

Roberto Lozano-Ortiz<sup>1</sup>  
Reyes Marin-Lacasa<sup>2</sup>  
Asuncion Pascual-Garcia<sup>2</sup>  
Maria J. Santaacruz-Abion<sup>2</sup>  
Francisca Sebastian-Perez<sup>2</sup>  
Beatriz Orea-Ramón<sup>2</sup>

# Monitorización terapéutica de escitalopram mediante el test de supresión con dexametasona

<sup>1</sup>Hospital Real y Provincial Ntra. Sra. De Gracia  
Servicio Farmacia

<sup>2</sup>Hospital Real y Provincial Ntra. Sra. De Gracia.  
Servicio Psiquiatría

**Introducción.** La depresión está asociada a una disfunción de la regulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, HPA, que se refleja en la alteración del test de supresión con Dexametasona, DST.

Escitalopram y otros ISRS disminuyen la respuesta del eje HPA en el DST, siendo el objetivo del presente trabajo la validación del DST como marcador subrogado de la actividad serotoninérgica central en los tratamientos con escitalopram y su aplicación al cálculo de sus regímenes nosológicos.

**Metodología.** Estudio prospectivo observacional sobre 29 pacientes, a los que se realizó el DST con 0,25 mg de Dexametasona y posterior análisis genético del CYP2C19 mediante test PHARMAchip de Progenika.

**Resultados.** El rango de valores de cortisol plasmático post-DTS asociados a cada grupo fenotípico fueron: fenotipo PM=0,6-1,7 mcg/dl, fenotipo IM=1,2-3,5 mcg/dl y para el fenotipo EM=4,8-13,2 mcg/dl, realizándose el ajuste nosológico y correspondiéndoles, respectivamente, las siguiente dosis: 3-4 mg/día, 5-8 mg/día y 10-31 mg/día.

**Conclusiones.** Se ha comprobado que el DST test puede utilizarse como marcador subrogado de la respuesta farmacológica al escitalopram y como instrumento para su ajuste nosológico, proporcionando datos significativos sobre distintos fenotipos metabolizadores del CYP2C19.

**Palabras clave:** Escitalopram, Cortisol, DST-test, CYP450, Polimorfismo, Genotipo, Fenotipo

*Actas Esp Psiquiatr* 2012;40(5):275-80

## Therapeutic monitoring of escitalopram by dexamethasone suppression test

**Introduction.** Depression is associated with a dysfunction of regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA, which is reflected in the alteration of the dexamethasone suppression test, DST.

Escitalopram and other SSRIs decrease the HPA axis response to the DST, being the aim of this study validate the DST as a surrogate marker of central serotonergic activity in the treatment with escitalopram and its application to the calculation of the dosage regimens.

**Methodology.** Prospective observational study on 29 patients, upon whom was performed the DST-test with 0.25 mg of Dexamethasone and subsequent genetic analysis of CYP2C19 by Progenika PHARMAchip test.

**Results.** The range of plasma cortisol levels post-DTS associated with each phenotypic group were: PM phenotype= 0.6 to 1.7 mcg/dl, IM phenotype= 1.2 to 3.5 mcg/dl and EM phenotype = 4.8 to 13.2 mcg/dl, being carried out the dose titration and corresponding, respectively, the following dose regimens: 3-4 mg/day, 5-8 mg/day and 10-31 mg/day.

**Conclusions.** It has been shown that the DST test can be used as a surrogate marker of drug response to escitalopram and as a tool for dose adjustment, providing significant data on different phenotypes of CYP2C19 metabolizers.

**Key words:** Escitalopram, Cortisol, DST-test, CYP450, polymorphisms, Genotype, Phenotype

Correspondencia:  
Dr Roberto Lozano Ortiz  
Servicio Farmacia  
Hospital Real y Provincial Ntra. Sra. De Gracia  
C/ Ramon y Cajal, 60  
50003 Zaragoza  
Teléfono: 976444300  
Fax: 876764555  
Correo electrónico: rlozano@salud.aragon.es

## INTRODUCCIÓN

La depresión es una alteración patológica del estado de ánimo, siendo el trastorno depresivo mayor el más estudiado con una prevalencia del 10-25%. Su origen es complejo achacándose a una transmisión deficiente de serotonina,

noradrenalina y dopamina, asociada a una disfunción de la regulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, HPA, que se refleja en la alteración del test de supresión con Dexametasona, DST<sup>1-4</sup>.

La disminución de la transmisión serotoninérgica en el cerebro y la elevada secreción de cortisol que presentan los pacientes con depresión mayor, ha alcanzado la categoría de axioma en los libros de texto, siendo el cortisol el mediador biológico clave a través del cual el cerebro disminuye la transmisión serotoninérgica, causando depresión en personas vulnerables<sup>5</sup>.

El papel de la serotonina en la estimulación del eje HPA comprende el efecto sobre CRH por activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2/5-HT<sub>1C</sub></sub>, modificando el *feedback* negativo que ejercen los glucocorticoides sobre la funcionalidad del eje HPA. El aumento de la secreción de CRH estimula la actividad del eje HPA e incrementa los niveles de glucocorticoides, responsables de la posterior *down-regulation* de los receptores de glucocorticoides, GR, o mineralcorticoides, MR, así como de la deficiente señalización postsináptica de las vías serotoninérgicas que discurren a través del receptor 5-HT<sub>1A</sub> y de la up-regulación de los receptores 5-HT<sub>2</sub><sup>6</sup>.

Por tanto, siendo la reducción de la neurotransmisión serotoninérgica una característica bien conocida de la depresión, no es de extrañar que los ISRS constituyan una terapia clínicamente efectiva para normalizar la actividad del eje HPA y conformen la primera línea de tratamiento farmacológico de los trastornos depresivos. De esta manera escitalopram y otros ISRS disminuyen la respuesta del eje HPA en el DST, correlacionándose sus niveles plasmáticos de forma dosis-dependiente con la disminución del cortisol plasmático post-DST, pudiendo ser utilizado este como biomarcador para el cálculo de los regímenes posológicos de las fármacos antidepresivos cuya principal acción sea la activación de la transmisión serotoninérgica que regula el eje HPA<sup>7-16</sup>.

El objetivo del presente estudio ha sido, por tanto, la validación del DST como marcador subrogado para cuantificar el aumento de actividad serotoninérgica central inducida por el tratamiento con escitalopram y su posterior aplicación al cálculo de regímenes nosológicos.

## METODOLOGIA

### Muestra

Para validar la utilidad del DST en la práctica clínica habitual, como marcador subrogado de la actividad serotoninérgica central inducida por el tratamiento con escitalopram, se realizó un estudio prospectivo observacional sobre 29 pacientes ambulatorios escogidos al azar, de entre los de la consulta de nuestra Unidad de Salud Mental, todos en tra-

tamiento antidepresivo con Escitalopram (media: 17,1±4,1 mg, rango: 10-30 mg) durante al menos 4 semanas, de los cuales el 89,9%, n=26, estaban en tratamiento con un único antidepresivo (Escitalopram) y el 10,1% restante, n=3, con dos antidepresivos (Escitalopram y Mirtazapina); el 71,1%, n=21, tomaron ansiolíticos (benzodiazepinas) y otro 14%, n=4, de los pacientes estuvo en tratamiento con Omeprazol (IBP).

El 90% de los individuos de la muestra eran mujeres, con una edad media de 60,7±14,1 años (rango=33-86), de los cuales el 17% tenía más de 80 años, el 28% entre 65-80 años y el otro 65% era menor de 65 años, diagnosticados, según CIE 10, de distimia, F34, el 35% (n=10), trastorno mixto ansioso-depresivo, F41, el 48% (n=14) y el restante 17% (n=5) con otros trastornos depresivos. Todos los tipos de desorden afectivo, comorbilidades y síntomas que presentaron los pacientes incluidos en la muestra, tales como: distimia, ansiedad, trastorno bipolar, insomnio, *stress* post-traumático, ADHD, depresión mayor, burnout, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, alcoholismo, etc.<sup>17</sup>, de acuerdo con los datos bibliográficos consultados, presentan alteración del eje HPA sirviendo los antidepresivos que rutinariamente les son prescritos, para regular la función del eje HPA<sup>18</sup>.

### Realización del test DST

A todos los pacientes se les realizó el DST, mediante una sola dosis nocturna (22 h) de 0,25 mg dexametasona seguido de la determinación del cortisol plasmático (CORT) al día siguiente (8 h). En esta prueba, el aumento de la dosis de Dexametasona empleada produce una disminución dosis-dependiente de los niveles plasmáticos de cortisol, provocando supresión de los mismos en la mayoría de los pacientes (más del 90%) con dosis igual o menores de 0,5 mg<sup>19</sup>. La elección de la realización de la prueba DST con 0,25 mg de Dexametasona obedece a que con ella la amplitud del rango de valores de cortisol plasmático obtenido es máximo en comparación con dosis mayores o menores, con las cuales los niveles de cortisol obtenidos se encuentran muchas veces por debajo del límite de detección de la técnica analítica. Por otra parte, los niveles de cortisol post-DST obtenidos no varían con el sexo, edad, diagnóstico, altura, BMI, o severidad de los síntomas no afectando, por tanto, dichos factores al proceso de validación del test DST sobre la muestra escogida<sup>20</sup>.

### Estudio estadístico

Se utilizó el Test de Kernel para el análisis poblacional llevándose a cabo el subsiguiente análisis de significación estadística mediante la prueba *t* de Student.

$$f(x) = \frac{1}{2\pi\sqrt{h^2}} e^{-1/2(d/h)^2}$$

Figura 1

Función Gaussiana en el Test de Kernel

El Test Kernel gaussiano para el análisis poblacional nos permite identificar las poblaciones con distinto fenotipo que componen la muestra. Para ello, se asoció a cada valor experimental de Cortisol una función gaussiana, de acuerdo a la expresión de la Figura 1, de tal manera que el eje horizontal (X) representa cada uno de los valores de Cortisol post-DST obtenidos con una dosis equiefectiva de Escitalopram (dosis teórica con la que obtendríamos, para cada uno de los pacientes, una cortisolemia post-DST de 10 mcg/dl) y el eje vertical (Y) la intensidad o frecuencia correspondiente a cada uno de los valores de Cortisol. La curva final obtenida, es la suma de las curvas gaussianas correspondientes a cada valor experimental, coincidiendo sus valores máximos con aquellos donde la frecuencia es más alta y disminuyendo estos paralelamente con la frecuencia de cada uno de los valores de cortisol.

En la curva gaussiana aplicada se ha sustituido la media ( $\mu$ ) por  $d$  que es la distancia desde un determinado valor de CORT a cualquier otro punto del eje x, y la varianza ( $\sigma$ ) por  $h$  que es el "ancho de banda", ambos expresados en mcg/dl.

El ancho de banda a utilizar depende del tipo de análisis que se está realizando e implica un procedimiento de ensayo y error hasta aproximarse al grado de resolución deseado, siendo el utilizado en nuestro caso igual a 10, según la siguiente expresión:

$$h = 1,06 \times S \times N^{-0,2} \quad (N = \text{n}^\circ \text{ datos y } S = \text{DS}), \quad h = 10$$

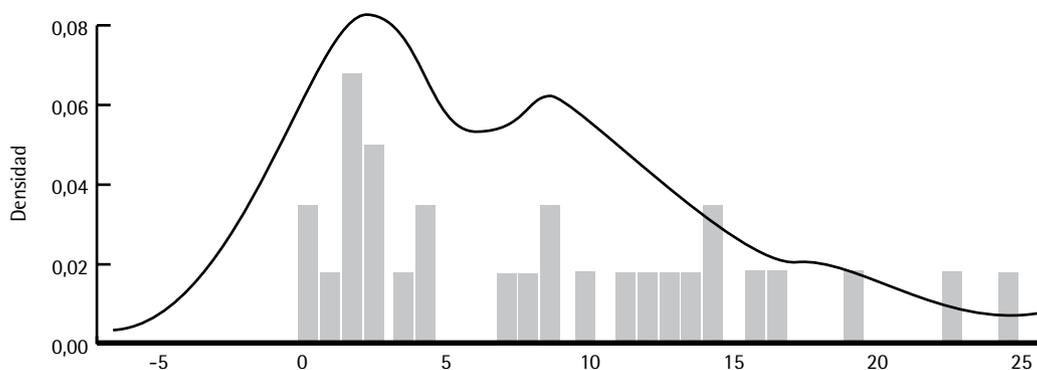


Figura 2

Curva obtenida mediante el Test Kernel Gaussiano sobre los valores de Cortisol post-DST. En el eje X, los valores de cortisol obtenidos y en el eje Y la densidad asociada a cada uno de los valores

## Análisis farmacogenético de CYP2C19 y SLC644A.

El Escitalopram es metabolizado principalmente por el CYP2C19 a metabolitos demetilados de mucho menor potencia farmacológica, estando el AUC de Escitalopram directa y significativamente correlacionado con el genotipo presente en cada individuo. El efecto del genotipo de CYP2C19 sobre la dosis de escitalopram se aprecia también por los diferentes índices concentración/dosis y fármaco/metabolitos, así como la concentración sérica, que presentan los individuos que portan los alelos defectuosos 2 y/o 3 del CYP2C19 frente a los individuos que portan alelos activos (\*).

Puesto que el genotipo de CYP2C19 es probablemente el principal factor predictivo del metabolismo del escitalopram y por tanto de su concentración en plasma y/o biofase, es por lo que se realizó un genotipado de las muestras, previo consentimiento informado del paciente, mediante el test PHARMAChip® de PROGENIKA, analizándose la presencia o no de los alelos defectuosos 2 y 3, cuyas combinaciones pueden explicar la presencia de casi el 100% de los fenotipos "Poor Metabolizer" (PM) e "Intermediate Metabolizer" (IM).

La información genotípica se usa posteriormente para predecir la actividad enzimática de CYP2C19 sobre mefenitoína (el marcador utilizado para medir la actividad enzimática de CYP2C19), determinándose la actividad global para cada individuo mediante la combinación de la actividad correspondiente a las proteínas codificadas por cada uno de los dos alelos, dando como resultado los siguientes fenotipos:

- Fenotipo EM, actividad normal: indica actividad metabólica funcional. Los fenotipos se predicen a partir de la combinación de dos alelos activos.
- Fenotipo IM, actividad intermedia: indica actividad metabólica disminuida. Los fenotipos se predicen a

Tabla 1	Resultados del test PHARMAchip®, donde N, I y R y sus correspondientes genotipos I/I, D/I y D/D, indican que la actividad del transportador de Serotonina es Normal Intermedia o Reducida, respectivamente. Mientras EM, IM y PM indican que la capacidad metabólica del CYP2C19 es Normal, intermedia o muy reducida respectivamente									
	Transportador Serotonina SLC64A Delección (D) o Inserción (I) de 44 pb						CYP2C19 Determinación de alelos 1, 2, 3 y 17			
	Genotipo %			Fenotipo %			Genotipo %		Fenotipo %	
I/I	D/I	D/D	N	I	R	1/1	1/2	EM	IM	PM
43	43	14				69	31			
			43	43	14			69	31	0

partir de la combinación de un alelo activo y otro alelo sin actividad: \*/2 o \*/3.

- Fenotipo PM, actividad reducida: indica actividad metabólica muy disminuida o ausente. Los fenotipos se predicen por la presencia de dos alelos inactivos: 2/2, 2/3 o 3/3

### RESULTADOS

El valor medio de cortisol plasmático obtenido en el total de la muestra fue de 6,5±5,6 mcg/dl. Analizando los datos muestrales mediante el Test de Kernel, Figura 2, se distinguen dos poblaciones principales, con una diferencia entre sus medias estadísticamente significativa (t Student p<0,001). La primera (n=13,45%, CORT Medio= 9,0±2,1 mcg/dl, rango: 5,4-12,9), corresponde a pacientes farmacológicamente respondedores y con fenotipo EM, y la segunda (n=10,35%, CORT Medio =1,12±0,51 mcg/dl), agrupa a los pacientes con fenotipo PM, como consecuencia de la combinación de 1 o 2 alelos 2 y/o 3 del CYP2C19 (genotipo \*/2 presente en un 31% de la muestra, de acuerdo a los datos del test PHARMAchip®, Tabla 1) junto a la pertenencia a uno de los siguientes grupos: ser paciente en tratamiento con inhibidores potentes de dicho citocromo (Omeprazol en el 10% de los pacientes), ser paciente con edad superior a 80 años (17%) o estar en tratamiento concomitante con un segundo ISRS (Mirtazapina en el 14 % de la muestra). Tres pacientes (10%) presentaron valores de CORT superiores a 13, correspondiendo a pacientes no respondedores a las dosis utilizadas. Otros 3 (10%) presentaban valores intermedios de CORT entre 1,9 y 3,5, correspondiendo a fenotipos IM, como consecuencia de pertenecer a uno de los siguientes grupos: ser paciente mayor de 70 años, estar en tratamiento concomitante con inhibidores moderados del CYP 2C19 o poseer un solo alelo 2 o 3 en su genotipo.

El rango de valores de cortisol plasmático post-DTS asociados a cada grupo fenotípico fue: fenotipo IM=1,2-3,5 mcg/dl, fenotipo PM=0,6-1,7 mcg/dl y para el fenotipo EM=4,8-13,2 mcg/dl.

Finalmente, para el cálculo de las dosis equiefectivas (dosis que produce el mismo efecto farmacológico, correspondiendo en nuestro caso a un valor de cortisol plasmático post-DST igual a 10 mcg/dl) y el posterior ajuste y cálculo de regimenes nosológicos de Escitalopram, de acuerdo a los datos de DST obtenidos, hemos propuesto utilizar la expresión de la Figura 3.

La aplicación de la misma al rango de valores de CORT muestrales, nos ha permitido calcular los distintos regimenes nosológicos del tratamiento con escitalopram para los distintos fenotipos presentes en la muestra y que serian los siguientes:

- Fenotipo EM, Normalidad, (no necesitan ajuste dosis): valores CORT post-DST entre 4,8 y 13,2 (media±2DS), rango de dosis de escitalopram entre 10,4 y 31,0 mg.
- Fenotipo IM, caracterizado por la presencia de genotipo \*/2 o \*/3 o tratamiento concomitante con inhibidores moderados del CYP2C19 o mayores de 70 años: CORT post-DST entre 1,2 y 3,5, rango de dosis entre 5,1 y 8,4 mg.

$$\frac{[\Delta Cort]_1}{[\Delta Cort]_2} = 2^{\frac{[ISRS]_1}{[ISRS]_2} - 1}$$

Figura 3

Expresión para el cálculo de las dosis de Escitalopram e ISRS: [ISRS]<sub>2</sub> es la dosis escitalopram/ISRS que asociada a un valor de cortisol post-DST igual a 10, [ISRS]<sub>1</sub> es la dosis diana, [ΔCort]<sub>2</sub> es 10 mcg/dl y [ΔCort]<sub>1</sub> es el cortisol plasmático buscado en la prueba de DST

- Fenotipo PM, caracterizado por la presencia de genotipo 2/2,2/3 o 3/3, o la combinación del genotipo \*/2 o \*/3 con fármacos inhibidores potentes del CYP2C19 o con pacientes mayores de 80 años o con pacientes en tratamiento con un segundo ISRS, valores CORT post-DST entre 0,3-0,6, rango dosis: 3 a 4 mg.
- No respondedores y/o infradosificados: CORT post-DST >14, dosis superiores a 30 mg.

Obteniéndose para los distintos fenotipos los siguientes índices para las dosis equiefectivas:

$$\text{Dosis escitalopram (EM) / Dosis escitalopram (PM)} = 4$$

$$\text{Dosis escitalopram (EM) / Dosis escitalopram (IM)} = 2$$

## DISCUSIÓN

En la Monitorización Terapéutica de Fármacos (TDM) los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos y/o fármaco genéticos (PK/PD y PK/PD) se utilizan para la búsqueda de la dosis terapéutica óptima teórica y establecer un esquema posológico adecuado, siendo de capital importancia el parámetro con el cual se evalúa la acción farmacológica, siendo este, normalmente, uno fácilmente medible.

En el presente estudio hemos utilizado un modelo PK-PD mecanístico, basándonos en el hecho ya comprobado de que los pacientes con depresión tienen aumentada la actividad del eje HPA y alterada su regulación mediante feedback negativo. Escitalopram produce una up-regulación de los receptores CRH dosis-dependiente, que puede medirse mediante el test DST y que, una vez alcanzado el steady-state, nos sirve para la dosificación de Escitalopram y otros ISRS, utilizándose para el ajuste de las dosis la expresión de la Figura 3.

La atenuación de la actividad del eje HPA (reducción del valor basal de CORT) después de 4 semanas de tratamiento con escitalopram se asocia con la reducción de los síntomas depresivos, siendo este el mejor predictor de la eficacia antidepressiva. Por lo tanto, la prueba DST en pacientes deprimidos, parece ser un biomarcador potencial para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) normalizándose la hiperactividad del eje HPA en los pacientes deprimidos si se les trata con ISRS durante varias semanas a través de la regulación de los receptores de mineralocorticoides y glucocorticoides y la disminución de la expresión de CRH, mejorando la función del receptor de mineralocorticoides y los receptores de glucocorticoides y la restauración del control de retroalimentación perturbado.

En cuanto al modelo PK/PD, los datos muestrales genotípicos obtenidos, Tabla 1, indican que los alelos 2 y 3 del CYP2C19 y sus combinaciones conducen a fenotipos PM y IM, con un ratio de dosis equiefectivas para los distintos

fenotipos de EM/IM = 2 y EM/PM=4, siendo las interacciones fármaco-fármaco, ya sean farmacodinámicas (Mirtazapina e ISRSs) o farmacocinéticas (Omeprazol e IBPs), un problema de seguridad debido a que la polifarmacia es una práctica clínica común en Psiquiatría. El riesgo de sobredosis de escitalopram cuando se toman en combinación con IBPs y Omeprazol en particular (el IBP de más extendido uso en España) es muy elevado debido a la potente inhibición del CYP2C19 que provoca al cabo de aproximadamente 7 días de tratamiento conjunto con Escitalopram.

La justificación para el uso de los modelos PK-PD y PK-PG en la monitorización terapéutica de Escitalopram reside en el comportamiento farmacológico de los ISRS que se desprende del estudio de sus curvas Dosis-Respuesta Antidepressiva:

La curva Dosis-Respuesta Antidepressiva que los ISRS presentan tiene forma aplanada o en meseta, significando ello que la respuesta clínica máxima puede ser conseguida con dosis bajas del fármaco. La dosis mínima eficaz de escitalopram no ha sido convincentemente establecida aun, sin embargo, un meta-análisis de estudios controlados frente a placebo concluye que 10 mg/día de Escitalopram es la dosis que suele ser eficaz en pacientes que no tienen depresión mayor grave y 20 mg/día es la dosis mínima de Escitalopram en el resto de los casos. Dosis con las que se produce una inhibición de aproximadamente el 70% a 80% de la recaptación de serotonina.

Nosotros hemos encontrado que a cada uno de los 3 distintos fenotipos identificados (PM, IM y EM) le correspondería una dosis mínima eficaz diferente, siendo esta de aproximadamente y respectivamente 3-4, 5-8 y 10-30 mg/día y que estas son consecuencia de las distintas combinaciones posibles entre el genotipo individual y la presencia o no de interacciones con inhibidores potentes del CYP2C19 como son los IBPs (farmacocinética), la asociación con otros ISRS (interacción farmacodinámica) y la edad del paciente que condiciona la cantidad de enzima CYP2C19 presente en el organismo, sin olvidar otros muchos de menor importancia.

La forma aplanada de la curva dosis-respuesta antidepressiva da a entender que "en promedio" ningún paciente se beneficiaría de una dosis distinta de la que normalmente es eficaz, pero, puesto que el efecto antidepressivo y los efectos adversos de los ISRS son dependientes los niveles plasmáticos de la droga y dado que los niveles plasmáticos alcanzados con la misma dosis difiere entre unos pacientes y otros, algunos de ellos necesitarían dosis diferentes (mayor o menor, según el caso) para lograr los mismos niveles. Para la detección de estos pacientes puede recurrirse a la evaluación clínica de la respuesta, pero para ello habría que ser capaz de distinguir entre los efectos adversos dosis-dependientes que imitan los síntomas de depresión y los síntomas depresivos verdaderos. Por ello, se impone aplicar el TDM mediante el test DST, al

objeto de obtener el valor de CORT, un biomarcador del nivel plasmático o de biofase de Escitalopram, en las primeras etapas del tratamiento, lo que nos permitiría realizar un pronto ajuste de la dosis y, así, evitar la toxicidad grave principalmente en pacientes con deficiencia de CYP 2C19, ya sea de origen genético o por medicamentos inhibidores potentes del CYP que son administrados conjuntamente a escitalopram, y aumentar su eficacia y tolerancia, realizando un ajuste de la dosis al alza en los pacientes que tienen un clearance rápido y a la baja en los pacientes con aclaramiento lento.

Esta última razón sería aplicable a fármacos como los ISRS, que tienen un índice terapéutico lo suficientemente amplio como para que la toxicidad grave no sea una preocupación, pero que sin embargo puede provocar un aumento mayor de los efectos adversos que de la eficacia, especialmente sobre todo de aquellos que se pueden confundir con la falta o pérdida de eficacia.

La TDM de escitalopram y otros ISRS proporciona una ayuda al clínico en el proceso de toma de decisiones, informándole acerca de la mayor o menor sensibilidad de un determinado paciente a una dosis de escitalopram, de la concentración plasmática alcanzada y de la posibilidad de falta de adherencia total o parcial al tratamiento prescrito. El objetivo final de TDM será, por tanto, asegurar que cada paciente reciba la dosis que permita al paciente alcanzar los niveles plasmáticos terapéuticos del fármaco, junto a otras consideraciones como la evolución clínica y la tolerancia<sup>21</sup>.

Finalmente y en cuanto a las limitaciones del presente trabajo, mencionar que la más importante la constituye el pequeño tamaño de muestra, lo cual no resta validez a los datos, permitiéndonos cuantificar global pero no individualizadamente la influencia de cada una de las variables principales que influyen en el régimen posológico de Escitalopram y nos dificulta la identificación de las múltiples variables secundarias.

## CONCLUSIONES

Se ha comprobado que el test de Supresión con Dexametasona puede utilizarse como biomarcador de la respuesta farmacológica al escitalopram y como instrumento para el cálculo de los regímenes posológicos correspondientes a los tres fenotipos presentes.

La utilización de dicho test proporciona datos significativos sobre los distintos fenotipos del Escitalopram cuando este es metabolizado por el CYP2C19 (PM, IM y EM) y de la presencia o no, así como de la intensidad de las interacciones farmacocinéticas con otros fármacos que afectan a dicho citocromo y de las interacciones farmacodinámicas con aquellos otros con los que Escitalopram comparte mecanismo de acción.

Por último, se ha propuesto una expresión para el cálculo del ajuste posológico de Escitalopram, basada en los datos de cortisolemia obtenidos en el test DST.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. APA eds., 2000.
2. Goodwin FK, Post RM. 5-hydroxytryptamine and depression: a model for the interaction of normal variance with pathology. *Br J Clin Pharmacol.* 15 Suppl. 1983;3:393S-405S.
3. Noll R. The blood of the insane. *Hist Psychiatry.* 2006;17(68 Pt 4):395-418.
4. Schnider TW, Minto CF, Bruckert H, Mandema JW. Population pharmacodynamic modeling and covariate detection for central neural blockade. *Anesthesiology.* 1996;85:502-12.
5. Dinan TG. Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Life Sci.* 1996;58:1683-94.
6. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* New York: Raven Press, 1995; pp 933-44.
7. Bel N, Artigas F. Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol.* 1992;229:101-3.
8. Berkenbosch F, van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science.* 1987;238:524-6.
9. Bosker FJ, Donker MG, Klompmaakers AA, Kurata K, Westenberg HG. 5-Hydroxytryptamine release in dorsal hippocampus of freely moving rats: modulation by pindolol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1994;18:765-78.
10. Ising M, Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Modell S, et al. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:1085-93.
11. Knorr U, Vinberg M, Hansen A, Klose M, Feldt-Rasmussen U, Hilsted L, et al. *PLoS One.* 2011;6(6):e21224.
12. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry.* 1993;150:1189-93.
13. Meltzer HY. Long-term effects of neuroleptic drugs on the neuroendocrine system. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1985;40:59-68.
14. Nordstrom AL, Farde L. Plasma prolactin and central D2 receptor occupancy in antipsychotic drug-treated patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:305-10.
15. Sasayama D, Hori H, Iijima Y, Teraishi T, Hattori K, Ota M, et al. Modulation of cortisol responses to the DEX/CRH test by polymorphisms of the interleukin-1beta gene in healthy adults. *Behavioral and Brain Functions.* 2011;7:23.
16. Schule C, Baghai TC, Eser D, Hafner S, Born C, Herrmann S, et al. The combined dexamethasone/CRH Test (DEX/CRH test) and prediction of acute treatment response in major depression. *PLoS One.* 2009;4:e4324.
17. Robert L. Spencer, Kent E. Hutchinson, Alcohol, Aging, and the Stress response, Alcohol Research and Health, Winter 1999.
18. Carmine M. Pariante, Institute of Psychiatry, King's College London Depression, stress and the adrenal axis. *The British Society for Neuroendocrinology,* 2003.
19. Chriguier RS, Elias LL, da Silva IM Jr, Vieira JG, Moreira AC, de Castro M. Glucocorticoid sensitivity in young healthy individuals: in vitro and in vivo studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):5978-84.
20. Schüle C, Baghai TC, Eser D, Häfner S, Born C, et al. The Combined Dexamethasone/CRH Test (DEX/CRH Test) and Prediction of Acute Treatment Response in Major Depression. *PLoS ONE* 2009;4(1):e4324. doi:10.1371/journal.pone.0004324.
21. [http://www.preskorn.com/books/ssri\\_s5.html](http://www.preskorn.com/books/ssri_s5.html).