QuímicaViva - Revisiones

Optimización del tratamiento con antidepresivos en adultos

Astrid Montserrat Olivares Morales, Jazmín Hernández Valdez, Aldo Velázquez Zepeda

Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México. 50120 Toluca de Lerdo, México

Recibido:

Recibido en: 29/05/2024

| Aceptado:
Aceptado en: 26/08/2024

Contacto: Aldo Velázquez Zepeda - avelazquezz@uaemex.mx

Resumen

La administración de antidepresivos en pacientes con depresión ha presentado efectos secundarios que afectan la salud y calidad de vida del paciente. La farmacogenética ha identificado una serie de variantes genéticas que influyen en la farmacocinética y farmacodinamia de los antidepresivos. La farmacogenética se ha clasificado como una herramienta esencial para la personalización del tratamiento con psicofármacos que permite obtener mejores resultados clínicos para los pacientes. El objetivo de este artículo es recopilar la evidencia registrada y publicada sobre el uso de la farmacogenética para la optimización y ajuste de dosis en la administración de antidepresivos. Este artículo tiene como objetivo recopilar evidencia sobre la optimización del tratamiento con antidepresivos guiado por farmacogenética y el ajuste de dosis, destacando su papel fundamental en mejorar los resultados clínicos para los pacientes.

Palabras clave: Farmacogenética, Antidepresivos, Variantes Genéticas, Medicina Personalizada, Depresión.

Optimization of antidepressant treatment in adults

Summary

The administration of antidepressants in patients with depression has presented side effects that affect the health and quality of life of the patient. Pharmacogenetics has identified a series of genetic variants that influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants. Pharmacogenetics has been classified as an essential tool for the personalization of psychotropic drug treatment that allows for better clinical outcomes for patients. The aim of this article is to compile the evidence recorded and published regarding the use of pharmacogenetics for the optimization and dose adjustment in the administration of antidepressants. This article aims to compile evidence on pharmacogenetic-guided antidepressant treatment optimization and dose adjustment, highlighting its pivotal role in enhancing clinical outcomes for patients.

Keywords: Pharmacogenetics, Antidepressants, Genetic Variants, Personalized Medicine, Depression.

Antecedentes

El concepto de la farmacogenética se remonta al año 510 a. C, cuando Pitágoras describió que la ingestión de habas resultaba en una reacción potencialmente fatal; sin embargo, ésta no se manifestaba en todos los individuos. Aquella reacción hoy en día se conoce como el resultado de una anemia hemolítica inducida por la deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa [1].

Fue hasta 1957 que Molusky el primero en documentar que la respuesta individual a los fármacos podía deberse a los defectos heredados en el metabolismo de fármacos, mientras que, finalmente en 1959 que Friedrich Vogel introdujo el término “Farmacogenética” para explicar la variación individual en la respuesta a los medicamentos [1].

La farmacogenética ha sido una herramienta crucial en la búsqueda de tratamientos farmacológicos más efectivos para la depresión. Al analizar la variabilidad genética entre individuos, se puede predecir cómo responderán a ciertos antidepresivos, permitiendo una personalización del tratamiento que maximiza la eficacia y minimiza los efectos adversos [1].

Un estudio pionero realizado por McMahon et al. [2] demostró la influencia de variantes genéticas en el gen del transportador de serotonina (SLC6A4) en la respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina y la sertralina. Los pacientes con ciertas variantes genéticas mostraron una mayor probabilidad de tener una respuesta favorable al tratamiento [2].

En 2003 Perlis et al.[3] identificaron variantes genéticas en el gen del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) que influyen en el metabolismo de antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina y la nortriptilina en su investigación. Los pacientes que poseen metabolizadores lentos pueden experimentar una acumulación de fármaco y un mayor riesgo de efectos secundarios, por otro lado, aquellos pacientes con metabolizadores ultrarrápidos pueden no obtener suficiente beneficio terapéutico.

Hu et al. [4] en su estudio examinaron la relación entre polimorfismos genéticos en el gen del citocromo P450 2C19 (CYP2C19) y la respuesta al tratamiento con el antidepresivo tricíclico imipramina. Se encontró que los pacientes con ciertas variantes genéticas tenían una menor tasa de respuesta al tratamiento, lo que sugiere la importancia de considerar el perfil genético del paciente al elegir el medicamento adecuado [4].

Introducción

La depresión mayor es un trastorno psiquiátrico prevalente y debilitante que afecta a millones de personas a nivel mundial (World Health Organization, 2022). A pesar de la disponibilidad de una amplia variedad de clases de fármacos antidepresivos, hasta un 50% de los pacientes no tienen una respuesta satisfactoria al tratamiento inicial. Además, estos fármacos están asociados con una variedad de efectos adversos que pueden afectar directamente la adherencia al tratamiento y por subsecuente la calidad de vida de los pacientes [5].

Los antidepresivos se clasifican en clases de acuerdo con su mecanismo de acción, que incluyen diferentes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC) y otros, son la base del tratamiento farmacológico para la depresión [6]. Sin embargo, la respuesta al tratamiento con antidepresivos es altamente variable entre individuos y los efectos adversos asociados con su uso pueden limitar su eficacia [7]. Esto ha generado un interés creciente en la aplicación de la medicina de precisión y la farmacogenética

para optimizar el tratamiento de la depresión y otros trastornos psiquiátricos asociados [8].

Objetivos

La administración de antidepresivos en pacientes con depresión ha presentado efectos secundarios que repercuten en la salud y calidad de vida del paciente. La farmacogenética ha identificado una serie de variantes genéticas que influyen en la farmacocinética y farmacodinamia de los antidepresivos. La farmacogenética ha sido catalogada como herramienta esencial para la personalización del tratamiento con psicofármacos que permitan tener mejores resultados clínicos por parte de los pacientes. El objetivo de este artículo es recopilar la evidencia registrada y publicada acerca del empleo de la farmacogenética para la optimización y el ajuste de dosis en la administración de antidepresivos.

Metodología

Para esta revisión, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, DOAJ, Elsevier, Scopus, utilizando términos de búsqueda “antidepressants treatment optimization” “antidepressants pharmacogenetics” “antidepressants personalized dosage” “medicina de precisión” “antidepressants treatment adverse effects”.

Se incluyeron artículos, ensayos clínicos, metaanálisis, estudios controlados y aleatorizados. Los artículos utilizados cumplen con las características de no ser artículos de revisión, con una publicación no mayor a 10 años de antigüedad y redacción en idioma inglés y español.

Desarrollo

Efectividad de los antidepresivos en pacientes

En el estudio de Deligiannidis et al. [9], la Zuranolona, un modulador de los receptores GABA-A, fue evaluado en un ensayo clínico aleatorizado con 151 pacientes femeninos con depresión postparto. El tratamiento con Zuronalona resultó en una reducción significativa de los síntomas depresivos medidos por escala Hamilton en comparación con el placebo a los 15 días de tratamiento. Los efectos secundarios reportados fueron de intensidad leve a moderada, incluyendo somnolencia y sedación. En este estudio se destaca la eficacia de la Zuronalona como una opción de tratamiento rápido y efectivo para la depresión postparto, ofreciendo una alternativa a los tratamientos tradicionales que a menudo tardan semanas en mostrar sus efectos en los pacientes.

En el ensayo de Davis et al. [10] se investigaron los efectos de la psilocibina en combinación con terapia psicológica en pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento. En este estudio, 59 pacientes fueron aleatorizados para recibir psilocibina o un placebo, junto con apoyo psicológico. Los resultados mostraron que la psilocibina produjo una reducción significativa de los síntomas depresivos medidos por la escala de depresión Montgomery-Asberg, con efectos duraderos hasta 12 semanas después del tratamiento. Además, los participantes reportaron experiencias, sugiriendo un mecanismo de acción que va más allá de los antidepresivos tradicionales.

En el ensayo clínico GEMINI, liderado por Iosifescu et al. [11] se evaluó la eficacia y seguridad de AXS-05, una combinación de dextrometorfano y bupropión, en pacientes con trastorno depresivo mayor. En este estudio fase 3 con 327 participantes, AXS-05 mostró una eficacia significativa en la reducción de los síntomas depresivos comparado con el placebo, con mejoras observadas desde la primera semana de

tratamiento. Los efectos secundarios más comunes reportados fueron mareos y boca seca, pero en general, el perfil de seguridad fue favorable. Este nuevo enfoque terapéutico ofrece una opción prometedora para pacientes con depresión resistente al tratamiento, gracias a su mecanismo de acción multimodal.

Becker et al. [12] llevaron a cabo un estudio cruzado, doble ciego y controlado con placebo para investigar los efectos agudos de la psilocibina después del pretratamiento con escitalopram o placebo en sujetos sanos. Los resultados mostraron que el pretratamiento con escitalopram no mitigó los efectos agudos de la psilocibina, sugiriendo que la psilocibina puede ser efectiva incluso en presencia de un tratamiento con ISRS.

Efectividad del tratamiento no farmacológico en adultos

El estudio de Hidalgo et al. [13] sobre la efectividad del ejercicio físico en adultos mayores con depresión leve a moderada demostró que un programa de ejercicio aeróbico regular, realizado tres veces por semana durante 16 semanas, era tan efectivo como el tratamiento con sertralina, un ISRS, en la reducción de los síntomas depresivos. Los 202 participantes, con una edad media de 67 años. mostraron mejoras significativas en su estado de ánimo y funcionalidad física, así como también informaron mejoras en la calidad del sueño y la vitalidad general. Este trabajo apoya la inclusión del ejercicio físico como una opción de tratamiento no farmacológico, especialmente en adultos mayores que pueden ser más susceptibles a los efectos secundarios de los antidepresivos.

Hoge et al. [14] compararon la reducción del estrés basada en la atención plena o MBSR, por sus siglas en inglés, Mindfulness-Based Stress Reduction, con el escitalopram en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 276 adultos con trastornos de ansiedad. Los resultados indicaron que el MBSR era igualmente eficaz que el escitalopram en la reducción de los síntomas de ansiedad medidos por la escala de ansiedad de Hamilton. Además, el grupo de MBSR reportó menos efectos secundarios y una mayor satisfacción general con el tratamiento. Estos hallazgos sugieren que el MBSR podría ser una alternativa viable o un complemento a los tratamientos farmacológicos para los trastornos de ansiedad, ofreciendo beneficios adicionales, en términos de menor carga de efectos adversos en los pacientes.

Efectos adversos de los Antidepresivos

Algunos de los efectos adversos más comunes asociados con el uso de antidepresivos son:

1. Efectos gastrointestinales: Los antidepresivos pueden ocasionar una variedad de síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómito, diarrea y estreñimiento [5].

2. Trastornos del sueño: Muchos antidepresivos suelen alterar el ciclo del sueño, causando insomnio o somnolencia excesiva, trastornos que pueden empeorar los síntomas depresivos y afectar la función diaria [6].

3. Aumento de peso: algunos fármacos pertenecientes a este grupo, como lo son los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa, están asociados con un aumento de peso significativo en los pacientes, lo que aumenta el riesgo de obesidad y trastornos metabólicos [7].

4. Disfunción sexual: un efecto adverso comúnmente reportado por el uso de antidepresivos es la disfunción sexual, de la cual derivan complicaciones como la disminución del deseo sexual, la disfunción eréctil y anorgasmia. Efectos que pueden tener un impacto negativo en la calidad vida y la adherencia al tratamiento [8].

Ferreira et al. [15], realizaron un metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de los antidepresivos en el tratamiento del dolor de espalda y la osteoartritis. Analizando 33 estudios con un total de 5318 pacientes, encontraron que los antidepresivos, especialmente los ISRS y los IRSN, proporcionaban un alivio moderado del dolor en comparación con el placebo. Sin embargo, los beneficios deben ser ponderados contra los efectos adversos potenciales, como náuseas, mareos y aumento de peso. Estos resultados sugieren que los antidepresivos pueden ser una opción para el manejo del dolor en ciertas condiciones musculoesqueléticas, no obstante, se requiere de una evaluación cuidadosa del riesgo- beneficio en cada caso.

El estudio MOTAR (MOod treatment with antidepressants or running) de Lever-van et al. [16] investigó cómo el tratamiento para la depresión y la ansiedad con antidepresivos o ejercicio físico afecta el envejecimiento biológico y el estrés metabólico. El estudio clínico se diseñó como un ensayo clínico aleatorizado en el que los participantes fueron asignados a uno de tres grupos: tratamiento con antidepresivos, programa de ejercicio físico regular o un grupo control sin intervenciones específicas. Los antidepresivos seleccionados fueron la sertralina y el escitalopram, debido a su perfil de eficacia y seguridad ampliamente documentado. El programa de ejercicio consistió en sesiones de entrenamiento aeróbico moderado, tres veces por semana durante 12 semanas.

Para la evaluación del envejecimiento biológico, se utilizaron biomarcadores como la longitud de los telómeros y los niveles de inflamación sistémica. La longitud de los telómeros es un indicador del envejecimiento celular, y se midió mediante un análisis al inicio y al final del estudio. Los niveles de inflamación se evaluaron mediante la medición de marcadores inflamatorios en el suero, incluyendo la proteína C-reactiva (PCR) y las interleucinas [16].

Los resultados preliminares indicaron que el tratamiento con antidepresivos tuvo un efecto positivo en la reducción de los síntomas depresivos y ansiosos. Sin embargo, también se observó un impacto notable en los biomarcadores del envejecimiento. Los pacientes tratados con ISRS mostraron una menor tasa de acortamiento de los telómeros en comparación con el grupo control, lo que sugiere que estos fármacos pueden tener un efecto protector contra el envejecimiento celular. Además, se presentó una reducción significativa en los niveles de PCR y otras interleucinas proinflamatorias, lo que indica una disminución del estrés inflamatorio [16].

El grupo que participó en el programa de ejercicio físico también mostró mejoras significativas en los síntomas de depresión y ansiedad, comparables a las observadas en el grupo de antidepresivos. Además, el ejercicio físico se asoció con una serie de beneficios adicionales para la salud metabólica. Este grupo mostró una mejora en la sensibilidad a la insulina y una reducción en los marcadores de estrés oxidativo. Al comparar ambos métodos de tratamiento, se encontró que tanto los antidepresivos como el ejercicio físico tenían beneficios significativos para la salud mental y biológica. No obstante, los mecanismos de acción parecen ser distintos, mientras que los antidepresivos actúan principalmente a través de la modulación de los neurotransmisores y la reducción de la inflamación sistémica, el ejercicio físico proporciona beneficios a

través de la mejora del metabolismo y la reducción del estrés oxidativo [16].

El papel de la Farmacogenética en la Medicina de Precisión

Als et al. [17] realizaron un estudio de asociación del genoma completo (GWAS), mediante el cual se identificaron múltiples loci genéticos asociados con la Depresión. Estos hallazgos proporcionaron una base para la identificación de biomarcadores genéticos que pueden predecir el riesgo de recurrencia y comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y el trastorno bipolar. Este estudio también destaca la importancia de las variaciones genéticas en la respuesta al tratamiento con antidepresivos. Por ejemplo, genes relacionados con la neurotransmisión serotoninérgica y la respuesta inflamatoria se han asociado con la susceptibilidad a la depresión y la efectividad de los antidepresivos [17].

Zangen et al. [18] investigaron la eficacia de la estimulación de la corteza prefrontal lateral y medial en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Los resultados mostraron que la estimulación de la corteza prefrontal lateral fue más efectiva en la reducción de síntomas depresivos en comparación con la estimulación de la corteza prefrontal medial, destacando la importancia de personalizar el sitio de estimulación según las características individuales del paciente. Este estudio demostró que la Deep TMS puede modular la conectividad funcional en el cerebro, mejorando la regulación emocional y la capacidad funcional en el cerebro, mejorando la regulación emocional y la capacidad cognitiva, ofreciendo una alternativa terapéutica avanzada para la depresión resistente [18].

El ensayo PANDORA, liderado por Minelli et al. [19] evaluó la eficacia de un enfoque farmacogenómico combinatorio en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Este enfoque integró datos genéticos y clínicos para personalizar la selección y dosificación de antidepresivos. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con este enfoque tuvieron una mayor tasa de respuesta y remisión en comparación con el tratamiento estándar.

Un estudio cualitativo realizado por Vest et al. [20] exploró las percepciones de los proveedores de atención primaria y salud mental sobre la implementación de pruebas farmacogenéticas para la prescripción de antidepresivos. Los resultados revelaron que, a pesar de que los proveedores ven el potencial de las pruebas farmacogenéticas para optimizar el tratamiento, existen preocupaciones sobre los costos, la accesibilidad y la capacitación necesaria para la interpretación de los resultados. Los proveedores también mencionaron barreras como la falta de familiaridad con la tecnología y la incertidumbre sobre el reembolso por parte de las aseguradoras. Sin embargo, con la educación continua y el apoyo institucional, estas barreras pueden superarse, facilitando la aplicación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica.

La depresión resistente al tratamiento representa un desafío clínico significativo, caracterizado por una respuesta subóptima a los tratamientos farmacológicos convencionales. Los resultados de dos estudios clínicos han reportado el potencial terapéutico de la ketamina, especialmente en forma de esketamina nasal, un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en esta población de pacientes [21]. Por un lado, Daly et al. [21] llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de la esketamina nasal en combinación con el tratamiento antidepresivo oral en la prevención de recaídas en pacientes con depresión resistente al tratamiento. La esketamina actúa rápidamente para aliviar los síntomas depresivos al modular la neurotransmisión glutamatérgicca en el cerebro, lo que puede contribuir a su efectividad en estos pacientes. Los resultados demostraron una reducción significativa en la tasa de recaídas y un aumento en el tiempo hasta la recaída en el grupo tratado con esketamina nasal en adición a los antidepresivos orales en comparación con el grupo control.

Por otro lado, Grunebaum et al. [22] realizaron un ensayo clínico controlado en dos sitios para investigar la eficacia de la esketamina intravenosa en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Los resultados de este estudio también demostraron una mejora significativa en los síntomas depresivos en el grupo tratado con esketamina en comparación con el grupo control. La ketamina intravenosa indujo una rápida y sostenida mejoría en los síntomas depresivos en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Se cree que la acción de la ketamina en los NMDA y sus efectos sobre la plasticidad sináptica pueden desempeñar un papel crucial en su eficacia en estos pacientes.

En 2021, Canuso et al. [23], llevaron a cabo un ensayo clínico que mostró que los pacientes tratados con esketamina nasal experimentaron una mejora significativa en los síntomas depresivos en comparación con el placebo en un lapso de 24 horas. De acuerdo con Canuso et al. [23], este tratamiento rápido es crucial en situaciones de crisis, donde la intervención inmediata puede prevenir comportamientos suicidas, sin embargo, esta debe ser administrada bajo supervisión médica debido a su potencial de abuso y efectos secundarios como disociación y aumento en la presión arterial.

Personalización del Tratamiento con Antidepresivos

Webb et al. [24] llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la efectividad de la dosificación específica de antidepresivos tricíclicos basada en genotipos de pacientes con trastorno depresivo mayor. Los resultados arrojaron que la dosificación genotípica específica de los antidepresivos tricíclicos mejoró significativamente los resultados clínicos en comparación con la dosificación estándar.

Meyer et al. [25] llevaron a cabo un estudio controlado aleatorizado para evaluar el valor predictivo de la frecuencia cardíaca en el tratamiento de la depresión mayor con ketamina. Los resultados arrojaron que la frecuencia cardíaca basal se asoció con la respuesta al tratamiento con ketamina, lo que indica que la frecuencia cardíaca podría servir como un biomarcador potencialmente útil para predecir la respuesta al tratamiento con ketamina en pacientes con depresión mayor.

IsHak et al. [26] llevaron a cabo un ensayo clínico pragmático que evaluó la efectividad de tratamientos personalizados para los síntomas depresivos en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Los resultados mostraron que los tratamientos personalizados que incluían intervenciones farmacológicas y psicológicas, mostraron mejoras significativas en los síntomas depresivos y la calidad de vida en los pacientes en comparación con el tratamiento estándar. Este estudio destaca la importancia de personalizar el tratamiento para la depresión en pacientes con comorbilidades médicas graves.

Zilcha et al. [27] llevaron a cabo un análisis de ensayos clínicos de desvenlafaxina, en el cual investigaron las trayectorias de cambio en la función y los síntomas depresivos. Los resultados arrojaron que la respuesta al tratamiento con desvenlafaxina varía significativamente entre los individuos lo que sugiere la necesidad de un enfoque más personalizado para la prescripción de este antidepresivo.

Farmacogenética y Metabolismo de Antidepresivos

Según el estudio de Milosavljevic et al. [28], se encontró una correlación significativa entre el metabolizador pobre de CYP2D6 y una menor eficacia de los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina. Por otro lado, se sugiere que los pacientes con metabolizador intermedio de CYP2D6 pueden experimentar una respuesta subóptima ante los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como es la fluoxetina. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar el perfil genético de los pacientes con un metabolismo alterado de CYP2C19 y CYP2D6 al momento de seleccionar un

antidepresivo específico.

En el ensayo clínico aleatorizado PRIME Care, dirigido por Oslin et al. [29], se evaluó el efecto de las pruebas farmacogenómicas en la selección de medicamentos y la remisión de síntomas en pacientes con trastorno depresivo mayor. Los resultados demostraron que la utilización de pruebas farmacogenómicas condujo a una mayor tasa de remisión de síntomas en comparación con el tratamiento estándar. Sin embargo, este estudio también señaló la necesidad de una investigación más profunda al respecto para la comprensión del impacto a largo plazo de las pruebas farmacogenómicas y el potencial beneficio de la medicina de precisión en el tratamiento antidepresivo.

En el estudio de Schoretsanitis et al. [30], se evaluó el impacto del embarazo en la farmacocinética de los antidepresivos. Los resultados indicaron que el embarazo puede afectar significativamente la farmacocinética de algunos antidepresivos, incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la venlafaxina. Específicamente, se encontró que el embarazo se asociaba con una disminución en los niveles plasmáticos de estos antidepresivos, lo que podría tener implicaciones importantes para el manejo clínico de la depresión en mujeres embarazadas.

Farmacogenética de la intolerancia a la medicación con Antidepresivos

Wong et al. [31] investigaron en su estudio variantes genéticas raras asociadas con la remisión antidepresiva en la población mexicano-americana. Se encontró que ciertas variantes genéticas estaban ligadas con una mayor probabilidad de remisión antidepresiva en esta población. Dentro de estas variantes se identificaron diversas mutaciones y polimorfismos que mostraron una asociación significativa con la respuesta al tratamiento con antidepresivos en la población. Entre las variantes estudiadas se encontraron polimorfismos en genes relacionados con la vía de señalización de la serotonina, como el gen transportador de la serotonina (SLC6A4), el receptor 1 A de serotonina (HTR1A) y el receptor 2A de serotonina (HTR2A). Además, se identificaron mutaciones en genes implicados en la metabolización de fármacos, como el gen CYP2D6, mutaciones que pueden influir significativamente en la eficacia y la tolerabilidad de los antidepresivos al afectar su velocidad de metabolización [31].

Se encontró que las variantes raras en el gen FMO5 (flavina monooxigenasa 5) se asociaron con una mayor probabilidad de remisión de la depresión en mexicanos-americanos, así como variantes en el gen ABHD (alfa/beta hidrolasa de dominio 17B) que también fueron asociadas a esta condición.

El gen FMO5 codifica una enzima de la familia de las flavina-monooxigenasas, que está involucrada en la metabolización de diversas sustancias en el cuerpo. Se cree que las variantes genéticas en este gen pueden influir en la respuesta al tratamiento con antidepresivos al modular la función de la enzima FMO5, por lo tanto, el metabolismo de los fármacos [31].

El gen ABHD17B codifica una enzima de la familia de las alfa/beta hidrolasas que tienen diversas funciones en el cuerpo, incluido el metabolismo de lípidos y la señalización celular, por lo que su repercusión está más ligada al funcionamiento de la enzima ABHD17B [31].

Papel de los marcadores genéticos en la respuesta al tratamiento con antidepresivos

El estudio de Biernacka et al. [32] es un metaanálisis que examina la relación entre el gen transportador de serotonina (5HTTLPR) y la susceptibilidad a la manía inducida por antidepresivos. El gen 5HTTLPR consta de dos variantes principales, la variante larga (L) y la variante corta (S), que se cree que influyen en la

cantidad de serotonina disponible en el cerebro. Los resultados del metaanálisis arrojaron que los individuos con el genotipo SS (dos copias de la variante corta) pueden tener un mayor riesgo de experimentar manía inducida por antidepresivos en comparación con aquellos con los genotipos SL o LL. Este hallazgo es esencial a considerar para la selección de tratamiento en pacientes que poseen el genotipo SS, ya que podrían beneficiarse de un monitoreo más cercano durante el tratamiento con antidepresivos para detectar signos tempranos de manía.

En el estudio de Engelmann et al. [33], se investigaron las firmas epigenéticas asociadas con la respuesta al tratamiento con antidepresivos en el ensayo clínico EMC. La epigenética se refiere a cambios en la expresión génica que no implican cambios en la secuencia de ADN, y que pueden ser influenciados por factores ambientales y de estilo de vida. El estudio utilizó un enfoque de asociación del metiloma completo para examinar las modificaciones en la metilación del ADN en relación con la respuesta al tratamiento. Los resultados identificaron varias regiones metiladas que se asociaron significativamente con la respuesta al tratamiento con antidepresivos, lo que sugiere que la metilación del ADN podría ser un marcador útil para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con depresión.

En el estudio de Maier et al. [34], se validó el valor predictivo de la metilación en la posición 87 del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) para el éxito del tratamiento con antidepresivos en pacientes gravemente deprimidos. El BDNF es una proteína que desempeña un papel crucial en el crecimiento, desarrollo y supervivencia de las neuronas, y se ha implicado en la fisiopatología de la depresión. El estudio encontró que los pacientes con niveles más altos de metilación en la posición - 87 del gen BDNF tenían una menor probabilidad de responder al tratamiento con antidepresivos. Esto sugiere que la metilación del BDNF podría ser un biomarcador útil para predecir la respuesta al tratamiento con antidepresivos en pacientes con depresión severa.

Dosificación de antidepresivos según el perfil genético de los pacientes

En el ensayo clínico aleatorizado de Vos et al. [35], se examinó la eficacia de la dosificación específica según el genotipo de antidepresivos tricíclicos en pacientes con trastorno depresivo mayor. En el estudio se encontró que la dosificación basada en el genotipo fue más efectiva que la dosificación estándar en términos de reducción de los síntomas depresivos. Específicamente, los pacientes con un genotipo específico mostraron una mejor respuesta al tratamiento con dosis adaptadas a su genotipo.

El estudio de Furukawa et al. [36] realizó una revisión sistemática y metaanálisis de dosis-respuesta para determinar la dosis óptima de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), venlafaxina y mirtazapina en el tratamiento de la depresión mayor. Los resultados sugieren que, en general, no hay una dosis única óptima para todos los pacientes, y que la dosis efectiva puede variar según el tipo de antidepresivo y las características individuales del paciente. Sin embargo, se encontró que dosis más altas de ISRS y venlafaxina estaban asociadas con una mayor probabilidad de remisión de la depresión, mientras que la dosis de mirtazapina no mostró una relación dosis-respuesta clara.

El estudio de Goodwin et al. [37] exploró el uso de psilocibina en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en pacientes que ya estaban tomando un ISRS. La psilocibina es un compuesto psicodélico que se encuentra en ciertos hongos, y se ha investigado por su potencial para inducir experiencias psicodélicas que pueden tener efectos terapéuticos en trastornos mentales como la depresión. El estudio encontró que la psilocibina podría tener efectos positivos en la depresión resistente al tratamiento, incluso en pacientes que estaban que se encuentran en tratamiento con ISRS concomitante. Se observaron mejoras

significativas en los síntomas de depresión y ansiedad después del tratamiento con psilocibina, y estos efectos parecieron ser duraderos en algunos pacientes. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y comprender mejor los posibles mecanismos de acción de la psilocibina en el tratamiento de la depresión [37].

En el estudio de Hellier et al. [38], se utilizó el ajuste de variables instrumentales para estimar la relación dosis-respuesta para el tiempo hasta la remisión en el ensayo clínico. El ajuste de variables instrumentales es una técnica estadística que se utiliza para abordar el sesgo de confusión en los estudios observacionales. Los resultados sugirieron que la titulación de la dosis de antidepresivos puede influir en la relación dosis-respuesta, lo que sugiere que la forma de la administración de la dosis de antidepresivos puede afectar la eficacia del tratamiento.

Conclusiones

La farmacogenética ofrece un enfoque prometedor para la personalización del tratamiento con antidepresivos, tomando en cuenta las variaciones genéticas que pueden influir en la respuesta individual a estos fármacos.

La identificación de variantes genéticas asociadas con la respuesta a los antidepresivos puede ayudar a predecir qué pacientes responderán de mejor manera a un determinado fármaco o dosis, permitiendo así un enfoque más individualizado y eficaz. La farmacogenética también puede ayudar a identificar a aquellos pacientes con mayor predisposición de experimentar efectos adversos graves, lo que permite una selección más cuidadosa del fármaco y una monitorización más estrecha durante el tratamiento de los pacientes.

En cuanto a las alternativas no farmacológicas como la terapia cognitivo-conductual y la terapia basada en mindfulness, son igualmente efectivas que la continuación de antidepresivos para prevenir la recaída en la depresión. Estas intervenciones ofrecen ventajas adicionales, como menos efectos secundarios y mejor adherencia al tratamiento, y proporcionan habilidades a largo plazo para manejar los síntomas depresivos.

Los estudios utilizados para esta revisión destacan la importancia de considerar las variantes genéticas en la selección y dosificación de antidepresivos, así como la necesidad de integrar enfoques farmacogenómicos en la práctica clínica para optimizar el tratamiento de la depresión.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión de la Dra. Jazmín Vázquez Valdéz y el Dr Aldo Velázquez Zepeda, a quienes me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento por hacer posible la realización de este estudio.

Además de agradecer su paciencia, tiempo y dedicación que tuvieron a lo largo de esta investigación. Gracias por su apoyo y por ser la base de este proyecto.

Bibliografía:

1. **Daudén Tello E** (2006). Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 97(10), 623–629. https://doi.org/10.1016/S0001-7310(06)73482-2

2. **McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, WilsonAF, Sorant AJM, Papanicolaou GJ, Laje G, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, & Manji H.** (2006). Variation in the Gene Encoding the Serotonin 2A Receptor Is Associated with Outcome of Antidepressant Treatment. *The American Journal of Human Genetics*, 78(5), 804–814. https://doi.org/10.1086/503820

3. **Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, Wan YJ, Lamon-Fava S, Lin KM, ... & Fava M** (2003). Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biological Psychiatry*, 54(9), 879-883.

4. **Hu XZ, Rush AJ, Charney D, Wilson AF, Sorant AJM, Papanicolaou GJ, ... & McMahon** FJ (2007). Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Archives of General Psychiatry*, 64(7), 783-792.

5. **Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, ... & Katona C** (2019). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 33(3), 265-325.

6. **Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, ... & Kennedy SH** (2019). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 1. Disease burden and principles of care. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 64(9), 506-513.

7. **Serretti A, Kato M, & Kennedy JL** (2008). Pharmacogenetic studies in depression: a proposal for methodologic guidelines. *The Pharmacogenomics Journal*, 8(2), 90–100. https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500477

8. **Kato M, & Serretti A** (2010). Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 15(5), 473–500. https://doi.org/10.1038/mp.2008.116

9. **Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S, Sankoh AJ, Silber C, Campbell AD, Werneburg B, Kanes SJ, & Lasser R** (2021). Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression. *JAMA Psychiatry*, 78(9), 951. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1559

10. **Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, Finan PH, & Griffiths RR** (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285

11. **Iosifescu Dv, Jones A, O'Gorman C, Streicher C, Feliz S, Fava M, & Tabuteau H** (2022). Efficacy and Safety of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in Patients With Major Depressive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(4). https://doi.org/10.4088/JCP.21m14345

12. **Becker AM, Holze F, Grandinetti T, Klaiber A, Toedtli VE, Kolaczynska KE, Duthaler U, Varghese N, Eckert A, Grünblatt E, Liechti ME.** Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Apr;111(4):886-895. doi: 10.1002/cpt.2487. Epub 2021 Nov 22.

13. **Hidalgo JL-T, & Sotos JR** (2021). Effectiveness of Physical Exercise in Older Adults With Mild to Moderate Depression. *The Annals of Family Medicine*, 19(4), 302–309. https://doi.org/10.1370/afm.2670

14. **Hoge EA, Bui E, Mete M, Dutton MA, Baker AW, & Simon NM** (2023). Mindfulness-Based Stress Reduction vs Escitalopram for the Treatment of Adults With Anxiety Disorders. *JAMA Psychiatry*, 80(1), 13. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3679

15. **Ferreira GE, McLachlan AJ, Lin C-WC, Zadro JR, Abdel-Shaheed C, O'Keeffe M, & Maher CG** (2021). Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, m4825. https://doi.org/10.1136/bmj.m4825

16. **Lever-van Milligen BA, Verhoeven JE, Schmaal L, van Velzen LS, Révész D, Black CN, Han LKM, Horsfall M, Batelaan NM, van Balkom AJLM, van Schaik DJF, van Oppen P, & Penninx BWJH** (2019). The impact of depression and anxiety treatment on biological aging and metabolic stress: study protocol of the Mood treatment with antidepressants or running (MOTAR) study. *BMC Psychiatry*, 19(1), 425. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2404-0

17. **Als TD, Kurki MI, Grove J, Voloudakis G, Therrien K, Tasanko E, Nielsen TT, Naamanka J, Veerapen K, Levey DF, Bendl J, Bybjerg-Grauholm J, Zeng B, Demontis D, Rosengren A, Athanasiadis G, Bækved-Hansen M, Qvist P, Bragi Walters G, … Børglum AD** (2023). Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nature Medicine*, 29(7), 1832– 1844. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02352-1

18. **Zangen A, Zibman S, Tendler A, Barnea-Ygael N, Alyagon U, Blumberger DM, Grammer G, Shalev H, Gulevski T, Vapnik T, Bystritsky A, Filip?i? I, Feifel D, Stein A, Deutsch F, Roth Y, & George MS** (2023). Pursuing personalized medicine for depression by targeting the lateral or medial prefrontal cortex with Deep TMS. *JCI Insight*, 8(4). https://doi.org/10.1172/jci.insight.165271

19. **Minelli A, Barlati S, Vitali E, Bignotti S, Dattilo V, Tura GB, Maffioletti E, Giacopuzzi E, Santoro V, Perusi G, Cobelli C, Magri C, Bonizzato S, Bocchio-Chiavetto L, Spina E, Vita A, & Gennarelli M** (2021). Clinical validation of a combinatorial PharmAcogeNomic approach in major Depressive disorder: an Observational prospective RAndomized, participant and rater-blinded, controlled trial (PANDORA trial). *Trials*, 22(1), 896. https://doi.org/10.1186/s13063-021-05775-8

20. **Vest BM, Wray LO, Brady LA, Thase ME, Beehler GP, Chapman SR, Hull LE, & Oslin DW** (2020). Primary care and mental health providers' perceptions of implementation of pharmacogenetics testing for depression prescribing. *BMC Psychiatry*, 20(1), 518. https://doi.org/10.1186/s12888-020-02919-z

21. **Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, Lane R, Lim P, Duca AR, Hough D, Thase ME, Zajecka J, Winokur A, Divacka I, Fagiolini A, Cubala WJ, Bitter I, Blier P, Shelton RC, … Singh JB** (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*, 76(9), 893. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189

22. **Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo T-H, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, Marver JE, Burke AK, Milak MS, Sublette ME, Oquendo MA, & Mann JJ** (2018). Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(4), 327–335. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060647

23. **Canuso CM, Ionescu DF, Li X, Qiu X, Lane R, Turkoz I, Nash AI, Lopena TJ, & Fu D-J.** (2021). Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(5), 516–524. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001465

24. **Webb CA, Trivedi MH, Cohen ZD, Dillon DG, Fournier JC, Goer F, Fava M, McGrath PJ, Weissman M, Parsey R, Adams P, Trombello JM, World Health Organization.** (2022). Depression. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

25. **Meyer T, Brunovsky M, Horacek J, Novak T, Andrashko V, Seifritz E, & Olbrich S** (2021). Predictive value of heart rate in treatment of major depression with ketamine in two controlled trials. *Clinical Neurophysiology*, 132(6), 1339–1346. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.01.030

26. **IsHak WW, Korouri S, Darwish T, Vanle B, Dang J, Edwards G, Black JT, Aronow H, Kimchi A, Spiegel B, Hedrick R, Chernoff R, Diniz MA, Mirocha J, Manoukian V, Harold J, Ong, MK, Wells K, Hamilton M, & Danovitch I** (2021). Personalized treatments for depressive symptoms in patients with advanced heart failure: A pragmatic randomized controlled trial. *PLOS ONE*, 16(1), e0244453. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244453

27. **Zilcha-Mano S, Wang X, Wajsbrot DB, Boucher M, Fine SA, & Rutherford BR** (2021). Trajectories of Function and Symptom Change in Desvenlafaxine Clinical Trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(5), 579–584. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001435

28. **Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, Ingelman-Sundberg M, Leucht S, & Jukic MM** (2021). Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure. *JAMA Psychiatry*, 78(3), 270. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643

29. **Oslin DW, Lynch KG, Shih M-C, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR, Kranzler HR, Gelernter J, Pyne JM, Stone A, DuVall SL, Lehmann LS, Thase ME, Aslam M, Batki SL, Bjork JM, Blow FC, Brenner LA, Chen P, … Wood AE** (2022). Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder. *JAMA*, 328(2), 151. https://doi.org/10.1001/jama.2022.9805

30. **Schoretsanitis G, Spigset O, Stingl JC, Deligiannidis KM, Paulzen M, & Westin AA** (2020). The impact of pregnancy on the pharmacokinetics of antidepressants: a systematic critical review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(5), 431–440. https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1750598

31. **Wong M-L, Arcos-Burgos M, Liu S, Licinio AW, Yu C, Chin EWM, Yao W-D, Lu X-Y, Bornstein SR, & Licinio J**. (2021). Rare Functional Variants Associated with Antidepressant Remission in Mexican-Americans. *Journal of Affective Disorder*s, 279, 491–500. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.027

32. **Biernacka JM, McElroy SL, Crow S, Sharp A, Benitez J, Veldic M, Kung S, Cunningham JM, Post RM, Mrazek D, & Frye MA** (2012). Pharmacogenomics of antidepressant induced mania: A review and meta-analysis of the serotonin transporter gene (5HTTLPR) association. *Journal of Affective Disorders*, 136(1–2), e21–e29. https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.038

33. **Engelmann J, Zillich L, Frank J, Wagner S, Cetin M, Herzog DP, Müller MB, Tadic A, Foo JC, Sirignano L, Braus DF, Dahmen N, Sordon S, Riemenschneider M, Spaniol C, Gasparoni G, Rietschel M, Witt SH, Lieb K, & Streit F** (2022). Epigenetic signatures in antidepressant treatment response: a methylome-wide association study in the EMC trial. *Translational Psychiatry*, 12(1), 268. https://doi.org/10.1038/s41398-022-02032-7

34. **Maier HB, Neyazi A, Bundies GL, Meyer-Bockenkamp F, Bleich S, Pathak H, Ziert Y, Neuhaus B, Müller F-J, Pollmann I, Illig T, Mücke S, Müller M, Möller BK, Oeltze-Jafra S, Kacprowski T, Voges J, Müntefering F, Scheiber J, … Frieling H** (2024). Validation of the predictive value of BDNF -87 methylation for antidepressant treatment success in severely depressed patients—a randomized rater-blinded trial. *Trials*, 25(1), 247. https://doi.org/10.1186/s13063-024-08061-5

35. **Vos CF, ter Hark SE, Schellekens AFA, Spijker J, van der Meij A, Grotenhuis AJ, Mihaescu R, Kievit W, Donders R, Aarnoutse RE, Coenen MJH, & Janzing JGE** (2023). Effectiveness of Genotype-Specific Tricyclic Antidepressant Dosing in Patients With Major Depressive Disorder. *JAMA Network Open*, 6(5), e2312443. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.12443

36. **Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, & Salanti G** (2019). Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(7), 601–609. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30217-2

37. **Goodwin GM, Croal M, Feifel D, Kelly JR, Marwood L, Mistry S, O'Keane V, Peck SK, Simmons H, Sisa C, Stansfield SC, Tsai J, Williams S, & Malievskaia E**. (2023). Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology*, 48(10), 1492–1499. https://doi.org/10.1038/s41386-023-01648-7

38. **Hellier J, Emsley R, & Pickles A** (2020). Estimating dose-response for time to remission with instrumental variable adjustment: the obscuring effects of drug titration in Genome Based Therapeutic Drugs for Depression Trial (GENDEP): clinical trial data. *Trials*, 21(1), 10. https://doi.org/10.1186/s13063-019-3810-9

QuímicaViva
ISSN 1666-7948
www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista QuímicaViva
Volumen 23, Número 2, Agosto de 2024
ID artículo:E0267
DOI: no disponible
Versión online