

Farmacogenética en psiquiatría: descripción de un caso clínico de depresión resistente y antecedente de múltiples efectos adversos

Eva Aguilar^{1,2}
José A. Monreal^{1,2,3}
Diego J. Palao^{1,2,3}

¹Servei de Salut Mental, Parc Taulí-Hospital Universitari. Sabadell, Barcelona

²Departament de Psiquiatria, Universitat Autònoma de Barcelona

³CIBERSAM

Correspondencia:
Eva Aguilar Morales
Servei de Salut Mental
Parc Taulí-Hospital Universitari
c/ Parc del Taulí n 1
08208 Sabadell (Barcelona)
Correo electrónico: eaguilar@tauli.cat

Estimado Editor,

El presente artículo describe el caso de una mujer de 43 años diagnosticada de trastorno depresivo mayor grave. El primer episodio depresivo lo presenta en 2004, durante el periodo posparto, por el que no llega a consultar y con aparente recuperación clínica. En 2007 consulta a su médico de cabecera por sintomatología ansiosa y se pauta tratamiento con paroxetina, que abandona a los 3 días por sedación. Ese mismo año, requiere ingreso en unidad de agudos de psiquiatría por un episodio depresivo mayor grave con síntomas psicóticos no congruentes. Realiza tratamiento con venlafaxina 300 mg/d y quetiapina 150 mg/d con remisión parcial de síntomas. Dos años después, en 2009, reingresa en la unidad de agudos y hospital de día por recaída depresiva grave y realiza tratamiento con terapia electroconvulsiva (retirada por efectos cognitivos severos). Posteriormente, en el seguimiento en consultas externas, se han realizado diversas estrategias farmacológicas, que incluyen los siguientes tratamientos: fluoxetina hasta 40 mg/d, venlafaxina hasta 375 mg/d, duloxetina hasta 120 mg/d, clomipramina hasta 225 mg/d, bupropion hasta 300 mg/d, agomelatina hasta 50 mg/d o trazodona hasta 100 mg/d; potenciación con quetiapina hasta 400 mg/d, aripiprazol hasta 30 mg/d, paliperidona hasta 3 mg/d, ziprasidona hasta 120 mg/d, carbonato de litio hasta 800 mg/d, lamotrigina hasta 350 mg/d, topiramato hasta 200 mg/d, hormona tiroidea 50 mcg/d o metilfenidato hasta 36 mg/d. Finalmente, se consigue remisión de síntomas psicóticos y relativa mejoría clínica con tratamiento con lamotrigina 350 mg/d y aripiprazol 20 mg/d, pero sin lograrse una recuperación completa.

Un factor clave en el manejo clínico de este caso, ha sido la dificultad para mantener el tratamiento pautado y optimizar dosis, por aparición de efectos secundarios como: aumento de peso y somnolencia (quetiapina, clomipramina),

efectos secundarios gastrointestinales (bupropion, duloxetina), hematomas (fluoxetina), temblor distal (metilfenidato), acatisia (paliperidona) y posible distonía esofágica (aripiprazol 30 mg/d; remitió al reducir a 20 mg/d).

Estudio farmacogenético: En febrero de 2015, la paciente realiza el análisis Neurofarmagen^{®1,2}. Los resultados revelan que la paciente presenta un genotipo compatible con una metabolización intermedia para la enzima CYP2D6, indicando una posible razón de los problemas de tolerancia y efectos secundarios a muchos de los antidepresivos y antipsicóticos ensayados. Este resultado confirma lo que se había detectado a nivel clínico durante el seguimiento. Por otro lado, destaca la posibilidad de respuesta favorable y escasa probabilidad de efectos secundarios a escitalopram, ya que los resultados del test indican la presencia de una variante genética en el gen *ABCB1* relacionada con una mayor probabilidad de respuesta positiva a este fármaco³. Además, escitalopram se metaboliza principalmente por la vía del CYP2C19, es un sustrato menor del CYP2D6 y su metabolito activo es metabolizado sólo parcialmente por esa vía, por lo que es menos probable que presente problemas de tolerancia.

El test también indica probabilidad de respuesta favorable a lamotrigina, ya que la paciente no es portadora de una variante genética en *ABCB1* asociada a farmacoresistencia para distintos fármacos usados como estabilizadores en pacientes adultos polimedcados⁴.

En octubre de 2014 se había pautado escitalopram a 10 mg/d y, teniendo en cuenta los resultados del test, se decide mantener y optimizar la dosis hasta 20 mg/d. Se mantiene lamotrigina 350 mg/d y se va reduciendo aripiprazol para minimizar efectos secundarios, ya que este se metaboliza principalmente por la vía de CYP2D6. Se realiza seguimiento estrecho sin detectarse reagudización de síntomas psicóticos.

A los 3 meses de haber seguido las recomendaciones de Neurofarmagen[®], en la escala CGI de mejoría global (impresión clínica global de mejoría del paciente) la paciente puntuó 2 (moderadamente mejor). También se realizó una evaluación de efectos adversos con la escala FIBSER (que mide la frecuencia, intensidad y carga de efectos secundarios al tratamiento). En la evaluación inicial, refería presentar efectos secundarios el 50% de las veces, con una intensidad de 4 sobre 6, y refería bastantes limitaciones en relación a los efectos secundarios presentados. Sin embargo, tras tres meses de evolución, dichos efectos sólo estaban presentes el 10% de las veces y con una intensidad de 0 sobre 6.

Discusión

En este caso, la información del test farmacogenético ha permitido identificar un tratamiento con poca probabili-

dad de efectos secundarios, en una paciente que había presentado un largo historial de efectos adversos a la mayoría de fármacos. En concreto, los resultados del test llevaron al aumento de la dosis de escitalopram, algo que no se había hecho anteriormente dado el historial de baja tolerabilidad a psicofármacos de la paciente, y a la disminución de la dosis de aripiprazol, que permitió mejorar la tolerabilidad sin reagudización de síntomas psicóticos.

El resultado del test será de utilidad en el manejo futuro de esta paciente. Teniendo en cuenta que escitalopram es un inhibidor moderado de la enzima CYP2D6 y que la paciente presenta una función intermedia del citocromo, se deberá actuar con precaución en caso de requerir combinación de fármacos con rango terapéutico estrecho que se metabolizan por dicha enzima (antidepresivos como venlafaxina, fluoxetina, clomipramina, nortriptilina o antipsicóticos como risperidona o haloperidol). En caso de ser necesario, se deberá valorar un ajuste de la dosificación.

Si se hubiera podido realizar el test en un momento inicial, probablemente se hubiera podido optimizar el tratamiento en las primeras fases del trastorno, reduciendo el riesgo de evolución a la cronicidad y la persistencia de sintomatología residual.

AGRADECIMIENTOS

AB-Biotics, S.A., Barcelona, Spain (Dr. J. Espadaler, M. Tuson, L. Viladevall)

CONFLICTO DE INTERESES

E. Aguilar ha recibido becas de investigación y/o honorarios como consultor o ponente de Janssen Cilag y Lundbeck/Otsuka. J.A. Monreal ha recibido becas de investigación y/o honorarios como consultor o ponente de Janssen Cilag, Sanofi-Aventis y Servier. D.J. Palao ha recibido becas de investigación y/o honorarios como consultor o ponente de Lundbeck/Otsuka.

E. Aguilar, J.A. Monreal y D.J. Palao han participado como investigadores colaboradores en ensayo clínico multicéntrico Fase III. Promotor: AB-BIOTICS S.A. Registrado en EudraCT (identificador: 2013-002228-18) y en ClinicalTrials.gov (identificador: NCT02529462).

BIBLIOGRAFÍA

1. Espadaler J, Tuson M, Lopez-Ibor JM, Lopez-Ibor F, Lopez-Ibor MI. Pharmacogenetic testing for the guidance of psychiatric treatment: a multicenter retrospective analysis. *CNS Spectr*. 2016; 21:1-10.
2. Pérez V, Espadaler J, Tuson M, Salavert A, Saiz J, Bobes J, et al. Effectiveness of pharmacogenetic information in the treatment of major depressive disorder: results from the AB-GEN randomized clinical trial. *ECNP Congress 2016, Eur Neuropsychopharmacology: Vienna*. p. P2.b.044.
3. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*. 2008; 57(2):203-9.
4. Li M, Tan J, Yang X, Su L, Xie J, Liang B, et al. The ABCB1-C3435T polymorphism likely acts as a risk factor for resistance to antiepileptic drugs. *Epilepsy research*. 2014;108:1052-67.

Aplicación de las células madre al conocimiento y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas

Rosa Villanueva¹

¹Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Correspondencia:
Rosa Villanueva
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana 261
28046 Madrid (España)
Tel: +34 917277020
Correo electrónico: rosa.villanueva@salud.madrid.org

Estimado Editor,

Las últimas décadas han sido fructíferas para el conocimiento de las bases biológicas de las enfermedades neuropsiquiátricas. Se han podido caracterizar modificaciones

genéticas presentes en diversos trastornos psiquiátricos que podrían constituir dianas potenciales para el desarrollo de nuevos tratamientos de la enfermedad mental¹. Además, la identificación en diversas patologías psiquiátricas de cambios en la expresión de RNAs no codificantes de pequeño tamaño (*micro-RNAs*), ha abierto la posibilidad de establecer criterios objetivos para el diagnóstico y para valorar la evolución y la eficacia terapéutica de los tratamientos actuales de las patologías psiquiátricas². A este panorama esperanzador, se han unido los avances en el conocimiento de las células madre como posible herramienta terapéutica y/o diagnóstica. Nos proponemos resaltar aquí tres aspectos en los que los mencionados avances pueden reformular las ideas actuales sobre la enfermedad mental, y su tratamiento.

Organoides cerebrales como modelo de la enfermedad psiquiátrica

Los modelos animales de enfermedades humanas poseen indudables limitaciones para trasladar los resultados de su

estudio a la clínica psiquiátrica humana. Para solventar esta limitación se ha generado un nuevo paradigma experimental mediante la obtención y cultivo de neuronas usando células pluripotentes inducidas experimentalmente (iPSC) a partir de células obtenidas de pacientes psiquiátricos. Los iPSC se obtienen a partir de células adultas (dermis, folículo piloso, etc.) mediante la transfección de un coctel de genes que las reprograma y las hace pluripotentes, es decir, capaces de diferenciarse *in vitro* en diferentes líneas celulares, incluyendo neuronas. La diferenciación hacia neuronas de diferentes tipos (motoras, dopaminérgicas, etc.) se consigue siguiendo protocolos de cultivo bien definidos. Por este procedimiento (cultivos bidimensionales) se ha visto que las neuronas procedentes de sujetos con trastorno bipolar, esquizofrenia o alteraciones del espectro autista muestran alteraciones en su morfología y conectividad respecto a neuronas de sujetos sanos³ que pueden ser revertidas mediante tratamientos farmacológicos^{3,4} o modificaciones genéticas.

Además se ha conseguido modificar el procedimiento de cultivo para que las neuronas en lugar de crecer en la superficie de la placa de cultivo lo hagan en pequeñas masas de tejido que crecen en las tres dimensiones del espacio. Estos cultivos tridimensionales denominados "*organoides cerebrales*" permiten la diferenciación de diferentes tipos de neuronas y el establecimiento de circuitos comparables a los presentes en el individuo vivo³. En este nuevo modelo experimental se han ensayado manipulaciones genéticas para explorar su impacto en la patogenia de las enfermedades y también se han estudiado tratamientos que modifiquen las alteraciones estructurales que aparecen en los cultivos procedentes de pacientes^{3,5-7}. De los hallazgos obtenidos cabe destacar la observación de alteraciones en el comportamiento de las neuronas del hipocampo de pacientes con trastorno bipolar en relación a controles sanos⁸. Usando esta aproximación, Martens et al.⁹ han podido observar que las neuronas del hipocampo obtenidas a partir iPSCs de pacientes con trastorno bipolar muestran una hiperexcitabilidad muy significativa que se revierte mediante tratamiento con litio si las células proceden de pacientes sensibles al tratamiento con litio, pero no si proceden de pacientes que son resistentes al mismo. En sujetos que padecen esquizofrenia¹⁰, se han detectado deficiencias en la conectividad interneuronal que son parcialmente paliadas añadiendo el antipsicótico Loxapina al medio de cultivo.

Aproximaciones experimentales similares se han empleadas para diseñar tratamientos específicos para los trastornos del espectro autista¹¹.

Los cultivos de neuronas obtenidos mediante iPSCs de pacientes con alteraciones del espectro autista idiopático se comportan de forma anormal, y las alteraciones estructurales que presentan se moderan mediante tratamiento con el factor de crecimiento IGF1¹², un factor de crecimiento cuya

aplicación terapéutica está siendo analizada en ensayos clínicos convencionales.

En conjunto, los experimentos descritos ilustran cómo en los próximos años esta nueva metodología va a permitir el desarrollo de importantes avances en el conocimiento de la patología psiquiátrica y de su tratamiento.

Neurogenesis, y Patología Psiquiátrica

El sistema nervioso central de los mamíferos contiene zonas bien definidas, "*nichos*", donde se mantienen poblaciones de progenitores capaces de reemplazar, tanto glía como neuronas. En el cerebro humano adulto, se han identificado dos regiones bien definidas de neurogénesis, la zona subventricular en la pared antero-lateral de los ventrículos telencefálicos (nicho V-SVZ) y la zona subgranular del giro dentado en el complejo hipocampal¹³ (nicho SGZ). En niños, La zona subventricular genera neuroblastos que migran y pueden reemplazar neuronas del bulbo olfatorio, y en el adulto produce principalmente interneuronas del cuerpo estriado¹⁴. La zona subgranular del giro dentado, por su parte, puede reemplazar neuronas granulares del complejo hipocampal. Hay evidencias de que la funcionalidad de los nichos está afectada en la depresión y en modelos animales de depresión o ansiedad¹⁵. Además, tanto la administración de antidepresivos¹⁶ a largo plazo como la terapia electroconvulsiva¹⁷ promueven neurogénesis en el giro dentado y estos tratamientos pierden su efecto si el nicho SGZ es eliminado mediante manipulación genética o por radiaciones ionizantes¹⁸.

Algunos estudios indican que las deficiencias en la neurogénesis adulta son más características de la esquizofrenia que de la depresión^{19,20} en la que se afecta principalmente el nicho V-SVZ²¹.

El conocimiento de cambios en la neurogénesis en otras patologías psiquiátricas es más escaso. En los consumidores de alcohol la neurogénesis está alterada y puede contribuir a la patología asociada al alcoholismo²². Lo mismo parece ocurrir con otras sustancias adictivas²³.

Terapia celular en la patología psiquiátrica

Un hecho bien caracterizado en pacientes esquizofrénicos es la disminución del volumen cerebral, las reducciones del tamaño neuronal y de la densidad de espinas y otras alteraciones en la corteza prefrontal. En consecuencia, se han publicado intentos de desarrollo de terapias celulares empleando modelos experimentales murinos de esta enfermedad²⁴. Así, la implantación de interneuronas gabaérgicas, de donantes sanos en la corteza prefrontal de ratones recién nacidos les hace resistentes a los déficits cognitivos esquizo-

freniformes inducidos con phencyclidina²⁵, un antagonista del receptor NMDA, que induce déficits cognitivos similares a los que aparecen en la esquizofrenia en sujetos sanos. Sin embargo, a pesar de que los avances en la obtención de interneuronas a partir de células madre embrionaria o de iPSCs¹⁰, la aplicabilidad al humano de esta aproximación terapéutica es aún lejana.

La terapia celular se ha empleado también como aproximación terapéutica de los trastornos del espectro autista, pero en este caso, no con propósitos regenerativos sino en base a las propiedades anti-inflamatorias de las células madre²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Gratten, J, Wray, NR, Keller, MC, Visscher, PM. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2014;17:782-90.
- Giridharan VV, Thandavarayan RA, Fries GR, Walss-Bass C, Barichello T, Justice NJ, et al. Newer insights into the role of miRNA a tiny genetic tool in psychiatric disorders: focus on post-traumatic stress disorder. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e954.
- Quadrato G, Brown J, Arlotta P. The promises and challenges of human brain organoids as models of neuropsychiatric disease. *Nat Med*. 2016;22:1220-8.
- Ahfeldt T, Litterman NK, Rubin LL. Studying human disease using human neurons. *Brain Res*. 2017;1656:40-8.
- Wang P, Mokhtari R, Pedrosa E, Kirschenbaum M, Bayrak C, Zheng D, et al. CRISPR/Cas9-mediated heterozygous knockout of the autism gene CHD8 and characterization of its transcriptional networks in cerebral organoids derived from iPSCs. *Mol Autism*. 2017;8:11.
- Wen Z. Modeling neurodevelopmental and psychiatric diseases with human iPSCs. *J Neurosci Res*. 2017;95:1097-109.
- Choi H, Song J, Park G, Kim J. Modeling of Autism Using Organoid Technology. *Mol Neurobiol*. 2017;54(10):7789-95.
- Madison JM, Zhou F, Nigam A, Hussain A, Barker DD, Nehme R, et al. Characterization of bipolar disorder patient-specific induced pluripotent stem cells from a family reveals neurodevelopmental and mRNA expression abnormalities. *Mol Psychiatry*. 2015;20:703-17.
- Mertens J, Wang QW, Kim Y, Yu DX, Pham S, Yang B, et al. Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature*. 2015;527:95-9.
- Brennand KJ, Simone A, Jou J, Gelboin-Burkhart C, Tran N, Sangar S, et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2011;473:221-5.
- Beltrão-Braga PC, Muotri AR. Modeling autism spectrum disorders with human neurons. *Brain Res*. 2017;1656:49-54.
- Marchetto MC, Belinson H, Tian Y, Freitas BC, Fu C, Vadodaria KC, et al. Altered proliferation and networks in neural cells derived from idiopathic autistic individuals. *Mol Psychiatry*. 2017;22:820-35.
- Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013;153:1219-27.
- Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*. 2014;156:1072-83.
- Apple DM, Fonseca RS, Kokovay E. The role of adult neurogenesis in psychiatric and cognitive disorders. *Brain Res*. 2017;1655:270-6.
- Malberg, JE. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29:196-205
- Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2000;47:1043-9.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003;301:805-9.
- Reif A, Fritzen S, Finger M, Strobel A, Lauer M, Schmitt A, et al. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry*. 2006;11:514-22.
- Allen KM, Fung SJ, Weickert CS. Cell proliferation is reduced in the hippocampus in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50:473-80.
- Inta D, Lima-Ojeda JM, Gass P, Fusar-Poli P. Postnatal neurogenesis and dopamine alterations in early psychosis. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2012;7:236-42.
- Geil CR, Hayes DM, McClain JA, Liput DJ, Marshall SA, Chen KY, et al. Alcohol and adult hippocampal neurogenesis: promiscuous drug, wanton effects. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;54:103-13.
- Xu C, Loh HH, Law PY. Effects of addictive drugs on adult neural stem/progenitor cells. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:327-48.
- Donegan JJ, Lodge DJ. Cell-based therapies for the treatment of schizophrenia. *Brain Res*. 2017;1655:262-9.
- Tanaka DH, Toriumi K, Kubo K, Nabeshima T, Nakajima K. GABAergic precursor transplantation into the prefrontal cortex prevents phencyclidine-induced cognitive deficits. *J Neurosci*. 2011;31:14116-25.
- Dawson G, Sun JM, Davlantis KS, Murias M, Franz L, Troy J, et al. Autologous Cord Blood Infusions Are Safe and Feasible in Young Children with Autism Spectrum Disorder: Results of a Single-Center Phase I Open-Label Trial. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6:1332-9.