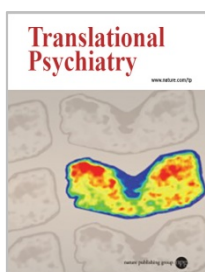


Citalopram/Escitalopram en Pacientes con Depresión

Los pacientes con trastorno depresivo mayor que responden a citalopram/escitalopram tienen diferencias en las concentraciones basales y finales de varios metabolitos, incluidos los relacionados con la microflora intestinal.



Fuente: Translational Psychiatry

Título: Metabolomic Signature of Exposure and Response to Citalopram/Escitalopram in Depressed Outpatients

Autores: Bhattacharyya S, Ahmed A, Kaddurah-Daouk R y colaboradores

Institución: University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock; Mayo Clinic, Rochester; Duke University School of Medicine, Durham, EE.UU.

Introducción y objetivos

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad frecuente e incapacitante que afecta a millones de personas en el mundo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son el tratamiento de elección. Estos fármacos aumentan la disponibilidad extracelular de la serotonina al limitar su reabsorción por la célula presináptica; sin embargo, en el TDM, solo la mitad de los pacientes responde al primer fármaco indicado y un tercio logra la remisión completa de los síntomas, incluso con la combinación de fármacos.

La metabolómica estudia los procesos químicos celulares que involucran a los metabolitos; es una herramienta valiosa para evaluar los efectos de un fármaco y sus mecanismos de acción. Se han identificado indicios metabolómicos para varias enfermedades psiquiátricas, incluido el TDM. Las vías metabólicas del triptófano, la tirosina y las purinas han sido las principales áreas estudiadas. También se reconocieron indicios metabolómicos que incluyen metionina, glutatión y metabolitos del triptófano y las purinas en pacientes con TDM en remisión. Asimismo, la farmacometabolómica ha revelado que el perfil metabolómico del paciente (metabolotipo) puede predecir el resultado del tratamiento.

En el presente estudio, los autores informaron acerca de los análisis metabolómicos para metabolitos seleccionados (vías metabólicas del triptófano, la tirosina, las purinas y el tocoferol) en pacientes con TDM tratados por 8 semanas con citalopram o escitalopram. Los objetivos fueron identificar los indicios metabolómicos de la

exposición al citalopram/escitalopram, correlacionar la respuesta sintomática con los cambios en las concentraciones de metabolitos y dilucidar la interrelación entre ellos.

Pacientes y métodos

Se utilizaron las muestras provenientes de 803 pacientes con TDM tratados en la *Mayo Clinic*. Para el ingreso al estudio se requirió un puntaje ≥ 14 en la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD₁₇) y 8 semanas completas de tratamiento con citalopram o escitalopram. De acuerdo con los cambios en el puntaje de la HRSD₁₇ entre el comienzo y el final del estudio, el resultado final se consideró remisión (HRSD₁₇ ≤ 7), respuesta (reducción del 50% en la HRSD₁₇) o falta de respuesta ($< 30\%$ de reducción en la HRSD₁₇).

Se identificaron 31 metabolitos relacionados con la neurotransmisión en muestras obtenidas al inicio, la semana 4 y la semana 8. Para definir los efectos del fármaco se utilizó un modelo de regresión lineal de efectos mixtos para cada metabolito, con ajustes por edad, sexo y puntaje en la HRSD₁₇. Se usó una estrategia de regresión en dos pasos (técnica de los cuadrados mínimos y regresión escalonada) para hallar cambios significativos en los metabolitos y comparar estas modificaciones entre los pacientes que respondieron y aquellos que no lo hicieron. También se estudió la asociación entre los perfiles metabolómicos y los genotipos de los pacientes.

Resultados

Estuvieron disponibles los datos de los valores de los metabolitos plasmáticos de 290 pacientes con TDM, que completaron 8 semanas de tratamiento con citalopram/escitalopram. La edad de la cohorte (media \pm desviación estándar) fue de 39.8 ± 13.1 años; el 66% eran mujeres.

La tasa de respuesta al fármaco, sobre la base del puntaje de la HRSD₁₇, fue del 69.3% al cabo de 8 semanas, frente a 30.7% en pacientes que no respondieron al tratamiento. Según el puntaje de la HRSD₁₇, la magnitud del estado depresivo descendió en el tiempo en los pacientes tratados, desde 21.9 ± 4.9 al inicio hasta 11.6 ± 6.4 en la semana 4 y 8.6 ± 5.5 en la semana 8.

Los cambios en las concentraciones de los metabolitos se notaron a partir de las 4 semanas de tratamiento, pero fueron más significativos al cabo de las 8 semanas. En la vía metabólica del triptófano se identificaron cambios en la serotonina (descenso) y en el cociente 5HIAA/5HT (aumento). El I3AA, el I3PA y el cociente I3AA/TRP fueron otros de los metabolitos asociados con el triptófano que mostraron cambios.

En el metabolismo de la tirosina también se observó una desviación hacia las vías no canónicas. El 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), el metabolito más abundante de la noradrenalina, y el cociente MHPG/TYR mostraron reducciones significativas, mientras que el ácido vainillinmandélico demostró elevaciones significativas a las 8 semanas.

Otros componentes de esta vía metabólica, como el ácido fenólico (4HPAC), el cociente 4HPAC/TYR y el ácido 4-hidroxibenzoico (4HBAC), también mostraron cambios significativos entre el valor inicial y las 8 semanas de tratamiento.

Dentro del metabolismo de las purinas se observó la disminución significativa de la xantina (XAN), la hipoxantina (HX) y el cociente XAN/XANTH, mientras que los cocientes PXAN/XAN y URIC/XAN se hallaron elevados al final de las 8 semanas de tratamiento.

En el modelo de regresión lineal, los metabolitos de la vía del triptófano se asociaron significativamente con los cambios en el puntaje de la HRSD₁₇. El 5HT y el 5HIAA mostraron una asociación positiva, mientras que el cociente 5HIAA/5HT demostró una asociación negativa ($p < 0.01$). El puntaje de la HRSD₁₇ no difirió inicialmente en los pacientes que respondieron y aquellos que no lo hicieron, pero fue significativamente menor tanto en la semana 4 como en la 8.

El análisis de interacción entre los diferentes metabolitos se efectuó mediante redes de correlación parcial diferencial. Dos pares de metabolitos, el ácido homogentísico-guanosina (HGA-GR) y la metionina-tirosina (MET-TYR), se asociaron con el puntaje de la HRSD₁₇. Los estudios genéticos confirmaron la relación de estos metabolitos con los genes previamente asociados con la depresión.

En el presente estudio se comprobó que varios de los metabolitos significativos identificados en los pacientes con TDM también se relacionan con bacterias intestinales.

Discusión y conclusiones

Actualmente, los sistemas biológicos se consideran una red de estructuras interrelacionadas. La metabolómica es una herramienta para dilucidar las complejidades de las vías metabólicas y las interacciones entre múltiples metabolitos respecto de la fisiopatología de diversos trastornos. En este estudio, los investigadores aplicaron una plataforma metabolómica para cuantificar los perfiles de los metabolitos en los pacientes con TDM, antes del tratamiento con ISRS y después de él. Para ello, se estudiaron 31 metabolitos potencialmente relevantes relacionados con la neurotransmisión en 290 pacientes con TDM tratados con citalopram/escitalopram y se registraron cambios significativos en los perfiles metabolómicos de las vías no canónicas del metabolismo del triptófano, la tirosina y las purinas luego de la exposición a los fármacos. El 5HT plasmático mostró la mejor correlación (descenso) con el tratamiento. La concentración basal de MHPG predijo la respuesta a los ISRS y fue capaz de diferenciar a los sujetos que respondieron de aquellos que no lo hicieron. Los cambios en las concentraciones de serotonina y de 5HIAA se correlacionaron significativamente con el puntaje de la HRSD₁₇. Las concentraciones de xantina e hipoxantina disminuyeron con la farmacoterapia.

Algunos de los metabolitos identificados en el estudio, como el I3AA y el I3PA, se relacionan con la microflora intestinal, ya que son producidos por esta, y pueden modular la inflamación y el estrés oxidativo. Sin embargo, en este estudio no se observaron cambios en estos metabolitos con el tratamiento antidepressivo.

El presente ensayo también permitió identificar *locus* genéticos involucrados en la neurotransmisión, la depresión y la neurodegeneración. Los marcadores más fuertes de asociación se atribuyeron a un *locus* del cromosoma 7 que contiene 2 genes centrales asociados con la depresión y los trastornos del neurodesarrollo. Otros metabolitos se atribuyeron a genes del cromosoma 15.

Los autores reconocen varias limitaciones del estudio: en primer lugar, se seleccionaron pacientes que cumplían con los controles programados, lo que pudo haber producido un sesgo; en segundo lugar, solo se incluyeron pacientes de etnia blanca y, por último, la plataforma metabolómica no abarcó todos los metabolitos.

En conclusión, los pacientes con TDM que respondieron al citalopram/escitalopram tuvieron diferencias en las concentraciones basales y finales de varios metabolitos, incluidos los relacionados con la microflora intestinal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020