



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

IMPACTO CLÍNICO Y FARMACOCINÉTICO DE LA FARMACOGENÉTICA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN ADULTOS CON LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Marzo 2026

Autor: Wiame Jennine

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Amelia Ramón López

ÍNDICE:

Resumen:.....	3
1-Introducción:	4
2-Objetivo:.....	9
3 -Material y métodos:.....	9
4-Resultados:	10
5-Discusion:	13
6-Conclusiones:.....	32
7-Bibliografía:	33



Resumen:

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica de la evidencia científica actual sobre la influencia de la farmacogenética en la respuesta clínica y el perfil farmacocinético de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en adultos con depresión.

La búsqueda se llevó a cabo en la base de datos PubMed y, tras aplicar los criterios de selección establecidos, se revisaron nueve artículos, a partir de los cuales se derivaron los resultados y las conclusiones de este trabajo. En conjunto, los estudios analizados evidencian una marcada variabilidad interindividual tanto en la respuesta clínica como en la farmacocinética de los ISRS. Dicha variabilidad se asoció, al menos parcialmente, con polimorfismos en genes implicados en la vía serotoninérgica, así como en enzimas responsables del metabolismo de estos fármacos, destacando especialmente la CYP2C19. Estos hallazgos refuerzan el papel de la farmacogenética no solo como un enfoque para comprender la intervariabilidad observada, sino también como una herramienta potencial para la optimización del tratamiento antidepresivo, en particular con ISRS.

1-Introducción:

La depresión es uno de los constructos psicológicos más estudiados; sin embargo, persisten confusiones sobre su definición, en parte por el uso cotidiano del término para describir estados subjetivos de ánimo. El vocablo procede del latín *depressio* (“abatimiento”, “hundimiento”)⁽¹⁾.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión es un trastorno mental común caracterizado por ánimo deprimido (tristeza, irritabilidad o sensación de vacío) o pérdida de interés/placer, mantenidos durante periodos prolongados, y acompañados de síntomas como dificultad de concentración, alteraciones del sueño, cambios de apetito, apatía, culpa excesiva o baja autoestima, agitación o enlentecimiento psicomotor y pensamientos de muerte o suicidio. Estos síntomas se presentan la mayor parte del día durante al menos 2 semanas y conllevan deterioro funcional, lo que diferencia la depresión de las fluctuaciones normales del ánimo⁽²⁾. El DSM-5 converge en esta conceptualización y en la descripción de los síntomas, requiriendo ≥ 5 de una lista de 9, con presencia obligatoria de ánimo deprimido o anhedonia.

Existen factores de riesgo no modificables (p. ej., sexo femenino, antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, experiencias adversas en la infancia, fallecimiento de la pareja) y dinámicos/potencialmente modificables a lo largo del ciclo vital (p. ej., enfermedades somáticas, trastornos por consumo de alcohol, insomnio, estrés laboral).

Tabla 1: Ejemplos de factores de riesgo no modificables y dinámicos de la depresión.
 Tabla extraída del artículo de Raymond W La et al. (3)

Static, nonmodifiable risk factors	Dynamic, potentially modifiable risk factors
<ul style="list-style-type: none"> • Female sex • Family history of mood disorders • History of adverse childhood events/maltreatment • Death of spouse 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic and nonpsychiatric medical illnesses • Psychiatric comorbidities, especially anxiety disorders • Alcohol and substance use disorders • Insomnia, night shift work • Periods of hormonal changes (e.g., puberty, pregnancy, postpartum, and perimenopause) • Recent stressful life events • Job strain/income inequality • Bereavement • Peer victimization/bullying/cyberbullying • Gender dysphoria • Sedentary lifestyle/screen time

Según el GBD 2023, la prevalencia del trastorno depresivo mayor se estimó en torno a 236 millones de personas ($\approx 3,0\%$ de la población mundial) y la incidencia anual en 289 millones de casos. En España, las estimaciones para 2023 rondan 1,68 millones de personas afectadas y una incidencia de 2 millones de casos ⁽⁴⁾. En el periodo 1990–2019, los trastornos mentales, incluida la depresión, se mantuvieron entre las principales causas de carga de enfermedad a nivel global⁽⁵⁾.

En relación con el tratamiento por una parte la guía NICE ⁽⁶⁾ presenta diagramas de manejo ordenados por efectividad clínica, coste-efectividad y facilidad de implementación para dos categorías: depresión menos grave (puntuación <16 en PHQ-9, cuestionario de 9 ítems) y depresión más grave (moderada-grave; ≥ 16 en PHQ-9). En ambos casos se recomiendan intervenciones no farmacológicas (p. ej., terapia cognitivo-conductual individual o grupal, psicoterapia interpersonal) y tratamiento farmacológico, donde los ISRS figuran como opción de primera línea. La toma de decisiones debe ser compartida con el paciente, ajustándose a sus necesidades clínicas, preferencias y a la

disponibilidad de las intervenciones, de modo que cualquiera de las opciones pueda emplearse como inicial cuando sea apropiado.

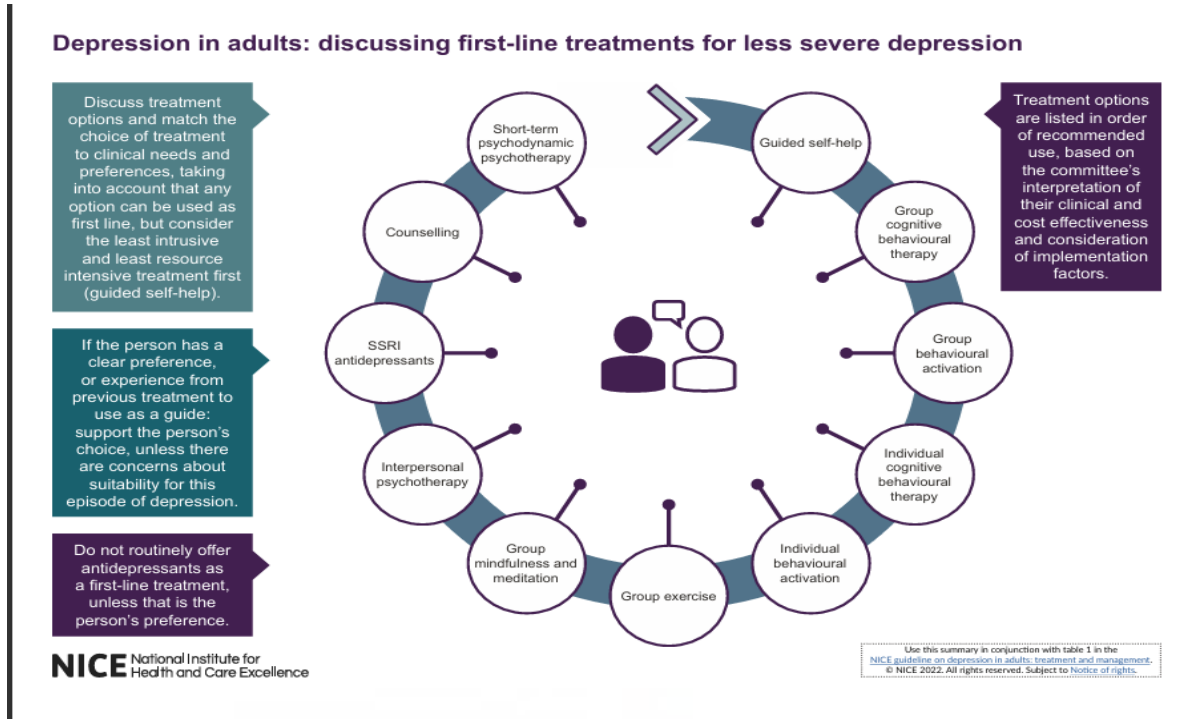


Figura 1: Diagrama de discusión de tratamientos de primera línea en la depresión menos severa.

Figura extraída de la guía NICE. (6)

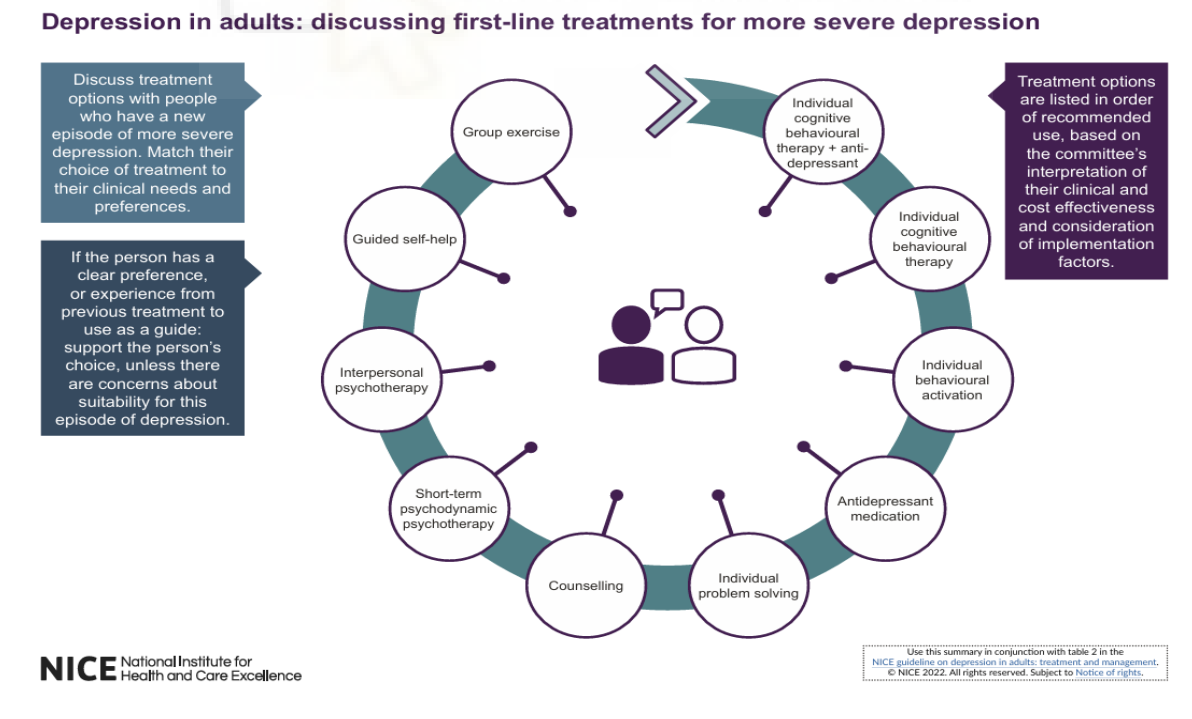


Figura 2: Diagrama de discusión de tratamientos de primera línea en la depresión más severa.

Figura extraída de la guía NICE. (6)

Por otra parte, la red CANMAT⁽³⁾ recomienda el tratamiento en función de la gravedad del episodio (leve, moderada, grave), determinada por la intensidad sintomática y el deterioro funcional, cuantificados con escalas validadas (p. ej., PHQ-9, HAM-D). Cuando se opta por farmacoterapia, CANMAT incluye 17 antidepresivos de primera línea; entre los ISRS destacan citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. La elección se fundamenta en eficacia, perfil de efectos adversos, presentación clínica, coste y preferencias del paciente.

Line of treatment	Antidepressant	Daily dose ¹	Mechanism	Level of evidence
First line	Citalopram	20–40 mg	SSRI	●
	Escitalopram	10–20 mg	SSRI	●
	Fluoxetine	20–60 mg	SSRI	●
	Fluvoxamine	100–300 mg	SSRI	●
	Paroxetine	20–50 mg	SSRI	●
	Sertraline	50–200 mg	SSRI	●
	Desvenlafaxine	50–100 mg	SNRI	●
	Duloxetine	60–120 mg	SNRI	●
	Levomilnacipran [#]	40–120 mg	SNRI	●
	Venlafaxine-XR	75–225 mg	SNRI	●
	Bupropion	150–450 mg ²	NDRI	●
	Mirtazapine	30–60 mg	α_2 antagonist; 5-HT ₂ antagonist	●
	Vilazodone [#]	20–40 mg	SRI; 5-HT _{1A} agonist	●
	Vortioxetine	10–20 mg	SRI; 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} agonist; 5-HT _{1D} , 5-HT _{3A} , 5-HT ₇ antagonist	●
Second line	Agomelatine ^{**}	25–50 mg	MT ₁ , MT ₂ agonist; 5-HT ₂ antagonist	●
	Mianserin ^{**}	30–90 mg	α_2 antagonist; 5-HT ₂ antagonist	●
	Milnacipran ^{**}	50–200 mg	SNRI	●
	Amicriptyline	75–300 mg	TCA	●
	Clomipramine	150–300 mg	TCA	●
	Desipramine	100–300 mg	TCA	●
	Doxepin	75–300 mg	TCA	●
	Imipramine	75–300 mg	TCA	●
	Nortriptyline	75–150 mg	TCA	●
	Protriptyline	30–60 mg	TCA	●
	Trimipramine	75–300 mg	TCA	●
	Moclobemide	150–450 mg ³	RIMA	●
	Trazodone	150–400 mg	SRI; 5-HT ₂ antagonist	●
Quetiapine	150–300 mg	DA, 5-HT, α_1 & α_2 antagonist; NRI	●	
Third line	Dextromethorphan-bupropion ^{**}	45mg/105mg-90mg/210mg	NMDA antagonist; NDRI, sigma-1 agonist	●
	Nefazodone ^{**}	300–600 mg	SRI, 5-HT ₂ antagonist	●
	Selegiline transdermal ^{**}	6–12 mg	MAO-B inhibitor	●
	Phenelzine	45–90 mg	MAO inhibitor	●
Third line	Tranylcypromine	30–60 mg	MAO inhibitor	●
	Reboxetine ^{**}	8–12 mg	NRI	●

● Level 1; ● Level 2; ● Level 3; ● Level 4.

[#]Not available in Canada.

¹Dose ranges are taken from product monographs; in clinical care, doses below and above the range may be used.

²Daily doses above 300 mg should be given in divided doses.

³Daily doses of 600 mg are commonly used, but at these higher doses, the MAOI drug and dietary restrictions should be followed.

Note. 5-HT = 5-hydroxytryptamine receptor; α_1 = alpha-1 adrenergic receptor; α_2 = alpha-2 adrenergic receptor; DA = dopamine; MT = melatonin receptor; MAO = monoamine oxidase; NDRI = norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor; NMDA = N-methyl-D-aspartate receptor; RIMA = reversible inhibitor of monoamine oxidase A; SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SRI = serotonin reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant. By convention, the order of recommendations within each line of treatment is listed first by availability in Canada, then by class and then by alphabetical order. ^{*}Starred items indicate changes since CANMAT 2016 guidelines, based on updated evidence.

Figura 3: Líneas de tratamiento farmacológico de la depresión con la dosis diaria, el mecanismo de acción y el nivel de evidencia según la guía CANMAT. Figura extraída del artículo de Raymond W La et al. (3)

En ambas guías cuando se opta por el tratamiento farmacológico los ISRS figuran como primera línea.

Como su nombre lo indica estos medicamentos inhiben la recaptación de serotonina 5-HT aumentando su concentración extracelular en la hendidura sináptica mediante la inhibición selectiva del transportador de serotonina SERT. Aunque presentan una cierta afinidad por otros transportadores de neurotransmisores, esta es entre 10 y 100 veces menor que la afinidad por el SERT. El efecto terapéutico suele tardar 2-3 semanas en manifestarse aunque la ocupación del SERT se alcanza en horas después de la administración del medicamento, esta fase de latencia es necesaria porque en ella se produce la desensibilización progresiva de los autorreceptores serotoninérgicos : los 5 HT1A somatodendríticos y los 5-HT1B/1D terminales, estos receptores son activados por la serotonina y provocan su retroinhibición lo que disminuye la frecuencia de disparo y de liberación de la misma, entonces con la exposición mantenida los autorreceptores pierdan sensibilidad; el mecanismo no está plenamente definido pero la internalización de receptores es una posibilidad plausible. Este proceso reduce la retroinhibición aumentando así la transmisión de serotonina lo que explica la mejoría clínica ⁽⁷⁾.

La evidencia disponible sugiere que el efecto terapéutico implica otros cambios neuroadaptativos desencadenados por una activación de programas de expresión génica que promueven plasticidad neuronal: mayor eficacia y conectividad sinápticas y aumento de la neurogénesis contribuyendo a la respuesta terapéutica. En cuanto a sus efectos adversos los más frecuentes son gastrointestinales como náuseas vómitos estreñimiento diarrea etc, y sexuales.

Aunque los ISRS presentan un perfil de eficacia y seguridad con evidencia robusta de ensayos controlados con placebo, la respuesta a los antidepresivos en general muestra alta variabilidad interindividual: existen pacientes que remiten con el primer fármaco, algunos requieren potenciación o cambio, y otros no responden a dos o más antidepresivos a dosis adecuadas. Como consecuencia de estos procesos de ajuste y optimización, el inicio del efecto terapéutico puede demorarse, y el paciente experimentar una carga sintomática y efectos adversos potencialmente mayores hasta alcanzar la opción más

adecuada. En este contexto, surge la necesidad de predecir la respuesta mediante la búsqueda de biomarcadores y el estudio de cómo las variantes genéticas influyen en la variabilidad de la respuesta a los antidepresivos: este es el objetivo de la farmacogenética, que pretende alinear el perfil farmacológico del fármaco con el perfil genético del paciente para optimizar la prescripción y así la respuesta al tratamiento.

2-Objetivo:

Este trabajo tiene como objetivo resumir la evidencia científica actual de los artículos consultados sobre la influencia de las variantes genéticas en el impacto clínico y farmacocinético del tratamiento con los ISRS en pacientes adultos con depresión.

3 -Material y métodos:

Diseño:

Revisión bibliográfica narrativa.

Fuente de obtención de los datos:

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso vía internet a la base de datos bibliográfica del ámbito de las ciencias de la salud MEDLINE (PubMed).

Tratamiento de la información:

Tras la consulta del tesoro MeSH de la National Library of Medicine, se consideró adecuado el uso de los términos “Depression”, “Selective serotonin reuptake inhibitors” y “Pharmacogenetics”, tanto como descriptores como en texto libre en los campos de título y resumen.

la ecuación de búsqueda fue la siguiente: (Depression [MeSH Terms] OR Depression [Title/Abstract]) AND (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors [MeSH Terms] OR Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*[Title/Abstract]) AND (Pharmacogenetics [Title/Abstract] OR Pharmacogenetics [MeSH Terms])

Selección de artículos:

Se eligieron los artículos que cumplieron los siguientes criterios: estar escritos en español, inglés o francés, adecuarse al objetivo de la búsqueda (impacto clínico y farmacocinético de la farmacogenética en el tratamiento con ISRS en la depresión en adultos), estar publicados en revistas revisadas por pares y poder descargar el texto completo del trabajo, se excluyeron poblaciones inadecuadas, artículos centrados en otros antidepresivos o que trataron a otras enfermedades mentales. Se aplicó un solo filtro temporal de los últimos diez años 2015-2025 con el fin de obtener datos relativamente recientes del campo.

Se realizó el proceso de selección en dos fases: la primera siendo una lectura de títulos y resúmenes aplicando los criterios de inclusión y la segunda una evaluación del texto completo aplicando los criterios de exclusión.

4-Resultados:



Tabla con las características de los 9 estudios seleccionados

Autor, año	País del estudio	Población	Periodo (seguimiento)	Objetivo	Resultados
Dominika Jarčušková et al 2024	Košice	Respondedores al tratamiento: H/M: 17/40 EDAD: 44,5 ± 12,4 No respondedores al tratamiento: H/M: 11/20 EDAD: 50,7 ± 15,0	12 semanas	Estudiar la asociación entre cada uno de los siguientes polimorfismos: 5-HTTLPR (ins/del), HTR2A rs9316233, BDNF rs962369 y la respuesta al escitalopram en 2 modelos: el primero ajustado por edad y sexo y el segundo ajustado por los tipos de metabolizadores del CYP2C19 y CYP2D6	El alelo corto S del 5-HTTLPR se relaciona con una respuesta terapéutica menor medida con HAMD-21 al escitalopram en comparación con el alelo largo en ambos modelos. No se encontró ninguna asociación entre los demás polimorfismos y la respuesta terapéutica al escitalopram.
Varsha Ramesh et al 2022	India	H/M : 48/73 EDAD : 39.26 ± 11.52 IMC : 21,74 ± 2,19	8 semanas	Evaluar la asociación entre los siguientes polimorfismos: 5-HTTLPR, STin2 del intrón 2 de SLC6A4, rs6295 del gen HTR1A y la respuesta a los ISRS (sertralina, escitalopram, fluoxetina y paroxetina)	El genotipo I/I del 5HTPLR y la variante 12/12 del VNTR STin2 se asocian con una mejor respuesta a los ISRS. No se encontró una asociación entre el rs6295 5HTR1A y la respuesta al tratamiento.
Sisi Qin et al 2020	EE. UU	435 individuos procedentes de la cohorte PGRN-AMPS	8 semanas	Investigar el impacto del polimorfismo rs3828743 del TSPYL1 sobre las concentraciones plasmáticas del citalopram y escitaloram	Este polimorfismo se asocia con un mayor metabolismo del S-CT además de una peor respuesta terapéutica valorada con las escalas HAM-D y QIDS-C.
Win Lee Edwin Wong 2023	Reino unido	H/M :11 204/21 890 EDAD: 55,2 ±8,1	6 semanas	Estudiar el impacto de los diferentes tipos de metabolizadores del CYP2C19 sobre la respuesta clínica a citalopram escitalopram y sertralina a partir de datos de una muestra grande (UK Biobank)	Los metabolizadores lentos tienen más probabilidad de padecer los efectos adversos después de tomar escitalopram y así cambiar el medicamento. Los metabolizadores lentos e intermediarios tienen más probabilidad de discontinuar el tratamiento con citalopram.
M Gupta et al 2016	--	306 individuos procedentes de la cohorte PGRN-AMPS	8 semanas	Identificar polimorfismos que influyen sobre la respuesta a los ISRS	Polimorfismos de los genes TSPAN5 y ERICH3 se asociaron con cambios en la concentración basal y durante el tratamiento de serotonina. El silenciamiento del TSPAN5 en las células neuronales SK-N-BE(2) disminuyó el nivel de expresión de enzimas y del transportador implicados en la vía serotoninérgica.
Firoza Mamdani et al 2014	Montreal	H/M: 35/42 EDAD: 38,93	8 semanas	Identificar biomarcadores	Los 2 genes SMAD7 y SIGLECP3 fueron

				predictores de la respuesta a citalopram	infraexpresados en los respondedores al tratamiento
Xinyi Huang et al 2021	China	H/M: 67/23 EDAD H/M: 25 ± 6 / 23 ± 4 IMC H /M: 22,04 ± 1,73 / 21,73 ± 1,81	3,5 semanas	Evaluar el efecto de los diferentes tipos de metabolizadores del CYP2C19 sobre la farmacocinética del escitalopram	Existe una intervariabilidad en la población estudiada en cuanto a los parámetros cinéticos resulta necesario disminuir la dosis en un 22% en los metabolizadores lentos e incrementarla en un 59% en los metabolizadores extensivos.
J M Biernacka et al 2015	Estudio multinacional	H/M: 304/561 EDAD: 43,7 ± 14,7	4 semanas	Identificar polimorfismos asociados a la respuesta a los ISRS a nivel genómico y hacer un meta-análisis combinando este estudio con los del PGRN-AMPS y STAR*D	No se encontró asociaciones a nivel genómico sin embargo se identificó genes candidatos de interés biológico CTNNA3, RYR3, NRG1, VWA5B1.
Dena Firouzabadi et al 2019	Iran	H/M: 25/75 EDAD : 35,5± 12,9	6 semanas	Investigar la asociación entre los polimorfismos G-350 A y A675T en el gen GNβ3 y la respuesta a sertralina medida con HAMD-21	El genotipo GG del polimorfismo G-350 A demostró una asociación significativa con la respuesta a sertralina mientras que no se encontró ninguna con el polimorfismo A675T.



5-Discusión:

A continuación, se presentan los resultados más relevantes encontrados en los nueve artículos seleccionados en este trabajo:

En un estudio farmacometabólico y farmacogenético orientado a identificar polimorfismos que influyen en la respuesta a ISRS, se incluyeron 306 pacientes con depresión mayor procedentes del Mayo Clinic Pharmacogenomics Research Network Antidepressant Medication Pharmacogenomics (PGRN-AMPS). En primer lugar, se obtuvieron muestras plasmáticas para cuantificar metabolitos candidatos, que posteriormente se incorporaron como fenotipos en un estudio de asociación del genoma completo (GWAS). Las muestras se recogieron en línea basal y a las semanas 4 y 8 de tratamiento con ISRS, y se analizó su asociación con tres resultados clínicos: porcentaje de cambio en la escala QIDS-C16, respuesta y remisión. Se observó que la concentración plasmática de serotonina (valor basal y cambios a semanas 4 y 8) fue el metabolito más asociado con los resultados clínicos ($p < 0,05$): concentraciones basales más altas y mayores descensos durante el tratamiento se relacionaron con mejor evolución clínica.

El GWAS para la concentración basal reveló un clúster de 15 SNPs en alto desequilibrio de ligamiento situado en la región 5' de TSPAN5 (cromosoma 4), con señal mínima en rs11947402 ($P = 7,84 \times 10^{-9}$), y otro clúster en ERICH3 (cromosoma 1) que incluyó dos nsSNPs (rs11580409 y rs11210490), con señal mínima en rs696692 ($P = 7,54 \times 10^{-8}$). Estas señales también se observaron cuando el fenotipo fueron los cambios de concentración a semana 4 (TSPAN5: rs11947402, $P = 5,6 \times 10^{-8}$; ERICH3: rs696692, $P = 7,54 \times 10^{-7}$) y a semana 8 (TSPAN5: rs11947402, $P = 1,25 \times 10^{-6}$; ERICH3: rs699848, $P = 3,99 \times 10^{-7}$).

La Figura 4 ilustra cómo varían las concentraciones plasmáticas de serotonina según los genotipos. Así, los portadores de alelos variantes en rs11947402 (TSPAN5) presentaron mayor concentración basal de serotonina y descensos más marcados durante el tratamiento frente a WT/WT; por el contrario, en ERICH3 los genotipos con alelos variantes en rs11580409 se asociaron con

concentraciones basales más bajas y menores cambios a lo largo del tratamiento.

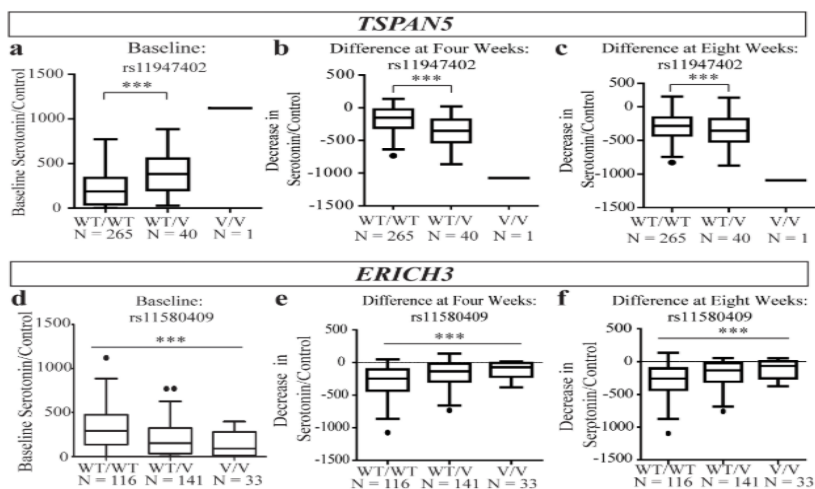


Figura 4: Variaciones de la concentración basal y durante el tratamiento de serotonina según los genotipos. Figura extraída del artículo Gupta M et al. (8)

A continuación, para determinar si los SNPs identificados eran eQTL (expression Quantitative Trait Loci), es decir, si modulan el nivel de expresión de sus genes, se utilizaron líneas linfoblastoides del Human Variation Panel con genotipos homocigotos silvestres (WT/WT) y homocigotos variantes (V/V) para los SNPs de ambos genes. En TSPAN5, las células portadoras de alelos variantes presentaron menos ARNm que las células WT ($p < 0,05$). Este hallazgo fue consistente con la base The Brain eQTL Almanac (BRAINEAC), que incluye 134 muestras cerebrales humanas —en particular, corteza cerebral y corteza frontal, donde TSPAN5 se expresa con mayor intensidad—. En cambio, en la base Blood eQTL los mismos SNPs aparecieron como eQTL ($P = 1,36 \times 10^{-14}$), pero con dirección opuesta (el alelo variante se asoció a mayor expresión), lo que indica una dependencia tisular del efecto.

Mediante pruebas de unión proteína-ADN (EMSA) se identificaron tres SNPs (rs1918743, rs59961429 y rs56095565) —de los 15 detectados previamente— que alteran la unión de factores de transcripción a la región reguladora de TSPAN5. En ensayos de luciferasa (actividad transcripcional), los alelos variantes de estos SNPs se asociaron a una menor actividad de transcripción, en concordancia con los análisis de eQTL en tejido cerebral/linfoblastoide.

En ERICH3 no se observaron diferencias de expresión entre genotipos WT/WT y V/V, ni se evidenciaron eQTL en el estudio ni en las bases de datos consultadas. Por ello, se evaluó si los nsSNPs de ERICH3 afectaban la estabilidad proteica; se comprobó que las proteínas variantes experimentaban una degradación acelerada mediada por el proteasoma.

Para explorar el papel de ambos genes en la vía serotoninérgica, se llevaron a cabo experimentos de sobreexpresión (OE) y silenciamiento (KD) en células neuronales SK-N-BE(2) (neuroblastoma), que expresan estos genes y las enzimas clave de la vía: triptófano hidroxilasa (TPH1/TPH2), dopa descarboxilasa (DDC), monoamino oxidasa A (MAOA) y el transportador de serotonina (SLC6A4). Se cuantificaron los cambios de ARNm y de proteína para cada uno de estos componentes.

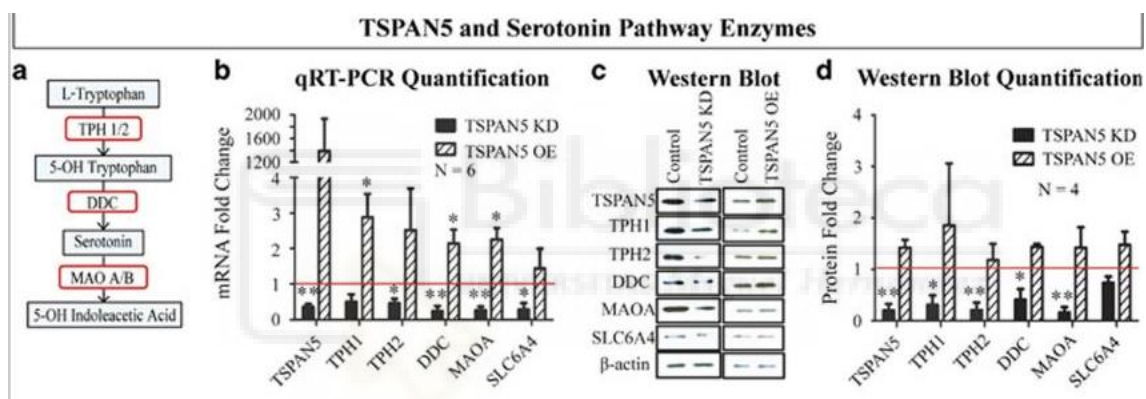


Figura 5: Efecto de la modulación de TSPAN5 sobre la expresión de enzimas de la vía de serotonina

(a) Esquema simplificado de la vía de serotonina.

(b) Niveles de TSPAN5, TPH1, TPH2, DDC, MAMOA y SLC6A4 cuantificados por qRT-PCR tras OE y KD.

(c) Análisis de las proteínas correspondientes por Western blot.

(d) Cuantificación de los niveles proteicos expresados.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Figura extraída del artículo Gupta M et al. (8)

De las gráficas b y d se observa que, con la OE de TSPAN5, la expresión de ARNm de las enzimas y del transportador aumentó, mientras que con su KD disminuyó; los niveles proteicos no cambiaron de forma significativa tras la OE, pero el KD redujo dichas proteínas (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

En el caso de ERICH3, ni la OE ni el KD modificaron el nivel de expresión de las enzimas de la vía serotoninérgica.

A continuación, se analizó el cambio de la concentración de serotonina en dos medios celulares: el medio de neuronas derivadas de progenitores neurales humanos y el medio de la línea SK-N-BE(2). El KD de TSPAN5 y de ERICH3 disminuyó significativamente la concentración de serotonina en el medio de neuronas derivadas de progenitores; en cambio, en el medio de SK-N-BE(2) la OE de TSPAN5 no produjo cambios significativos, mientras que la OE de ERICH3 aumentó significativamente la serotonina. Estos resultados sugieren que ERICH3 también modula la serotonina extracelular mediante mecanismos adicionales (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

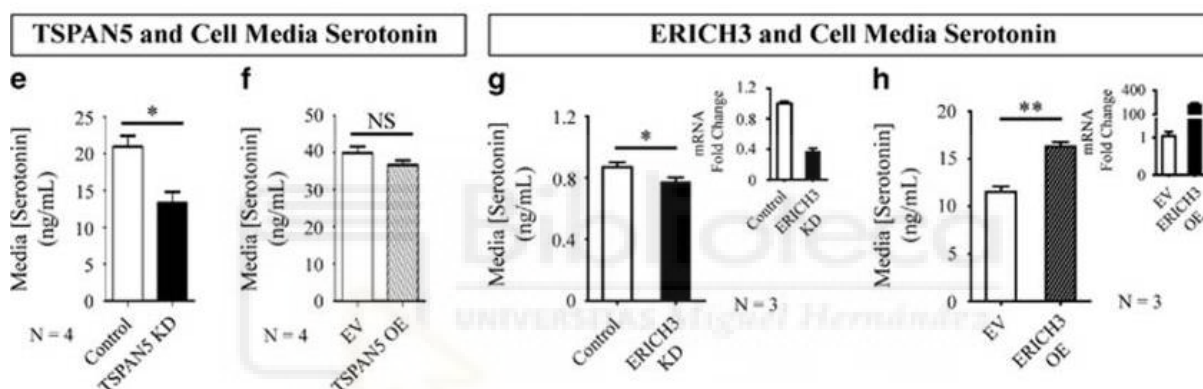


Figura 6: Niveles de cambio de la concentración de serotonina en los dos medios celulares tras el OE y KD tanto de TSPAN5 como de ERICH3 en comparación con el control.
Figura extraída del artículo Gupta M et al. (8)

Finalmente, se evaluó la asociación entre la concentración basal y los cambios tras 4 y 8 semanas con las combinaciones de genotipos para las dos variantes más significativas (rs11580409 en ERICH3 y rs11947402 en TSPAN5) en la muestra del estudio (véase figura 7). Los resultados fueron concordantes con el GWAS: los individuos TSPAN5 WT/WT + ERICH3 V/V presentaron menor concentración basal de serotonina ($p = 1,76 \times 10^{-12}$) y menores descensos a la semana 4 ($p = 6,09 \times 10^{-11}$) y semana 8 ($p = 1,84 \times 10^{-9}$), en comparación con los portadores del alelo variante de TSPAN5 y/o del alelo silvestre de ERICH3. Estos dos SNPs explicaron la siguiente proporción de varianza (R^2) de la serotonina:

18,8% en el valor basal y 15,4% y 13% en los cambios a semanas 4 y 8, respectivamente.

		ERIC3: rs11580409		
		WT/WT	WT/V	V/V
TSPAN5: rs11947402	WT/WT	90	130	29
	WT/V	25	11	3
	V/V	1	0	0

Figura 7: Combinaciones de los genotipos de los pacientes de la muestra estudiada.
Figura extraída del artículo Gupta M et al. (8)

Se llevó a cabo una cohorte de 88 personas eslovacas de 18–65 años con trastorno depresivo mayor, sin tratamiento antidepresivo en el último año, para investigar el impacto de tres variantes genéticas candidatas sobre la respuesta a escitalopram: el SNP rs9316233 en HTR2A (receptor 5-HT_{2A}), el polimorfismo 5-HTTLPR (inserción/delección) en SLC6A4 (transportador de serotonina) y el SNP rs962369 en BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro, implicado en plasticidad sináptica).

El tratamiento se inició en semana 0 con 10 mg/día de escitalopram; se obtuvieron muestras de sangre para genotipado y se evaluó la respuesta en las semanas 0, 4, 8 y 12 mediante la HAMD-21 (remisión: <7 en semana 12; respuesta: ≥50% de reducción). Cada polimorfismo se analizó por separado mediante regresión logística múltiple bajo modelos genéticos aditivos (número de copias del alelo variante). El Modelo 1 incluyó edad y sexo; el Modelo 2, además, los fenotipos metabolizadores de CYP2C19 y CYP2D6. El umbral de significación se ajustó por corrección de Bonferroni ($p=0,017$).

De los 88 participantes, 57 fueron respondedores y 31 no respondedores según el criterio predefinido. Los no respondedores presentaron mayor edad media que los respondedores (51 vs 45 años; $p=0,04$). No hubo diferencias significativas en la distribución por sexo ni en los fenotipos metabolizadores entre grupos. En cuanto a las frecuencias alélicas, el alelo L (long) fue más común que S (short)

en 5-HTTLPR; en HTR2A rs9316233, el C fue más frecuente que G; y en BDNF rs962369, T más frecuente que C.

Se observó una asociación significativa entre el alelo S de 5-HTTLPR y peor respuesta a escitalopram: Modelo 1 (ajustado por edad y sexo), OR=0,42 (IC95% 0,20–0,85; p=0,015), indicando una reducción del 58% en la probabilidad de respuesta; esta asociación se mantuvo en el Modelo 2 (con ajuste adicional por CYP2C19/CYP2D6), OR=0,38 (IC95% 0,18–0,80; p=0,010). No se hallaron asociaciones significativas entre los otros polimorfismos (HTR2A rs9316233, BDNF rs962369) y la respuesta a escitalopram.

Para investigar la asociación entre los siguientes polimorfismos —5-HTTLPR (inserción/delección) en la región promotora de SLC6A4, STin2 del intrón 2 de SLC6A4 (polimorfismo de repeticiones en tándem) y rs6295 del gen HTR1A (que codifica el receptor 5-HT1A)— y la respuesta a los ISRS, se llevó a cabo una cohorte de 125 pacientes de etnia surasiática, de entre 18 y 60 años, reclutados en el Departamento de Psiquiatría del Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research (India). Todos estaban diagnosticados de depresión unipolar moderada a grave según DSM-5 y no recibían tratamiento antidepressivo o lo habían suspendido al menos 2 meses antes del estudio; además, todos presentaban una puntuación >15 en la escala HAM-D.

En primer lugar, se evaluó la puntuación basal en HAM-D y se obtuvieron muestras de sangre para el genotipado. Posteriormente, se inició el tratamiento con uno de los siguientes ISRS: escitalopram (5–10 mg), fluoxetina (20–40 mg), sertralina (100–150 mg) o paroxetina (25 mg). Tras 8 semanas, se evaluó la eficacia mediante la HAM-D y se recogió información sobre efectos adversos. Cabe señalar que se definieron como respondedores aquellos pacientes con una reducción del 50% en la puntuación HAM-D o con un total ≤ 7 puntos.

Seguidamente, se estudió la asociación entre los genotipos de cada polimorfismo y la respuesta a los ISRS, definiendo tres fenotipos: (1) respondedores vs no respondedores; (2) cambio en la HAM-D (≤ 10 puntos vs > 10 puntos); y (3) ausencia/presencia de efectos adversos.

En cuanto a los resultados, de los 125 pacientes 72 fueron respondedores y 49 no respondedores (se excluyeron 4 por abandono). Asimismo, las medias de edad, índice de masa corporal y puntuación HAM-D al inicio fueron similares entre los dos grupos, salvo el tiempo desde el diagnóstico, que fue mayor en el grupo de no respondedores ($18,12 \pm 16,99$ vs $11,65 \pm 14,9$ meses; $p=0,034$).

En relación con 5-HTTLPR, las tasas de respuesta fueron 73,2%, 55,3% y 37% para los genotipos l/l, l/s y s/s, respectivamente (l: long; s: short). Además, se observó que el grupo de respondedores presentó más genotipos l/l que s/s en comparación con los no respondedores (OR 4,65; IC95% 1,74–12,38; $p=0,003$). Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas entre este polimorfismo y el cambio en la puntuación HAM-D o la presencia de efectos adversos.

En cuanto al polimorfismo STin2 del intrón 2 de SLC6A4, las tasas de respuesta fueron 67,85%, 64,28% y 27% para los genotipos 12/12, 12/10 y 10/10, respectivamente (12 y 10 representan el número de repeticiones en cada alelo). Asimismo, se observó que la reducción en la puntuación HAM-D fue mayor en 12/12 frente a 10/10 (OR 0,12; IC95% 0,03–0,44; $p=0,001$). No obstante, no se hallaron asociaciones significativas con la respuesta al tratamiento ni con la aparición de efectos adversos.

Respecto al rs6295 de HTR1A, las tasas de respuesta fueron 60,97% (G/G), 53,12% (G/C) y 62,5% (C/C), sin observarse asociaciones significativas con la respuesta, el cambio en la HAM-D o los efectos adversos. Por otra parte, la regresión logística para identificar factores de confusión reveló que la presencia de ideación suicida basal influyó en los resultados ($p=0,011$; OR ajustado 0,307; IC95% 0,12–0,76).

Finalmente, el análisis por fármaco —es decir, la asociación de cada genotipo con el ISRS administrado— mostró que, en el grupo que recibió sertralina, los genotipos l/s y s/s de 5-HTTLPR fueron significativamente menos favorables en comparación con l/l (OR 17,33; IC95% 2,35–127,34; $p=0,007$ y OR 7,8; IC95% 1,47–41,21; $p=0,03$, respectivamente). En conjunto, este estudio demostró que, en la muestra analizada, los genotipos s/s de 5-HTTLPR se asociaron con una

peor respuesta a los ISRS, especialmente en el subgrupo de sertralina, mientras que los homocigotos 12/12 del STin2 de SLC6A4 presentaron una mayor reducción de la HAM-D.

Para investigar el impacto del polimorfismo SNP rs3828743 del gen Testis-Specific Y-Encoded-Like (TSPYL1) sobre las concentraciones plasmáticas de citalopram y escitalopram, se llevó a cabo un estudio de muestras de metabolitos a las semanas 4 y 8 de tratamiento, además de los genotipados correspondientes, en 435 pacientes con depresión mayor ya recogidos en un estudio anterior del Mayo Clinic PGRN-AMPS. En primer lugar, se normalizaron las concentraciones plasmáticas del enantiómero S —el más relacionado con los efectos clínicos, S-citalopram (S-CT)— y de su metabolito S-desmetilcitalopram (S-DCT) por la dosis diaria de cada paciente, considerando que la mitad de la dosis de citalopram racémico (CT) equivale a S-CT. A continuación, se compararon las concentraciones log-normalizadas de S-CT, S-DCT y del cociente S-DCT/S-CT (considerado índice de metabolismo) entre genotipos (wild type) y la variante rs3828743. Como CYP2C19 influye sobre el metabolismo de S-CT, se analizaron mediante regresiones lineales las interacciones entre genotipos de CYP2C19 y la variante estudiada. Para analizar la respuesta clínica, se compararon los cambios porcentuales en QIDS-C y HAM-D a semanas 4 y 8 entre los genotipos TSPYL1 rs3828743. Por otra parte, se investigó el impacto de TSPYL sobre la expresión del gen SLC6A4 (que codifica el transportador de serotonina, SERT) y sobre la cantidad de serotonina captada, utilizando líneas celulares humanas mediante silenciamiento o sobreexpresión.

A la semana 4, los genotipos de TSPYL1 rs3828743 no mostraron impacto sobre las concentraciones de S-CT; sin embargo, a la semana 8, los homocigotos wild type presentaron mayor concentración de S-CT y menor cociente S-DCT/S-CT que los heterocigotos ($p=0,0497$ y $p=0,0289$, respectivamente).

El análisis de regresión lineal demostró una asociación significativa entre el genotipo homocigoto para el alelo variante en TSPYL1 rs3828743 y un mayor metabolismo de S-CT ($p=0,0494$); este aumento fue más pronunciado al analizar

la interacción entre ese mismo genotipo y la presencia de **CYP2C19 1/1 (fenotipo de metabolización normal) ($p=0,0227$), mientras que el SNP rs1074145 en CYP2C19, en fuerte desequilibrio de ligamiento con el alelo *2 de pérdida de función, se asoció con una disminución del metabolismo ($p=0,0024$).

La evaluación de la respuesta clínica al S-CT, por un lado, mediante cambios en la escala HAM-D entre los genotipos de TSPYL1 rs3828743 y considerando otras variables demográficas y clínicas, no reveló asociación significativa con HAM-D en el conjunto total; sin embargo, al repetir la evaluación en el grupo de pacientes que aumentaron la dosis después de la semana 4, se demostró una peor respuesta en HAM-D en los portadores de la variante de TSPYL1 rs3828743 ($p=0,0012$). Por otro lado, la misma evaluación mediante cambios en QIDS-C reveló una asociación significativa entre el QIDS-C basal y el SNP rs3828743 de TSPYL1 tanto en todos los pacientes como en el subgrupo con aumento de dosis: en ambos, la variante se asoció con una menor reducción de QIDS-C en comparación con WT ($p<0,05$; $p<0,001$).

El análisis celular demostró que, al modular la expresión de TSPYL1/2/4 en células HepG2 (hepáticas) y Caco-2 (derivadas de adenocarcinoma de colon), el nivel de expresión de SLC6A4 cambió significativamente: aumentó con la sobreexpresión de TSPYL y disminuyó con su silenciamiento. Posteriormente, al añadir serotonina al medio celular para medir su concentración, se observó que las células con TSPYL silenciado presentaron menor concentración de serotonina en el medio frente al control, y que las células con TSPYL sobreexpresado mostraron el comportamiento contrario; sin embargo, al añadir citalopram al medio, los cambios inducidos por la sobreexpresión o silenciamiento de TSPYL quedaron neutralizados.

En conjunto, este estudio demostró que el SNP rs3828743 de TSPYL1 se relacionó con un mayor metabolismo de S-CT, especialmente en el fenotipo de metabolización normal de CYP2C19; además, se asoció con una peor respuesta clínica en HAM-D y QIDS-C. Asimismo, se demostró que esta proteína regula la expresión de SLC6A4 y modula el transporte de serotonina en células hepáticas y colorrectales.

Para investigar la asociación entre la variación genética en CYP2C19 y las respuestas clínicas a citalopram, escitalopram y sertralina, se analizaron datos genéticos determinantes del tipo de metabolizador, además de historias clínicas relacionadas con el tratamiento antidepresivo, de 33 094 individuos del UK Biobank. Primero, se obtuvieron los cuatro fenotipos metabolizadores: lento (n=905), normal (n=21 890), intermedio (n=85 619) y fast (n=10 444) —siendo fast una categoría que agrupa los fenotipos rápido y ultrarrápido— mediante el programa PGxPOP, que identifica los diplotipos de cada individuo con alelos star (alelos que influyen sobre el metabolismo) y los traduce a fenotipos metabolizadores siguiendo las guías de CPIC y DPWG. La media de edad fue 55,2 años y el 66,2% de la muestra fueron mujeres. Después, se procedió a investigar las asociaciones con modelos ajustados por edad a la primera prescripción, sexo, lote de genotipado y uso concomitante de antipsicóticos (formato binario).

Se investigó la asociación entre el fenotipo metabolizador y el cambio de antidepresivo a los 30, 60 y 90 días. A los 30 y 60 días, se consideró cambio con una sola prescripción como máximo antes y después del día índice; y a 90 días se permitieron hasta dos prescripciones antes y después del cambio. En escitalopram, los metabolizadores lentos tuvieron más probabilidad de cambio al día 60 (OR=2,311; IC95% 1,034–5,163; p=0,041) frente a normales; mientras que los fast tuvieron menos probabilidades de cambio al día 30 (OR=0,601; IC95% 0,374–0,966; p=0,036). No se observaron asociaciones significativas para citalopram y sertralina.

En cuanto a la discontinuación del tratamiento, se definió de dos maneras: (1) suspensión tras una sola prescripción del ISRS; y (2) suspensión tras ≤ 8 semanas, independientemente del número de prescripciones. La única asociación significativa fue en metabolizadores lentos tomando citalopram, quienes tuvieron más probabilidad de suspender el tratamiento en < 8 semanas (OR=1,366; IC95% 1,090–1,712; p=0,007).

La evaluación de la asociación con efectos adversos —cualquier evento en los registros clínicos compatible con la UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS) y ocurrido a 30 o 60 días tras la primera prescripción— reveló que los

metabolizadores lentos en escitalopram tuvieron más probabilidades de presentar efectos adversos a 30 días frente a normales (OR=3,179; IC95% 1,420–7,121; $p=0,005$), mientras que los fast tuvieron menos probabilidades a 60 días (OR=0,892; IC95% 0,801–0,995; $p=0,040$).

La asociación con la duración del tratamiento se definió también de dos formas: (1) número de prescripciones de ISRS; y (2) número de semanas con prescripciones (con intervalo máximo de 90 días entre ellas). Se observó que los metabolizadores lentos usaron escitalopram durante un periodo menor que los normales con ambos criterios ($\beta=-0,351$; EE=0,174; $p=0,043$ y $\beta=-0,369$; EE=0,185; $p=0,046$). Asimismo, los intermedios tomaron citalopram durante un periodo menor frente a normales ($\beta=-0,048$; EE=0,024; $p=0,045$ y $\beta=-0,051$; EE=0,025; $p=0,043$). Por su parte, los fast tomaron sertralina un periodo menor que los normales considerando la segunda definición ($\beta=-0,071$; EE=0,032; $p=0,029$).

Para evaluar la sensibilidad de los análisis anteriores, se repitieron en el subgrupo con broad depression —debido a su alta correlación genética con la depresión mayor (MDD)—. La mayoría de los resultados se mantuvieron, salvo que, para el cambio de antidepresivo, los fast no presentaron menos probabilidades de cambiar (OR=0,890; IC95% 0,775–1,022; $p=0,097$) y que los lentos en escitalopram no mostraron más probabilidades de efectos adversos (OR=1,737; IC95% 0,629–4,798; $p=0,287$).

En un segundo análisis de sensibilidad, sustituyendo los fenotipos por la puntuación de actividad de CYP2C19, se mostró que, en escitalopram, una mayor actividad enzimática se asoció significativamente con menor probabilidad de cambio a 30 días ($\beta=-0,311$; EE=0,110; $p=0,005$), 60 días ($\beta=-0,337$; EE=0,096; $p<0,001$) y 90 días ($\beta=-0,249$; EE=0,079; $p=0,002$), además de con una mayor duración de uso de escitalopram para ambos criterios ($\beta=0,072$; EE=0,031; $p=0,021$ y $\beta=0,068$; EE=0,031; $p=0,030$). En citalopram, una alta actividad se relacionó con menores probabilidades de discontinuación ($\beta=-0,051$; EE=0,023; $p=0,029$).

En conjunto, los resultados de este estudio fueron consistentes con las guías de prescripción para escitalopram en metabolizadores lentos, subrayando la importancia del ajuste de dosis: en esta cohorte, ser metabolizador lento de CYP2C19 se relacionó negativamente con casi todos los resultados clínicos evaluados (con la excepción de la discontinuación en algunos análisis de sensibilidad).

Para identificar biomarcadores predictores de la respuesta a citalopram, se llevó a cabo una cohorte con 77 pacientes (35 hombres y 42 mujeres) procedentes de hospitales comunitarios y psiquiátricos asociados al Douglas Mental Health Institute (Montreal, QC), diagnosticados de depresión mayor según criterios DSM-IV y con HAMD-21 ≥ 20 . Todos estaban sin tratamiento antidepresivo (ni farmacológico en general) y nunca habían tomado citalopram. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 10 mg/día durante 8 semanas, titulada hasta un máximo de 60 mg/día; la severidad se evaluó con la HAMD-21 a las 4 y 8 semanas.

Se tomaron muestras de sangre periférica para medir concentración plasmática antes y después del tratamiento y para cuantificar la expresión génica mediante microarrays. El criterio de filtrado fue la presencia de los probesets (fragmentos de ARNm medidos) en $\geq 50\%$ del total de muestras pret tratamiento, reteniéndose 22 297 probesets. A continuación, se investigó la asociación entre su expresión y la mejoría clínica realizando primero una regresión lineal para predecir la puntuación del HAMD-21 en semana 8 en función de la puntuación inicial; luego se correlacionaron los residuos de dicha regresión (diferencia entre puntuación esperada y observada) con esos probesets, para reducir falsos positivos y pérdida de información. Se retuvieron los probesets con $r > 0,2$ y $p < 0,05$. Posteriormente, se llevó a cabo un ANCOVA, teniendo como efecto principal el estado de remisión y como covariables el género y los efectos de lote (para evitar sesgos). Se consideraron significativos $p < 0,05$ y un fold change (FC) $\geq \pm 1,2$ (diferencia del 20% entre remitidos y no respondedores).

De los 77 pacientes, 46 fueron remitidos y 31 no respondedores. El ANCOVA identificó 33 probesets, de los cuales 2 se mantuvieron significativos tras corrección por comparaciones múltiples (FDR): SMAD7 (SMA- and MAD-related protein 7, regulador de la vía de TGF- β) y SIGLECP3 (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin, pseudogene 3, molécula de adhesión tipo lectina). Ambos presentaron menor expresión en el grupo de remitidos.

Para validar los hallazgos de microarrays, se realizó qPCR mostrando correlación significativa con la señal de microarray para SMAD7 y SIGLECP3 (SMAD7: $r=0,439$; $p=0,007$; SIGLECP3: $r=0,467$; $p=0,011$). Posteriormente, se comparó la expresión entre remitidos y no respondedores por qPCR, con resultados consistentes con el microarray (SIGLECP3: FC=-1,420, $p=0,001$; SMAD7: FC=-1,140, $p=0,073$).

Finalmente, para explorar si SMAD7 y SIGLECP3 están alterados a nivel central, se comparó su expresión en corteza de 6 sujetos fallecidos durante un episodio depresivo y 6 controles de muerte súbita (muestras previamente procesadas en el laboratorio). Se observaron niveles bajos de SIGLECP3 en ambos grupos, mientras que SMAD7 mostró menor expresión en los sujetos con depresión mayor.

Para evaluar el perfil farmacocinético de escitalopram y el impacto de los genotipos de CYP2C19 sobre sus parámetros, se diseñó un estudio cruzado en dos periodos con 90 sujetos chinos con depresión. En un periodo, un grupo recibió 10 mg de escitalopram en ayunas (10 h) con 240 ml de agua; en el otro, la misma dosis con la misma cantidad de agua 30 minutos después de una comida rica en grasa conforme a los criterios de la FDA para estudios de biodisponibilidad. El periodo de lavado fue de 2 semanas. Además, se controlaron las condiciones de alimentación tras la administración en ambos grupos para evitar interferencias.

Se extrajeron muestras de sangre en $t=0h, 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 12; 24; 48; 72; 96$ y $120 h$, y se calcularon los parámetros farmacocinéticos ($t_{1/2}$, C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) mediante análisis no compartimental. Los 90 sujetos

fueron genotipados por PCR en tiempo real para rs4244285 (CYP2C19*2), rs4986893 (CYP2C19*3) y rs12248560 (CYP2C19*17), y se clasificaron en cuatro fenotipos metabolizadores: ultrarrápidos (UM: *17/*17, *1/*17), normales o extensos (EM: *1/*1), **intermedios (IM: *1/*2, 1/3) y lentos o pobres (PM: *2/*2, *3/*3, *2/*3).

Se obtuvieron los parámetros necesarios para el cálculo de las concentraciones promedio y mínimas en estado estacionario mediante las fórmulas estándar de farmacocinética. Se aplicó un ANOVA para evaluar el impacto de sexo, comida y genotipo CYP2C19 sobre la farmacocinética de escitalopram. Los dos ensayos clínicos del diseño se consideraron equivalentes, por lo que se combinaron sus datos para los análisis posteriores. Se observó que ni el sexo ni la comida influyeron significativamente en los parámetros farmacocinéticos de escitalopram.

En cuanto al efecto de los genotipos, el ADN de 88 participantes fue elegible para genotipado, y se obtuvieron los cuatro grupos fenotípicos con sus parámetros PK (media \pm DE) correspondientes.

Tabla 2: Parámetros PK de los fenotipos metabolizadores.

Tabla extraída del artículo de Xinyi Huang et al. (14)

PK parameters	PM (N = 13)	IM (N = 47)	EM (N = 27)	Total (N = 87)
$t_{1/2}$ (h)	47.2 \pm 10.0	36.4 \pm 12.4	27.1 \pm 7.3	35.1 \pm 12.5
t_{max} (h)	3.0 (1.5–5.0)	3.0 (1.5–12.0)	3.0 (1.0–6.0)	3.0 (1.0–12.0)
C_{max} (ng/ml)	13.8 \pm 2.4	12.9 \pm 3.0	12.4 \pm 3.6	12.9 \pm 3.1
$AUC_{0\sim t}$ (h*ng/ml)	640.6 \pm 160.8	500.0 \pm 159.7	366.8 \pm 133.9	479.7 \pm 175.5
$AUC_{0\sim\infty}$ (h*ng/ml)	793.9 \pm 248.1	574.2 \pm 249.5	392.1 \pm 164.6	550.5 \pm 259.3

Tabla 3: Las concentraciones $\bar{C}_{av,ss}$ y $C_{ss,min}$ de los fenotipos metabolizadores.

Tabla extraída del artículo de Xinyi Huang et al. (14)

PK	PM (N = 13)	IM (N = 47)	EM (N = 27)	Total (N = 87)
$C_{av,ss}$ (ng/ml)	26.5 \pm 8.3	19.1 \pm 8.3	13.1 \pm 5.5	18.4 \pm 8.6
$C_{min,ss}$ (ng/ml)	22.2 \pm 7.7	15.2 \pm 7.8	9.5 \pm 4.9	14.5 \pm 8.1

En comparación con los EM, la exposición (AUC) a escitalopram y la $t_{1/2}$ se incrementaron en los PM en 106% (IC95%: 61–162) y 75% (IC95%: 46–110), respectivamente; mientras que, frente a los IM, el incremento en ambos parámetros fue de 41% (IC95%: 13–77) y 32% (IC95%: 12–56), respectivamente. Las concentraciones en estado estacionario $\bar{C}_{av,ss}$ y $C_{ss,min}$ fueron mayores en PM que en EM en 106% (IC95%: 61–162) y 139% (IC95%: 80–217), y mayores en PM que en IM en 41% (IC95%: 13–77) y 51% (IC95%: 13–77), respectivamente.

Los resultados del ANOVA mostraron diferencias significativas entre PM vs IM en AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, así como en $\bar{C}_{av,ss}$ y $C_{ss,min}$, pero no en C_{max} .

Tabla 4: Parámetros PK ($\ln AUC_{0-t}$, $\ln AUC_{0-\infty}$ y $\ln C_{max}$) según los fenotipos y las comparaciones PM/EM y PM/IM con los intervalos de confianza y valores de p correspondientes.

Tabla extraída del artículo de Xinyi Huang et al. (14)

PK parameter	IM (N = 47)	EM (N = 27)	PM (N = 13)	PM/EM ratio	PM/EM pValue	PM/EM 95%CI	PM/IM ratio	PM/IM 95%CI	PM/IM pValue
$\ln AUC_{0-t}$ (h*ng/ml)	478.0	347.8	619.7	1.78	<0.001	145–218	1.30	107–157	0.007
$\ln AUC_{0-\infty}$ (h*ng/ml)	534.1	366.7	753.9	2.06	<0.001	161–262	1.41	113–177	0.003
$\ln C_{max}$ (ng/ml)	12.5	11.9	13.5	1.13	0.124	97–133	1.08	93–125	0.319

Tabla 5: Concentraciones $\ln \bar{C}_{av,ss}$ y $\ln C_{ss,min}$ de los fenotipos metabolizadores y las comparaciones PM/EM y PM/IM.

Tabla extraída del artículo de Xinyi Huang et al. (14)

PK parameter	IM (N = 47)	EM (N = 27)	PM (N = 13)	PM/EM ratio	PM/EM 95%CI	PM/EM pValue	PM/IM ratio	PM/IM 95%CI	PM/IM pValue
$\ln C_{av,ss}$ (ng/ml)	17.8	12.2	25.1	2.06	161–262	<0.001	1.41	113–177	0.003
$\ln C_{min,ss}$ (ng/ml)	13.8	8.7	20.7*	2.39	180–317	<0.001	1.51	116–196	0.003

Finalmente obtuvieron un diagrama predictivo a dosis múltiples para la concentración plasmática por fenotipo hasta el estado estacionario que a partir de ellas estimaron que en comparación con todos los sujetos del estudio es

necesario bajar la dosis en un 22% en los PM e incrementarla en un 59% en los EM.

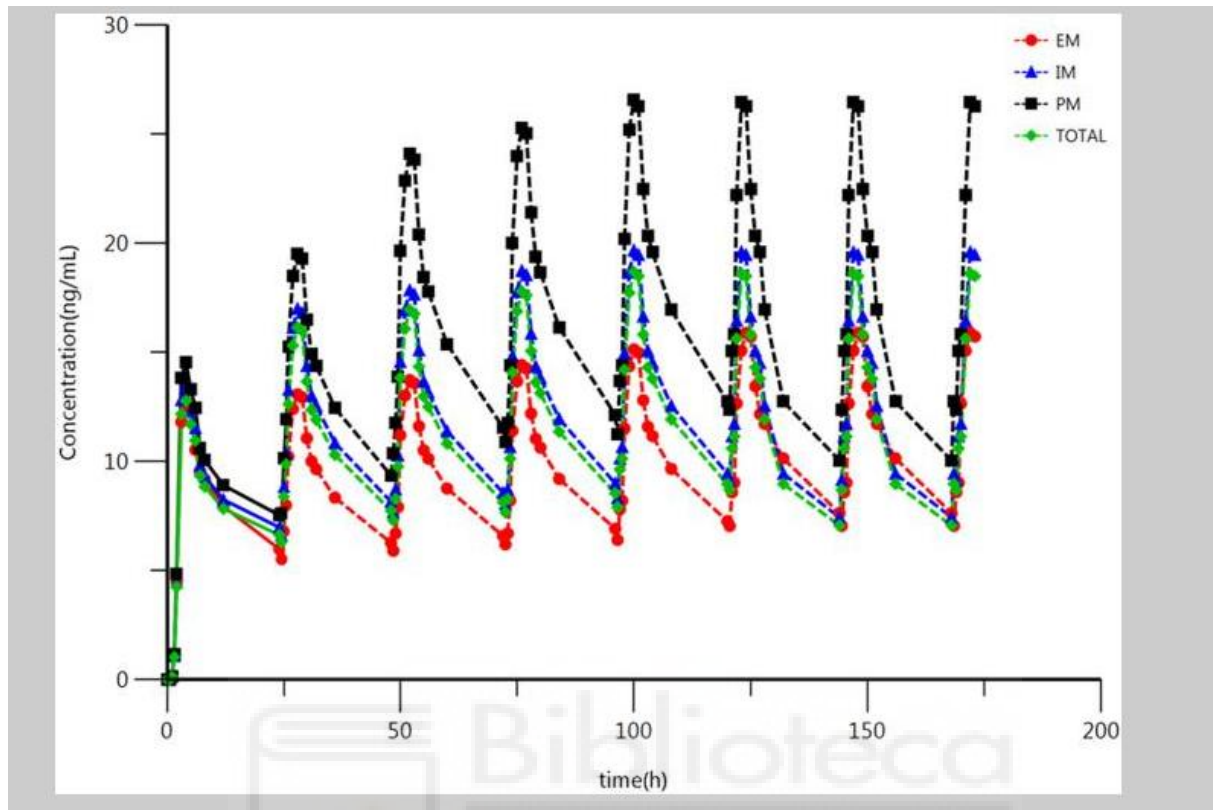


Figura 8: Gráfico de las concentraciones plasmáticas a dosis múltiple de la administración oral del escitalopram en los tres fenotipos metabolizadoras IM, EM y PM.
Figura extraída del artículo de Xinyi Huang et al. (14)

Para identificar variantes genéticas (SNPs) asociadas a la respuesta a ISRS, el Consorcio Internacional de Farmacogenómica de ISRS (ISPC) realizó el siguiente estudio en dos fases:

Fase 1 (descubrimiento): análisis de asociación a escala genómica en 1 149 muestras de ADN de 865 individuos, con datos demográficos y clínicos, procedentes de siete estudios realizados en Europa, Norteamérica y Asia. Los hallazgos principales se sometieron a replicación en dos cohortes independientes: PGRN-AMPS (Pharmacogenomics Research Network–Antidepressant Medication Project) y STAR*D (Sequenced-treatment Alternatives-to-Relieve-Depression).

Fase 2 (meta-análisis): combinación de los tres estudios (ISPC, PGRN-AMPS y STAR*D), con un tamaño muestral total de 2 394 sujetos.

Tras el genotipado, se efectuó el GWAS empleando dos fenotipos de respuesta: (1) % de cambio en la HRSD-17 al final del estudio (semana 4), y (2) respuesta dicotómica definida como $\geq 50\%$ de reducción desde el HRSD-17 basal (modelada mediante regresión logística). Ambos modelos se ajustaron por edad, sexo y centro/estudio. En el análisis de replicación, se aplicaron los mismos criterios; en STAR*D, el fenotipo equivalente al cambio en HRSD-17 fue el cambio en QIDS-C16.

La siguiente tabla presenta los 10 SNPs con los menores valores de p en la muestra ISPC para cada fenotipo; ninguno alcanzó significación genómica.

Tabla 6: Los 10 SNPs con los menores valores de p para el fenotipo $\% \Delta$ HRSD y el fenotipo «respuesta».

	GENES	SNP	VALOR DE P
% Δ HRSD	RPS25P7	rs9328202	6.15E-07
	ANGPT2/MCPH1	rs11989215	7.46E-07
	STK39	rs16855294	8.82E-07
	ZC3HAV1L	rs7802493	9.35E-07
	LOC100128657	rs10512361	2.61E-06
	RND1/DDX23	rs2453488	3.51E-06
	AFAP1L1	rs1438692	4.42E-06
	LINC00478	rs239022	4.82E-06
	MIR7-2/MIR3529/MIR1179	rs1470108	6.67E-06
	ATF3	rs11811628	7.50E-06
RESPUESTA	MCPH1/ANGPT2	rs11989215	6.70E-06
	PPIAP14	rs1466882	1.23E-05
	SCN7A	rs13015447	1.34E-05
	SOGA2	rs2377898	1.34E-05

	BRD2	rs17220479	1.42E-05
	BRD2	rs16871297	1.42E-05
	MRPS21P1	rs12729349	2.02E-05
	HPRTP4	rs2511398	2.28E-05
	SCN7A	rs2218603	3.28E-05
	SCN7A	rs1596996	3.63E-05

En el análisis de replicación, ninguno de los 10 SNPs compartidos por los tres estudios (incluidos los imputados) alcanzó el umbral de significación genómica; no obstante, los autores destacaron señales de asociación en el análisis de SNPs imputados: rs56058016 en *VWA5B1* (*von Willebrand factor A domain containing 5B1*), como el más asociado con % Δ HRSD; *CTNNA3* (*catenina alfa 3*), también con % Δ HRSD; y *RYR3* (*receptor de rianodina tipo 3*), con la respuesta dicotómica.

El metanálisis que combinó los tres estudios no reveló ningún SNP que alcanzara la significación genómica para la variable de respuesta; sin embargo, se destacó el SNP rs10954808 en *NRG1* (*neuregulina-1*; $P=1,20 \times 10^{-6}$). Para % Δ HRSD, la asociación más relevante fue rs73069924 en *MTMR12* (*myotubularin-related protein 12*; $P=8,09 \times 10^{-7}$; $\beta=-0,44$).

Finalmente, se intentó replicar en ISPC y ISPC+AMPS el SNP rs12054895 (intergénico) —significativo a nivel genómico en un metanálisis previo de GENDEP, MARS y STAR*D para la mejoría a 2 semanas en un subgrupo tratado con ISRS—, pero la asociación no fue significativa en ninguna de las dos muestras.

En conjunto, no se identificaron variantes con significación genómica, pero a lo largo del estudio surgieron genes candidatos de interés biológicos (*CTNNA3*, *RYR3*, *NRG1*, *VWA5B1*) implicados en adhesión, señalización y plasticidad neuronal.

Para investigar el impacto de los polimorfismos G-350A y A657T en el gen GNB3 (subunidad β de la proteína G) sobre la respuesta a sertralina, se llevó a cabo una cohorte prospectiva con 100 pacientes con depresión mayor según DSM-5, sin antecedentes de tratamiento antidepressivo. Se obtuvieron muestras de sangre venosa para genotipado y se evaluó la severidad basal con HAMD-21, que se utilizó como criterio de respuesta (respuesta positiva: $\geq 50\%$ de reducción respecto a la puntuación basal). Los pacientes iniciaron sertralina (SERTRALINE-ABIDI®) a 50 mg/día la primera semana, con ajuste posterior según respuesta hasta 200 mg/día durante 6 semanas. Además de la evaluación basal, la HAMD-21 se repitió en semana 1 y semana 6.

El análisis de características demográficas y clínicas (sexo, edad, antecedentes familiares de depresión, tabaquismo, estado civil) no mostró asociación con la respuesta a sertralina. En el análisis genético, los portadores del genotipo GG presentaron mayor probabilidad de respuesta que los otros genotipos ($p=0,004$; OR=5,9; IC95%: 1,66–21,99). Asimismo, los portadores del alelo G mostraron mayor probabilidad de respuesta que los portadores del alelo A ($p=0,032$; OR=1,92; IC95%: 1,05–3,65). No se encontró asociación entre el polimorfismo A657T y la respuesta a sertralina.

Tabla 7: Distribución de los genotipos y alelos en respondedores y no respondedores junto con los valores de P_c , OR e IC 95%.

Tabla extraída del artículo de Xinyi Huang et al (17)

Variant		Responders (N = 33)	Non-responders (N = 67)	P_c	OR; 95% CI
A657T	AA	27	54	1.0	0.9; 0.31–2.69
	AT	6	13		
Alleles	A	60	121	0.920	0.9; 0.34–2.57
	T	6	13		
G-350A	AA	15	36	0.004	5.9; 1.66–21.99
	GA	9	27		
	GG	9	4		
Alleles	A	39	99	0.036	1.95; 1.05–3.65
	G	27	35		

En la población estudiada se observó una asociación significativa entre el genotipo GG del polimorfismo G-350A del gen GNB3 y la respuesta a sertralina. GNB3 codifica la subunidad $\beta 3$ de las proteínas G, que participan en la activación de segundos mensajeros intracelulares tras la estimulación de receptores acoplados a proteína G—vía que puede modularse con tratamientos

antidepresivos prolongados. En este contexto, la variante G-350A podría constituir un marcador genético útil para predecir la respuesta a sertralina.

6-Conclusiones:

En esta revisión bibliográfica se presentó la evidencia científica procedente de nueve artículos seleccionados en PubMed sobre la influencia de la farmacogenética en el impacto clínico y farmacocinético del tratamiento con los ISRS en adultos con depresión.

Los estudios revisados demostraron la existencia de una marcada intervariabilidad interindividual, tanto en la respuesta terapéutica a los ISRS como en su perfil farmacocinético. Esta variabilidad podría explicarse, al menos parcialmente, por polimorfismos genéticos en genes implicados en la vía serotoninérgica, destacando especialmente el polimorfismo del gen *SLC6A4*, que codifica el transportador de serotonina, así como otras variantes en genes como *TSPAN5* o *ERICH3*. Asimismo, la exposición plasmática a los ISRS, que condiciona tanto su eficacia como el riesgo de aparición de efectos adversos, depende en gran medida de polimorfismos en enzimas metabolizadoras, especialmente en CYP2C19.

Aunque en los estudios de asociación genómica amplia no se identificaron variantes que alcanzaran significación genómica, se observaron señales de asociación en genes candidatos de interés biológico, como *CTNNA3*, *RYR3*, *NRG1* y *VWA5B1*, implicados en procesos de adhesión celular, señalización y plasticidad neuronal.

En su conjunto, estos estudios refuerzan la complejidad biológica de la respuesta antidepresiva en general, y de la respuesta a los ISRS en particular. En este contexto, la farmacogenética se perfila no solo como un campo relevante para comprender dicha variabilidad, sino también como una herramienta prometedora para optimizar el tratamiento antidepresivo. No obstante, son necesarios más estudios bien diseñados que permitan validar estos hallazgos y facilitar su traslación a la práctica clínica, ya que la evidencia científica disponible sigue siendo heterogénea y está limitada por la diversidad metodológica y el tamaño muestral de los estudios existentes

7-Bibliografía:

1. Rondón JE. Depression: a review of its definition. *MOJ Addiction Medicine & Therapy*. 2018;5(1):6–7. doi:10.15406/mojamt.2018.05.00082. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Jose-Rondon-4/publication/323853179_Depression_A_Review_of_its_Definition/links/6168280625be2600ace76775/Depression-A-Review-of-its-Definition.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. Depresión [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2023 [acceso 20 de noviembre del 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, Blier P, Blumberger DM, Brietzke E, Chakrabarty T, Do A, Frey BN, Giacobbe P, Gratzer D, Grigoriadis S, Habert J, Ishrat Husain M, Ismail Z, McGirr A, McIntyre RS, Michalak EE, Müller DJ, Parikh SV, Quilty LC, Ravindran AV, Ravindran N, Renaud J, Rosenblat JD, Samaan Z, Saraf G, Schade K, Schaffer A, Sinyor M, Soares CN, Swainson J, Taylor VH, Tourjman SV, Uher R, van Ameringen M, Vazquez G, Vigod S, Voineskos D, Yatham LN, Milev RV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *Can J Psychiatry*. 2024 Sep;69(9):641-687. doi: 10.1177/07067437241245384. Epub 2024 May 6. Erratum in: *Can J Psychiatry*. 2025 Aug;70(8):652. doi: 10.1177/07067437251349087. PMID: 38711351; PMCID: PMC11351064.
4. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Results Tool [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; [acceso 20 de noviembre del 2025]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
5. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019:

- a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137–150. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depresión en adultos: tratamiento y manejo (Guía clínica NICE NG222) [Internet]. Londres: NICE; 2022 [acceso 20 de noviembre del 2025]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
 7. Sharp T, Collins H. Mechanisms of SSRI therapy and discontinuation. En: *Emerging Neurobiology of Antidepressant Treatments*. Vol. 66, *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Cham (Suiza): Springer; 2023. p. 21–47. doi:10.1007/7854_2023_452
 8. Gupta M, Neavin D, Liu D, Biernacka J, Hall-Flavin D, Bobo WV, Frye MA, Skime M, Jenkins GD, Batzler A, Kalari K, Matson W, Bhasin SS, Zhu H, Mushiroda T, Nakamura Y, Kubo M, Wang L, Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM. TSPAN5, ERICH3 and selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics. *Mol Psychiatry*. 2016 Dec;21(12):1717-1725. doi: 10.1038/mp.2016.6. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26903268; PMCID: PMC5003027.
 9. Jarčušková D, Tkáč I, Hlaváčová N, Yaluri AS, Kozárová M, Habalová V, Klimčáková L, Židzik J, Javorský M, Bednářová A. Serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and escitalopram treatment response in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2024 Oct 15;24(1):690. doi: 10.1186/s12888-024-06162-8. PMID: 39407134; PMCID: PMC11481807.
 10. Ramesh V, Venkatesan V, Ramasamy B. Role of serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2022 Jul;37(4):e2830. doi: 10.1002/hup.2830. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34994008.
 11. Qin S, Eugene AR, Liu D, Zhang L, Neavin D, Biernacka JM, Yu J, Weinshilboum RM, Wang L. Dual Roles for the TSPYL Family in Mediating Serotonin Transport and the Metabolism of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients with Major Depressive Disorder. *Clin Pharmacol Ther*.

- 2020 Mar;107(3):662-670. doi: 10.1002/cpt.1692. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31628858; PMCID: PMC7018538.
12. Wong WLE, Fabbri C, Laplace B, Li D, van Westrhenen R, Lewis CM, Dawe GS, Young AH. The Effects of CYP2C19 Genotype on Proxies of SSRI Antidepressant Response in the UK Biobank. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Sep 11;16(9):1277. doi: 10.3390/ph16091277. PMID: 37765085; PMCID: PMC10535191.
 13. Mamdani F, Berlim MT, Beaulieu MM, Turecki G. Pharmacogenomic predictors of citalopram treatment outcome in major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2014 Feb;15(2):135-44. doi: 10.3109/15622975.2013.766762. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23530732; PMCID: PMC5293541.
 14. Huang X, Li C, Li C, Li Z, Li X, Liao J, Rao T, Chen L, Gao L, Ouyang D. CYP2C19 Genotyping May Provide a Better Treatment Strategy when Administering Escitalopram in Chinese Population. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 27;12:730461. doi: 10.3389/fphar.2021.730461. PMID: 34512354; PMCID: PMC8429954.
 15. Biernacka JM, Sangkuhl K, Jenkins G, Whaley RM, Barman P, Batzler A, Altman RB, Arolt V, Brockmüller J, Chen CH, Domschke K, Hall-Flavin DK, Hong CJ, Illi A, Ji Y, Kampman O, Kinoshita T, Leinonen E, Liou YJ, Mushiroda T, Nonen S, Skime MK, Wang L, Baune BT, Kato M, Liu YL, Praphanphoj V, Stingl JC, Tsai SJ, Kubo M, Klein TE, Weinshilboum R. The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): a genome-wide association study of antidepressant treatment response. *Transl Psychiatry*. 2015 Apr 21;5(4):e553. doi: 10.1038/tp.2015.47. Erratum in: *Transl Psychiatry*. 2016 Nov 1;6(11):e937. doi: 10.1038/tp.2016.187. PMID: 25897834; PMCID: PMC4462610.
 16. Firouzabadi D, Firouzabadi N, Kalani K, Zomorrodian K, Tehrani ES. Response to sertraline is influenced by GN β 3 gene G-350A variant in patients with major depressive disorder. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Feb;75(2):189-194. doi: 10.1007/s00228-018-2577-3. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30324302.