón R, Mrazek D. A.: Farmacogenómica psiquiátrica: actualización y perspectivas, en Silva H., Genética y Farmacogenómica en Psiquiatría. Primera edición, Santiago. Editorial C&C Ediciones, 2007 : 59

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.