

## IMPORTANCIA DE LA ETNOPSICOFARMACOLOGIA EN LA PRACTICA PSIQUIATRICA

Gloria Cueva Vergara<sup>1</sup>

*Ninguna ciencia,  
en cuanto a ciencia, engaña;  
el engaño está en quien no sabe.*

Miguel de Cervantes

*La etnopsicofarmacología estudia el efecto de los psicofármacos en los pacientes de diversos grupos étnicos. Algunos factores importantes en el manejo de estos pacientes son las variaciones en la configuración enzimática, las distintas prácticas culturales en relación a la alimentación y la medicina, así como los sesgos profesionales que influyen en la relación con pacientes de diferentes grupos étnicos (la denominada transferencia transcultural).*

**Palabras Clave:** *Etnopsicofarmacología, Factores Culturales, Variaciones Enzimáticas.*

*Ethnopsychopharmacology is the pharmacology area that studies the effect of psychoactive drugs on patients having different ethnic characteristics. Some important factors in the management of these patients are the differences in enzymatic characteristics, cultural practices in relation with medicine and food, and the biases of medical professionals in their relationship with patients from different ethnic group (which is called cross-cultural transference).*

**Key Words:** *Ethnopsychopharmacology, Cultural Factors, Enzymatic Variations.*

---

<sup>1</sup> Psiquiatra. Jefa de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación. Maestría en Neurociencias.

**E**l resultado del tratamiento psiquiátrico va a depender de múltiples factores. La cultura va a influir, por ejemplo, en el nivel de entendimiento cuando el paciente no siempre habla el mismo idioma que el terapeuta; en las atribuciones que se hacen del trastorno, con frecuencia incompatibles con el modelo biomédico occidental; en las expectativas depositadas en un modelo sanitario a veces idealizado; o en el uso concomitante de curanderos o de medicinas alternativas que pueden interferir con el tratamiento convencional en nuestro medio.

Pero si hay un aspecto que ha despertado el interés de los clínicos, es el empleo de psicofármacos en población étnicamente diversa; lo que ha dado en llamarse la etnopsicofarmacología.

La psicofarmacología transcultural o etnopsicofarmacología, es el área específica de la farmacología que estudia las variaciones en la respuesta a los psicofármacos en diferentes poblaciones y la contribución de los factores raciales, sociales y culturales a dichas variaciones (García Campayo, 2003).

El clínico está acostumbrado a la variabilidad en la respuesta. No todos los pacientes tienen la misma tolerabilidad a los psicofármacos que se usan en el manejo de los trastornos psiquiátricos, ni todos requieren las mismas dosis de fármacos para estabilizarse.

El investigador Keh-Ming Lin, M.D., M.P.H., de la Escuela de Medicina de Los Ángeles de la Universidad de California, reporta variaciones dramáticas en los diversos grupos étnicos respecto a la dosificación y efectos colaterales en casi todos los psicotrópicos. Aunque los resultados varían dependiendo del tipo de investigación, un número de estudios recientes indican que muchos asiáticos, afro-americanos e hispanos, responden a dosis menores de muchos medicamentos psiquiátricos y pueden presentar mayores efec-

tos colaterales aún a dosis bajas.

Detrás de estas diferencias parece evidente que ha de haber un sustrato biológico que las justifique. Este componente biológico se va conociendo según se avanza en la investigación genética. Así, se van descubriendo diferencias entre individuos de la misma o de diferentes etnias que condicionan una importante variabilidad en la respuesta a los fármacos, ya sean prescritos como psicofármacos legales o consumidos como drogas de abuso, en función de los diversos polimorfismos genéticos que determinan la expresión de los sistemas de neurotransmisión-neuromodulación y los variados sistemas metabólicos (Thompson, 1991).

Estos hallazgos cuestionan la validez de los estudios farmacológicos que no han tenido en cuenta estas diferencias, sino que han dado por bueno el “patrón oro” del varón, joven, caucásico, que habita países fríos, a la hora de establecer cuáles eran las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los diversos psicofármacos.

El sistema citocromo P450 ha sido objeto de estudio de la etnopsicofarmacología, debido a su importante implicación en el metabolismo de psicofármacos y de sustancias de abuso, y a la presencia de polimorfismos genéticos en algunas de las isoenzimas que lo componen, como la CYP2D6 o la CYP2C19 (Tabla 1) (Lin, 1999). Según estos polimorfismos, los individuos se pueden clasificar en metabolizadores lentos o en metabolizadores rápidos (también llamados normales). En el caso de la isoenzima CYP4502D6 hay un tipo de metabolizadores ultrarrápidos, como consecuencia de la presencia en su genotipo de un número de copias mayor del habitual, cuya prevalencia varía en función de la distribución geográfica y la pertenencia a un grupo étnico u otro. La tasa media de metabolizadores ultrarrápidos en Europa ronda el 1%, con un progresivo aumento a medida que nos desplazamos hacia el Sur,

llegando al 7-10% en España y alcanzando cifras como el 19% en Arabia Saudita o el 30% en Etiopía.

Los pacientes con un patrón de metabolización lento requerirán dosis menores y tendrán mayor posibilidad de presentar interacciones farmacológicas, mientras que los metabolizadores rápidos requerirán, probablemente, dosis más altas que las habituales para alcanzar el efecto terapéutico (Ramos - Quiroga, 2002). En poblaciones africanas y asiáticas, entre el 33-50% de los metabolizadores normales presentan formas polimórficas del CYP2D6 que muestran una actividad tan baja como los metabolizadores lentos caucásicos (Ruiz, 2000).

Un aspecto que no debe pasar desapercibido para el clínico es la influencia de ciertas dietas sobre la metabolización de los psicofármacos (Tabla 3). Algunos estudios demuestran cómo este factor ambiental, tan ligado a la cultura, puede hacer que se induzcan o inhiban determinados sistemas enzimáticos que determinan un mayor o menor grado de metabolización de los fármacos y por tanto una variación en su eficacia.

Debido a la gran variabilidad genética que existe intragrupos, no se pueden establecer unas pautas terapéuticas válidas para los diferentes trastornos atendiendo exclusivamente a criterios étnicos. Lo que sí puede afirmarse es que las dosis que se usan habitualmente con los psicofármacos, pueden resultar insuficientes o excesivas, según el tipo de polimorfismo genético que esté presente; y que estos polimorfismos son más habituales entre la población procedente de países no occidentales. Por esto, deberían considerarse como primera elección, los fármacos que tengan una menor repercusión sobre el sistema del citocromo.

De momento, y a la espera de que los avances genéticos permitan hacer los tratamientos “a medida”, se debe tener en cuenta la variabilidad genética de los pacientes, más ahora con el progresivo incremento de población étnicamente tan diversa. De esta manera, el clínico ha de saber que la falta de respuesta, o la excesiva sensibilidad a ciertos tratamientos, pueden ser debidas a la existencia de polimorfismos genéticos que condicionan patrones de metabolismo variables.

**Tabla 1.** Principales isoenzimas del complejo P-450 en el humano.  
Fuente: Modificada de Cuenca et. al. (1998)

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Principales sustratos	Teofilina Cafeína Metadona Clozapina Imipramina Acetaminofén	AINE Fenitoína Metadona Warfarina Tolbutamida	Metadona Propranolol Diazepán Imipramina Omeprazol Hexobarbital	ADT ISRS Codeína Encainida Propranolol Antipsicóticos Metadona Venlafaxina Anfetaminas	Benzodiazepinas Imipramina Carbamazepina Estrógenos Eritromicina Ciclosporina Astemizol Terfenadina Metadona
Principales inductores	Humo de tabaco Carne a la Brasa	Rifampicina Barbitúricos	Rifampicina		Carbamazepina Barbitúricos Fenitoína Rifampicina
Principales inhibidores	Cimetidina Fluoroquinolonas	Fenitoína Fluconazol Ketoconazol	Ketoconazol	ISRS ADT Quinidina Cimetidina Antipsicóticos	Cimetidina Eritromicina Ketoconazol Fluconazol Estradiol Progestágenos

**Tabla 2.** Porcentaje de metabolizadores lentos en diferentes etnias.

Fuente: Ramírez, L.F. ( 1999)

ETNIA	CYP2D6	CYP2C19
ASIÁTICA	0.8	20
AFRICANA	1.9	18.5
CAUCÁSICA	7	3.3
LATINOAMERICANA	4.5	4.8

**Tabla 3.** Productos alimenticios y su acción sobre el citocromo P-450.

Fuente: Gaw, A.C. ( 2001)

ALIMENTO	ACCION	ENZIMAS
Carne al carbón	Inducción	CYP1A2
Zumo de pomelo	Inhibición	CYP1A2, CYP3A4
Brócoli	Inducción	CYP1A2
Repollo/Col	Inducción	CYP1A2
Coles de Bruselas	Inducción	CYP1A2
Cafeína	Inducción	CYP1A2
Etanol	Inducción	CYP2E1

### Factores Culturales

Además de los aspectos biológicos y ambientales, las actitudes culturales hacia la enfermedad y su tratamiento pueden influir en la respuesta del individuo a la medicación psiquiátrica. Algunas culturas ven la enfermedad y el sufrimiento como inabordables y que no necesitan recibir medicación, mientras que otras tratan los síntomas con polifarmacia, combinando la medicación con compuestos herbolarios. El médico que no toma en cuenta estas creencias corre el riesgo de que sus pacientes no se ajusten al plan de tratamiento (Chien, 1993).

Más aún, la forma en que una persona expresa sus síntomas psiquiátricos y reacciona ante ellos, así como las expectativas culturales del médico, influyen en el diagnóstico que se le da al paciente. Por ejemplo, según el Dr. David Henderson –de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard- el trastorno bipolar es menos diagnosticado que la esquizofrenia en gente de color, lo que lleva a que sea más fuertemente medicado, aún cuando esto está en des-

acuerdo con su perfil genético. Por este motivo, resulta importante aplicar instrumentos de evaluación que ayuden a elaborar diagnósticos más seguros.

### Polimorfismos en Adicciones

Se considera que las adicciones son consecuencia de una serie de cambios en los circuitos neuronales implicados en la regulación de las sensaciones placenteras y de recompensa. Las bases genéticas de estos sistemas neuronales son complejas e implican a numerosos genes, en algunos de los cuales existen variaciones que podrían definir la predisposición o la resistencia de ciertos individuos para padecer, a lo largo de su vida, algún trastorno por dependencia a drogas.

Se han encontrado variaciones genéticas significativas, polimorfismos, relacionadas con las adicciones y que afectan a la expresión tanto de receptores, como de transportadores o de sistemas enzimáticos. En este sentido, podrían citarse las diferencias halladas en los receptores de opioides entre población caucásica e hispa-

na, con un probable factor de protección frente a la dependencia de opiáceos entre los portadores del alelo A118G, presente en un subgrupo de hispanos. Otro de los polimorfismos relacionados con los trastornos adictivos y con diferente presencia entre los distintos grupos étnicos es el que afecta al gen que codifica el receptor cannabinoide CB1. Entre norteamericanos caucásicos, parece haber una mayor predisposición al consumo y dependencia de cocaína, anfetamina o cannabis cuando se repite más de 5 veces el triplete AAT en una determinada zona del gen que codifica para el receptor CB1, mientras que no ha podido ser reproducido en población china. También se ha estudiado el polimorfismo de los receptores de la dopamina, especialmente el DRD2, y su probable relación con una mayor vulnerabilidad para desarrollar conductas adictivas entre ciertos grupos étnicos.

Los polimorfismos en genes que codifican transportadores de ciertos neurotransmisores, como el transportador de serotonina, parecen influir no sólo en la respuesta a psicofármacos como los ISRS, sino también en una mayor predisposición a padecer trastornos por dependencia a alcohol entre los portadores de una inserción de 44 pares de bases en la región del promotor (5-HTTLPR). El polimorfismo SLC6A3 en el transportador de dopamina se ha asociado, sin embargo, con una mayor susceptibilidad a padecer paranoias inducidas por cocaína (Ruiz,2000).

Se han hallado, también, diferencias interétnicas en los sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo del alcohol. Aproximadamente el 50 % de los asiáticos del este no presentan la forma activa de la enzima aldehído deshidrogenasa, originándose así una acumulación de acetaldehído y la consiguiente reacción de tipo antabús cuando se consume alcohol, lo que actúa como factor protector frente al desarrollo de la dependencia a esta sustancia.

Aunque estos hallazgos no están exentos de relevancia clínica, han sido las variaciones genéticas de los sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo y la eliminación de tóxicos, ya sean fármacos, ya sean drogas de abuso, las que han merecido una mayor atención por los investigadores. Entre estos sistemas destaca la importancia del citocromo P-450, responsable de la metabolización de la mayoría de los psicofármacos que se utilizan actualmente. Se trata de un sistema enzimático muy antiguo en la escala evolutiva filogenética, que se ha ido adaptando a los diferentes agentes xenobióticos con los que han contactado las diferentes especies. En el hombre, abarca 12 familias enzimáticas, en cuya codificación intervienen más de 400 genes. Entre las más de 40 isoenzimas identificadas en humanos, seis son las que han demostrado una mayor relevancia en el metabolismo del 90% de los fármacos o sustancias de abuso: 1A2, 3A4,2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Concretamente, ha sido la isoenzima 2D6 del citocromo la que ha despertado más interés por su acción en la metabolización tanto de la mayoría de los psicofármacos empleados en la clínica, como de algunas drogas de abuso como la metadona, la codeína o la metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis). Así, los que presenten el polimorfismo de metabolización ultrarrápida para esta isoenzima, requerirán dosis más altas de metadona para alcanzar el efecto deseado, y al contrario los metabolizadores ultralentos. La adición de un inhibidor del 2D6, como pueden ser la paroxetina o la fluoxetina, pueden provocar un marcado incremento de los niveles plasmáticos de este opiáceo en sangre, con las consecuencias que esto implica. Por el contrario, el efecto analgésico de la codeína, fruto de la metabolización de ésta a morfina por acción de la 2D6, puede desaparecer si se añade un potente inhibidor como los dos ISRS anteriormente citados.

Otra de las isoenzimas relacionadas con el metabolismo de una de las drogas de abuso más consumidas, la nicotina, es la CYP4502A6. Se trata de la responsable del paso de nicotina a cotinina, metabolito inactivo farmacológicamente que es posteriormente transformado en otros agentes. Esta isoenzima, localizada en el cromosoma 19 presenta un polimorfismo, con identificación de poblaciones que se pueden clasificar como metabolizadores normales, lentos y ultralentos. Entre los caucásicos existe una tasa de lentos o ultralentos de aproximadamente el 20%, que condicionaría una protección frente a la adicción de nicotina, ya que con dosis bajas tendrían el efecto deseado; mientras que entre los afroamericanos, la tasa de metabolizadores lentos no parece superar el 1%, siendo la inmensa mayoría de ellos metabolizadores normales, que necesitan dosis más altas del principio activo, la nicotina, para alcanzar los efectos buscados. Esto puede explicar el patrón que se ha encontrado entre los miembros de esta minoría étnica, que fuman los cigarrillos inhalando más profundamente, lo que parece relacionarse con las tasas más altas de cáncer de pulmón.

Por último, dentro de los sistemas enzimáticos relacionados con el posible desarrollo de trastornos adictivos, debe citarse el posible déficit de la UDP glucuronil transferasa, concretamente la isoenzima 2B7 (UGT2B7), responsable de la glucuronidación de drogas potencialmente de abuso como la morfina o la buprenorfina. Entre la población caucásica se ha identificado hasta un 10% de portadores de esta deficiencia (Ramos - Quiroga, 2002).

### ***Recomendaciones Para la Clínica y la Investigación***

La respuesta diferenciada en muchos grupos étnicos a ciertos psicofármacos, la lleva a ser de considerable importancia tanto para la parte clínica como para la investigación.

*Incluir a los Grupos Étnicos.* La mayoría de estudios de medicamentos psiquiátricos se llevan a cabo en sujetos de raza blanca, por lo que resulta necesario incluir a diferentes poblaciones en estos estudios para determinar su respuesta a diferentes dosis, si tienen tasas diferentes de metabolización y si les resultan tóxicos a diferentes niveles

También se deben tener en cuenta los aspectos metodológicos en la investigación. Ya que existe una marcada diferencia al interior de los grupos raciales y étnicos, los investigadores deben asegurarse de elegir prototipos representativos de estos grupos o, de lo contrario, tomar una muestra aleatoria más extensa (Turner, 1996).

*“Ir de a poco y despacio”.* Las personas que reciben una mayor dosis de medicación que la necesaria pueden descontinuar el tratamiento debido a los efectos colaterales, o alcanzar niveles tóxicos que los lleven a complicaciones serias. Por eso, una aproximación razonable al momento de prescribir un psicofármaco, independientemente de la raza y la cultura, es “ir de a poco y despacio”. Los médicos necesitan estar atentos a escuchar sobre los efectos colaterales y estar dispuestos a disminuir la medicación o cambiarla, de ser necesario

Seguramente, a medida que avance la ciencia, llegará el día en que con una sola muestra de sangre se pueda predecir la respuesta del individuo a determinado tipo de fármaco. Mientras tanto, el clínico debe estar atento a los cambios en el paciente.

Resulta fundamental tomarse el tiempo para comprender cómo interpretan los problemas de salud mental el paciente, la familia y su cultura, así como qué esperan ellos del tratamiento. Esto permitirá integrar los medicamentos occidentales a las interpretaciones culturales apropiadas.

## REFERENCIAS

- AA.VV. (2004). *Psichiatria culturale: un'introduzione*. Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Brito, Guilherme S. L. (1994). Food of the Gods: The Search for the Original Tree of Knowledge. A Radical History of Plants, Drugs and Human Evolution. *Cad. Saúde Pública*, vol.10, 3, 403-405.
- Chien, C. (1993). Ethnopsychopharmacology. In A. Gaw (ed.), *Culture, Ethnicity, and Mental Illness*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Cuenca, E., Álamo, C. y López-Muñoz, F. (1998). Citocromo P-450 y psicofármacos: conocer la interacción ¿es un nuevo problema clínico o la base de una terapéutica más segura?. *Psiquiatría Biológica*, 5, 28-40.
- Ereshesky, L. (1996). Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 12-25.
- García Campayo, J. y Alda M. (2003). Elementos Básicos de Etnopsicofarmacología. *Actas Españolas de Psiquiatría* 31(3):156-162.
- Gaw, A. C. (2001) *Concise guide to cross-cultural psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Keitel, M., Kopala, M., & Georgiades, I. (1995). "Factors Influencing Multicultural Health". In J. Ponterotto, et al. (eds.). *Handbook of Multicultural Counseling*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications.
- Lin, E., Smith, W. M. & Mendoza, P. R. (1999). Psychopharmacology in cross cultural psychiatry. In: J. J. Sramek (Ed.). *Cross cultural psychiatry*, pp. 45-52. New York: Wiley.
- Lin, K., Anderson, D., and Poland, R. (1995). Ethnicity and Psychopharmacology: Bridging the Gap. *The Psychiatric Clinics of North America* 18(3),635-647.
- Ramos-Quiroga, J. A., Roncero Alonso, C., Collazos Sánchez, F. & Casas Brugué, M. (2002). Etnopsicofarmacología y drogodependencias. En: Roncero Alonso, C. (Ed.). *Psicofarmacología de las drogodependencias*, pp. 419-435. Barcelona: Fundación Promedic Barcelona.
- Risby, E. (1996). Ethnic Considerations in the Pharmacotherapy of Mood Disorders. *Psychopharmacology Bulletin* 32(2), 231-234.
- Ruiz, P. (2000). Ethnicity and Psychopharmacology. In: P. Ruiz, (Ed.). *Ethnicity and Psychopharmacology*, pp. 91-113. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Thompson, M. W., McInnes, R. R. & Willard, H. F. (1991). *Genetics in medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders.
- Turner, S., & Cooley-Quille, M. (1996). Socioecological and Sociocultural Variables. In Psychopharmacological Research: Methodological Considerations. *Psychopharmacology Bulletin* 32(2), 183-192.
- Wells, S. M. (1998). Research shows ethnicity a factor in medication response. In Psychopharmacology across cultures: The science and practice of ethnopsychopharmacology. *the Evaluation Center@HSRI* 23 Oct.; 1(3).