



Implicaciones farmacogenéticas de la farmacoterapia antidepresiva de la depresión en el adulto mayor: una revisión sistemática de la literatura sobre la respuesta, la farmacocinética y las reacciones adversas a los medicamentos

► La depresión de inicio tardío llega a presentarse hasta en el 15% de los adultos mayores; se define como la aparición de síntomas depresivos después de los 50 a 65 años. Cuenta con importantes diferencias clínicas respecto a otros grupos de edad, debido a las diferentes vías patológicas y la presencia de comorbilidades. Esto genera un síndrome heterogéneo con gran dificultad para la remisión de los síntomas y un mayor riesgo de recaída; además de representar un factor de riesgo en la progresión de deterioro cognitivo y otras enfermedades.

Existen también factores farmacocinéticos y farmacodinámicos que influyen en la respuesta al tratamiento. Entre los primeros se incluye la codificación de enzimas como del citocromo P450 (CYP), los CYP 2D6 y 2C19 participan en el metabolismo del 50% al 60% de todos los antidepresivos y muchos antipsicóticos, influyendo en la variabilidad de la respuesta al tratamiento. La variación genética establece diferentes tipos de metabolizadores entre los que se encuentran los metabolizadores normales, intermedios, lentos con poca o ninguna función enzimática, y de función rápida o ultrarrápida.

Para los factores farmacodinámicos existen genes que codifican proteínas centrales o periféricas, que pueden ser el sitio de acción de los fármacos, aquí se incluye a los transportadores de neurotransmisores, como el transportador de serotonina (SLC6A4) y el transportador de noradrenalina (SLC6A2), así como otras proteínas del sistema de neurotransmisores, siendo aspectos que también intervienen en la respuesta al tratamiento.

Durante el proceso de envejecimiento se generan cambios corporales y metabólicos que influyen en los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, por los cambios relacionados con la edad o la agregación de otras patologías. Por todo lo anterior se han creado herramientas que se pueden utilizar para guiar el tratamiento con el objetivo de individualizar el fármaco o la dosis según las características genéticas. La principal complicación es que no existen suficientes estudios que incluyan adultos mayores y que evalúen si estos aspectos genéticos se modifican a lo largo del proceso de envejecimiento.

La intención del artículo es actualizar la información acerca de las asociaciones genéticas con los resultados del tratamiento con antidepresivos, los perfiles farmacocinéticos y las reacciones adversas a los medicamentos en los adultos mayores. Además de evaluar hallazgos en estudios realizados en adultos más jóvenes para comprender si los efectos farmacogenéticos dependen de la edad.

Dentro de las implicaciones relacionadas con farmacodinamia se analizaron los estudios que investigaron el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que ha sido implicado en vías de señalización de neurotransmisores, neurogénesis y plasticidad sináptica. La variante BDNF rs6265 (Val66Met) es un polimorfismo funcional, que incluye el alelo G (Val), que da como resultado una mayor expresión de BDNF en comparación con el alelo A (Met), que puede afectar el desarrollo neuronal y la plasticidad. Los Genes de las vías relacionadas con el sistema cardiovascular, como el receptor de angiotensina II tipo 1 (AGTR1) es un regulador esencial de la presión arterial dentro del sistema cardiovascular. Se ha demostrado que los individuos con el genotipo AGTR1 rs5186 C/C alcanzan la remisión 2.7 veces más rápido que aquellos con los genotipos A/C o A/A en la edad de aparición mayor a los 50 años. Otro gen es el APOE, estudios han mostrado que los portadores del alelo ε4 tratados con mirtazapina mostraron una mejoría mayor que con otros fármacos. La Catecol-o-metiltransferasa (COMT) es un catalizador investigado en la vía metabólica de los neurotransmisores de catecolaminas. Se sugiere que una mayor expresión de COMT puede estar asociada con la falta de remisión. La Proteína de unión a FK506 5 (FKBP5) está involucrada en la regulación del receptor de glucocorticoides, participando en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Se han investigado diez genes del sistema de metabolismo del folato, los individuos con el genotipo MTRR rs1801394 A/A tenían 3.2 veces más probabilidades de alcanzar la remisión que los que tenían el genotipo G/G. Se asoció remisión más temprana en quienes tomaban ISRS y presentaban el genotipo MTHFR rs1801131 y los portadores del genotipo A/C tenían 2.5 veces más probabilidades de alcanzar la remisión en comparación con aquellos con el genotipo A/A. El receptor de serotonina y genes de triptófano hidroxilasa se han implicado en la etiología y respuesta al tratamiento de la depresión. Existe evidencia moderada de que los receptores serotoninérgicos están relacionados con efectos secundarios en los adultos mayores y estos se asocian significativamente con interrupciones por reacciones adversas en individuos. El transportador de norepinefrina (SLC6A2) es objetivo directo de muchos antidepresivos. Portadores de genotipos G/G muestran una tasa de respuesta más alta (83.3%) que los G/A y A/A. Los individuos con el genotipo rs2242446 C/C mostraron tasas de remisión más altas (73.1%) que aquellos con C/T (51.8%) o T/T (47.3%). Además, se asoció con un cambio en la gravedad de la depresión y el tiempo para la remisión. El transportador de dopamina (SLC6A3) tiene interacciones conocidas con varios antidepresivos. Estudios mostraron una mayor disminución en la gravedad de la depresión con el tiempo. Para los genes de la vía neurotrófica, el receptor neu-

rotrófico tirosina quinasa 2 (NTRK2) se une al BDNF y es un regulador clave de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), ampliamente implicada en la neuroplasticidad y la depresión. Por otro lado, el transportador de serotonina (SLC6A4) regula la neurotransmisión serotoninérgica y es objetivo directo para la mayoría de los antidepresivos, particularmente los ISRS. La mayoría de los estudios han demostrado que el genotipo L/L se asocia con mejores resultados de tratamiento en individuos tratados con ISRS, incluido el cambio en los síntomas depresivos, la respuesta y la remisión.

En la revisión se han resumido los estudios farmacogenéticos de antidepresivos en adultos mayores y los niveles clínicos de evidencia. Mostrando un nivel fuerte de evidencia para el estado del metabolizador CYP2D6 en asociación con la dosis y los parámetros farmacocinéticos, pero no en la respuesta al tratamiento en los adultos mayores. Se requieren más estudios para validar si pueden ser apropiados ajustes de tratamiento similares. Los individuos con el genotipo homocigoto L/L tienden a responder mejor al tratamiento antidepresivo que los portadores del alelo S, lo cual es consistente con la literatura en todos los adultos. Si bien el BDNF rs6265 muestra un nivel modesto de asociación en los adultos mayores, los portadores del alelo Met (A) mostraron una mejor remisión, lo que sugiere que una menor expresión de BDNF puede ser beneficiosa para los resultados del tratamiento en los adultos mayores.

Se puede concluir que debido al pequeño número de estudios y los tamaños de muestra relativamente pequeños, es difícil sacar conclusiones generales con respecto a la presencia o ausencia de asociaciones genéticas con los resultados del tratamiento, las reacciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y reacciones adversas a medicamentos. A pesar de esto, se encontró la existencia de la mayor cantidad de evidencia

para el estado del metabolizador CYP2D6, SLC6A4 5-HTTLPR y una menor evidencia para el BDNF rs6265. En el resto de los grupos de edad la calidad de la evidencia aumenta. Por lo tanto, se deben realizar más estudios farmacogenéticos cuidadosamente diseñados en adultos mayores con depresión de inicio tardío, con el objetivo de ajustar la heterogeneidad clínica, polifarmacia y otros factores, además que se logren incluir datos de todo el genoma, con esto lograr tratamientos personalizados y con mayor efectividad. El generar estos nuevos descubrimientos permitirá validar si los ajustes de tratamiento similares son apropiados en los adultos mayores y la depresión de inicio tardío. Dado el nuevo enfoque de la terapéutica farmacológica en el cual muchos de los esfuerzos de los clínicos e investigadores se centran en la identificación de fragmentos de genes asociados al incremento o disminución de la estimulación de algunas vías metabólicas que se relacionan con la presencia de síntomas clínicos y cambios neurobiológicos. El descubrimiento de dichos sitios puede beneficiar el ejercicio clínico facilitando fármacos específicos para dichos pacientes, lo cual se traduciría en respuesta pronta a tratamiento o disminución de eventos adversos que forman parte de los motivos más frecuentes de abandono al tratamiento.

Dra. Aura

Bibliografía

Marshe, V. S., Islam, F., Maciukiewicz, M., Bousman, C., Eyre, H. A., Lavretsky, H., ... Müller, D. J. (2020). Pharmacogenetic Implications for Antidepressant Pharmacotherapy in Late-Life Depression: A Systematic Review of the Literature for Response, Pharmacokinetics and Adverse Drug Reactions. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(6), 609-629. doi: 10.1016/j.jagp.2020.01.007

Kriadex
clonazepam

El tratamiento efectivo
contra la ansiedad

20 mL



Tabletas Bيرانuradas

Kriadex Solución
2.5 mg/ 1 ml, frasco con 10 ml y 20 ml

Kriadex
2 mg con 30 y 60 tabletas

Remicital[®]
Citalopram



Ranurada

Disponible en presentaciones
de 15 y 30 tabletas ranuradas.

LA VIDA EN ARMONÍA

accepter
Memantina

En la enfermedad de ALZHEIMER
Lo primero es Aceptarlo

Porque RECORDAR...
...es volver a vivir

10 mg caja
con 28 tabs



psicofarma[®]
Al servicio de la salud mental

Bibliografía información para prescribir.
SSA 173300202C1468



www.contigoenmente.com