

# Aplicación de la farmacogenética en Psiquiatría: depresión resistente a tratamiento

Antía Gómez Fernández.

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa.

## Introducción

En la última década, se han realizado investigaciones farmacogenéticas en diferentes campos. Sin embargo, la aplicación de los hallazgos farmacogenéticos a la práctica clínica no ha sido tan rápida como sería deseable. En este caso clínico, se examina la situación actual de la aplicación clínica de la farmacogenética en el ámbito concreto de los tratamientos psiquiátricos.

## Caso clínico

Una mujer de 43 años diagnosticada de trastorno depresivo mayor, presentó su primer episodio depresivo en 2004, durante el período de posparto, y logró una aparente recuperación clínica sin consulta médica. En 2007, visitó a su médico por síntomas de ansiedad y comenzó un tratamiento con paroxetina, que interrumpió después de tres días debido a los efectos sedantes. Ese mismo año, fue admitida en una unidad psiquiátrica de agudos, debido a un trastorno depresivo grave con síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo. Fue tratada con venlafaxina 300 mg/día y quetiapina 150 mg/día, pero no logró una remisión completa. Dos años más tarde, en 2009, volvió a ingresar en la unidad de agudos y en el hospital de día por una grave recaída depresiva, y se sometió a un tratamiento con terapia electroconvulsiva (que se interrumpió debido a los graves efectos cognitivos). Posteriormente, se le hizo un seguimiento ambulatorio y se aplicaron diferentes estrategias farmacológicas sin éxito. Finalmente, logró la remisión de los síntomas psicóticos y una mejoría parcial durante el tratamiento con lamotrigina 350 mg/día y aripiprazol 20 mg/día, pero no logró una recuperación completa.

Un factor clave en la gestión clínica de este caso ha sido la dificultad para mantener el cumplimiento terapéutico y optimizar la dosis, debido a los efectos secundarios tales como aumento de peso y somnolencia (quetiapina, clomipramina), efectos secundarios gastrointestinales (bupropión, duloxe-

tina), hematomas (fluoxetina), temblor distal (metilfenidato), acatisia (paliperidona) y posible distonía esofágica (aripiprazol 30 mg/día que remitía cuando se reducía a 20 mg/día).

Pruebas farmacogenéticas: En febrero de 2015, la paciente se sometió a un test farmacogenético, cuyos resultados revelaron que tenía un genotipo compatible con un metabolismo intermedio para la enzima CYP2D6. Esto indica una posible explicación a los problemas de tolerabilidad y los efectos secundarios de muchos de los antidepresivos y antipsicóticos utilizados. Por otra parte, la prueba puso de manifiesto la posibilidad de una respuesta favorable y la baja probabilidad de que se produzcan efectos secundarios con el escitalopram, ya que los resultados indicaron la presencia de una variante genética en el gen ABCB1, asociada a una mayor probabilidad de respuesta positiva a este tratamiento. Además, el escitalopram se metaboliza principalmente por la vía del CYP2C19, es un sustrato menor del CYP2D6 y su principal metabolito activo se metaboliza sólo parcialmente por el CYP2D6, por lo que sería menos probable que presentara problemas de tolerabilidad. La prueba también indicó una mayor probabilidad de respuesta favorable a la lamotrigina, porque la paciente no es portadora de una variante genética en el ABCB1 asociada con la resistencia a varios estabilizadores del estado de ánimo en pacientes adultos polimedificados.

A partir de octubre de 2014, la paciente ha sido tratada con escitalopram 10 mg/día y, teniendo

en cuenta los resultados de la prueba, se decidió optimizar la dosis hasta 20 mg/día. Se mantuvo la dosis de lamotrigina 350 mg/día, mientras que la dosis de aripiprazol se redujo para minimizar los efectos secundarios, ya que este fármaco se metaboliza principalmente por la vía del CYP2D6. Se evaluó a la paciente con frecuencia sin que presentara una exacerbación de los síntomas psicóticos.

Después de 3 meses de seguir las recomendaciones, la paciente obtuvo una puntuación mucho mejor en la escala de Impresión Global de Mejora del Paciente (CGI-I). Además, los efectos secundarios fueron evaluados con el cuestionario FIBSER (que revisa la frecuencia, la intensidad y la carga de los efectos secundarios). En la evaluación inicial, la paciente mostró efectos secundarios con una frecuencia del 50%, una intensidad de 4 de 6, y presentó muchas limitaciones en relación con ellos. Sin embargo, después de 3 meses, los efectos adversos estuvieron presentes sólo el 10% del tiempo, con una intensidad de 0 de cada 6.

### Discusión y conclusión

En este caso clínico, los resultados del test farmacogenético permitieron identificar un tratamiento óptimo con una menor probabilidad de efectos secundarios, en una paciente que había presentado un gran historial de efectos adversos de la mayoría de los medicamentos probados. Específicamente, los resultados de la prueba condujeron a un aumento de la dosis de escitalopram, algo que no se había hecho anteriormente debido al historial de baja tolerancia de la paciente a medicamentos psiquiátricos. También condujo a una disminución de la dosis de aripiprazol, lo que mejoró la tolerabilidad sin exacerbar los síntomas psicóticos.

Por tanto, el resultado de la prueba será útil en el futuro para el tratamiento y ajuste de dosis de esta paciente. Teniendo en cuenta que el escitalopram es un inhibidor moderado de la enzima CYP2D6 y que la paciente tiene una función de este citocromo intermedio, es necesario tener precaución, especialmente, si se combina con otros medicamentos de rango terapéutico estrecho que son metabolizados por esta enzima. Si fuera necesaria una combinación, debería considerarse un ajuste de la dosis.

Probablemente, en este caso, si la prueba farmacogenética se hubiera realizado en una etapa temprana, habría sido posible optimizar el tratamiento desde el principio, de modo que se hubiera podido reducir el riesgo de progresión a una enfermedad crónica y evitar síntomas residuales.

Recordamos nuevamente que en la unidad de farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, se ofrece el genotipado de muchas variantes que se relacionan con la respuesta a diferentes fármacos, como CYP2D6, CYP2C19 y ABCB1 comentados en este caso, entre otros.

### Bibliografía

1. Aguilar E, Monreal JA, Palao DJ. Pharmacogenetics in psychiatry: Clinical case of resistant depression and a previous history of multiple adverse effects. *Actas Esp Psiquiatr.* 2017; 45: 303-6.