

Tests genéticos para la predicción de la respuesta al tratamiento en la depresión mayor

Informe de síntesis de tecnología emergente

Genetic tests for predicting treatment responses in major depressive disorders. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Test genéticos para la predicción de la respuesta al tratamiento en la depresión mayor

Informe de síntesis de tecnología emergente

Genetic testing for predicting treatment response in major depressive disorders. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Martínez Romero, Bárbara

Test genéticos para la predicción de la respuesta al tratamiento en la depresión mayor. Bárbara Martínez Romero y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013

80 p. 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Depresión / pronóstico 2. Depresión / genética 3 Depresión / farmacoterapia . I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autoras: Bárbara Martínez Romero y Aurora Llanos Méndez.

Este documento se ha realizado en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación , s/nº - Edificio Arena 1
41020- Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-11-4

NIPO: 680-13-069-4

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Test genéticos para la predicción de la respuesta al tratamiento en la depresión mayor

Informe de síntesis de tecnología emergente

Genetic testing for predicting treatment response in major depressive disorders. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Conflicto de interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de la Dra. D^a. M^a José Márquez Márquez. *Facultativa Especialista en Psiquiatría del Área Macarena (UGC Salud Mental) (Sevilla)*

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a la revisora de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	11
Puntos clave	13
Key points	15
Conceptos previos	17
Descripción de la tecnología	19
Características clínicas	25
Justificación	29
Objetivos	31
Metodología	33
Resultados	37
Aspectos económicos	61
Estudios en marcha	63
Discusión	65
Referencias	68
Anexos	73
Anexo 1. Tipo de metabolizadores	73
Anexo 2. Criterios diagnósticos generales de episodio depresivo CIE-10 ...	74
Anexo 3. Criterios diagnósticos según la DSM-IV-TR.....	76
Anexo 4. Estrategia de búsqueda.	77
Anexo 5. Resultados de la búsqueda	79

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Definición de las cohortes	40
Tabla 2. Definición de los pacientes respondedores/tolerantes y no respondedores/intolerantes	41
Tabla 3. Descripción de las características basales de la población en los estudios de cohortes.....	45
Tabla 4. Descripción de las características basales de la población en los estudios caso control.....	46
Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane.....	54
Tabla 6. Respuesta o remisión al tratamiento al final del seguimiento.	56
Tabla 7. Asociación entre el perfil metabólico (fenotipo) y la intolerancia a los diferentes tratamientos. Estudio de cohortes.....	58
Tabla 8. Asociación de la presencia de alelos con la continuación del tratamiento al finalizar el estudio. Estudios caso-control.....	58
Tabla 9. Resultados de dosis de fármaco para el gen CYP2D6.....	59

Puntos clave

- Las pruebas genéticas para la predicción de la respuesta y/o tolerancia al tratamiento con fármacos antidepresivos se basan en la identificación de genes relacionados con el citocromo p450, fundamentalmente CYP2D6 y CYP2C19, que permite clasificar a los pacientes en función de su capacidad de metabolización (pobre, intermedio, extenso y ultrarrápido).
- Se realizó una revisión sistemática con el objetivo de valorar la efectividad de los test genéticos para predecir la respuesta al tratamiento con antidepresivos, así como la aparición de efectos secundarios al mismo.
- Los documentos seleccionados fueron un informe de evaluación de tecnologías sanitarias, dos revisiones sistemáticas y siete artículos originales (tres estudios de cohortes y cuatro estudios de casos y controles) La principal limitación metodológica fue la alta probabilidad de sesgo de selección en la mayoría de los artículos.
- No se encontró asociación entre el fenotipo metabolizador y la respuesta al tratamiento excepto en un trabajo, en el que los pacientes clasificados como metabolizadores intermedios presentaron una remisión más rápida que el resto.
- En cuanto a la tolerancia, sólo uno de los tres estudios que ofrecieron este resultado encontró un mayor riesgo de cambiar de tratamiento entre los consumidores de antidepresivos tricíclicos (OR=5,77; IC95%: 1,59-21,03; p=0,01). Este riesgo fue mayor en los metabolizadores pobres que en los extensos. Sin embargo, sí se encontró que la dosis de fármaco necesaria fue mayor en los metabolizadores pobres.

Key points

- Genetic testing for predicting response and / or tolerance to treatment with antidepressant are based on the identification of genes associated with cytochrome P450, mainly CYP2D6 and CYP2C19, which allows to classify patients according to their ability to metabolize (poor, intermediate, extensive and ultrarapid)
- Alpha A systematic review was conducted in order to assess the effectiveness of genetic tests to predict response to antidepressant treatment and the occurrence of adverse events.
- The selected documents were a Elath technology report, two systematic reviews and seven original articles (three cohort studies and four case-control studies) The main methodological limitation was the high risk selection bias.
- No association between metabolizer profiles and treatment response except in of the studies, in which patients classified as intermediate metabolizers had a remission faster than the rest.
- In terms of tolerance, only one of the three studies that offered this outcome found an increased risk of a change in treatment among users of tricyclic antidepressants (OR = 5.77, 95% CI 1.59 to 21.03, p = 0.01). This risk was higher in poor metabolizers than in extensive. However, it was found that the dose of drug required was higher in poor metabolizers.

Conceptos previos

El ADN humano está sujeto a variaciones o polimorfismos que constituyen la base genética de nuestra individualidad. La forma más común de polimorfismo es la llamada SNP (*Single Nucleotide Polimorphism*) o variación de una única base en la secuencia del ADN. Su frecuencia y distribución en el genoma (1 SNP por cada 1000 genes), así como el fácil manejo de los SNP los han convertido en potentes herramientas para localizar genes o regiones genómicas supuestamente responsables de algún tipo de enfermedad o de la susceptibilidad de ciertos individuos a padecerla a través de las denominadas técnicas de genotipado de SNPs. Cada una de las formas variantes de un gen o de un marcador particular, como pueden ser los SNPs, se denominan *alelos*. Diferentes alelos de un gen producen variaciones en las características hereditarias.

Las tecnologías de genotipado de SNPs de alto rendimiento dan lugar a tres aplicaciones básicas en la salud humana, la farmacogenómica, el diagnóstico predictivo y el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Identificación de genes relacionados con el citocromo p450 para la predicción de la respuesta y/o tolerancia al tratamiento con fármacos en psiquiatría.

- AmbliChip CYP450® (Roche Molecular Diagnostics LTD, USA)
- Neurofarmagen® (AB-Biotics, España)

Descripción de la tecnología

Las técnicas de genotipado para la predicción de la respuesta y/o tolerancia al tratamiento con fármacos en psiquiatría son pruebas diagnósticas que permiten medir el perfil de expresión de un grupo de genes implicados en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos antidepresivos.

Los genes que con más frecuencia se identifican con este objetivo son los implicados en la codificación de¹:

- Citocromo P450: los genes más relevantes son *CYP1A*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2E1* y *CYP3A*. Los polimorfismos más frecuentemente estudiados son aquellos que afectan a *CYP2D6* y *CYP2C19* en los que la combinación de alelos con distinto grado de actividad se puede traducir en diferentes perfiles metabólicos.
- P-glicoproteína: codificada por el gen *ABCB1* e implicada en el paso de fármacos antidepresivos a través de la barrera hematoencefálica.
- Triptófano hidroxilasa (TPH) que presenta dos isoformas: TPH1 y TPH2 codificadas por genes de igual nombre.
- Catecol-O-metil transferasa (*COMT*): implicada en el catabolismo de la noradrenalina y de la dopamina y codificada por el gen *COMT*.
- Monoamino oxidasa A: codificada por el gen *MAOA*.

- Proteína transportadora de serotonina (*5-HTT*): codificada por el gen *5-HTT*. Las variaciones más prometedoras dentro de este gen parecen ser aquellas localizadas en la zona promotora y especialmente el polimorfismo *5-HTTLPR*.
 - Proteína transportadora de norepinefrina (NET): codificada por el gen NET.
 - Proteína transportadora de dopamina (DAT). codificada por el gen DAT
 - Receptor de serotonina 1A (*5-HT1A*): codificada por el gen *5-HT1A*
 - Receptor de serotonina 2A (*5-HT2A*): codificada por el gen *5-HT2A*
 - Receptor de serotonina 3A y 3B (*5-HTR3*): codificados por 5 genes diferentes siendo *HTR3A*, *HTR3B* y *HTR3C* los más estudiados.
 - Receptor de serotonina 6 (*5-HT6*)
 - β 1 adrenoceptor (β 1AR): codificada por el gen β 1AR
 - Receptores de dopamina: codificados por un amplio número de genes como *DRD2*, *DRD3* y *DRD4*.

Citocromo p450

Las enzimas del citocromo P450 son miembros de una familia de enzimas oxidativas y actúan como el principal sistema para la fase I del metabolismo oxidativo de aproximadamente el 80% de las sustancias usadas con más frecuencia para fines terapéuticos. Este importante sistema endógeno ha recibido una gran atención por parte de los investigadores en farmacogenética, dando lugar al descubrimiento de 58 genes diferentes de CYP humanos con varios polimorfismos que afectan al metabolismo de los fármacos². La distribución de estos polimorfismos genéticos varía entre razas. Así aproximadamente el 7% de las personas de raza caucásica son metabolizadores pobres para CYP2D6, frente al 1-2% de los asiáticos o el 2-4% de los afroamericanos³.

Las variaciones en estos genes pueden contribuir a un metabolismo excesivo o a una disminución o ausencia del mismo².

Las isoenzimas clínicamente más importantes del citocromo hepático con respecto al metabolismo de los antidepresivos son²:

- CYP2D6 es la responsable de la metabolización de la mayoría de los antidepresivos (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, venlafaxina, mirtazapina, amitriptilina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina).
- CYP2C19 se encarga de la metabolización de moclobemida, sertralina, citalopram, escitalopram, amitriptilina e imipramina.
- CYP1A2 juega un mayor papel en el metabolismo de fluvoxamina, duloxetina, agomelatina y mianserina.
- CYP3A4 metaboliza citalopram, escitalopram, mirtazapina, trazodona, nefazadona, reboxetina y mianserina.
- CYP2B6 relacionado con el metabolismo del bupropion².

CYP2D6 es el gen más estudiado en el campo de la farmacogenética habiendo sido diagnosticados hasta el momento más de 100 alelos diferentes que determinan el nivel de actividad de la enzima. En función de la combinación de estos alelos se puede realizar una clasificación de los pacientes como metabolizadores pobres, intermedios, extensos y ultrarrápidos. Fenotípicamente estas variantes genéticas nos permiten distinguir subgrupos de individuos entre la población general con diferente capacidad para llevar a cabo reacciones de metabolización de los fármacos³. En general, los fármacos tienen un efecto exagerado en los individuos clasificados como metabolizadores pobres, pudiendo manifestar en mayor medida reacciones adversas a los medicamentos debido a una disminución del metabolismo que incrementa las concentraciones plasmáticas del fármaco. En cambio, los metabolizadores ultrarrápidos pueden no alcanzar las concentraciones terapéuticas usuales como consecuencia del incremento del metabolismo, presentando una respuesta terapéutica inadecuada a la dosis estándar administrada. Para los profármacos que sólo se convierten en su forma activa tras su metabolismo por CYP2D6 los efectos de los polimorfismos genéticos pueden ser los contrarios a los mencionados, y así los metabolizadores pobres pueden experimentar una menor respuesta debido a unos niveles más bajos de metabolito activo⁴ (Anexo 1).

Técnicas de genotipado

Los test genéticos actualmente comercializados dirigidos fundamentalmente a identificar los polimorfismos de los genes CYP2D6 y CYP2C19 son el AmpliChip CYP450® y el Neurofarmagen®.

- El AmpliChip CYP450® está diseñado para identificar 29 polimorfismos y mutaciones de CYP2D6 y dos polimorfismos del

gen CYP2C19 a partir de una muestra de sangre periférica y esta basado en los siguientes procesos⁴:

1. Amplificación mediante PCR de un DNA purificado, obtenido de una muestra de sangre total. También pueden analizarse muestras procedentes de plasma, suero y de células epiteliales de la cavidad bucal.
 2. Fragmentación y marcaje del producto amplificado con una sustancia fluorescente.
 3. Hibridación del producto marcado en un microarray de ADN y posterior revelado.
 4. La fluorescencia resultante, que muestra dónde se hallan las áreas hibridadas, se visualiza mediante un sistema de láser.
 5. Determinación del genotipo CYP450 y predicción posterior del fenotipo metabolizador.
 6. Interpretación del resultado: el test determina de forma automática el genotipo y el pronóstico del fenotipo o perfil metabólico a través de un software específico de Roche. En esta prueba los fenotipos predichos incluyen:
 - CYP2D6: lento (sin actividad enzimática), intermedio (actividad enzimática reducida), rápidos (actividad enzimática “normal”) y ultrarrápido (actividad enzimática superior a la “normal”).
 - CYP2C19: lento (sin actividad enzimática) y rápido (actividad enzimática “normal”).
- Neurofarmagen Depresión® identifica a través de una muestra de saliva los polimorfismos implicados en la metabolización de 18 principios activos (Amitriptilina, Citalopram, Clobazam, Clomipramina, Clonazepam, Desipramina, Doxepina, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Imipramina, Mianserina, Mirtazapina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina, Trimipramina y Venlafaxina). No se ha obtenido información sobre el proceso que sigue este kit para la determinación de los genes. Los resultados del análisis son expresados mediante una tabla en la que muestra si el paciente puede responder al tratamiento como la media de la población o de manera diferente, expresando en este caso mediante colores si el tratamiento está asociado a riesgo de reacciones

adversas (rojo), a necesidad de monitorización específica de dosis (amarillo) o a probabilidad de respuesta positiva (verde)⁵.

Para el análisis de mutaciones o polimorfismos (SNPs) en el genoma existen otras tecnologías alelo específicas que son únicamente rentables para estudios con un número elevado de muestras⁴:

- Taqman y Pyrosequencing: tecnologías de genotipado de pequeña-media escala.
- SNPlex y Sequenom: tecnologías de genotipado de media-gran escala.
- Illumina: técnica de genotipaje a gran escala.

Una vez identificados los alelos con estas técnicas se procede a una clasificación de los pacientes en función del fenotipo metabolizador predicho como metabolizadores pobres, intermedios, rápidos y ultrarrápidos. Existe otra forma de interpretación de los resultados mediante la escala Dosis Semicuantitativa Gen (SGD) que realiza una clasificación según la funcionalidad de los alelos. Esta clasificación sigue una escala de puntuación entre 0 y 3 que se calcula asignando a cada alelo una puntuación resultante de la comparación entre la concentración plasmática de fármaco en los pacientes portadores de un determinado alelo y la concentración de fármaco establecida como referencia⁶.

Estado de desarrollo de la tecnología

AmpliChip CYP450® test fue autorizado por la FDA en 2004 y comercializado por Roche.

Neurofarmagen® está actualmente comercializado en España. Se lanzó en enero de 2010 para el análisis de 35 principios activos. Posteriormente se ha ido incorporando el análisis de otros fármacos, comercializándose en mayo de 2012 la nueva versión que analiza 44 principios activos. Existen además versiones específicas para determinadas patologías como Neurofarmagen Depresión®, Neurofarmagen Epilepsia® y Neurofarmagen TDAH®.

Difusión

No se dispone de datos sobre su difusión en el Sistema Nacional de Salud. Estas pruebas actualmente se utilizan en la medicina privada. Por el momento no tienen cobertura en el Sistema Sanitario Público.

Tecnologías alternativas

Hasta el momento no existe ninguna tecnología de probada eficacia en la predicción de la respuesta al tratamiento con antidepresivos.

Las líneas de investigación en la actualidad plantean hipótesis sobre la relación entre diversos factores y la respuesta al tratamiento en psiquiatría. Entre ellas, destacan investigaciones que han relacionado la presencia de trastornos o rasgos desadaptativos de la personalidad así como trastornos psiquiátricos del eje I, con una tendencia a la mala respuesta al tratamiento y a las recurrencias y recaídas⁷. Además, los resultados del estudio STAR*D parecen indicar que la tasa de respuesta decrece cuantos más ensayos terapéuticos se realizan, de forma que existe una gradación de la resistencia. Del mismo modo, hay autores que relacionan una mejoría precoz -en las primeras dos semanas tras el inicio del tratamiento antidepresivo- con una buena respuesta y remisión posterior⁸.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstico y/o pronóstico

Ámbito de aplicación de la tecnología

Ambulatorio

Indicaciones

Estas pruebas están indicadas para el análisis de fármacos utilizados en el tratamiento de patologías como la depresión, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, la epilepsia y el trastorno de déficit de atención por hiperactividad.

Este informe se ha centrado en la indicación de estas pruebas en pacientes con depresión mayor. En esta población se puede utilizar tanto para elegir el primer tratamiento como para cambiar un tratamiento en caso de no respuesta.

La depresión mayor es un síndrome o agrupación de síntomas en el que predominan los síntomas afectivos (tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo o incluso somático, por lo que podría hablarse de una afectación global de la vida psíquica, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva. La base para distinguir estos cambios patológicos de cambios ordinarios, viene dada por la persistencia de la clínica, su gravedad, la presencia de otros síntomas y el grado de deterioro funcional y social que lo acompaña⁹.

Los síntomas depresivos son susceptibles de valoración y ordenamiento según criterios diagnósticos operativos, y los más utilizados, tanto en la clínica como en los estudios de investigación, son los sistemas de clasificación CIE-10 y DSM-IV33 (Anexo 2 y 3). Así mismo existen diversos instrumentos, como la escala de autoevaluación MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) o el *Psychiatric Diagnostic*

Screening Questionnaire (PDSQ) que permiten identificar aquellos individuos que presentan síntomas depresivos y posibilitan que el clínico lleve a cabo una entrevista diagnóstica⁹. Para la cuantificación y valoración de la gravedad, las escalas más utilizadas son la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS) y el *Beck Depresión Inventory* (BDI)¹⁰.

No existe un acuerdo general sobre cuándo una depresión debe considerarse resistente. En el consenso de la Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental se habla de depresión resistente cuando un paciente no mejora tras el tratamiento con un fármaco de acción antidepressiva contrastada, en dosis terapéuticas y durante el tiempo adecuado. Aunque no existe consenso en relación al tiempo que debe mantenerse el tratamiento para considerar la depresión como resistente, se suele establecer entre 4 y 6 semanas⁹. La mejoría sintomatológica no se produce en la misma secuencia cronológica para todas las áreas afectadas. Así, los síntomas somáticos y la reactividad a las circunstancias del medio mejoran al inicio pero persisten las cogniciones negativas, por lo que el riesgo de suicidio se incrementa durante las primeras semanas de tratamiento. Por ello, no se suele considerar a paciente como resistente aún cuando persistan los síntomas pasadas las 4 semanas de tratamiento.

El Sistema Nacional de Salud Inglés (NHS) define la depresión resistente como aquella cuyos síntomas se mantienen tras dos o más ensayos con antidepressivos y considera no respondedores en tratamiento agudo a aquellos pacientes que no responden a un único ensayo de tratamiento. Con criterios más restrictivos, otros autores definen depresión resistente como el fracaso en alcanzar la remisión tras un ensayo adecuado de tratamiento de tres clases de antidepressivos diferentes en dosis y tiempo adecuados⁹.

Número de pacientes

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión (conjunto de agrupaciones sindrómicas y trastornos que incluyen episodios depresivos, trastornos depresivos recurrentes, trastornos afectivos persistentes y sintomatología afectiva), afecta en el mundo a unos 121 millones de personas, y advierte que una de cada cinco personas llegará a desarrollar un cuadro depresivo en su vida, aumentando este número si concurren otros factores como enfermedades médicas o situaciones de estrés⁹.

La prevalencia de la enfermedad es variable según el país estudiado y así, el *Nacional Comorbidity Survey Replication* americano observó que un 16,2% de las personas presentaron un trastorno depresivo mayor en algún momento de su vida (prevalencia-vida) y que un 6,6% lo presentaron en los últimos 12 meses (prevalencia-año), mientras que el Libro Verde elaborado por la Comisión de las Comunidades Europeas estima que la prevalencia anual en la población europea entre 18 y 65 años es del 6,1%⁹.

La depresión por si sola es la tercera causa más importante de carga de enfermedad en Europa, lo que representa el 6,2% de todos los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)¹¹. Este problema se ve acentuado por la mala respuesta al tratamiento observada en los pacientes con depresión, de forma que un 50% de ellos responden al primer antidepresivo prescrito y solo un 30% alcanzan la remisión completa. Además, hay un descenso significativo en los niveles de remisión después de dos ensayos terapéuticos fallidos, de forma que un 60% de los pacientes alcanzarían la remisión total tras cuatro tratamientos².

Es previsible que en el año 2020, la depresión pase a convertirse en la segunda causa más común de discapacidad a nivel mundial, después de las enfermedades cardiovasculares para todas las edades y ambos sexos¹².

Por otro lado, en muchos países europeos, los problemas de salud mental representan entre el 35% y el 45% de absentismo laboral. Por término medio, los pacientes con depresión pierden 11 días por cada periodo de 6 meses, mientras que los individuos sin esta condición únicamente pierden dos o tres⁹. Este hecho, unido al importante gasto farmacéutico, conlleva una importante carga económica. En el año 2002 las enfermedades mentales supusieron en Estados Unidos un coste de aproximadamente 300 billones de dólares. Según el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el año 2005 el gasto en antidepresivos fue superior a los 600 millones de euros, 6 veces más que en 1994⁹.

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta, prioriza y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

La depresión supone un problema de salud pública de primer orden debido a su gran prevalencia, a la elevada discapacidad e impacto en la calidad de vida que supone y al elevado coste económico y social que conlleva. La depresión resistente al tratamiento afecta a algo más de una tercera parte de los pacientes. Para obtener una buena respuesta es fundamental un adecuado cumplimiento terapéutico. Sin embargo, existe una pobre adherencia al tratamiento entre estos pacientes lo que implica un incremento de la probabilidad de recaídas y recurrencias. La falta de cumplimiento esta relacionado, entre otros, con la aparición de efectos secundarios que la mayoría de las veces se encuentran relacionados con la dosis de fármaco¹³. La tendencia creciente a la aplicación de la medicina personalizada a través de la farmacogenética ha llevado al desarrollo de pruebas genéticas para la predicción de la respuesta al tratamiento con antidepresivos en la depresión mayor, que se basan en la identificación de variaciones genéticas de las subfamilias del citocromo P450 responsables del metabolismo de estos fármacos.

Estas pruebas podrían, por tanto, suponer una mejora en el manejo de los pacientes con depresión. Sin embargo, es necesario hacer una adecuada evaluación de la evidencia disponible en relación con su efectividad, que permita dar respuesta al creciente interés existente en relación con estas pruebas tanto por parte de la comunidad científica como de determinados grupos de presión y/o asociaciones de afectados por esta patología. Así mismo, una exhaustiva revisión de este tema se hace necesaria ante la actual comercialización de estos test y el elevado coste que supondría su realización.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Son los test genéticos de detección de polimorfismos del gen CYP450 efectivos para la predicción de la respuesta al tratamiento en pacientes con depresión mayor?

Los objetivos específicos se centran en valorar la efectividad de los test genéticos que detectan polimorfismos en el gen CYP450 para predecir la respuesta al tratamiento con antidepresivos, la dosis necesaria a utilizar, así como la aparición de efectos secundarios al mismo.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA^a. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por NICE^b.

Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta julio de 2012: Medline, EMBASE, PsycInfo, Web of Science y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en la plataforma de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la *Food and Drug Administration* (FDA) y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov^c. Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials* y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la OMS^d.

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la OMS, los

^a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-511.

^b National Institute for Health and Clinical Excellence (April 2006) 'The guidelines manual'. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk

^c <http://clinicaltrial.gov/>

^d <http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), The Emergency Care Research Institute (ECRI), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) y la Sociedad Española de Psiquiatría. Además se contactó con la industria para obtener información detallada de su producto que no estaba accesible en las fuentes utilizadas. También se llevó a cabo una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La búsqueda se limitó a los estudios realizados a partir de 2006 ya que, en la exploración realizada previamente se localizó una revisión sistemática³ de alta calidad publicada con fecha diciembre de 2007 cuyo objetivo era similar al abordado en el presente documento. La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 4.

Se realizó un análisis crítico siguiendo las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* para estudios de cohorte y casos controles adaptadas por CASP España (CASPe)¹⁴ y se diseñó un cuestionario basado en las recomendaciones de la *Reader's guide to critical appraisal of cohort studies*. Este cuestionario incluye variables de interés descritas en la literatura revisada así como en las guías de recomendaciones. Asimismo se evaluó el riesgo de sesgo en los estudios incluidos según lo establecido para las revisiones sistemáticas por la Colaboración Cochrane¹⁵.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: personas con depresión mayor.
- Intervención: test genéticos para CYP450 en la predicción de la respuesta al tratamiento.
- Resultados: efectividad medido como la respuesta y/o la tolerancia al tratamiento o la predicción de dosis de antidepresivos necesarias.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

Extracción de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados por un solo revisor. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de respuesta al tratamiento, tolerancia y dosis necesaria de antidepresivo.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Se localizaron 362 referencias procedentes del total de bases de datos utilizadas, tras eliminar los duplicados. Mediante lectura de título y resumen se excluyeron 341 estudios por no cumplir los criterios de inclusión y 21 fueron seleccionados para su lectura a texto completo. Posteriormente se eliminaron 11, quedando finalmente 10 estudios para su análisis.

El diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda se muestra en el Anexo 5.

Descripción y calidad de los artículos

Los documentos seleccionados fueron dos revisiones sistemáticas^{1,3} y siete artículos originales¹⁶⁻²² que fueron 3 estudios de cohortes²⁰⁻²² y 4 estudios de casos y controles¹⁶⁻¹⁹. Así mismo se recuperó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias realizado por la Agencia Lain Entralgo²³.

Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

En este informe de evaluación de tecnologías sanitarias se realizó una revisión sistemática hasta septiembre de 2010 cuyo objetivo fue evaluar la eficacia, efectividad e impacto económico de los test genéticos en pacientes con cáncer de mama o depresión. Todos los estudios incluidos que cumplieron nuestros criterios de inclusión fueron recogidos en la presente investigación. Los estudios recuperados fueron de carácter retrospectivo y heterogéneos en cuanto a los genes determinados y a los polimorfismos incluidos. En relación a la validez analítica, no se encontró ningún estudio que utilizara un patrón de referencia para comparar los resultados del método de genotipado utilizado, siendo las propias pruebas utilizadas las consideradas como de referencia, ni que ofreciera resultados de rendimiento diagnóstico. Los autores concluyeron que en la mayoría de los estudios, las dosis administradas a pacientes metabolizadores lentos fueron menores que en pacientes extensos, así como el riesgo de cambio de

medicación o terapia discontinua y de efectos adversos, puntualizando que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la eficacia terapéutica entre los diversos fenotipos²³.

Revisiones sistemáticas

Thakur *et al.*³ publicaron este trabajo a partir del informe de evaluación de tecnologías sanitarias realizado por la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)^v. La revisión sistemática de la literatura tuvo como objetivo analizar la validez analítica de los test genéticos para CYP450, así como la capacidad de estas pruebas para predecir el metabolismo de los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina), la eficacia de los tratamientos y la aparición de efectos adversos. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos MEDLINE, *PsycINFO*, CINAHL, *Cochrane and Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* desde el año 1966 hasta mayo de 2006. Se incluyeron en esta revisión 37 estudios de los cuales ninguno de ellos estuvo incluido en la presente revisión ya que todos los artículos eran previos al año 2006 a excepción de dos^{24,25} que se excluyeron por abordar unos resultados diferentes a los propuestos en la presente investigación. Esta revisión se clasificó como de calidad alta tras su evaluación mediante el cuestionario CASPe para revisiones sistemáticas. Las principales limitaciones metodológicas fueron que no se mostró la estrategia de búsqueda ni los criterios de inclusión y exclusión lo que podría llevar a un sesgo de selección. La evaluación que los autores realizaron de la calidad de los artículos según los criterios del Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia osciló entre 3b y 4, debido a que se trataba de estudios de cohortes no consecutivos o series de casos con una población muy reducida.

Los autores concluyeron en relación a la validez analítica, que la prueba genética presentaba una alta sensibilidad y especificidad con unos amplios intervalos de confianza debido al reducido tamaño muestral de los artículos incluidos. Con respecto a la efectividad del test para predecir la respuesta al tratamiento con antidepresivos ISRS, tres de los estudios analizados²⁶⁻²⁸ no mostraban diferencias significativas entre los distintos

^v Matchar DB, Thakur ME, Grossman I, McCrory DC, Orlando LA, Steffens DC, et al. Testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with non-psychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Evidence Report/Technology Assessment No. 146. AHRQ Publication No. 07-E002. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007.

perfiles metabólicos. Sin embargo, los dos estudios restantes^{29,30} mostraron una mayor proporción de metabolizadores ultrarrápidos en los no respondedores. En relación con los efectos secundarios, tres de los estudios^{26,29,31} no mostraron diferencias entre metabolizadores pobres y extensos, uno encontró una mayor prevalencia de efectos secundarios gastrointestinales entre los metabolizadores pobres comparado con los extensos²⁵ y en otros dos^{29,32} encontraron una mayor frecuencia de efectos secundarios entre los metabolizadores pobres en comparación con la población general. No se localizaron estudios que evaluaran la utilidad de los test en la mejora de la toma de decisiones y manejo de los pacientes en la práctica clínica. Por último, los autores realizaron un modelo de tratamiento (árbol de decisión) para la depresión mayor con el fin de explorar el impacto clínico potencial del genotipado del CYP450 en pacientes con nuevo diagnóstico. La estrategia más efectiva fue tratar a los pacientes de forma empírica, es decir, sin realizar el test, con un ISRS que no se viera afectado por el genotipo.

La revisión sistemática realizada por Porcelli *et al.*¹ se centró en analizar el estado actual de los genes relacionados con la respuesta al tratamiento en la depresión. Realizaron la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y Embase hasta noviembre de 2009 incluyéndose en la revisión 226 estudios. En el apartado de asociaciones farmacogenéticas relacionadas con el citocromo P450 fueron doce los artículos analizados. De ellos dos estaban incluidos en la presente revisión^{16,19}. De las diez referencias no incluidas, dos habían sido excluidas de nuestra búsqueda por no cumplir los criterios de inclusión^{25,33}, tres no habían sido recuperadas por referirse a una población diferente de la abordada en nuestro estudio^{32,34,35} y cinco eran artículos previos a 2006^{27,29,36-38}. Se trató de una revisión de baja calidad cuyas principales limitaciones metodológicas fueron la ausencia de un objetivo claramente definido, los resultados solo aparecieron resumidos en una tabla sin mostrar datos numéricos y no especificaron las limitaciones metodológicas de los estudios analizados, aunque sí se realizó una evaluación numérica de la calidad según los criterios propuestos por Serreti *et al.*³⁹ para los estudios de farmacogenética. La mayoría de los artículos incluidos fueron clasificados por los autores como de calidad media mientras que tres se identificaron como de baja calidad^{29,34,36} y otro de calidad excelente¹⁶.

Porcelli *et al.*¹ no encontraron asociación entre los distintos polimorfismos genéticos y la respuesta al tratamiento pero sí señalaron una mayor frecuencia de efectos secundarios entre los metabolizadores pobres aunque los datos no fueron mostrados.

Artículos originales

Se incluyeron en la revisión siete estudios. Tres de ellos correspondieron a estudios de cohortes²⁰⁻²² y 4 a estudios de diseño caso-control¹⁶⁻¹⁹.

La mayoría de los estudios^{16,18,19,22} fueron multicéntricos. Los estudios de cohortes fueron prospectivos excepto Schenk *et al.*²¹ que lo realizaron de forma retrospectiva.

Bijl *et al.*²⁰ y Schenk *et al.*²¹ consideraron como cohortes expuestas las formadas por los pacientes identificados por la prueba como metabolizadores pobres mientras que las no expuestas las constituyeron los metabolizadores intermedios, extensos y ultrarrápidos. En el estudio de Tsai *et al.*²² se definieron cohortes diferentes para el estudio de los genes CYP2D6 y CYP2C19 (Tabla 1).

Tabla 1. Definición de las cohortes			
Autor y año	Tipo de resultado¶	Cohorte expuesta	Cohorte no expuesta
Bijl 2008 ²⁰	Tolerancia y dosis de antidepressivo	Metabolizadores pobres	Metabolizadores extensos
Schenk 2008 ²¹	Dosis de imipramina	Metabolizadores pobres	Metabolizadores intermedios, extensos y ultrarrápidos
Tsai 2010 ²²	Respuesta al tratamiento	CYP2D6: metabolizadores intermedios con SGD=0,5 CYP2C19: metabolizadores pobres	CYP2D6: metabolizadores intermedios con SGD diferente a 0,5 CYP2C19: metabolizadores extensos

SGD: Dosis semicuantitativa de gen

En los 4 estudios con diseño caso-control¹⁶⁻¹⁹ se clasificaron a los pacientes como respondedores y no respondedores en base a la modificación de la puntuación en las diferentes escalas de severidad utilizadas (HAM-D, MADRS). En el estudio de Peters *et al.*¹⁶ además se dividieron según la tolerancia a los antidepressivos (Tabla 2)

Tabla 2. Definición de los pacientes respondedores/tolerantes y no respondedores/intolerantes			
Autor y año	Tipo de resultado	Respondedores/Tolerantes	No respondedores/intolerantes
Peters 2008 ¹⁶ y Mrazek 2011 ¹⁸	Respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes tratados durante al menos 42 días - Disminución $\leq 50\%$ de la puntuación del QUIDS respecto a la línea de base en su última visita 	El resto de sujetos que cumplieron 42 días de tratamiento
	Tolerancia	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que continuaban con el tratamiento con citalopram al final del estudio 	Pacientes que rehusaron continuar en el estudio o abandonaron el tratamiento con citalopram debido a la aparición de efectos secundarios
Gex-Fabry 2008 ¹⁷	Respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Respondedores: mejoría MADRS de $\geq 50\%$ - Respondedores persistentes: mantenimiento de la respuesta en las visitas sucesivas 	No respondedores
	Respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Respondedores: No datos - Pacientes que remiten 	Respondedores no persistentes: Al menos en una de las visitas posteriores no cumplían criterios de respuesta o no hubo una evaluación disponible más allá de la primera
Serretti 2009 ¹⁹	Respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Respondedores: No datos - Pacientes que remiten 	No respondedores: HAM-D ≥ 17 tras 4 semanas de tratamiento
HAM-D: <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> ; MADRS: <i>Montgomery-Asberg Depression rating Scale</i> ; QUIDS-SR: <i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology (Self-Report version)</i> ;			

Descripción de la población

Estudios realizados con diseño de cohortes

El tamaño de las muestras analizadas osciló entre 1.198 y 100 pacientes con un predominio de mujeres de 55-65%. La media de edad en el estudio de Bijl *et al.*²⁰ fue de 69,4±8,2 años, mientras que el rango de edad de los participantes en el trabajo de Schenk *et al.*²¹ fue de 18-65 años. Tsai *et al.*²² incluyeron a pacientes adultos pero no detallaron las características sociodemográficas de la población.

Tanto Tsai *et al.*²² como Schenk *et al.*²¹ estudiaron pacientes previamente diagnosticados de depresión moderada-severa según los criterios DSM-IV para el diagnóstico y la escala HAM-D^{vi} para la gravedad. Sin embargo, Bijl *et al.*²⁰ seleccionaron a los pacientes de la cohorte del estudio Rotterdam que, durante el periodo de estudio (abril 1991-julio 2005) recibieron por primera vez tratamiento con algún fármaco antidepressivo y cuyos datos del genotipo de CYP2D6 estaban disponibles.

Todos los pacientes incluidos en los estudios recibieron tratamiento con antidepressivos que fueron, imipramina en uno de los estudios²¹ y escitalopram en el 60% de los participantes en el otro²². En este último, en el estudio del gen CYP2D6 ambas cohortes fueron comparables en relación a la dosis de escitalopram recibida, la concentración en sangre de este fármaco y sus metabolitos S-desmetilcitalopram (S-DCIT) y S-didemetilcitalopram (S-DDCIT). Del mismo modo, cuando se estudió el gen CYP2C19, los autores afirmaron comparabilidad en cuanto a la edad, el peso corporal y dosis de fármaco (datos no mostrados). Sin embargo Bijl *et al.*²⁰ consideraron a aquellos pacientes que fueron tratados con antidepressivos tricíclicos, ISRS u otros fármacos antidepressivos menos frecuentes. No obstante, en este trabajo se excluyeron a aquellos pacientes que habían tomado antidepressivos en los tres meses previos y en el de Schenk *et al.*²¹ a los que habían presentado fracaso o intolerancia previa al tratamiento o contraindicación del mismo.

Los criterios de exclusión de dos de los trabajos^{21,22} fueron similares, excluyendo a aquellos pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar o esquizoafectivo, abuso del alcohol u otras sustancias, demencia,

^{vi} No Deprimido: 0-7; Depresión ligera: 8-13; Depresión Moderada: 14-18; Depresión Severa: 19-22; Depresión muy severa: >23.

enfermedades físicas relevantes y fracaso o intolerancia previa al tratamiento o contraindicación del mismo. Además, en el estudio de Tsai *et al.*²² los pacientes debían haber completado un periodo de una semana de lavado tras cualquier otro antidepresivo y se prohibió el uso de otros fármacos psicotrópicos a excepción de zolpidem y lorazepam.

Estudios realizados con diseño caso control

Las muestras analizadas tuvieron un tamaño de entre 1953 y 71 pacientes, con una media de edad comprendida entre 42,6 y 58,77 años. Los participantes en los estudios fueron en su mayoría mujeres (entre 53,5% y 74,1%). Dos de los artículos^{16,18} utilizaron una muestra de la población perteneciente al estudio STAR*D (estudio multicéntrico con 4041 pacientes diagnosticados de depresión mayor no psicótica, diseñado para evaluar de forma prospectiva la efectividad de los tratamientos antidepresivos) que aceptó dar una muestra de ADN. Estos dos autores presentaron la descripción de la población desglosada según las diferentes etnias incluidas en el estudio siendo la etnia más frecuente la blanca no hispana.

Los pacientes incluidos en los estudios fueron diagnosticados de depresión aunque los criterios utilizados fueron diferentes de forma que, Gex-Fabry *et al.*¹⁷ y Serretti *et al.*¹⁹ utilizaron la escala MINI, Mazreck *et al.*¹⁸ los criterios DSM-IV y Peters *et al.*¹⁶ el PDSQ. Tan solo en uno¹⁷ de los cuatro artículos se especificó la gravedad de la depresión siendo moderada-grave.

Sólo en el trabajo de Peters *et al.*¹⁶ se especificó que los casos y los controles eran similares en cuanto a raza, edad media, edad al inicio del primer episodio de depresión mayor, presencia de depresión recurrente e historia familiar de depresión. Sin embargo, los pacientes respondedores presentaban una mayor media de años de escolarización y una mayor frecuencia de episodios de depresión de más de 24 meses de duración, así como una menor duración del episodio actual, un menor número de años desde el primer episodio y una menor puntuación QUIDS^{vii}.

Los pacientes de todos los estudios fueron tratados con algún antidepresivo, excluyendo a los que habían presentado previamente una falta de respuesta o intolerancia al mismo así como el no haber recibido un tratamiento adecuado durante el último episodio depresivo. Los fármacos administrados pertenecieron al grupo de ISRS, siendo el citalopram el

^{vii} 0-5: no depresión; 6-10: posiblemente ligeramente deprimido; 11-15: depresión moderada; 16-20: depresión severa; ≥21 depresión muy severa

fármaco utilizado en dos estudios^{16,18}, mientras que Gex-Fabry *et al.*¹⁷ utilizaron la paroxetina, estableciendo un periodo de lavado de una semana cuando se interrumpió el tratamiento antidepresivo. Sin embargo en el estudio de Serretti *et al.*¹⁹ se consideró un amplio grupo de antidepresivos que tenían que haber sido administrados al menos durante cuatro semanas, siendo los consumidos con mayor frecuencia aquellos pertenecientes al grupo ISRS (50%).

En la mayoría de los trabajos se excluyeron pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos de la alimentación o trastorno obsesivo compulsivo, abuso de sustancias, comorbilidad médica que contraindicase el estudio, embarazo o lactancia. Además, Peters *et al.*¹⁶ tampoco incluyeron a los pacientes que no habían respondido a la terapia cognitiva o electroconvulsiva, y Gex-Fabry *et al.*¹⁷ a los sujetos con trastorno de personalidad *borderline*, a los que habían consumido inhibidores de la monoamino-oxidasa o fluoxetina durante las dos semanas previas y a los que realizaban tratamiento con estabilizadores del humor o antipsicóticos.

Tabla 3. Descripción de las características basales de la población en los estudios de cohortes

Autor y año	Tamaño de la población (N)	Edad en años (media ± DE)	Sexo (% mujeres)	Criterios diagnósticos	Antidepresivos	Peculiaridades inclusión /exclusión relacionados con tratamiento.
Bijl, 2008 ²⁰	MP	80	*68,4	Tratamiento con antidepresivos	ATC (43,5%) ISRS (45%) Otros (11,5%)	Exclusión de pacientes con tratamiento antidepresivo en los 3 meses previos
	MI	341				
	ME	777				
Shenk, 2008 ²¹	MP	25	55	DSM-IV	Imipramina: 25-900 mg/día	Exclusión de los que habían presentado fracaso o intolerancia previa al tratamiento o contraindicación del mismo.
	MI	83				
	ME	62				
Tsai, 2010 ²²	MU	11	ND	DSM-IV	Escitalopram: 10mg/día 4 semanas y 10-30mg/día otras 4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento previo con antidepresivos 60% - Depresión recurrente 38% - Comorbilidades 67% - Período de lavado de una semana tras otro antidepresivo previo al inicio del estudio
	MP	0				
	MI	82				
	ME	16	≥18			
	MU	1				

ATC: antidepresivos tricíclicos; DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; ME: metabolizadores extensos; MI: metabolizadores intermedios; MP: metabolizadores pobres; MU: metabolizadores ultrarrápidos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; N: tamaño de la población; ND: no descrito; R: rango.

1: Pacientes pertenecientes al estudio Rotterdam

* dato calculado por las autoras

Tabla 4. Descripción de las características basales de la población en los estudios caso control						
Autor, año	Tamaño de la población (N)	Edad en años (media±DE)	Sexo (% mujeres)	Criterios diagnósticos	Antidepresivos	Criterios exclusión relacionadas con el tratamiento
Peters, 2008 [§] ¹⁶	R: 309 NR:312 IT: 138	42,6±13,4	61,8	PDSQ	Citalopram 20-60mg/día	- Intolerancia al tratamiento - Falta previa de respuesta al tratamiento farmacológico, terapia cognitiva o electroconvulsiva
Gex-Fabry, 2008 [†] ¹⁷	NR: 30 RP: 19 RNP: 14	37 [†]	53,5	MINI (CIE 10)	Paroxetina 20-30mg/día	- Intolerancia o falta previa de respuesta al tratamiento - IMAO o fluoxetina en las dos semanas previas - Tratamiento con estabilizadores del humor o antipsicóticos.
Mrazeck, 2011 [§] ¹⁸	RM:521* NRM:553 PIT:29	42,9***	61,8	DSM-IV	Citalopram 20-60mg/día	- Intolerancia o falta previa de respuesta al tratamiento.
Serretti, 2009 [‡] ¹⁹	R: 81 NR: 197 RM:31 NRM:247	58,8±14,7	74	MINI (CIE 10)	ISRS, ATC, IRSN, PSRS, NaSSAs	- No tratamiento adecuado durante el último episodio depresivo - No tratamiento con antidepresivo ≥4 semanas.

ATC: antidepresivos tricíclicos; CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades; DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*; IMAO: inhibidores de la monoamino-oxidasa; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IT: intolerantes; MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview*; NaSSAs: antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos; NR: no respondedores; NRM: no remisión; PDSQ: *Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire*; PIT: probablemente intolerantes; PSRS: potenciadores selectivos de la recaptación de serotonina; PT: probablemente tolerantes; R: respondedores; R: respondedores; RM: remisión; RNP: respondedores no persistentes; RP: respondedores persistentes; T: tolerantes

§ Pacientes pertenecientes al estudio STARD

□ Mediana

*población blanca no hispana que permaneció en el estudio (1074 pacientes)

† población blanca no hispana (1235 pacientes)

***Dato calculado por la autora

‡ Pacientes pertenecientes al estudio multicéntrico Europeo 'Patterns of treatment resistance and switching strategies in unipolar affective disorder'

Descripción de la intervención

La determinación genética se hizo en todos los estudios a partir de una muestra de sangre periférica y se realizó el genotipado para distintos polimorfismos de los genes analizados, que fueron:

- CYP2D6 en todos los estudios¹⁶⁻²²
- CYP2C19 en cinco trabajos^{16,18,19,21,22}
- CYP3A4 en dos^{19,22}
- CYP2C9 y CYP1A2 en 1 estudio¹⁹
- CYP3A5 en Peters *et al.*¹⁶

En ninguno de los trabajos se utilizó el Amplichip® o el Neurofarmagen® para la detección de las variantes genéticas. El procedimiento seguido contó con la utilización de diferentes técnicas de PCR para amplificar las regiones específicas de los genes donde se ubicaban las diferentes variables alélicas. Posteriormente se procedió a la identificación de los alelos objeto de estudio mediante distintas técnicas que incluyeron el procesamiento mediante enzimas de restricción^{19,21} o mediante las pruebas de genotipado Taqman® (Applied Biosystems, CA, USA)^{16,17,20,22}, Luminex®¹⁸ o ABI PRISM®¹⁹.

Así, todos los autores clasificaron a los pacientes según la funcionalidad de los alelos detectados como metabolizadores pobres y extensos. En algunos estudios se añadieron otras categorías como los metabolizadores intermedios^{19,20}, ultrarrápidos^{18,19,22} o las variantes homocigotos y heterocigotos para metabolizadores extensos¹⁷. Mrazek *et al.*¹⁸ definieron además unos fenotipos basados en el efecto combinado de los polimorfismos de los genes CYP2D6 y CYP2C19 que catalogaron como bajo, moderado o alto. En 2 de los autores^{18,21} se utilizó la dosis semicuantitativa de gen (SGD) para la definición de los perfiles metabólicos (Tabla 5). Tsai *et al.*²² utilizaron tanto los perfiles metabólicos como la clasificación SGD.

El seguimiento de los pacientes osciló entre un mínimo de 2 y un máximo de 18 semanas¹⁷ aunque en cuatro de los estudios¹⁸⁻²¹ no se especificó el tiempo de duración del estudio.

En algunos de los trabajos se especificó la existencia de cointervenciones. Así en el estudio de Gex-Fabry *et al.*¹⁷ se permitió el tratamiento con clorazepato y zolpidem y en el de Tsai *et al.*²² con zolpidem y lorazepam.

Autor y año		Genes analizados		Perfiles metabólicos		
		Pobre	Intermedio	Extenso	Ultrarrápido	
Estudios con diseño de cohortes						
Bijl 2008 ²⁰	CYP2D6	*4/*4	*1/*4	*1/*1	No descrito	No descrito
Schenk 2008 ²¹	CYP2D6 CYP2C19§	≤0,5	1-1,5	2,0-2,5	≥3	≥3
Tsai 2010 ²²	CYP2D6 CYP2C19	*5/*5 ó SDG=0	*10/*5, *4/*10 ó SDG=0,5 *10/*10, Wt/*5, Wt/*4 ó SDG=1Wt/*10 ó SDG=1,5	Wt/Wt ó SDG=2	*1x2/*1 ó SDG=3	*1x2/*1 ó SDG=3
	CYP9A4	No descrito				
Estudios con diseño casos y controles						
Peters 2008 ¹⁶	CYP2D6, CYP2C19	Dos alelos inactivos	No descrito	Resto de genotipos	No descrito	No descrito
Mrazack 2011 ¹⁸	CYP2D6, CYP2C19§	≤0,5	1-1,5	2,0-2,5	≥3	≥3
Gex-Fabry 2008 ¹⁷	CYP2D6	*4/*4 *4/*6	No descrito	*1/*1 *1/*4 *1/*5 *1/*6	*1/*XN	*1/*XN
	CYP2C9	Dos alelos inactivos *2	Un alelo inactivo *17	Dos variantes de alelos activos	No descrito	No descrito
Serretti 2009 ¹⁹	CYP2C19	Dos alelos inactivos *2 y/o un alelo inactivo *17	Un alelo inactivo *2 y/o un alelo inactivo *17	Todas las variantes alélicas activas o un alelo inactivo *17	Dos alelos inactivos *17	Dos alelos inactivos *17
	CYP2D6	≥2 alelos inactivos	Un alelo inactivo	Todas las variantes alélicas activas	Mutación en el alelo *XN	Mutación en el alelo *XN
§ dosis semicuantitativa del gen calculada mediante la suma de la puntuación obtenida para cada alelo según su actividad, siendo 0 actividad nula, 0,5 actividad reducida, 1 actividad normal y 1,5 actividad incrementada.						

Descripción de las medidas de resultados

Las variables estudiadas fueron el grado de respuesta al tratamiento^{16,17,19}, el nivel de tolerancia al tratamiento^{16,18} y la dosis de fármaco administrada^{16,20-22}.

Respuesta al tratamiento

1. Definición de respuesta al tratamiento: este resultado se evaluó utilizando diferentes escalas de severidad de los síntomas. Así, tanto Peters *et al.*¹⁶ como Mrazek *et al.*¹⁸ usaron el cuestionario QUIDS mientras que Gex-Fabry *et al.*¹⁷ lo hicieron con las escalas MADRS y los otros dos autores^{19,22} con la HAM-D.
2. Medidas de frecuencia y asociación: todos los estudios¹⁷⁻²¹ excepto Tsai *et al.*²² y Peters *et al.*¹⁶ midieron la frecuencia de pacientes respondedores y no respondedores. Tanto Peters *et al.*¹⁶ como Mrazek *et al.*¹⁸ calcularon la OR como medida de asociación entre la aparición de determinados alelos y respuesta al tratamiento. Tsai *et al.*²² realizaron un análisis de supervivencia Kaplan Meier comparando el tiempo hasta la remisión mediante el log-rank test.
3. Análisis multivariante: en 3 de los estudios¹⁷⁻¹⁹ se realizó un análisis multivariante en el que se consideraron como covariables:
 - o Edad y sexo: en los estudios de Gex-Fabry *et al.*¹⁷ y Serretti *et al.*¹⁹.
 - o Concentración plasmática de paroxetina, dosis del fármaco que el paciente tomaba al final del estudio y el genotipo homocigoto o heterocigoto: en el estudio de Gex-fabry *et al.*¹⁷.
 - o Perfiles metabólicos de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 así como la clase de antidepresivo con evidencia de ser metabolizado por cada citocromo: en el estudio de Serretti *et al.*¹⁹.
 - o Tolerancia: en el trabajo de Mrazek *et al.*¹⁸.

Tolerancia

1. Definición de tolerancia: en los estudios de Peters *et al.*¹⁶ y Mrazek *et al.*¹⁸ se definió como la continuación del tratamiento al finalizar el estudio mientras que Bijl *et al.*²⁰ midieron la discontinuación del tratamiento o el cambio a otro antidepresivo dentro de los primeros 45 días (al considerar que un cambio en la medicación antes de este periodo de tiempo se debía a intolerancia a la medicación, ya que la eficacia del tratamiento solo podía ser valorada tras un mínimo de 6 semanas).
2. Medidas de frecuencia y asociación: en los tres trabajos^{16,18,20} se obtuvo la frecuencia de pacientes de cada uno de los grupos definidos, así como su asociación mediante la OR.
3. Análisis multivariante: Bijl *et al.*²⁰ y Mrazek *et al.*¹⁸ realizaron un análisis multivariante incluyendo como covariables, en el primer estudio, el sexo, la edad, el índice de masa corporal, la función renal y la dosis inicial de antidepresivo. Mrazek *et al.*¹⁸ construyeron un modelo mediante un análisis de regresión logística incluyendo como posibles variables predictoras la presencia de determinados alelos.

Dosis necesaria de antidepresivo

1. Definición de dosis necesaria: Bijl *et al.*²⁰ utilizaron la relación PDD/DDD (dosis diaria prescrita/dosis diaria definida según la OMS) mientras que Schenk *et al.*²¹ la midieron en miligramos de imipramina/día.
2. Medidas de frecuencia y asociación: en el artículo de Bijl *et al.*²⁰ la dosis de antidepresivo entre los distintos perfiles metabólicos se comparó con la prueba t de Student, mientras que en el trabajo de Schenk *et al.*²¹ se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).
3. Análisis multivariante: En los dos estudios se realizó un análisis multivariante introduciendo como covariables:
 - La edad, el sexo, la dosis inicial de tratamiento, el índice de masa corporal y la función renal en el trabajo de Bijl *et al.*²⁰
 - El sexo, el peso, la presencia de un alelo nulo CYP2C10*2 y los subgrupos de SGD para el gen CYP2D6 en el estudio de Schenk *et al.*²¹

Calidad de los estudios

En casi todos los trabajos la probabilidad del sesgo de selección fue alta a excepción del trabajo de Schenk *et al.*²¹. Además, el tamaño de población analizada varió en función del resultado medido, describiendo correctamente las pérdidas sólo en 3 estudios. Sin embargo, el riesgo de sesgo de información fue bajo ya que la realización de la prueba, interpretación y análisis de los resultados fueron adecuadamente descritos en todos los trabajos menos en dos^{17,20}. En este mismo sentido la probabilidad del sesgo de detección fue baja en todos los estudios debido a la objetividad de la prueba a estudio (Figura 1). El nivel de evidencia se definió como 2-.

Con respecto a la validez interna:

La validez interna de los estudios se vio afectada de forma diferente para cada uno de los resultados medidos:

Sesgo de selección: Respuesta al tratamiento y tolerancia.

- La mayoría de los estudios¹⁷⁻²² no aportaron datos acerca de variables clínicas y sociodemográficas desglosada en función de los grupos de comparación, lo que imposibilitó confirmar que fueran inicialmente semejantes. No obstante, Tsai *et al.*²² afirmaron la comparabilidad entre las cohortes sin ofrecer datos al respecto. Además, en el único trabajo que sí mostró esta información¹⁶, la población no fue similar en la media de años de escolarización, la duración del episodio depresivo, el porcentaje de pacientes con depresión de más de 24 meses de evolución, la puntuación QUIDS basal y el número de años desde el primer episodio depresivo.
- Sin embargo, en todos^{16-18,21,22} excepto en dos estudios^{19,20} se establecieron unos amplios criterios de exclusión, lo que podría haber disminuido la probabilidad de cometer sesgo en la selección.
- Peters *et al.*¹⁶ no especificaron si la población incluida (voluntarios) era similar a la que rechazó participar en el estudio. Por el contrario, en el trabajo de Mrazek *et al.*¹⁸ sí se ofrecieron estos datos, encontrando diferencias en las características sociodemográficas y clínicas, de forma que los voluntarios fueron con más probabilidad de raza blanca, casados, de mayor edad, con nivel de educación mayor y tratados en atención primaria. Además, habían tenido más episodios depresivos y de mayor duración que los sujetos que declinaron su participación en la investigación.

- En 4 de los trabajos¹⁷⁻²⁰ se realizó un análisis multivariante para controlar el posible efecto de variables confusoras, aunque sin especificar como se construyó el modelo. No obstante, no en todos los estudios se tuvieron en cuenta todas las variables con posible efecto sobre los resultados, como la historia de la depresión, tratamientos concomitantes o comorbilidades de los pacientes^{19,20}, variables sociodemográficas en el trabajo de Gex-fabry *et al.*¹⁷, o función hepática (no incluida en ninguno de los estudios) y renal (sólo presente en el estudio de Bijl *et al.*²⁰ sobre tolerancia).

Sesgo de selección: Dosis.

- La probabilidad de sesgo de selección para este resultado fue baja, ya que, por un lado, los criterios de exclusión de los estudios fueron amplios, excepto en Bijl *et al.*²⁰ donde sólo se especificó que no hubiesen tomado antidepresivos en los tres meses previos, y por otro, los autores realizaron un análisis multivariante incluyendo un amplio número de factores confusores.

Sesgo de información

- La probabilidad de este sesgo para cualquiera de los resultados medidos fue baja. No obstante, Bijl *et al.*²⁰ no especificaron el momento en que se determinó la dosis de antidepresivo prescrita y Gex-Fabry *et al.*¹⁷ no ofrecieron información de la técnica utilizada para la determinación del alelo *1 presente en 68 de los 71 pacientes iniciales.
- Sólo en uno²¹ de los tres estudios en los que se ofrecieron datos sobre la dosis requerida se especificó que el personal sanitario estaba cegado para el fenotipo metabólico a la hora de prescribir el tratamiento.

Sesgo de desgaste

- Sólo en tres trabajos se ofreció información sobre el número de abandonos, que osciló entre el 11% de Gex-Fabry *et al.*¹⁷ y Mrazek *et al.*¹⁸ y el 30% de Tsai *et al.*²². Los autores no ofrecieron información sobre las causas de abandono o desviaciones del protocolo. Sólo Mrazek *et al.*¹⁸ realizaron análisis por intención de tratar. En el resto de los trabajos el tamaño muestral analizado varió en función del resultado medido.

Sesgo de detección

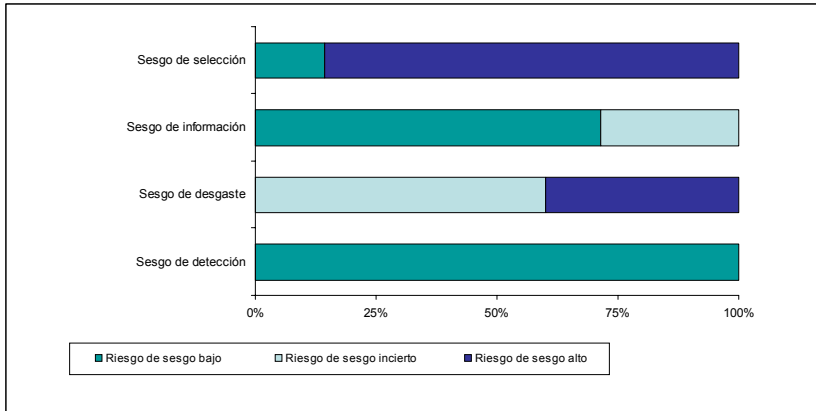
- En ninguno de los estudios se ofrecieron datos acerca del cegamiento de los investigadores a la hora de interpretar los

resultados. No obstante, la probabilidad de este tipo de sesgo fue baja dada que la interpretación del resultado fue totalmente objetiva en su interpretación, no dependiendo del observador.

Con respecto a la validez externa:

- En general, el tamaño muestral de la mayoría de los estudios fue lo suficientemente grande como para poder extrapolar los resultados a nuestra población. No obstante, los autores no ofrecieron información sobre el cálculo del tamaño muestral. Los trabajos de Tsai *et al.*²² y Gex-Fabry *et al.*¹⁷ contaron con un número más reducido de participantes, con una población de 100 y 63 respectivamente. En el estudio de Serretti *et al.*¹⁹ la división de la población respondedora y no respondedora según la familia de antidepresivos consumida hizo disminuir la potencia del estudio al aparecer grupos de comparación de pequeño tamaño.
- El trabajo de Tsai *et al.*²² se realizó con una población de la etnia china Han por lo la generalización a otras etnias tendría que realizarse con cautela. De igual forma, en el estudio de Mrazek *et al.*¹⁸ el 13% de la población era de raza blanca hispana y el 15% de raza negra, distribución que puede no corresponder con la de nuestro medio y que limitaría por lo tanto la validez externa de ambos estudios ya que la distribución de los tipos de fenotipos metabolizadores difiere entre razas. Sin embargo, esta limitación se ve reducida en el caso del estudio de Mrazek *et al.*¹⁸ ya que realiza el análisis de forma separada para la población blanca no hispana.
- En el trabajo de Bijl *et al.*²⁰, la población a estudio probablemente incluyó, además de la depresión mayor, otras patologías en tratamiento con antidepresivos. Con objeto de corregir este posible factor de confusión, los autores realizaron un análisis de sensibilidad excluyendo a aquellos sujetos que tomaban amitriptilina a dosis no terapéuticas para la depresión mayor (<25mg). Sin embargo, esta medida no aseguraría la exclusión de todos los diagnósticos diferentes a la depresión.

Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane.



Principales resultados

Respuesta al tratamiento

- Solo en uno de los estudios²² se encontró asociación significativa (*long rank test* $p < 0,0001$) entre los fenotipos metabólicos y el tiempo hasta la remisión, siendo el grupo SGD igual a 0,5 (metabolizadores intermedios) el que presentó una respuesta más rápida hacia la remisión durante 8 semanas de tratamiento con escitalopram.
- No se encontraron diferencias significativas, ajustando por edad y sexo, entre los distintos perfiles metabólicos de los genes CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19 para la respuesta al tratamiento^{21,22}. Del mismo modo, ser portador de los alelos *2 (OR=1; $p=0,98$), *17 (OR=0,81; $p=0,07$), *1 (OR=1,16; $p=0,13$), la inactivación de los alelos *2, *4, *6, *8 (OR=1,02; $p=0,87$)²¹, la condición de heterocigoto frente a homocigoto en los metabolizadores extensos (OR=0,29; $p=0,14$)²⁰, no fueron predictores de la respuesta al tratamiento. No obstante, Mrazek *et al.*¹⁸ sí encontraron algunas asociaciones para el gen CYP2C19:
 - La variable genotipo CYP2C19 se asoció a la remisión ($p=0,03$) cuando el análisis se restringió al grupo de pacientes tolerantes ($n=872$), siendo la respuesta mayor en el grupo de metabolizadores pobres (87%).
 - Del mismo modo, el número de alelos *17 se asoció con menor remisión en este grupo (análisis por protocolo: OR=0,8, IC95%: 0,63-1,00; $p=0,05$), manteniéndose la asociación en el análisis por intención de tratar ($p=0,04$).

Tabla 6. Respuesta o remisión al tratamiento al final del seguimiento.

Autor y año	N	Genes analizados	Antidepresivo	Porcentaje de pacientes respondedores en cada fenotipo MU					OR (IC 95%;p)
				MP	MI	ME	MU		
Tsai 2010 ²²	100	CYP2D6	Escitalopram	ND					ND
Peters 2008 ¹⁶	621	CYP2D6 *5 CYP2D6 *4	Citalopram	ND					0,45 (0,09-2,37; p=0,32) 1,24 (0,35-4,41; p=0,96)
Mrazek 2011 ¹⁸	872†	CYP2C19	Citalopram	87	57	61	52		alelo*2: 0,99 (0,74-1,33; p=0,95) alelo*17: 0,8 (0,63-1; p=0,05) alelo*1: 1,19 (0,97-1,45; p=0,1)
Gex-Fabry 2008 ¹⁷	62	CYP2D6 CYP2D6	Citalopram Paroxetina	ND 0	ND	30,6	0		No significativo ND
Serretti 2009 ¹⁹	278	CYP2D6	ISRS	6,1	37,4	51,1	5,3		
			ATC	0	55,5	38,8	5,5		
			IRN	15,3	38,4	15,3	13,3		
		CYP2C19	ISRS	2,2	29	65	3,7		
			ATC	6,2	18,7	75	0		ND
			IRN	13,3	40	40	6,6		
CYP2C9	ISRS	6	31	63	ND				
	ATC	0	27,7	72,2	ND				
			IRN	0	43,7	56,2	ND		

ATC: antidepresivos tricíclicos; INR: inhibidores de la recaptación de noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ME: metabolizadores extensos; MI: metabolizadores intermedios; MP: metabolizadores pobres; MU: metabolizadores ultrarrápidos; ND: datos no presentados; SGD: dosis semicuantitativa de gen

† análisis por protocolo (pacientes tolerantes=872)

Tolerancia

- Sólo en uno de los estudios²⁰ se encontró un mayor riesgo de cambiar de antidepresivo entre los consumidores de ATC (OR=5,77; IC95%: 1,59-21,03; p=0,01), siendo este riesgo mayor en los metabolizadores pobres que en los extensos.
- En los otros dos trabajos^{16,18} no se encontró asociación significativa entre los fenotipos metabólicos y la tolerancia tanto para CYP2D6 como para CYP2C19.
- Sin embargo, Mrazek *et al.*¹⁸ encontraron que la presencia del alelo inactivo *2 del gen CYP2C19 estaba asociada con una menor tolerancia (OR=0,60, IC95%: 0,39-0,91; p=0,02).

Dosis

- En los dos trabajos que abordaron este resultado^{20,21} se encontraron diferencias en la dosis de fármaco necesaria entre los distintos fenotipos metabólicos.
- En el trabajo de Schenk *et al.*²¹ se encontró que tanto la dosis de mantenimiento como la dosis requerida para alcanzar una concentración de imipramina más desimipramina de 250µg/l fueron significativamente más bajas en los metabolizadores pobres que en los metabolizadores intermedios y en los extensos. En el análisis multivariante realizado por los autores, la clasificación SGD para CYP2D6 fue el único factor que contribuyó de forma significativa en la predicción de la dosis requerida de imipramina, mayor conforme aumentó la SGD (mayor grado de metabolización).
- En el artículo de Bijl *et al.*²⁰ las diferencias, ajustadas por edad, sexo y dosis inicial del fármaco, sólo se encontraron al comparar los metabolizadores pobres con los intermedios entre consumidores de ISRS, sin que se encontrasen diferencias entre los metabolizadores pobres y los extensos ni entre los distintos fenotipos en los consumidores de ATC.

Tabla 7. Asociación entre el perfil metabólico (fenotipo) y la intolerancia a los diferentes tratamientos. Estudio de cohortes

Autor y año	N	Gen	Antidepresivo	Pacientes que cambian de tratamiento (%)			OR (IC 95%;p)§	
				MP	MI	ME	MP vs. ME	MI vs. ME
Bijl, 2008 ²⁰	1158	CYP2D6	ATC	5,0	1,1	1,4	5,77 (1,59-21,03; p=0,01)	0,84 (0,26-2,70; p=0,77)
			ISRS	2,5	2,6	2,4	0,91 (0,20-4,15; p=0,90)	1,09 (0,48-2,49; p=0,84)
			Total	7,5	3,8	4,2	1,80 (0,72-4,48; p=0,20)	0,90 (0,47-1,73; p=0,74)
				Pacientes que interrumpen el tratamiento (%)				
			ATC	23,8	21,6	18,5	1,62 (0,84-3,12; =0,15)	1,33 (0,92-1,90; p=0,13)
			ISRS	16,2	14,9	15,1	1,20 (0,56-2,57; p=0,66)	0,96 (0,63-1,45; p=0,83)
			Total	45,0	39,5	36,6	1,45 (0,91-2,32; p=0,12)	1,13 (0,87-1,47; p=0,36)

ATC: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ME: metabolizadores extensos; MI: metabolizadores intermedios; MP: metabolizadores pobres.
§: ajustado por sexo y edad

Tabla 8. Asociación de la presencia de alelos con la continuación del tratamiento al finalizar el estudio. Estudios caso-control

Autor y año	N	Antidepresivo	Genes analizados	OR (IC 95%;p)¶
Peters 2008 ¹⁶	778	Citalopram 20-60mg/día	CYP2C19 *2	1,00 (0,63-1,57; p=0,86)
			CYP3A5*3	1,57 (0,48-5,07; p=0,33)
			CYP2C19*2	0,60 (0,39-0,91; p=0,02)
Mrazceck 2011 ¹⁸	950 †	Citalopram 20-60mg/día	CYP2C19*17	1,26 (0,84-1,91; p=0,26)
			CYP2C19*1	1,08 (0,77-1,52; p=0,64)
			CYP2D6	No significativo

† población blanca no hispana

¶ Odds Ratio e intervalos de confianza de portadores del alelo frente a no portadores evaluados mediante un análisis de regresión logística

Tabla 9. Resultados de dosis de fármaco para el gen CYP2D6

Autor y año	N	Fármaco	Fenotipo	Dosis del fármaco	
				Dosis mantenimiento en mg/día (media±DE)	Dosis requerida en mg/día¥ (media±DE)
Schenk 2008 ²¹	181	Imipramina	SGD 0	118±44	131±109
			SGD 0,5	150±65	155±70
			SGD 1	190±71*	217±95*
			SGD 1,5	201±69*	245±125*
			SGD 2	281±126*	326±213*
		SGD>2	309±107	509±292	
Bijl 2008 ²⁰	1198			Cambio en la dosis diaria definida§ (95% IC; p)	
		ATC	MP vs. ME	0,05 (-0,07, 0,16; 0,46)	
			MI vs. ME	0,02 (-0,03, 0,08);0,43	
		ISRS	MP vs. ME	0,08 (-0,02, 0,20);0,11	
MP vs. MI	0,13 (-0,01, 0,24)0,04				

ATC: antidepresivos tricíclicos; DDD: dosis diaria definida; DE: desviación estándar; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ME: metabolizadores extensos; MI: metabolizadores intermedios; MP: metabolizadores pobres; SGD: dosis semicuantitativa de gen.

* p<0,05 cuando se compararon los grupos SGD igual a 1, 1,5 o a 2 frente a SGD igual a 0.

§ medida como diferencia en el cociente PDD/DDD ajustada por edad, sexo y dosis inicial del fármaco

¥ Dosis requerida para alcanzar una concentración de imipramina+desimipramina de 250µg/l

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

El precio de la prueba Neurofarmagen Depresión® es de 590€^h.

En cuanto al AmpliChip CYP450®, el coste de cada microarray, válido para un único experimento, es de 400-500\$ aproximadamente. Asimismo, para la realización del AmpliChip CYP450® se requiere personal de laboratorio formado en genética molecular, así como el sistema denominado Affymetrix GeneChip System 3000Dx cuyo precio es de 200.000\$ⁱ.

Estudios de evaluación económica

No se han localizado estudio de evaluación económica.

^h Fuente: página web del fabricante <http://www.neurofarmagen.com>

ⁱ Fuente: De Leon J. AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry. *Expert Rev Mol Diagn*, 2006, vol. 6, n.º 3, pp. 277-286

Estudios en marcha

En el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov se han podido encontrar los siguientes estudios en marcha.

- *An open label study of clinical utility and patient outcomes of Genecept assay* (NCT01507155): estudio no aleatorizado que tiene por objeto determinar la eficacia de la prueba genética para guiar el tratamiento en términos de severidad de la enfermedad a los 3 meses. La fecha estimada para la finalización del estudio es febrero de 2015.
- *An Open Label Study of the Genecept™ Assay to Evaluate Efficacy of Using Assay Guided Treatment in Outpatient Adults With Treatment Resistant* (NCT01438242): estudio no aleatorizado que tiene por objeto determinar la eficacia de la prueba genética para guiar el tratamiento en términos de severidad de la enfermedad a los 3 meses. La fecha estimada para la finalización del estudio es enero de 2013.
- *A Six-month Study of the Genecept Assay vs. Treatment as Usual to Evaluate Efficacy of Using Assay Guided Treatment in Outpatient Adults With Treatment Resistant Depression* (NCT01426516): estudio aleatorizado y cegado, con asignación en paralelo, que tiene por objeto evaluar la eficacia de la prueba genética para guiar el tratamiento en términos de severidad de la enfermedad a los 6 meses comparado con el tratamiento estándar. La fecha estimada para la finalización del estudio es enero de 2014.
- *Effects and Cost-Effectiveness of Pharmacogenetic Screening Among Elderly Starters With Antidepressants: A Pragmatic Randomized Controlled Trial* (NCT01778907): estudio aleatorizado con diseño de grupos paralelos que tiene como objetivo determinar los efectos del cribado farmacogenético para CYP2D6 en la adecuación de la dosis de antidepresivo. La fecha estimada para la finalización del estudio es septiembre de 2016.
- *The Evaluation of the Clinical Impact of the Antidepressant Pharmacogenomic Algorithm in an Outpatient Clinical Setting: A Randomized Double Blind Pilot Study* (NCT01261364): estudio aleatorizado y cegado con diseño de grupos paralelos que tiene

como objetivo determinar si el tratamiento con antidepresivos guiado mediante un algoritmo farmacogenético (GeneSightRx) mejora los resultados clínicos comparado con el tratamiento estándar. La fecha estimada para la finalización del estudio es enero de 2011.

Discusión

La depresión resistente al tratamiento es un problema común que unido a la mala tolerancia a los fármacos antidepresivos dificulta el tratamiento de los pacientes que sufren una depresión mayor. La identificación de variantes genéticas implicadas en la codificación de determinadas isoenzimas del citocromo P450 permitiría seleccionar aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar efectos secundarios o una mala respuesta al tratamiento y de esta forma mejorar su manejo.

Según se ha podido observar en los estudios analizados en el presente informe, no se observó la existencia de una efectividad probada para estas pruebas en la predicción de la respuesta al tratamiento, encontrando, sólo uno de los autores²², una respuesta más rápida hacia la remisión en el grupo SGD igual a 0,5 (metabolizadores intermedios) con respecto al resto de los fenotipos. En otro de los estudios¹⁸ las diferencias en la remisión se limitaron al grupo de pacientes tolerantes, detectándose mayor remisión en los metabolizadores pobres.

Sin embargo, sí se encontró relación entre el fenotipo metabolizador y la tolerancia o la dosis requerida o de mantenimiento. Así, para la tolerancia, Bijl *et al.*²⁰ encontraron un mayor riesgo para el cambio de tratamiento entre los metabolizadores pobres consumidores de ATC con respecto a los extensos, mientras que Mrazek *et al.*¹⁸ identificaron la presencia del alelo inactivo *2 del gen CYP2C19 como predictor de una menor tolerancia al citalopram. En relación con la dosis, tanto para la imipramina (ATC)²¹ como para los ISRS²⁰, las dosis necesarias para alcanzar una concentración adecuada del fármaco en sangre fueron más bajas entre los metabolizadores pobres que en los fenotipos extenso e intermedio.

Estos resultados deben matizarse en base a varias limitaciones metodológicas que conducirían a definir el nivel de evidencia como 2-, con los problemas que implica en la elaboración de recomendaciones. En primer lugar, hay que destacar que en prácticamente todos los estudios existió un alto riesgo de sesgo de selección ya que no se ofrecieron datos acerca de la comparabilidad de los grupos. Además, aunque los criterios de exclusión fueron amplios en casi todos los estudios y la mayoría realizaron un análisis multivariante, los autores no explicaron cómo construyeron el modelo ni si incluyeron posibles variables confusoras como la función hepática, excepto Tsai *et al.*²², o los antecedentes de resistencia a tratamiento con antidepresivos, lo que pudo hacer que los resultados estuvieran relacionados con estas variables y no sólo con el fenotipo

metabolizador. En este sentido, hay que tener en cuenta que la función hepática está directamente relacionada con la probabilidad de aparición de efectos adversos a los fármacos por lo que debería ser un factor fundamental a incluir en el análisis multivariante, sobre todo para la tolerancia y la dosis de fármaco requerida. Por otro lado, hay que considerar que algunos ISRS son potentes inhibidores de determinadas enzimas del citocromo P450; por ejemplo CYP2D6 es inhibido de forma importante por la fluoxetina y la paroxetina. Sin embargo, no todos los ISRS inhiben de igual manera a las enzimas CYP, por lo que en aquellos estudios en los que se evaluó la respuesta y/o tolerancia a diferentes fármacos los resultados podrían verse afectados por el efecto de los diferentes antidepresivos sobre el metabolismo hepático. Del mismo modo, y dado que el fracaso previo a un fármaco antidepresivo disminuye la tasa de respuesta en ensayos posteriores⁹, al no haber ajustado por este factor, la respuesta al tratamiento podría estar relacionada con dicha variable más que con el fenotipo metabolizador. De igual modo, los autores no ofrecieron información sobre la similitud de los participantes en cuanto al nivel socioeconómico. Aunque no se ha demostrado que exista correlación entre el nivel socioeconómico y el trastorno depresivo mayor, en su evolución, y por tanto en la respuesta al tratamiento, la aparición de determinados eventos estresantes, como la dificultad económica, debería recogerse por su potencial inferencia en la respuesta al tratamiento y la aparición de efectos secundarios.

Otros posibles factores de confusión a considerar podrían ser las diferencias importantes en la presencia de determinadas variables alélicas entre etnias, de forma que en diferentes poblaciones la frecuencia de determinados alelos activos o inactivos varía con respecto a otros grupos étnicos. En dos de los estudios analizados en esta revisión^{16,19} se agrupó a la población según su etnia y el análisis se hizo de forma separada para cada uno de los grupos. Sin embargo, los resultados de estos dos estudios no fueron diferentes de los del resto de trabajos en los que no había considerado la variable etnia como un factor a tener en cuenta a la hora de definir la población.

Consecuencias e implicaciones prácticas

En ninguno de los estudios analizados se utilizaron los test Amplichip® ni Neurofarmagen®, comercializados actualmente para la identificación de polimorfismos genéticos del citocromo P450. En el caso de la prueba Amplichip® sí se encontraron artículos que utilizaban este test pero que

no cumplieran con nuestros criterios de inclusión. Por el contrario, no se encontró ningún artículo que utilizase el Neurofarmagen® como test para la identificación de polimorfismos genéticos.

En este sentido, la Guía para la Incorporación de Pruebas Genéticas (Guía Gen)⁴⁰ establece que la incorporación de nuevas pruebas genéticas a la práctica clínica debería fundamentarse en la evidencia científica sobre el buen funcionamiento de la prueba (validez analítica y clínica) y los resultados en salud de las intervenciones y decisiones que se toman con la información que aporta (utilidad clínica). Así mismo, deberían estimarse las implicaciones sociales y éticas, anticipando las medidas necesarias para lograr garantías de confidencialidad, protección de datos y privacidad de la información, no olvidando la necesidad de realizar adecuadamente el consentimiento informado y la comunicación de la información. Del mismo modo, es importante planificar el impacto en la organización y los aspectos económicos de su inclusión en la oferta asistencial, valorando los posibles problemas en términos de desigualdad. Para ello, esta guía establece unos criterios a tener en cuenta a la hora de recomendar incorporar este tipo de test a la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud. Si bien es cierto que esta prueba cumple la mayoría de los criterios establecidos como deseables, no se recomienda incorporar la prueba genética a la práctica clínica cotidiana si no están definidos los criterios mínimos, entre los que se encuentran la definición clara y sin ambigüedades la población diana, así como haber superado todas las fases de investigación, incluyendo la valoración de los beneficios y riesgos en relación a otras alternativas para el diagnóstico o cálculo del riesgo que existan en la actualidad. Además, se desconoce si el impacto en términos de necesidades organizativas, de gestión y económicas puede ser asumido por el Sistema Sanitario Público.

Para finalizar, incidir en la complejidad de los trastornos afectivos en general y la depresión en particular. Complejidad diagnóstica y terapéutica así como su interrelación con aspectos socioculturales, ambientales o familiares que influyen de forma importante tanto en la evolución como en la respuesta al tratamiento. Cuanto mayor sea su relación con rasgos anómalos de personalidad, adversidad y/o insuficiencia social, disfunción familiar, etc, más estrategias terapéuticas se precisan para su abordaje. El uso de la terapia psicofarmacológica como único tratamiento en dichos casos, sería insuficiente para la remisión clínica completa.

Referencias

1. Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36:87-113.
2. Weizman S, Gonda X, Dome P, Faludi G. Pharmacogenetics of antidepressive drugs: a way towards personalized treatment of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2012;14:87-101.
3. Thakur M, Grossman I, McCrory D, Orlando L, Steffens D, Cline K, et al. Review of evidence for genetic testing for CYP450 polymorphisms in management of patients with nonpsychotic depression with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med*. 2007;9:826-35.
4. Cuadros M, Villegas R. Amplicip CYP450®. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitaria de Andalucía. Informe de síntesis de tecnología emergente. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2007.
5. Neurofarmagen [Internet]. Barcelona: AB-Biotics; 2012. Acceso: 9-01-2013.. URL: http://www.neurofarmagen.com/biblioteca/items/31/Neurofarmagen_V8 (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6DZHRwu8M>)
6. Valdes R Jr, Linder M. Fine tuning pharmacogenetics: Paradigm for linking laboratory results to clinical action. *Clinical Chemistry*. 2004;50:1498-9.
7. Cardoner N, Vicens V. Predecir la evolución de la depresión: remisión y recurrencia. *Jano*. 2008;1691:27-30.
8. Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Mundt C, et al. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Psiquiatr Biol*. 2010;17:45-53.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
10. Cusin C, Yang H, Yeung A, Fava M. Rating scales for depression. En: Baer L, M.A. Blais (eds). *Handbook of clinical rating scales and*

assessment in psychiatry and mental health. Nueva York: Humana Press; 2010. 7-35.

11. European Commission. Health and Consumer Protection Directorate-General. Actions against depression. Improving mental and well-being by combating the adverse health, social and economic consequences of depression [Internet]. Bruselas: European Commission; 2004. Acceso: 2012-07-21. URL: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/mental/docs/depression_en.pdf (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6DZI6zYgL>)
12. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
13. Grupo para el estudio de la depresión en Atención Primaria (GAEDAP). Tratamiento de la Depresión en Atención Primaria. Guía de práctica clínica. Sevilla: Consejería de Salud. Servicio Andaluz de Salud, 2011.
14. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General; 2005. URL: <http://www.redcaspe.org/drupal/?q=node/29>. Accessed: 2012-07-17. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6Cyig12MA>)
15. Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [Acceso Octubre 2012]. URL: www.cochrane-handbook.org
16. Peters E, Slager S, Kraft J, Jenkins G, Reinalda M, McGrath P, et al. Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D. *Sample Plos One*. 2008;3:e1872.
17. Gex-Fabry M, Eap C, Oneda B, Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, et al. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: Influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit*. 2008;30:474-82.
18. Mrazek D, Biernacka J, O'Kane D, Black J, Cunningham J, Drews M, et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2011;21:1-9.
19. Serretti A, Calati R, Massat I, Linotte S, Kasper S, Lecrubier Y, et al. Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D genes are not associated with response and remission in a sample of depressive patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24:250-6.

20. Bijl M, Visser L, Hofman A, Vulto A, Van Gelder T, Stricker B, et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:558-64.
21. Schenk P, Van Fessem M, Verploegh-Van S, Mathot R, Van Gelder T, Vulto A, et al. Association of graded allele-specific changes in CYP2D6 function with imipramine dose requirement in a large group of depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2008;13:597-605.
22. Tsai M, Lin K, Hsiao M, Shen W, Lu M, Tang H, et al. Genetic polymorphisms of Cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics*. 2010;11:537-46.
23. Escalona S, Callejo D, Blasco JA. Revisión sistemática sobre la eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y la depresión. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSPSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo, 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 09/04.
24. Ueda M, Hirokane G, Morita S, Okawa M, Watanabe T, Akiyama K, et al. The impact of CYP2D6 genotypes on the plasma concentration of paroxetine in Japanese psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:486-91.
25. Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P4502d6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:825-31.
26. Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, Yoshida K; Takahashi H, Higuchi H, et al. Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamino acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology*. 2003;167:443-8.
27. Grasmader K, Verwohlt PL, Rietschel M, Dragicevic A, Müller M, Hiemke C, et al. Impact of polymorphisms of cytochrome P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:329-36.
28. Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1830-5.

29. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, et al. CYP2D6 genotype impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants – a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:386-93.
30. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;59:803-7.
31. Roberts RL, Mulder RT, Joyce PR, Luty SE, Kennedy MA. No evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers treated with fluoxetine or nortriptyline. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19:17-23.
32. David SP, Strong DR, Munafo MR, Brown RA, Lloyd-Richardson EE, Wileyto PE, et al. Bupropion efficacy for smoking cessation is influenced by the DRD2 Taq1A polymorphism: analysis of pooled data from two clinical trials. *Nicotine Tob Res.* 2007;9:1251-7.
33. Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Müller MJ, Kaiser R, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31:493-502.
34. Zackrisson AL, Lindblom B, Ahlner J. High frequency of occurrence of CYP2D6 gene duplication/multiduplication indicating ultrarapid metabolism among suicide cases. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:354-9.
35. Yin OQ, Wing YK, Cheung Y, Wang ZJ, Lam SL, Chiu HF, et al. Phenotype-genotype relationship and clinical effects of citalopram in Chinese patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:367-72.
36. Charlier C, Broly F, Lhermitte M, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit.* 2003;25:738-42.
37. Ohara K, Tanabu S, Ishibashi K, Ikemoto K, Yoshida K, Shibuya H. CYP2D6*10 alleles do not determine plasma fluvoxamine concentration/dose ratio in Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58:659-61.
38. Murphy G, Hollander S, Rodrigues H, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter promoter polymorphism on paroxetine and mirtazapine efficacy and side effects in geriatric major depression. In: *The 3rd Annual Pharmacogenetics in Psychiatry Meeting.* New York (NY): Hospital TZH, 2003.

39. Serretti A, Kato M, Kennedy JL. Pharmacogenetic studies in depression: a proposal for methodologic guidelines. *Pharmacogenomics*. 2008;8:90-100.
40. Márquez S, Castilla JA, Briones E, Carriazo A. Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía Gen). Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2007. AETSA 2006/04.

Anexo 1. Tipo de metabolizadores

Tipos de metabolizadores y consecuencias potenciales			
Tipo de metabolizador	Definición	Consecuencias de la administración de un fármaco activo	Consecuencias de la administración de un profármaco
Pobres	Individuos que pierden la actividad enzimática de ambos alelos.	Debido a una disminución del metabolismo, se incrementan las concentraciones plasmáticas del fármaco, pudiendo sufrir más reacciones adversas de lo usual.	Pueden no responder debido a que las concentraciones del metabolito activo son más bajas de lo esperado.
Intermedios	Individuos que son homocigóticos para alelos con actividad enzimática reducida o que poseen un alelo inactivo y otro normal.	Pueden experimentar en mayor o menor grado las mismas consecuencias que los metabolizadores lentos.	Pueden experimentar en mayor o menor grado las mismas consecuencias que los metabolizadores lentos.
Extensos	Individuos con actividad enzimática normal resultante de dos alelos activos.	Respuesta esperada a la dosis estándar.	Respuesta esperada a la dosis estándar.
Ultrarrápidos	Individuos con más de dos copias de alelos activos.	Pueden no alcanzar las concentraciones terapéuticas usuales, debido a un incremento del metabolismo.	Pueden sufrir reacciones adversas debidas a un incremento de las concentraciones del metabolito activo.

Anexo 2. Criterios diagnósticos generales de episodio depresivo CIE-10

Criterios diagnósticos generales de episodio depresivo según CIE-10

A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas

B. El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico

C. Síndrome Somático: comúnmente se considera que los síntomas somáticos tienen un significado clínico especial y en otras clasificaciones se les denomina melancólicos o endógenomorfos

- Pérdida importante del interés o capacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras
- Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta
- Despertarse por la mañana 2 o más horas antes de la hora habitual
- Empeoramiento matutino del humor depresivo
- Presencia de enlentecimiento motor o agitación
- Pérdida marcada del apetito
- Pérdida de peso de al menos 5% en el último mes
- Notable disminución del interés sexual

Fuente: Adaptado de OMS. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor 1992

Criterios de gravedad de un episodio depresivo según CIE-10

A. Criterios generales para episodio depresivo

1. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas
2. El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico

B. Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas:

1. Humor depresivo de un carácter claramente anormal para el sujeto, presente durante la mayor parte del día y casi todos los días, que se modifica muy poco por las circunstancias ambientales y que persiste durante al menos dos semanas.
2. Marcada pérdida de los intereses o de la capacidad de disfrutar de actividades que anteriormente eran placenteras.
3. Falta de vitalidad o aumento de la fatigabilidad

C. Además debe estar presente uno o más síntomas de la siguiente lista, para que la suma total sea al menos de 4:

1. Pérdida de confianza y estimación de sí mismo y sentimientos de inferioridad
2. Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesiva e inadecuada
3. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio o cualquier conducta suicida
4. Quejas o disminución de la capacidad de concentrarse y de pensar, acompañadas de falta de decisión y vacilaciones
5. Cambios de actividad psicomotriz, con agitación o inhibición
6. Alteraciones del sueño de cualquier tipo
7. Cambios del apetito (disminución o aumento) con la correspondiente modificación del peso

D. Puede haber o no síndrome Somático

Episodio depresivo leve: Están presentes dos o tres síntomas del criterio B. La persona con un episodio leve probablemente está apta para continuar la mayoría de sus actividades.

Episodio depresivo moderado: Están presentes al menos dos síntomas del criterio B y síntomas del criterio C hasta sumar un mínimo de 6 síntomas. La persona con un episodio moderado probablemente tendrá dificultades para continuar con sus actividades ordinarias.

Episodio depresivo grave: Deben existir los 3 síntomas del criterio B y síntomas del criterio C con un mínimo de 8 síntomas. Las personas con este tipo de depresión presentan síntomas marcados y angustiantes, principalmente la pérdida de autoestima y los sentimientos de culpa e inutilidad. Son frecuentes las ideas y acciones suicidas y se presentan síntomas somáticos importantes. Pueden aparecer síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios, retardo psicomotor o estupor grave. En este caso se denomina como episodio depresivo grave con síntomas psicóticos. Los fenómenos psicóticos como las alucinaciones o el delirio pueden ser congruentes o no congruentes con el estado de ánimo.

Fuente: OMS. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor 1992.

Anexo 3. Criterios diagnósticos según la DSM-IV-TR

Criterios Diagnósticos Episodio Depresivo Mayor según DSM-IV-TR	
A	<p>Cinco (o más) de los síntomas siguientes durante el mismo período de 2 semanas y representan un cambio respecto del desempeño previo; por lo menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer.</p> <p>(1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el relato subjetivo o por observación de otros.</p> <p>(2) Marcada disminución del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades durante la mayor parte del día, casi todos los días.</p> <p>(3) Pérdida significativa de peso sin estar a dieta o aumento significativo, o disminución o aumento del apetito casi todos los días.</p> <p>(4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.</p> <p>(5) Agitación o retraso psicomotores casi todos los días.</p> <p>(6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.</p> <p>(7) Sentimientos de desvalorización o de culpa excesiva o inapropiada (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no simplemente autorreproches o culpa por estar enfermo).</p> <p>(8) Menor capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión casi todos los días (indicada por el relato subjetivo o por observación de otros).</p> <p>(9) Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor de morir), ideación suicida recurrente sin plan específico o un intento de suicidio o un plan de suicidio específico.</p>
B	Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto
C	Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otras esferas importantes
D	Los síntomas no obedecen a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, una medicación), ni a una enfermedad médica general
E	Los síntomas no son mejor explicados por duelo, es decir que tras la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten por más de 2 meses o se caracterizan por visible deterioro funcional, preocupación mórbida con desvalorización, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor
Fuente: American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV. Barcelona: Masson 2003.	

Anexo 4. Estrategia de búsqueda.

Medline

4. *Depression/di, dt, ge [Diagnosis, Drug Therapy, Genetics]
5. Exp *Depressive Disorder/di, dt, ge [Diagnosis, Drug Therapy, Genetics]
6. Exp *Antidepressive Agents/ae, me, pk
7. 1 or 2 or 3
8. (depress* or antidepress*).m_titl.
9. 4 or 5
10. *Genetic Testing/
11. *molecular diagnostic techniques/
12. *Genotyping Techniques/
13. Genotype/
14. pharmacogenetics/
15. Cytochrome P-450 CYP2D6/
16. (genotyp* or molecular or genetic).mp. and (techni* or test*).ti.
17. Or/7-13
18. Exp "Sensitivity and Specificity"/
19. (sensitivity or specificity or predictive or ROC or validity or likelihood or reproduc* or response).ti,ab.
20. 15 or 16
21. 6 and 14 and 17
22. Limit 18 to (humans and yr="2006 -Current")
23. Limit 19 to (editorial or letter)
24. 19 not 20

Embase

1. *depression/ or *depressive psychosis/ or *major depression/ or *treatment resistant depression/
2. Exp *antidepressant agent/
3. (depress* or antidepress*).m_titl.
4. 1 or 2 or 3
5. Genetic Testing.mp. or *genetic screening/
6. *genotype/
7. *molecular diagnosis/
8. *"biological marker"/
9. *gene frequency/
10. *genetic variability/
11. *cytochrome P450/
12. *pharmacogenetics/
13. (genotyp* or molecular or genetic).mp. and (techni* or test*).ti.
14. Or/5-13
15. (sensitivity or specificity or predictive or ROC or validity or likelihood or reproduc* or response).ti,ab.
16. "sensitivity and specificity"/
17. Predictive value/
18. Receiver operating characteristic/

19. Or/15-18 (1984570)
20. 4 and 14 and 19 (332)
21. Limit 20 to (human and yr="2006 -Current") (191)
22. Limit 21 to (adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>) (82)

PsycInfo

1. (depress* or antidepress*).m_titl.
2. (genotyp* or molecular or genetic).mp. and (techni* or test*).ti.
3. (sensitivity or specificity or predictive or ROC or validity or likelihood or reproduc* or response).ti,ab.
4. Cytochrome P-450.m_titl.
5. 2 or 4
6. 1 and 3 and 5

Web of Science

1. TI=(DEPRESS* OR ANTIDEPRESS* OR DEPRESSIVE DISORDER)
2. TS=(depress* OR depressive disorder OR antidepressive drug*)
3. #2 AND #1
4. TI=(genetic testing OR molecular diagnostic techniques OR genotyping techniques OR pharmacogenomics OR cytochrome p450 CYP2D6 OR genotype)
5. TS=(genetic testing OR molecular diagnostic techniques OR genotyping techniques OR pharmacogenomics OR cytochrome p450 CYP2D6 OR genotype)
6. #5 AND #4
7. TI=(sensitivity or specificity or predictive or ROC or validity or likelihood or reproduc* or response)
8. TS=(sensitivity or specificity or predictive or ROC or validity or likelihood or reproduc* or response)
9. #8 AND #7
10. #9 AND #6 AND #3

Anexo 5. Resultados de la búsqueda

