

Estados



Ramón Cacabelos, Rocío Martínez-Bouza, Iván Tellado, Margarita Alcaraz, Laura Nebril, Ángela Casas, Yolanda González, Lucía López, Verónica Couceiro, Carmen Fraile, Susana Rodríguez, Lola Corzo, Juan Carlos Carril, Valter Lombardi, Iván Carrera, Lucía Fernández-Novoa

Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, 15165-Bergondo, Coruña;

Cátedra EuroEspes de Biotecnología y Genómica, Universidad Camilo José Cela, Madrid.

Introducción

La depresión y sus diferentes manifestaciones, en forma de quiebra del equilibrio emocional, representan trastornos psiquiátricos de alta prevalencia en la población Occidental. Decía Hagop S. Akiskal que los trastornos del humor y las emociones son las enfermedades que más han afectado a la especie humana durante los últimos 2500 años. Hace más de una década, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llegó a catalogar a la depresión como el cuarto problema más importante de salud en el mundo. Los trastornos depresivos afectan a un 20% de las mujeres y a un 12% de

los hombres y son la causa del 50-70% de los suicidios. Desde 1960, Gerald Klerman preconizó un incremento de la depresión en fases tempranas de la vida, comprometiendo a niños y adolescentes. Junto a su enorme poder discapacitante, los episodios depresivos recurrentes, su cronificación y un alto número de fracasos terapéuticos, convierten a la depresión en un síndrome que merece un replanteamiento global en cuanto a sus bases etiopatogénicas, sus factores de riesgo, su componente genético y su abordaje terapéutico en las sociedades desarrolladas.



Depresivos

**El abismo de la melancolía,
el delirio de la manía, los
ciclos del trastorno bipolar,
la herencia y la esperanza
de la farmacogenómica**

Desde un punto de vista conceptual y nosológico, existen diversas formas de presentación de los estados depresivos, cuya denominación ha ido evolucionando a lo largo de los siglos. Sintéticamente, podría decirse que las cuatro manifestaciones más convencionales de depresión son (i) la distimia o depresión reactiva, activada generalmente por eventos externos, (ii) la ciclotimia, estado emocional fluctuante entre la depresión y la euforia, reconocida por Emil Kraepelin y Ernst Kretschmer como un factor de predisposición depresiva, (iii) la depresión mayor o depresión endógena, asociada a diversos factores

etiopatogénicos y alto componente genético, y (iv) el trastorno bipolar, antiguamente conocido como psicosis maníaco-depresiva, en sus dos formas (a) trastorno bipolar tipo I, con estados fluctuantes de depresión y manía, y (b) trastorno bipolar tipo II, una condición más tenue en la que alternan estados depresivos con fases hipomaniacas, ambos con claro componente heredofamiliar. La experiencia clínica ha demostrado que la comorbilidad psiquiátrica en los estados depresivos es frecuente, especialmente cuando la depresión se coexpresa con la ansiedad y los trastornos del sueño; y de igual manera se »

Fig. 1. Sistema noradrenérgico cerebral. El complejo del locus cerúleo



- (1) Neocortex; (2) Gyrus cinguli; (3) Striae longitudinales; (4) Corpus callosum; (5) Fornix; (6) Stria terminalis; (7) Nucleus anterior thalami; (8) Stria medullaris thalami; (9) Thalamus; (10) Nucleus interstitialis striae terminalis; (11) Lamina medullaris interna; (12) Nucleus habenulae lateralis; (13) Nucleus habenulae medialis; (14) Tractus mamilothalamicus; (15) Lamina medullaris externa; (16) Corpus geniculatum mediale+laterale; (17) Nucleus septi medialis; (18) Nucleus paraventricularis, pars parvocellularis; (19) Fasciculus telencephalicus medialis; (20) Bandeletta diagonalis; (21) Bulbus olfactorius; (22) Nucleus olfactorius anterior; (23) Substantia perforata anterior; (24) Nucleus gyri diagonalis; (25) Ansa peduncularis+fibrae amygdalofugales ventrales; (26) Nucleus centralis amygdalae; (27) Nucleus basalis amygdalae; (28) Gyrus dentatus; (29) Cornu Ammonis; (30) Subiculum; (31) Gyrus parahippocampalis; (32) Tractus habenuointerpeduncularis; (33) Fasciculus longitudinalis dorsalis; (34) Colliculus superior; (35) Colliculus inferior; (36) Griseum centrale mesencephali; (37) Nucleus raphes dorsalis; (38) Nucleus interpeduncularis; (39) Cortex cerebelli; (40) Locus coeruleus, rostral extension (A6cg); (41) Locus coeruleus (A6); (42) Area subcoerulea (A6sc); (43) Nuclei lemnisci lateralis; (44) Locus coeruleus, caudal extension (A4); (45) Brachium conjunctivum; (46) Nuclei centrales cerebelli; (47) Nuclei pontis; (48) Formatio reticularis metencephali; (49) Nucleus sensorius principalis nervi trigemini; (50) Nucleus cochlearis ventralis; (51) Nucleus cochlearis dorsalis; (52) Formatio reticularis myelencephali; (53) Nucleus solitarius; (54) Nucleus dorsalis nervi vagi; (55) Nucleus spinalis nervi trigemini; (56) Cornu posterius (Laminae IV, V, VI); (57) Cornu anterius

(Adaptado de Rudolf Nieuwenhuys. Chemoarchitecture of the brain. Springer-Verlag, Berlín, 1985)

ha podido comprobar que determinados factores metabólicos, cerebrovasculares y cardiovasculares se pueden erigir en factores de riesgo para desarrollar una depresión psicótica tardía (melancolía involutiva). Especial atención merece la depresión en la mujer, particularmente la depresión post-parto, la influencia de los cambios hormonales sobre la estabilidad emocional, la depresión premenopáusica y las depresiones estacionales.

Se han postulado diversos modelos teóricos para explicar las causas y patogenia de la depresión, hasta que se llegó al convencimiento de que las alteraciones emocionales tenían un sustrato neuroquímico caracterizado por disfunciones bioquímicas en los mecanismos de neurotransmisión mediados por

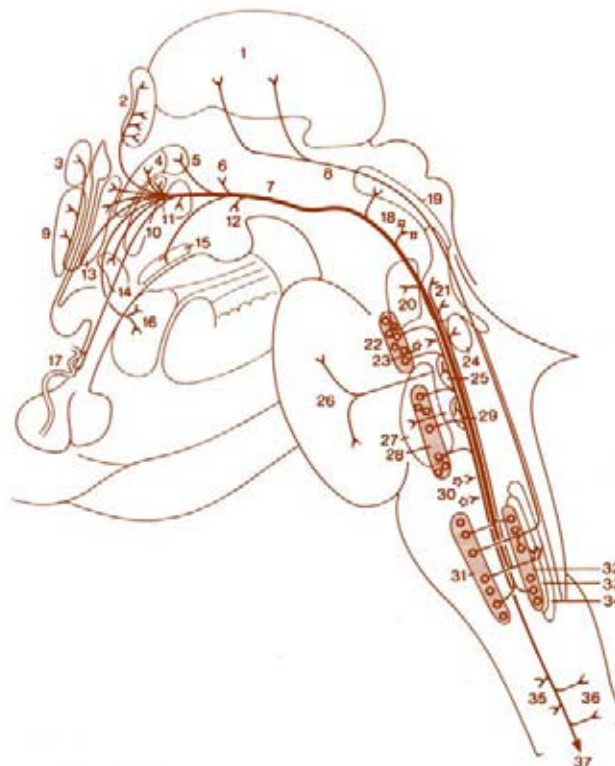
aminas biógenas, especialmente noradrenalina y serotonina, en los circuitos córtico-hipocámpicos y el sistema límbico, que regulan las emociones. Estudios convencionales de genética (genética poblacional, estudios gemelares, estudios de adopción) y la observación clínica clásica preconizaron que la depresión podría tener un fundamento genético. Con el desarrollo de diversas técnicas de biología y genética molecular, y la realización de múltiples estudios de ligamiento y asociación, se pudo comprobar que -igual que en la mayoría de las enfermedades complejas del sistema nervioso central- la depresión se ajustaba a un perfil de enfermedad poligénica y multifactorial en el que múltiples defectos en el genoma humano, en interacción con factores ambientales y fenómenos epigenéticos, podrían dar cuerpo de doctrina a un concepto etiopatogénico coherente. El desarrollo de fármacos para regular la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica representó un claro avance en el abordaje terapéutico de la depresión, hasta llegar a convertirse en el trastorno psiquiátrico mayor con mejor respuesta al tratamiento farmacológico, junto con el tratamiento del insomnio y la ansiedad con benzodiacepinas. Sin embargo, el tratamiento crónico con antidepresivos demostró un limitado nivel de eficacia en el tiempo, con ciclajes a la hipomanía, con incremento de la ideación suicida, y con las reacciones adversas propias del perfil farmacológico de cada categoría de antidepresivos. Con el advenimiento de la farmacogenética en los últimos 20 años se ha podido comprobar que la inmensa mayoría de los antidepresivos se metabolizan a través de las enzimas del citocromo P-450, y que defectos genéticos en los genes de la familia CYP, que codifican a las enzimas hepáticas responsables de las reacciones metabólicas de fase I, daban lugar a perfiles fenotípicos de respuesta farmacológica desigual. Muchos casos de depresión resistente y un amplio número de reacciones adversas serias tienen que ver con el perfil farmacogenético de los pacientes, en los que los fármacos convencionales o no ejercen el efecto terapéutico deseado o multiplican su toxicidad, poniendo en peligro la vida del enfermo. Hoy día, la personalización del tratamiento antidepresivo, mediante el conocimiento de las características genómicas de cada paciente, permite optimizar los recursos terapéuticos disponibles, mejorando el nivel de eficacia de los fármacos, reduciendo efectos secundarios y racionalizando el coste que supone un tratamiento crónico con antidepresivos.

Lecciones de la historia

Desde los tiempos de la hegemonía de los imperios griego y romano se conocen los términos de “melancolía” y “manía”. Hipócrates (460-357 a.C.) describía la melancolía (bilis negra) como un estado de aversión alimentaria, inquietud, labilidad emocional, nerviosismo, alteración del sueño e irritabilidad. Los griegos, que importaron el término de los egipcios,

fueron los primeros en desarrollar una hipótesis biológica de la melancolía, asociándola a la influencia del planeta Saturno. Aristóteles (384-322 a.C.) atribuía cualidades creativas al temperamento melancólico, y lo diferenciaba del colérico y el flemático, que consideraba temperamentos menos deseables. Galeno (131-201 d.C.) amplió el concepto griego de la melancolía, y Aureliano, citando a Sorano de Éfeso, estableció el vínculo del suicidio y los estados delusionales o ideas delirantes a los estados depresivos. Estos mismos autores manejaron el concepto de manía como un estado de excitabilidad o psicosis excitada, y Areteo de Capadocia, en el siglo II, estableció la relación entre melancolía y manía. Las ideas de griegos y romanos pasaron el umbral de la edad media gracias a las traducciones y reinterpretaciones de los árabes, especialmente Ishq Ibn Imran y Avicenna, que introdujeron la primera sospecha del componente genético de la melancolía o el daño prenatal debido a un defecto en el esperma paterno. En la era moderna, la obra de Robert Burton, *Anatomy of Melancholy*, publicada en 1621, dominó la esfera Occidental, unido al protagonismo que adquirieron otros alienistas británicos y, sobretudo, franceses. Según Germán Berrios, las nociones actuales sobre la depresión se consolidaron en la segunda mitad del siglo XIX. En 1890, Esquirol introdujo el concepto de Lypemania para enfatizar la naturaleza depresiva de la melancolía. Y todas las ideas del pasado convergieron en el concepto de enfermedad maniaco-depresiva acuñado por Kraepelin en 1921. El Manual de Régis de 1885 describía la depresión como un estado opuesto a la excitación o una parálisis mental. La autoridad de William Gull en 1894, Savage en 1898, Jastrow y Meyer en 1901, consagraron el término de depresión en la literatura médica, desplazando definitivamente al vocablo melancolía, depuesto a un nivel más poético o literario, pero desterrado de la terminología médica. Hubo intentos de resurrección con variantes como melancolía atónica, agitada, estuporosa, hipocondríaca, puerperal, climatérica, senil y otras, que no cuajaron. Cotard en 1882 prefería hablar de “delusión nihilista”, que tampoco cautivó a sus contemporáneos, hasta que la autoridad de Kraepelin impuso el término de “estados depresivos” en la octava edición de su Textbook en 1921, reconocido como la biblia de la psiquiatría moderna precontemporánea. Para la definición de trastorno bipolar o la enfermedad maniaco-depresiva también hubo un largo debate histórico, que quizá empezó con Jules Falret (1794-1870) en la Salpêtrière, cuando describió la *forme circulaire de maladie mentale*; y siguió Baillarger (1809-1890) en 1854 con su *folie à double forme*, Billod en 1856 (*à double phase*), Delaye y Legrand du Saulle (*folie alterne*), Kahlbaum (1828-1899) y Ritti en 1883. Krapelin (1856-1926) acabó con la polémica estableciendo el concepto de enfermedad maniaco-depresiva en su obra magna de 1921, y reservó el término de melancolía involutiva para los casos de depresión senil, introduciendo el término de demencia presenil basado en los estudios de su discípulo Alois Alzheimer. Kraepelin dejó

Fig. 2. Sistema noradrenérgico cerebral. Grupos neuronales troncoencefálicos con proyección a regiones talámica e hipotalámica



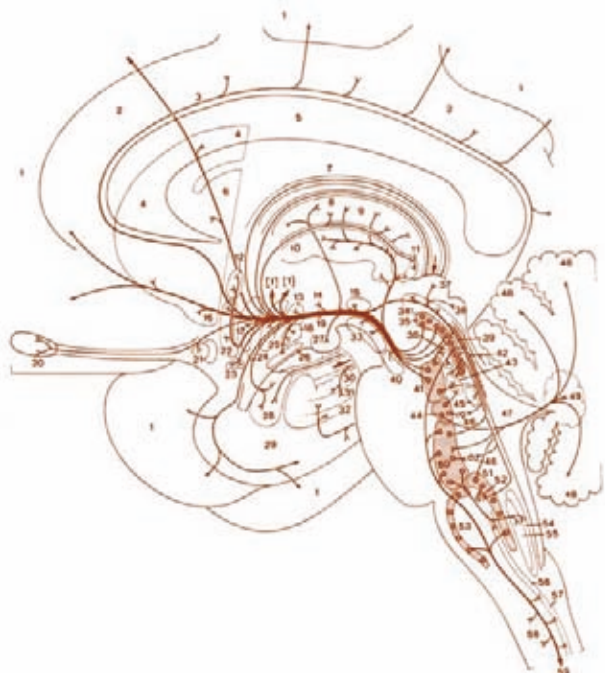
- (1) Thalamus, periventricular region; (2) Nucleus interstitialis striae terminalis; (3) Nucleus septi lateralis; (4) Nucleus paraventricularis, pars magnocellularis; (5) Nucleus paraventricularis, pars parvocellularis; (6) Area lateralis hypothalami; (7) Fasciculus telencephalicus medialis; (8) Fasciculus longitudinalis dorsalis; (9) Nucleus gyri diagonalis; (10) Nucleus anterior hypothalami; (11) Nucleus dorsomedialis; (12) Area caudalis hypothalami; (13) Nucleus praeopticus medialis; (14) Nucleus supraopticus; (15) Nucleus infundibularis; (16) Corpus amygdaloideum; (17) Eminentia mediana; (18) Formatio reticularis mesencephali; (19) Griseum centrale mesencephali; (20) Nucleus centralis superior; (21) Locus coeruleus; (22) Cell group A7; (23) Formatio reticularis metencephali; (24) Nuclei parabrachiales; (25) Nucleus motorius nervi trigemini; (26) Nuclei pontis; (27) Nucleus raphes magnus; (28) Cell group A5; (29) Nucleus nervi facialis; (30) Formatio reticularis myelencephali; (31) Cell group A1; (32) Cell group A2; (33) Nucleus dorsalis nervi vagi; (34) Nucleus solitarius; (35) Substantia grisea centralis; (36) Substantia gelatinosa; (37) Nucleus intermediolateralis

(Adaptado de Rudolf Nieuwenhuys. Chemoarchitecture of the brain. Springer-Verlag, Berlín, 1985)

abierta la puerta nosológica a la depresión psicogénica, de carácter exógeno, para diferenciarla claramente de los trastornos depresivos endógenos, de carácter preponderantemente hereditario. Durante el siglo XIX, los autores ingleses más representativos en el campo de la depresión fueron Prichard, con su definición de manía en 1835; Bucknill y Tuke, que hicieron una clasificación primitiva de las enfermedades mentales en 1858; Maudsley, en 1895, el

Los trastornos depresivos afectan a un 20% de las mujeres y a un 12% de los hombres y son la causa del 50-70% de los suicidios

Fig. 3. Sistema serotoninérgico cerebral



- (1) Neocortex; (2) Gyrus cinguli; (3) Striae longitudinales +cingulum; (4) Nucleus caudatus; (5) Corpus callosum; (6) Putamen; (7) Fornix; (8) Stria terminalis; (9) Thalamus; (10) Stria medullaris; (11) Nucleus habenulae medialis; (12) Nucleus septi medialis+ lateralis; (13) Nucleus dorsomedialis; (14) Area lateralis hypothalami; (15) Area tegmentalis ventralis; (16) Nucleus accumbens; (17) Nucleus praeopticus medialis+lateralis; (18) Nucleus ventromedialis; (19) Fasciculus telencephalicus medialis; (20) Bulbus olfactorius; (21) Nucleus olfactorius anterior; (22) Nucleus gyri diagonalis; (23) Nucleus suprachiasmaticus; (24) Ansa peduncularis+fibrae amygdalofugales ventrales; (25) Nucleus anterior hypothalami; (26) Nucleus infundibularis; (27) Corpus mamillare; (28) Corpus amygdaloideum; (29) Gyrus parahippocampalis; (30) Gyrus dentatus; (31) Gyrus Ammonis; (32) Subiculum; (33) Substantia nigra; (34) Griseum centrale mesencephali; (35) Nucleus raphes dorsalis (B7); (36) Nucleus tegmentalis dorsalis; (37) Colliculus superior; (38) Colliculus inferior; (39) Fasciculus longitudinalis dorsalis; (40) Nucleus interpeduncularis; (41) Nucleus centralis superior (B6+B8); (42) Plexus supraependymalis; (43) Locus coeruleus; (44) Nucleus raphes pontis (B5); (45) Nuclei parabrachiales; (46) Formatio reticularis metencephali; (47) Ventriculus quartus; (48) Cortex cerebelli; (49) Nuclei centrales cerebelli; (50) Nucleus raphes magnus (B3); (51) Nucleus raphes obscurus (B2); (52) Formatio reticularis myelencephali; (53) Nucleus raphes pallidus (B1); (54) Nucleus solitarius; (55) Nucleus dorsalis nervi vagi; (56) Nucleus spinalis nervi trigemini; (57) Substantia gelatinosa; (58) Cornu anterius; (59) Nucleus intermediolateralis

(Adaptado de Rudolf Nieuwenhuys. *Chemoarchitecture of the brain*. Springer-Verlag, Berlín, 1985)

padre de la tradición psiquiátrica británica, a quien la historia dedicó el nombre de un famoso hospital; y George Savage y Percy Smith, que en 1906 dirigieron el grupo de médicos que estableció la "Nomenclature of Diseases" del *Joint Committee of the Royal*

“

El tratamiento crónico con antidepresivos demostró un limitado nivel de eficacia en el tiempo, con ciclajes a la hipomanía, con incremento de la ideación suicida, y con las reacciones adversas propias del perfil farmacológico de cada categoría de antidepresivos

College of Physicians of London”. Otras importantes contribuciones al entendimiento de la depresión y la enfermedad maniaco-depresiva vinieron ya en el siglo XX de la mano de médicos relevantes, como Edward Mapother en 1926, Robert Dick Gillespie (1897-1945), McCurdy (1886-1947), Karl Leonhard en 1957, Jules Angst en 1966, Carlo Perris en 1966, George Winokur, Paula Clayton, y Theodore Reich en 1969, entre otros. Repercusión importante en la psiquiatría americana tuvo la figura de Adolf Meyer (1866-1950), desde su cátedra de la Universidad Johns Hopkins, que como neo-kraepeliniano santificó el término de depresión en la psiquiatría mundial, hasta que se redefinió la taxonomía de los trastornos depresivos, tal como hoy los entendemos, en el DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de la APA (*American Psychiatric Association*), y el ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) de la Organización Mundial de la Salud en sus últimas ediciones revisadas.

Fenotipo

El fenotipo es la expresión clínica de la enfermedad. Los trastornos del humor o los trastornos emocionales suelen clasificarse en 4 categorías: (i) trastornos depresivos (depresión unipolar), (ii) trastornos bipolares, (iii) trastornos depresivos asociados a una situación o condición médica, y (iv) trastornos depresivos causados por el uso de fármacos u otras sustancias o tóxicos. Los trastornos depresivos (depresión mayor, distimia, trastorno depresivo inespecífico) se distinguen de los trastornos bipolares en que no existe historia de episodios maníacos o hipomaníacos; en cambio, los trastornos bipolares (tipo I, tipo II, ciclotimia, trastorno bipolar inespecífico), casi siempre presentan episodios previos de manía, hipomanía, depresión mayor o situaciones mixtas, donde depresión y manía se entremezclan. El trastorno depresivo mayor se caracteriza por uno o más episodios depresivos de varias semanas de duración. El trastorno distímico se prolonga en el tiempo por periodos de uno o más años, con humor deprimido, sin características clínicas de depresión mayor. La categoría del trastorno depresivo inespecífico se reserva a casos que no cumplen criterios de depresión mayor, trastorno distímico, trastorno de ajuste con humor deprimido o trastorno depresivo con ansiedad asociada. El trastorno bipolar tipo I se presenta con uno o más episodios de manía y depresión intercalados. El trastorno bipolar tipo II cursa con episodios de depresión mayor y al menos un episodio hipomaníaco. El trastorno ciclotímico se presenta con periodos múltiples de hipomanía (que no cumplen criterios de manía) y episodios de depresión (que no cumplen criterios de depresión mayor). Se habla de trastorno bipolar inespecífico en aquellos casos en los que se alternan episodios de depresión y manía que no cumplen criterios de trastorno bi-

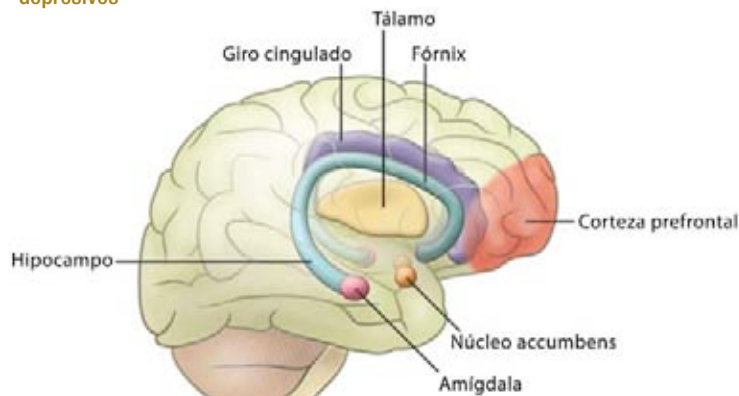
polar I o II. El trastorno depresivo asociado a una condición médica es aquel causado por una patología concreta; y el trastorno depresivo causado por una sustancia específica viene determinado por el tipo de tóxico responsable.

Los episodios de humor se clasifican en depresivo mayor, maníaco, mixto e hipomaníaco. Los trastornos depresivos se subclasifican en depresivo mayor, distímico e inespecífico. Los trastornos bipolares pueden subtipificarse en tipo I, tipo II, ciclotimia, y trastorno bipolar inespecífico. Los trastornos depresivos también pueden clasificarse por la causa (médica o tóxica), por el tipo de episodio (leve, moderado, severo, con o sin características psicóticas, con remisión parcial o total, con características catatónicas, melancólicas, atípicas), por la estacionalidad (depresión estacional, depresión puerperal), por la época de la vida (infantil, juvenil, senil), o por las características del ciclaje (de ciclaje rápido o ciclaje lento).

Epidemiología

La prevalencia de los estados depresivos varía en función del fenotipo clínico de las 4 formas prototípicas de depresión. La prevalencia del trastorno depresivo mayor es del 10-25% en mujeres y del 5-12% en hombres. El trastorno distímico aparece en un 25-30% de las personas. La frecuencia del trastorno bipolar tipo I es del 0.4-1.6%; la del trastorno bipolar tipo II es inferior al 1%; y el trastorno ciclotímico presenta una prevalencia del 0.4-1.0%. Existen claras diferencias en función de la edad, el sexo, el status marital, y la distribución geográfica. En estudios internacionales se pueden ver diferencias en la prevalencia de depresión llamativas, como es el caso de Beirut, donde la frecuencia del trastorno depresivo mayor es del 1.5-19%, o el caso de Nueva Zelanda, con una prevalencia del 0.8-5.8%. En cuanto al género, las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres. La raza no parece modificar la prevalencia de depresión en diferentes etnias. La depresión suele ser más frecuente en gente joven, aunque existe una depresión presenil, una depresión premenopáusica y una depresión senil. En ocasiones, a las depresiones de la senectud, con deterioro cognitivo, se las reconoce como pseudodemencia depresiva, que en un 20% de los casos evolucionan hacia una demencia. El status marital es un elemento de riesgo, según el cual separados y divorciados tienden a presentar más casos de depresión. Las experiencias traumáticas en la infancia también parecen condicionar, en cierto modo, la aparición de depresión en la juventud o en la madurez. El stress crónico es otro factor de riesgo importante. El medio urbano ofrece condiciones que favorecen la depresión, en contra del medio rural, donde la depresión es menos frecuente. De todos los factores epidemiológicos de riesgo, sin duda el más poderoso es la historia familiar de depresión.

Fig. 4. Estructuras encefálicas potencialmente afectadas en los estados depresivos

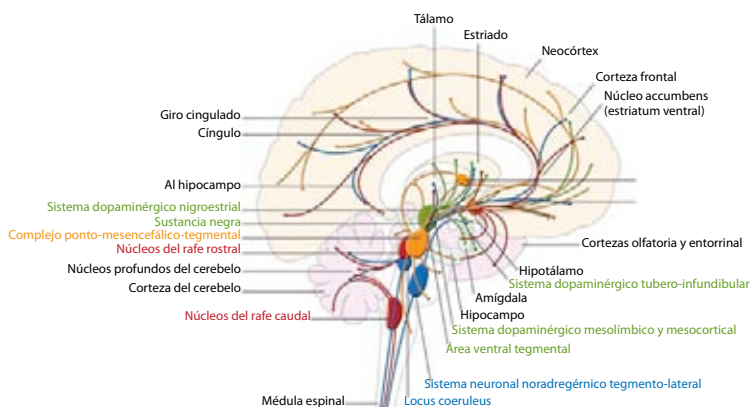


Adaptado de Martinowich, Schloesser y Manji HK, 2009

Modelos Etiopatogénicos

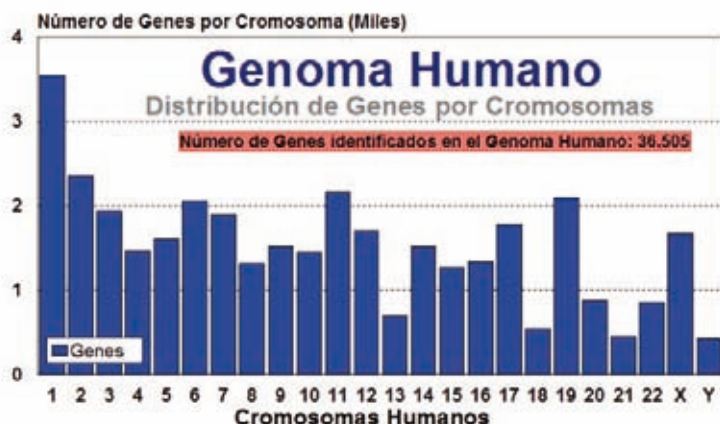
Los modelos con los que se ha pretendido explicar el síndrome depresivo a lo largo de los últimos 100 años pueden clasificarse en 5 grandes categorías: (i) modelos contemporáneos (1900-1990), que representan una mezcla de teorías clínicas, heurísticas, instrumentales y biológicas primitivas; (ii) las hipótesis psicodinámicas derivadas del universo psicoanalítico, cuando la psiquiatría estaba dominada por los discípulos de Freud; (iii) los modelos neurobiológicos capaces de documentar la disfunción bioquímica existente en el cerebro de los pacientes depresivos; (iv) los modelos funcionales basados en la electrofisiología y la imagen funcional; y (v) la información genética que acredita el sustrato de vulnerabilidad genómica por el cual una persona es susceptible de padecer una depresión o un trastorno bipolar.

Fig. 5. Circuitos cerebrales que participan en la regulación de las emociones y que pueden alterarse en la depresión, la manía y el trastorno bipolar



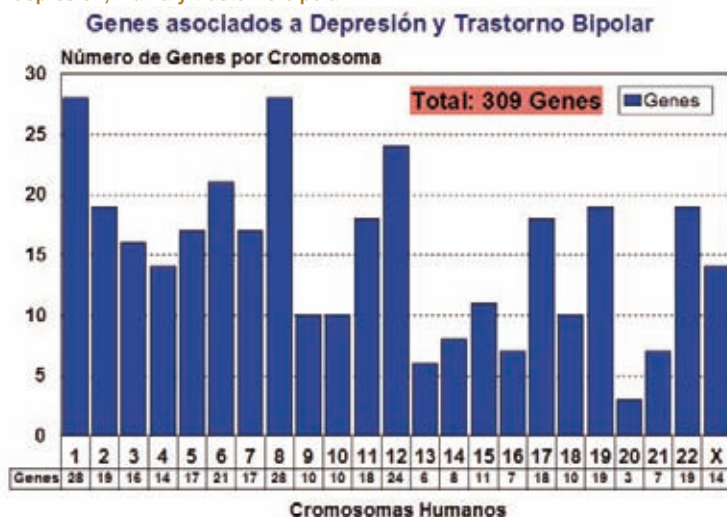
Adaptado de Martinowich, Schloesser y Manji HK, 2009

Fig. 6. Distribución cromosómica de los genes que integran el Genoma Humano



Fuente de Datos: R. Cacabelos, NCBI, 2010

Fig. 7. Distribución cromosómica de genes potencialmente asociados a depresión, manía y trastorno bipolar



Fuente de Datos: R. Martínez-Bouza y R. Cacabelos, NCBI, 2011

Modelos Contemporáneos Primitivos

Aunque en la antigüedad ya los clásicos habían anticipado el posible fondo orgánico y familiar de la melancolía y la manía, la influencia ideológica del psicoanálisis a comienzos del siglo XX eclipsó casi todos los postulados previos durante un periodo de más de 50 años. Así, en 1911, Karl Abraham, recapitulando una vieja hipótesis de Freud, postuló que la depresión era el resultado de una agresión interior, equivalente a una transducción de un instinto de agresión en un afecto depresivo. Sigmund Freud reelaboró en 1917 esta misma especulación y planteó que la depresión resultaba de la pérdida de un objeto amado

“

El status marital es un elemento de riesgo, según el cual separados y divorciados tienden a presentar más casos de depresión

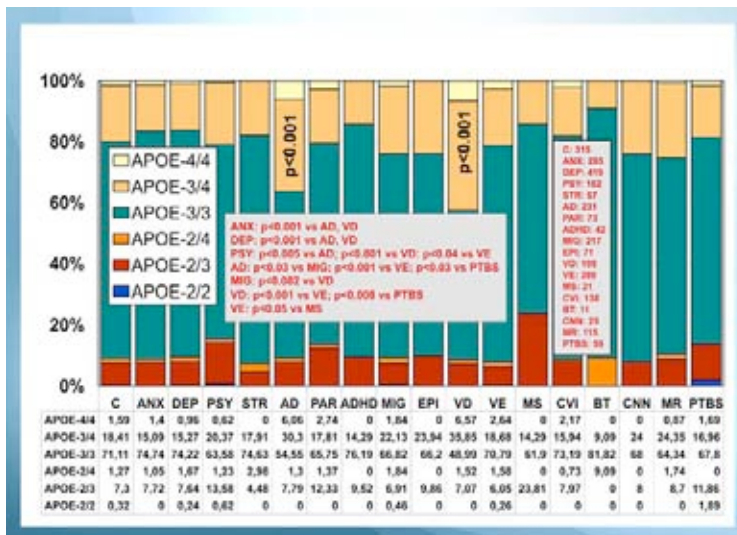
o la frustración ante la separación traumática de algo o alguien, lo cual producía una disrupción del ego, manifestándose como un cataclismo emocional en el que todo perdía sentido. El mismo concepto freudiano fue resucitado por John Bowlby en 1960. En 1953, Edward Bibring, abundando en planteamientos psicoanalíticos, insistía en que la depresión era el resultado del fracaso de la autoestima. En 1967, Aaron Beck avanzó en la idea de un fallo cognitivo. En 1975, Martin Seligman hablaba de una desesperanza aprendida. En 1974, Peter Lewinsohn proponía que la depresión era un fallo de los mecanismos de refuerzo ante eventos hostiles.

Modelos Neurobiológicos

Entre 1960 y 1990 se pusieron de moda los estudios de la bioquímica del cerebro, al poder cuantificarse alguno de los neurotransmisores que habían sido descubiertos a comienzos de siglo y detectados en el cerebro en años sucesivos. En 1965, Joseph Schildkraut en Harvard y William Bunney y John Davies en el NIMH, propusieron por primera vez la hipótesis neuroquímica de la depresión, sugiriendo que los estados depresivos provenían de un fallo en la neurotransmisión monoaminérgica, relacionado con la noradrenalina (Fig. 1-2). En 1968, Alec Coppen en Inglaterra, y I.P. Lapin y G.F. Oxenkrug en Rusia, propusieron que alteraciones en la serotonina cerebral (Fig. 3) también participaban en los mecanismos neurobiológicos de la depresión. En la década de los sesenta se vio que la reserpina, además de su poderoso efecto antihipertensivo, deplecionaba los depósitos cerebrales de aminas biógenas y causaba depresión; y se comprobó que los primeros tratamientos antidepresivos aumentaban los niveles de monoaminas cerebrales. En 1972 apareció un estudio de David Janowski que avalaba la hipótesis monoaminérgica de la depresión y un desbalance entre el sistema colinérgico y el sistema noradrenérgico. En 1972, el grupo de Arthur Prange en Carolina del Norte postuló la hipótesis permisiva de las aminas biógenas según la cual el déficit de serotonina permitía que las fluctuaciones en las catecolaminas causaran depresión o manía, basándose en el hecho de que las neuronas noradrenérgicas necesitaban una actividad serotoninérgica intacta para funcionar adecuadamente. Por esta época, Christian Gillin desarrolló la hipótesis de la supersensibilidad colinérgica, y Larry Siever y Kenneth Davies, en el Hospital Mount Sinai de Nueva York, optimizaron la teoría noradrenérgica en 1985. La hipótesis serotoninérgica de la depresión fue extensamente revisada por Michael Maes y Herbert Meltzer en 1995. Los hallazgos más relevantes, relacionados con la serotonina, en la depresión podrían resumirse en los siguientes: bajos niveles de L-triptófano en plasma, hiperaclorado de triptófano en plasma, alto nivel de excreción urinaria de ácido xantu-

rénico tras carga de triptófano, bajos niveles de triptófano plasmático en relación con antidepresivos serotoninérgicos, inducción de síntomas depresivos tras depleción experimental de triptófano, escasa captación de serotonina en plaquetas, bajo nivel de unión de imipramina y paroxetina a receptores plaquetarios, bajos niveles plasmáticos de serotonina, bajos niveles cerebrales de precursor (triptófano) y metabolito (ácido 5-hidroxi-indolacético, 5-HIAA) de serotonina (5-hidroxitriptamina), baja concentración de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo, hiperactividad de receptores 5-HT₂ periféricos y centrales, baja actividad de receptores 5-HT_{1A}, pobre respuesta de prolactina y cortisol a triptófano y antidepresivos. En los últimos 20 años pocos avances ha habido en torno a la hipótesis monoaminérgica de la depresión, aunque la evidencia demuestra que el trastorno de las aminas biógenas en el cerebro no es necesario ni suficiente para que se manifieste una depresión, a pesar de que todos los antidepresivos se formulan sobre la base de una regulación de noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, GABA e histamina. El hecho de que estos neurotransmisores fuesen poderosos reguladores del sistema neuroendocrino, tras la caracterización de los factores hipotalámicos por Guillemin y Vale en la década de los ochenta, impulsó la investigación de la función neuroendocrina en la depresión. Prange y su grupo comprobaron alteraciones en el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo en la depresión; Bernard Carroll, en Michigan, observó una disfunción hipotálamo-hipofiso-adrenal (sistema corticotropinérgico) en pacientes depresivos y preconizó el test de la dexametasona como ayuda diagnóstica; y Charles Nemeroff,

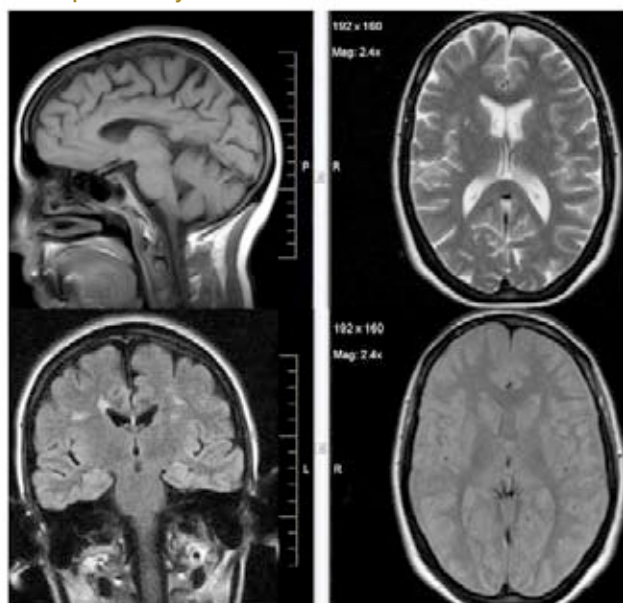
Fig. 8. Distribución y frecuencia de genotipos APOE en trastornos del sistema nervioso central



Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE, 2010

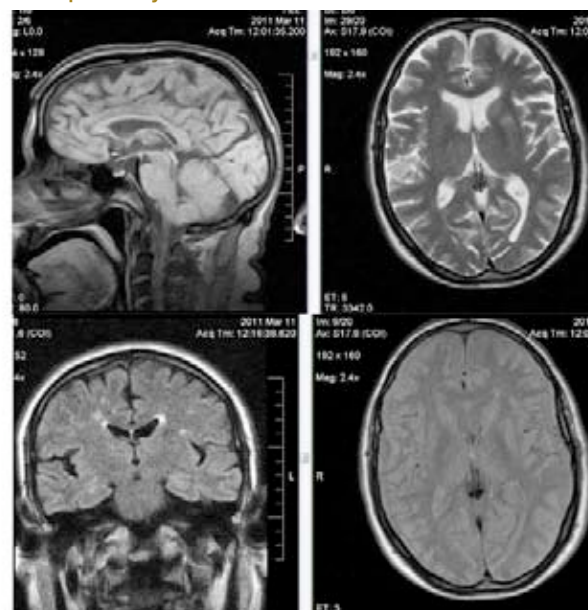
en Emory, encontró alteraciones en los niveles de CRF (Corticotropin-releasing factor) en el líquido cefalorraquídeo de pacientes depresivos. Otras disfunciones endocrinas fueron detectadas en el sistema somatotropinérgico (GRF-GH) (test del GRF y respuesta de GH a clonidina) y en diversos neuropéptidos cerebrales, pero nunca se llegó a definir de forma concluyente si estas alteraciones neuroquímicas eran causa o consecuencia de la depresión. Florian Holsboer realizó diversos estudios neuroendocrinos y

Fig. 9. Resonancia Magnética Cerebral de una paciente de 39 años con Depresión Mayor Recurrente Familiar de 10 años de evolución



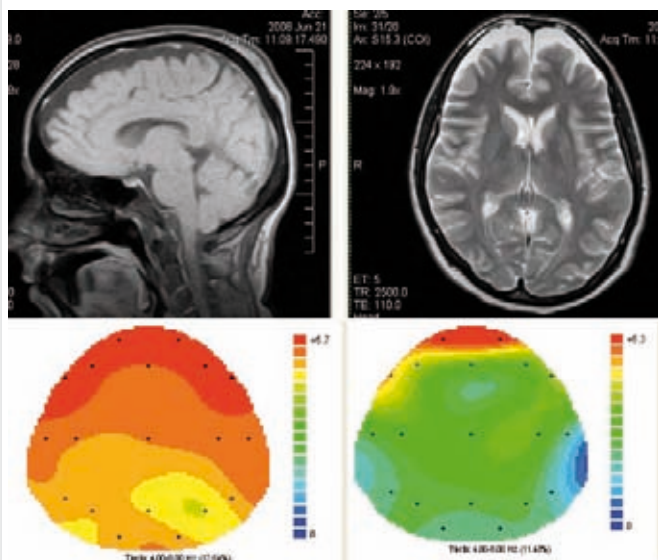
Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

Fig. 10. Resonancia Magnética Cerebral de un paciente de 64 años con Trastorno Bipolar Familiar de más de 30 años de evolución en fase estacionaria semiasintomática durante los últimos 12 años, a tratamiento con dosis bajas de antidepresivos y carbonato de litio



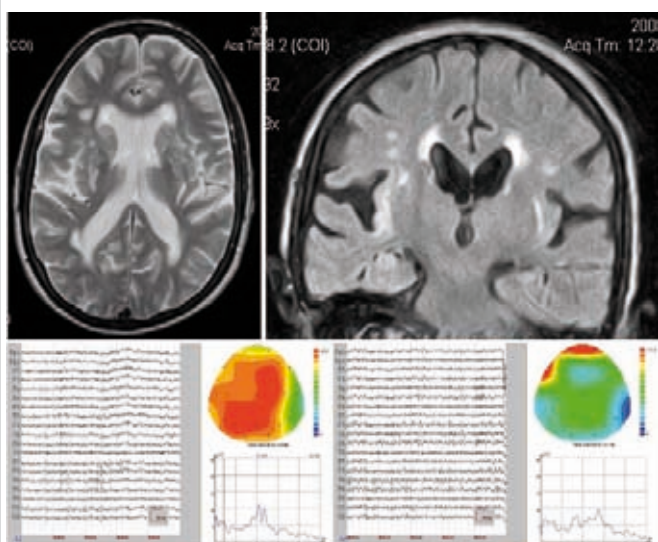
Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

Fig. 11. Resonancia Magnética Cerebral y Cartografía Cerebral en fase sintomática (izquierda) y en fase de remisión (derecha) de una paciente de 40 años con Trastorno Bipolar Familiar de 15 años de evolución. Último episodio: Depresión Puerperal severa



Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

Fig. 12. Resonancia Magnética Cerebral, EEG y Patrón Cartográfico Cerebral en fase sintomática (izquierda) y tras remisión de síntomas (derecha) en una mujer de 67 años con Trastorno Bipolar en Fase Maniaca y Encefalopatía Vascular tipo Binswanger



Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

revisó la experiencia existente, pero ninguna conclusión fue lo suficientemente concluyente como para establecer que la disfunción neuroendocrina pudiera relacionarse con la depresión desde un punto de vista patogénico.

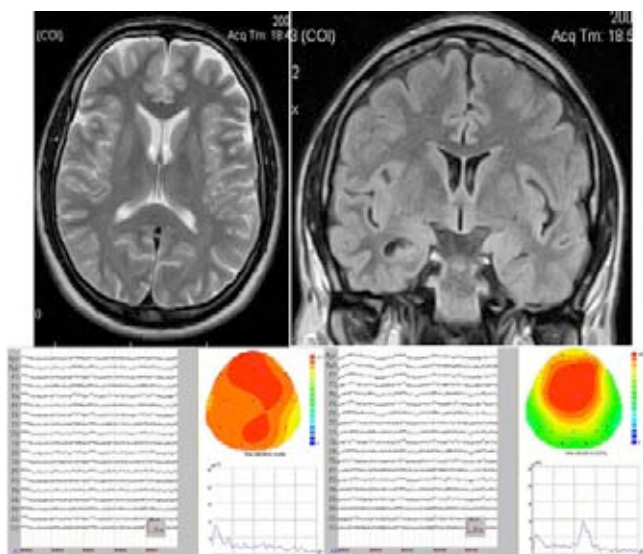
Otra constatación importante en el entorno biológico de la depresión es la alteración del sistema inmunológico, caracterizado por un status de inmunodepresión y disregulación de los factores mediadores de la inmunidad y la inflamación. Michael Irwin revisó la psiconeuroinmunología de la depresión y el papel del stress en la inmunidad celular y humoral. Existen predictores de alteraciones inmunes causadas por stress, tales como experiencias vitales tempranas y determinadas conductas sociales; se observaron interesantes relaciones entre la inmunidad, la función endocrina y la depresión; pero nada ha sido concluyente hasta la fecha.

En los últimos años, la biología molecular está dando un nuevo impulso al conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos responsables del fracaso emocional que caracteriza a la depresión y al trastorno bipolar, con nuevos factores neurobiológicos emergentes que, probablemente, en un horizonte de 10 años, nos permitan entender con cierta fiabilidad los disturbios neuroquímicos que alteran el equilibrio emocional en los estados depresivos. Algunos de estos nuevos factores, que también participan en otros trastornos neuropsiquiátricos, incluyen los siguientes: melatonina, GABA, glutamato, interleukinas, receptores estrogénicos, chaperonas, sinaptofisinas, ceramida, BDNF, GSK3b, alteraciones en la plasticidad sináptica, defectos en la neurogénesis del hipocampo, y déficit de CREB (Fig. 4-5).

Modelos Funcionales

Diversos modelos funcionales evidencian una profunda disrupción de los ritmos biológicos en los trastornos depresivos: alteración en ritmos circadianos, alteración en los biorritmos hormonales, alteración del ciclo sueño-vigilia. Alec Coppen y D.M. Shaw postularon en 1963 la existencia de un trastorno del balance electrolítico neuronal. La depleción de los niveles de sodio intraneuronales podría contribuir a alterar la excitabilidad neuronal causando tanto depresión como manía. Joseph Mendels y Peter Whybrow capitalizaron en 1968 la idea del trastorno electrolítico intraneuronal. Robert Post en 1990 y Frederick Goodwin y Kay Jamison, también en los años 90, enfatizaron en la hipótesis neurofisiológica de la depresión y el papel del stress como agente diatético para disparar mecanismos de disregulación bioquímica centroencefálica en la depresión. Poco se ha avanzado en estos modelos, aunque es evidente una severa alteración de la actividad bioeléctrica cerebral en los pacientes depresivos y maníacos. David Kupfer propuso el test de latencia REM como ayuda diagnóstica, puesto que esta latencia se encuentra acortada en depresivos; y Daniel Kripke sugirió que la terapia lumínica podría beneficiar a los pacientes con depresión. Los modelos funcionales tienen un vínculo claro con alteraciones en los centros hipotalámicos que regulan los ritmos hormonales y los biorritmos circadianos. Esta circunstancia también apunta a una disfunción entre hipotálamo, sistema límbico y glándula pineal, con participación de los mecanismos regulados por la melatonina. De hecho, la modula-

Fig. 13. Resonancia Magnética Cerebral, EEG y Patrón Cartográfico Cerebral en fase sintomática (izquierda) y tras remisión de síntomas (derecha) en un varón de 42 años con Depresión Psicótica



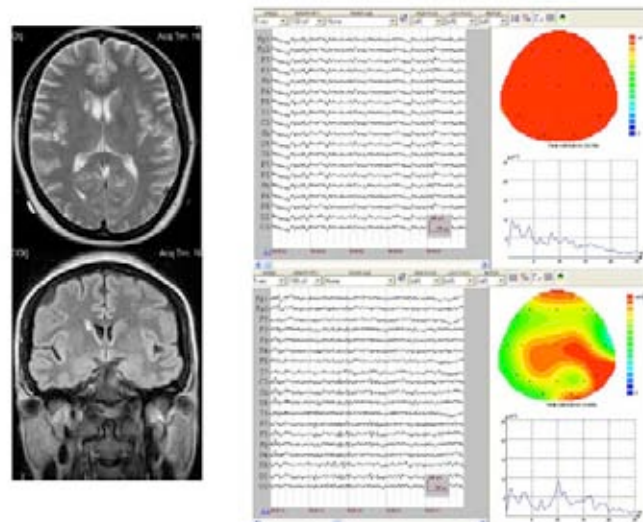
Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

ción de la melatonina con fármacos melatónérgicos mejora las condiciones clínicas de los pacientes depresivos.

Genética

Desde la antigüedad se ha visto que la depresión y los trastornos bipolares se acumulaban en determinadas familias, poniendo de manifiesto el componente genético de la depresión. En los últimos 30 años se han realizado numerosos estudios de genética poblacional y epidemiología genética; y en la última década se han refinado los estudios de genética molecular y análisis genómicos a gran escala. Los estudios realizados entre 1980 y 1995 mostraban un riesgo genético del 3.5-8.0% para el trastorno bipolar y del 5.7-23.0% para la depresión unipolar. Los estudios en gemelos monoigóticos reflejaban una concordancia del 58.5% al 92.6%; y en gemelos dizigóticos la concordancia era del 16.4% al 34.9%. En cuanto al modelo de transmisión, se habló de una herencia autosómica recesiva, de una posible herencia ligada al sexo, e incluso de *assorting mating*, un fenómeno según el cual los pacientes depresivos tienen tendencia a casarse con otros pacientes depresivos. La percepción genética de la depresión cambió cuando fue posible realizar estudios de ligamiento y estudios de asociación. Igual que con otras enfermedades complejas del sistema nervioso central, se llegó a la conclusión de que la depresión y el trastorno bipolar son síndromes poligénicos y multifactoriales que se caracterizan por la presencia de múltiples defectos genómicos cuya expresión dependerá de la interacción con factores externos (educación, stress, eventos vitales, condiciones médicas, microlesiones cerebrales) y fenómenos epigenéticos. Glatt et al

Fig. 14. Depresión post-ictal en mujer de 45 años que desarrolla crisis convulsivas secundarias a accidente cerebrovascular agudo. RMN. Cartografía cerebral en el momento del diagnóstico (superior), con un MMSE de 24 y un Hamilton-Depresión de 34; y cartografía cerebral un año después, con remisión total de síntomas (MMSE: 30; Hamilton-Depresión: 8)



Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

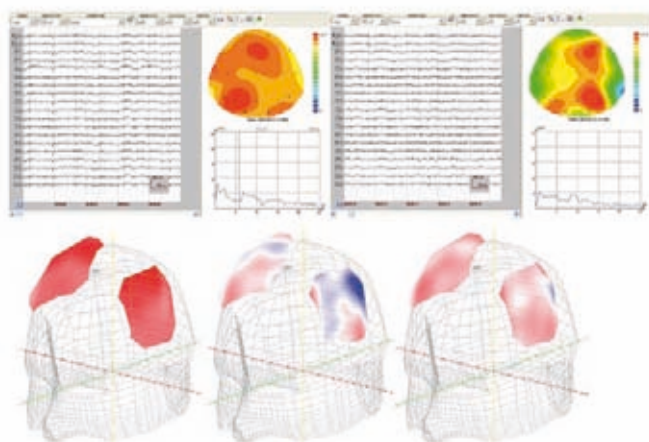
también sugieren que el splicing alternativo de pre-mRNA puede contribuir a la disregulación genética presente en muchos trastornos neuropsiquiátricos. La regla de oro establecida para este tipo de patologías complejas es que a mayor número de defectos genómicos, más precoz es la enfermedad y peor es su respuesta terapéutica; y a menor número de defectos genómicos, más tardía es la expresión de la enfermedad y mejor es la respuesta al tratamiento.

Entre 1987 y 2000 se encontraron los primeros defectos genómicos asociados a depresión y trastorno bipolar en diferentes poblaciones étnicas. En 1987 y 1989, Egeland y Kelsoe, respectivamente, hallaron ligamiento genético entre la región 11p15 y el

El futuro pasa por la implantación irremediable y progresiva de protocolos de intervención farmacogenética para optimizar la seguridad y la eficacia de los psicofármacos en general y los antidepresivos en particular

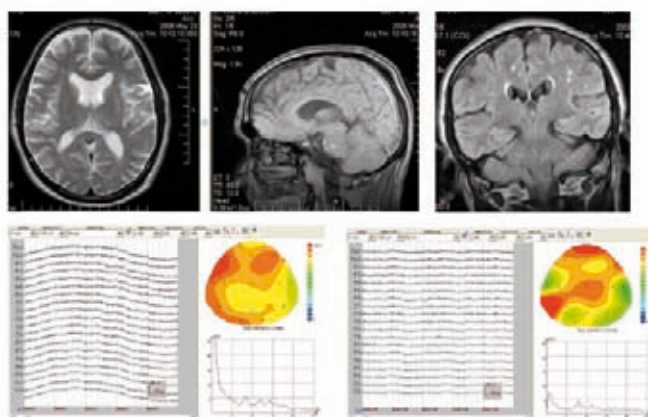
trastorno bipolar; y entre 1990 y 1995, los grupos de Leboyer y Gurling comprobaron que ese locus se correspondía con el gen de la tirosina hidroxilasa. Baron et al encontró ligamiento a Xq28 en 1987, y Pekkarinen y Nurnberger asociaron el trastorno bipolar a Xq26 en 1995 y 1997, respectivamente. Otros autores destacados de la época fueron Berrettini, Stine y Freimar, que encontraron asociación con el cromosoma 18 en 18p-q y 18q22-23; Straub, Gurling y Nurnberger, en trabajos independientes, asociaron el trastorno bipolar a defectos en 21q22.3; los grupos de Dawson y Baden vieron cierto liga-

Fig. 15. Distimia asociada a enfermedad de Parkinson en mujer de 58 años. Cartografía cerebral basal y posterior a remisión sintomática con tratamiento antidepressivo. Patrón topográfico cerebral basal y tras estimulación visual



Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

Fig. 16. Trastorno depresivo asociado a enfermedad de Alzheimer precoz con componente depresivo en mujer de 60 años. RMN. Cartografía cerebral basal y posterior a remisión de síntomas depresivos tras tratamiento con bajas dosis de antidepressivos



Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

miento con 12q23-24, el locus de la enfermedad de Darier; Lachman y Nurnberger, en 1996 y 1997, respectivamente, vieron una posible asociación con 22q11; Blackwood et al con 4q16; Ewald y Nurnberger, con 16p13; Kelsoe en 1996 asoció el trastorno bipolar a 5p15, el locus del transportador de dopamina; Coon et al hallaron asociación con 5q35; y el grupo de Ginns comprobó que los loci 6pter-p24, 13q13 y 15q11-qter podían estar relacionados con depresión y trastorno bipolar. Desde el año 2000 hasta el presente se han estudiado más de 1000 genes potencialmente relacionados con la depresión y el trastorno bipolar (Fig. 6-7; Tabla 1). Algunos de los genes asociados a trastorno bipolar también están asociados a esquizofrenia y trastornos psicóticos. De todos los genes investigados, es interesante

NPAS3 aparecen asociados a trastorno bipolar en varios estudios genómicos. De los 4 polimorfismos presentes en el gen del transportador de dopamina (DAT) (rs6347, intrón-8 5/6 VNTR, rs27072 y 3'UTR 9/10 VNTR), sólo el rs27072 parece estar asociado a trastorno bipolar. Varios polimorfismos de DISC1 y DISC2, relacionados con esquizofrenia, también se asocian a depresión y trastorno bipolar. Varios genes pleiotrópicos, como el APOE, han mostrado una distribución de frecuencias genotípicas diferenciadas en la depresión con respecto a otras patologías del sistema nervioso. En general, de los más de 2000 estudios genéticos realizados en los últimos 20 años, hasta el momento existen unos 300 genes cuyas variantes polimórficas podrían tener influencia patogénica en los estados depresivos o en la diátesis de vulnerabilidad emocional (Fig. 7; Tabla 1). El establecimiento de un clúster genético altamente informativo puede ser de utilidad como ayuda en el diagnóstico precoz y en la prevención de estados depresivos en la población a riesgo.

Diagnóstico

El diagnóstico de los estados depresivos es fundamentalmente clínico, con diversos matices que se explicitan en el DSM-IV y en el ICD-10. Para alcanzar un diagnóstico de alta precisión, que permita el establecimiento de una pauta terapéutica temprana, todo paciente debe ser sometido a un protocolo diagnóstico que incluya: (i) anamnesis e historia clínica; (ii) examen psiquiátrico y neurológico; (iii) análisis de sangre y orina, para descartar cualquier patología bioquímica o metabólica que pueda enmascarar o causar un cuadro depresivo; (iv) pruebas radiológicas (neuroimagen estática: TAC, MRI) (Fig. 9-10); (v) pruebas de neuroimagen funcional (SPECT, PET, Cartografía Cerebral, Topografía Óptica Digital) (disponibles en centros

“

En términos globales, la instauración de la farmacogenómica en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central podría suponer un ahorro del 18-32% en gasto farmacéutico en un horizonte de 2-3 años

comprobar que muchos loci relacionados con los sistemas de neurotransmisión potencialmente alterados en la depresión, como es el caso de la serotonina y la noradrenalina, muestran defectos a nivel de receptores y enzimas cuya afectación podría ser responsable, en parte, del fracaso del equilibrio emocional que se observa en los estados depresivos. Los polimorfismos rs10994336 del gen ANK3 y el rs1006737 del gen CACNA1C están entre los más consistentemente asociados a trastorno bipolar. Otros polimorfismos recientemente confirmados son el rs383902 de ADAM10 y el rs2053053 de CAMK2A. ANK3, CACNA1C, CMTM8, DGKH, EGFR y

superespecializados) (Fig. 11); (vi) pruebas psicométricas, para evaluar el grado de depresión y las condiciones psicopatológicas del paciente, especialmente los componentes psicótico y ansiogénico; y (vii) pruebas genéticas, en aquellos casos en que las circunstancias lo aconsejen, sólo disponibles en centros de excelencia.

Los criterios clínicos esenciales para el diagnóstico de los diferentes trastornos depresivos incluyen una serie de características que definen los episodios depresivos o maníacos.

Episodio Depresivo Mayor: humor deprimido cotidiano, objetivo y subjetivo; pérdida de interés por las cosas cotidianas, anhedonia; pérdida de peso, sin hacer dieta; insomnio o hipersomnia habitual; agitación psicomotriz o enlentecimiento funcional; fatiga y pérdida de energía; sentimientos de inutilidad o autoinculpación injustificada; dificultad para pensar o concentrarse, indecisión operativa; pensamientos recurrentes de muerte con o sin ideación suicida.

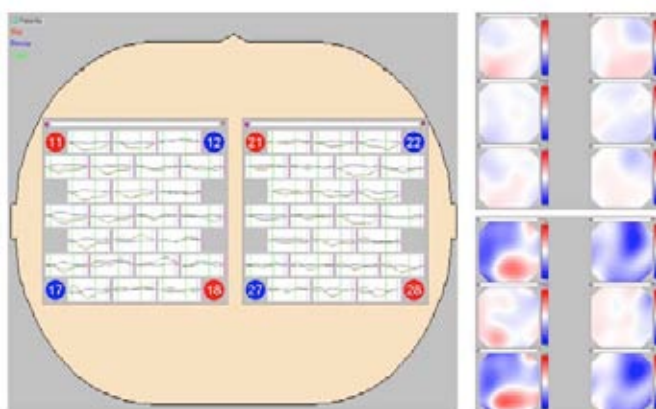
Episodio Maníaco: expansión emocional, irritabilidad; hipertrofia de la autoestima e ideas de grandiosidad personal; disminución de la necesidad de sueño; lenguaje apresurado, parlanchín y poco coherente; fuga de ideas o experiencia subjetiva de hechos irreales; distractibilidad e inatención; hiperactividad y agitación psicomotriz; propensión a meterse en actividades de riesgo o placer ilógico.

Los episodios hipomaníacos se parecen a los maníacos pero son menos intensos y duraderos, con cierta preservación de la racionalidad y el autocontrol ante presiones externas. Los episodios mixtos son una mezcla de fases depresivas y maníacas alternantes en el tiempo, sin un patrón lógico definido.

En el proceso diagnóstico, el médico no debe ignorar que determinadas condiciones médicas pueden causar episodios depresivos o maníacos. Diversas lesiones en regiones selectivas del cerebro pueden

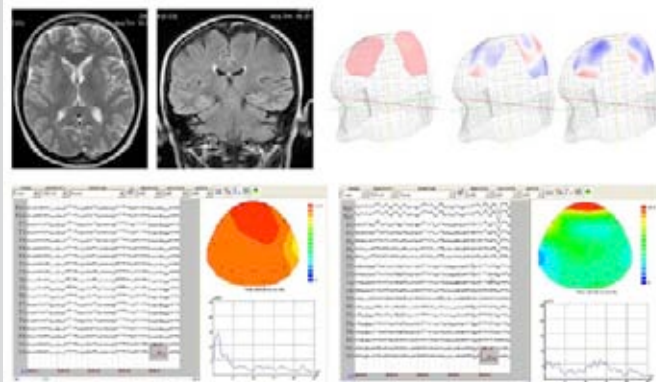
causar trastornos conductuales que simulan una depresión o un estado maníaco. Esto es frecuente en personas con traumatismos craneoencefálicos y en pacientes que han sufrido ictus o accidentes cerebrovasculares de cualquier naturaleza. Algunos pacientes post-quirúrgicos, como consecuencia de la anestesia o del stress quirúrgico, pueden desarrollar trastornos depresivos y alteraciones conductuales. Diversos fármacos pueden causar estados de delirium y/o estados depresivos o hipomaníacos (alcohol, anfetaminas, cocaína, sustancias alucinógenas, inhalantes, opiáceos, fenciclidina, ansiolíticos, hipnóticos, sedantes, anticonceptivos, reserpina, metildopa, anticolinesterásicos, cimetidina, indometacina, fenotiazinas, cicloserina, vincristina, vinblastina). Algunos trastornos carenciales crónicos (ferropenia, déficit de fólico, hipovitaminosis, pelagra, anemia perniciosa) también pueden generar importantes alteraciones del humor. Diversas patologías pueden cursar con síndromes depresivos: trastornos endocrinos (hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipopituitarismo, enfermedad de Addison, enfermedad de Cushing, diabetes); infecciones (sífilis terciaria, toxoplasmosis, influenza, neumonía vírica, hepatitis, mononucleosis infecciosa, SIDA); reacciones inflamatorias y collagenopatías (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico); trastornos neurológicos (esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, traumatismo craneal, epilepsia parcial, apnea de sueño, tumores cerebrales, patología cerebrovascular); y neoplasias (tumores abdominales, carcinomatosis diseminada, metástasis cerebrales). Un estudio reciente de Bond en Canadá encuentra una clara correlación entre el aumento del índice de masa corporal y la disminución del volumen cerebral en pacientes con un primer episodio de manía. En más de un 30% de pacientes ancianos polimedicados pueden aparecer episodios compatibles con trastornos depresivos. En todos estos casos, la precisión diagnóstica es fundamental para optimizar la intervención terapéutica, centrada en la causa más que en el síntoma depresivo.

Fig. 17. Topografía óptica digital en mujer de 76 años con Trastorno Bipolar de más de 30 años de evolución



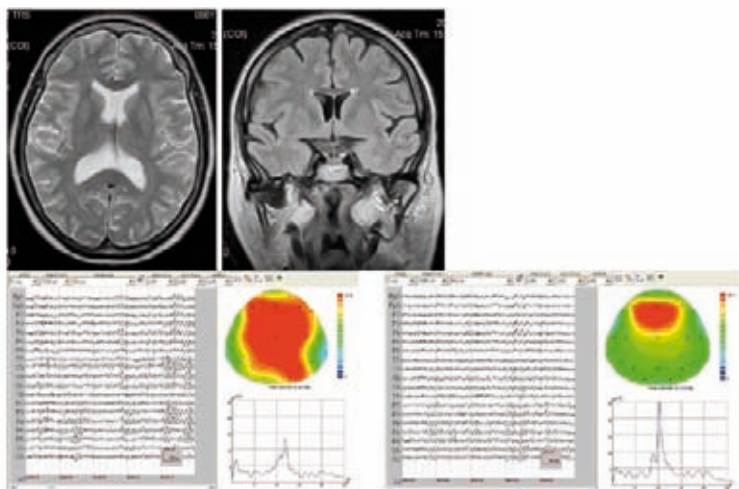
Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

Fig. 18. RMN, topografía óptica digital y cartografía cerebral de mujer de 65 años con depresión unipolar recurrente. La cartografía muestra actividad bioeléctrica cerebral en fase depresiva (izquierda) y en fase asintomática (derecha)



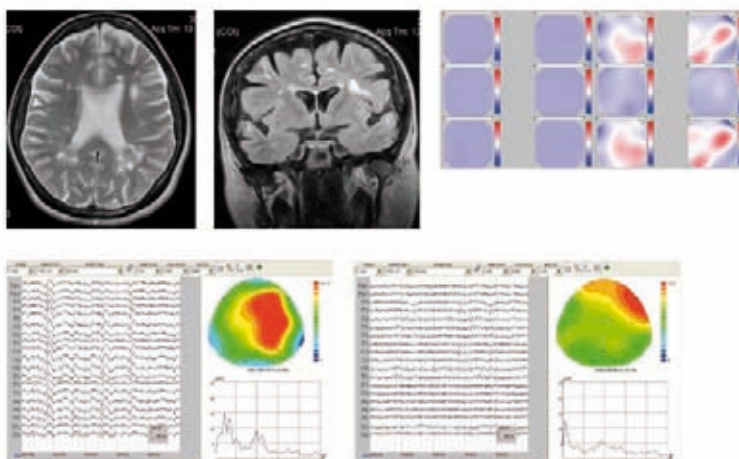
Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

Fig. 19. RMN y cartografía cerebral de mujer de 66 años con pseudodemencia depresiva en fase sintomática (izquierda) y 3 meses después (derecha), a tratamiento con antidepresivos



Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

Fig. 20. RMN, topografía óptica digital y cartografía cerebral de mujer de 33 años con depresión asociada a esclerosis múltiple en fase sintomática (izquierda) y tras remisión de síntomas (derecha) a tratamiento durante 3 meses con antidepresivos



Fuente de Datos: R. Cacabelos, Base de Datos CIBE

Neuroimagen

La neuroimagen estática o estructural (TAC, MRI) (Fig. 9-10) muestra hallazgos bastante inespecíficos y comunes en diversas patologías del sistema nervioso: incremento del ratio ventrículo-cerebral, alargamiento de los ventrículos laterales, ensanchamiento de los surcos de las circunvoluciones cerebrales, atrofia vermiana en cerebelo, y anomalías en ganglios de la base y sustancia blanca subcortical. La presencia de focos isquémicos en regiones críticas de los circuitos córtico-límbicos es frecuente en pacientes depresivos.

La neuroimagen funcional (SPECT, PET) (Fig. 23) refleja alteraciones regionales en el consumo de oxígeno, con especial compromiso de los ganglios basales, y anomalías en receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos e histaminérgicos. La carestía de estas pruebas y su relación coste-beneficio hace que

se reserven para circunstancias muy especiales, sobre todo en situaciones donde el diagnóstico diferencial lo requiere.

Con la cartografía cerebral (EEG computerizado) (Fig. 11-16, 18-20) se puede ver un ligero enlentecimiento de la actividad cerebral de localización preferente en regiones fronto-temporales y centroencefálicas. La Topografía Óptica Digital muestra patrones diferenciados en el consumo de oxígeno cortical en pacientes depresivos y maníacos (Fig. 17, 21-22). Aunque todas estas técnicas son esenciales en el diagnóstico diferencial de depresión y en el despistaje de lesiones cerebrales que puedan causar depresión, ninguna de ellas es suficientemente específica y carecen de valor diagnóstico primario, al nivel de resolución con el que trabajamos en la actualidad. A pesar de estas limitaciones, deben utilizarse en todos aquellos casos donde la destreza clínica sugiera un despistaje diagnóstico diferencial.

Tratamiento

En 1995 vieron la luz dos grandes obras de psicofarmacología, editadas por Floyd E. Bloom y David J. Kupfer, en representación del *American College of Neuropsychopharmacology*, y Alan F. Schatzberg y Charles B. Nemeroff, de la *American Psychiatric Press*. Ambos tratados recogen lo más relevante del tratamiento psicofarmacológico hasta mediados de la última década del siglo XX. Aunque desde entonces han sido aprobados nuevos fármacos para los trastornos depresivos, no ha habido grandes cambios conceptuales a lo largo de los últimos 15 años desde una perspectiva estrictamente farmacéutica, a excepción de la entrada en el mercado de los agentes melatonérgicos con acción antidepresiva. Un interesante trabajo de López-Muñoz y Álamo ilustra la evolución de la neurotransmisión monoaminérgica y el desarrollo histórico de los antidepresivos.

El tratamiento de los estados depresivos debe ser adaptado a la razón causal más que al síntoma. En los últimos años se ha producido una administración abusiva de antidepresivos, hasta el punto de que esta categoría de fármacos se encuentra entre los de máximo consumo a nivel mundial. Nada tiene que ver la intervención terapéutica de un episodio aislado de distimia o una depresión asociada a un problema médico con el tratamiento que debe seguir un paciente con una depresión unipolar o con un trastorno bipolar. En el caso de la distimia hay que prestar atención a la causa desencadenante (en ocasiones de claro origen externo) e intentar neutralizarla. En los casos de depresión vinculada a una patología subyacente o concomitante hay que dar prioridad a la enfermedad de fondo. En casos de depresión a fármacos o tóxicos hay que eliminar el agente causante. En los casos genuinos de depresión, manía o trastorno bipolar hay que recurrir a estrategias terapéuticas concretas pautadas por médicos expertos en el manejo de fármacos antidepresivos u otros

Fig. 21. Topografía óptica digital de una paciente de 40 años con Depresión Mayor Familiar, Síndrome de Ansiedad Generalizada y Síndrome Estrogénico Secundario a uso crónico de anticonceptivos



Fuente de Datos: Iván Tellado y Ramón Cacabelos. Base de Datos CIBE

Fig. 22. Topografía óptica digital de un paciente de 64 años con Trastorno Bipolar



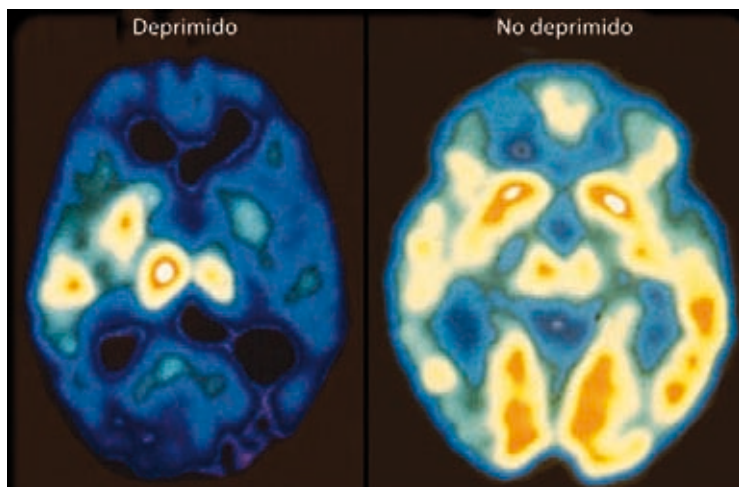
Fuente de Datos: Iván Tellado y Ramón Cacabelos. Base de Datos CIBE

psicofármacos. Tradicionalmente, los estados depresivos han sido tratados con psicoterapia, fármacos o terapia electroconvulsiva en aquellos pacientes que no responden a tratamientos convencionales. La psicoterapia sigue teniendo su nicho de aplicación en casos de distimia o depresiones leves, así como adyuvante o complemento de otras formas terapéuticas. Las diferentes formas de psicoterapia incluyen: terapia interpersonal, terapia cognitivo-conductual, terapia conductual, terapia psicosocial, y terapia psicodinámica (acorde a las teorías de Sigmund Freud, Karl Abraham, Bertram Lewin, Melanie Klein, Adolf Meyer, Karen Horney, Sandor Rado, John Bowlby y Harry Stack Sullivan).

El tratamiento con antidepresivos responde a varias categorías farmacológicas o mecanismos de acción: (i) Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (desipramina, protriptilina, nortriptilina, maprotilina); (ii) inhibidores de la recaptación de serotonina (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina); (iii) inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (amitriptilina, doxepina, imipramina, trimipramina, venlafaxina); (iv) agentes activos a nivel presináptico y post-sináptico (nefazodona, mirtazapina); (v) inhibidores de la recaptación de dopamina (bupropión); (vi) agentes de

acción mixta (clomipramina, trazodona); (vii) inhibidores de MAO (tranilcipromina, fenelzina, selegilina, moclobemida); y (viii) agentes melatonérgicos (agomelatina) (Tabla 2). Los primeros fármacos antidepresivos fueron las aminas cíclicas, que se clasifican en 3 categorías: (i) fármacos tricíclicos terciarios (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina), (ii) fármacos tricíclicos secundarios (desipramina, nortriptilina, protriptilina), y (iii) fármacos tetracíclicos (amoxapina, maprotilina). Estos fármacos han sido la base del tratamiento antidepresivo durante más de 30 años hasta la introducción de los inhibidores de la recaptación de serotonina. Tricíclicos y tetracíclicos tienen un mecanismo de acción compleja sobre receptores adrenérgicos α_1 y α_2 , receptores histaminérgicos H_1 , receptores muscarínicos M_1 , y receptores serotoninérgicos $5HT_1$ y $5HT_2$, con la consecuente modulación de noradrenalina, serotonina, histamina, acetilcolina y, en menor medida, dopamina. Esta complejidad farmacológica les hace proclives a desarrollar efectos secundarios relevantes, que van desde alteraciones cardiovasculares a aumento de peso y síndrome serotoninérgico; este último, especialmente relevante en los inhibidores de la recaptación de serotonina.

Fig. 23. PET scan en un caso control y un paciente con depresión



Fuente de Datos: Mayo Foundation for Medical Education and Research. (Consultado 23 Junio, 2011, en <http://www.mayoclinic.com/health/medical/IM00356>)

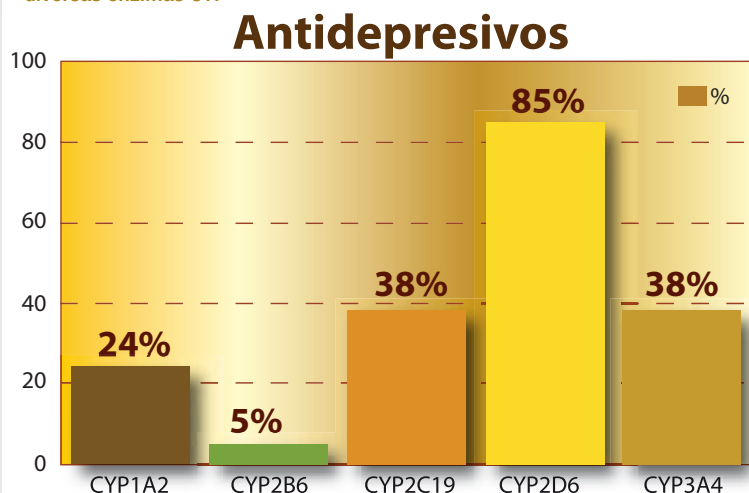
La terapia con IMAOs (iproniazida, isoniazida, fenelzina, isocarboxácida, tranilcipromina, clorgilina, pargilina, selegilina, moclobemida, brofaromina, lazabemida, mofegilina, milacemida, toloxatona, befloxatona), en franca decadencia, tiene restricciones e incompatibilidades; su aplicación exige restricciones dietéticas de tiramina, y es incompatible con estimulantes (anfetaminas, cocaína, anorexígenos), descongestionantes (efedrina, fenilefedrina, fenilpropanolamina), antihipertensivos (metildopa, guanetidina, reserpina), antidepresivos tricíclicos (imipramina, desipramina, clomipramina), otros IMAOs, simpaticomiméticos (dopamina, metaraminol), precursores aminérgicos (L-dopa, L-triptófano) y narcóticos (meperidina). La administración de IMAOs también requiere precaución con opiáceos (morfina, codeína), sedantes (alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas), anestésicos locales

que contengan vasoconstrictores, diversos agentes simpaticomiméticos y los anestésicos generales. A pesar de su complejidad, existen claras diferencias en términos de seguridad y eficacia dependiendo de que los IMAOs sean no-selectivos e irreversibles, selectivos y reversibles (RIMAs) o que actúen sobre la monoaminaoxidasa (MAO) A o B.

El uso de antidepresivos específicos se ajusta a: (i) la experiencia del prescriptor, (ii) las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada agente antidepresivo, (iii) los efectos secundarios y reacciones adversas potenciales, (iv) las patologías concomitantes que requieren tratamiento farmacológico y pueden causar interacciones medicamentosas, y (v) el perfil farmacogenético de cada paciente. En un futuro próximo, la personalización del tratamiento mediante la farmacogenética permitirá obviar muchos de los problemas de manejo que hoy plantean los antidepresivos. Las dosis deben ser individualizadas en base a las condiciones del paciente y a la severidad del cuadro depresivo. En niños debe ajustarse la dosis al peso corporal; y en ancianos debe aplicarse un 50% de la dosis recomendada en adultos.

El planteamiento terapéutico en casos de manía y trastorno bipolar es completamente diferente y altamente complejo en la mayoría de los casos. En pacientes maniformes los fármacos de elección, dependiendo de cada caso, son el ácido valproico, la carbamazepina y el litio. Otras alternativas podrían ser gabapentina, tiagabina, lamotrigina, vigabatrina, felbamato y topiramato. En cuadros de manía aguda, el litio es la primera opción, seguido de valproico, carbamazepina, clonazepam, lorazepam, antagonistas de receptores dopaminérgicos, antagonistas de serotonina y dopamina, antagonistas de los canales L del calcio iónico y reguladores GABAérgicos. Cuando se precisa administrar neurolépticos, pueden usarse los antipsicóticos típicos (clorpromazina, haloperidol, pimozida) o los atípicos (risperidona, clozapina, trimipramina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona). El manejo de todos estos fármacos es complejo, requiere experiencia y un estricto seguimiento de sus efectos, tanto terapéuticos como indeseables a nivel cerebral y sistémico. El uso de carbamazepina debe ser extremadamente prudente cuando el paciente necesite medicación concomitante. Por ejemplo, la carbamazepina disminuye los niveles de alprazolam, amitriptilina, anticonceptivos, antifúngicos, bupropión, clobazam, clonazepam, clozapina, ciclosporina, dexametasona, dicumarol, doxacurium, doxepina, doxiciclina, etoxusimida, felbamato, fentanilo, flufenazina, haloperidol, imipramina, lamotrigina, metadona, metilprednisolona, mianserina, nimo-dipino, oxiracetam, pancuronium, fenitoína, prednisolona, primidona, teofilina, tiotixeno, valproato, vecuronium y warfarina. Hay una serie de fármacos que pueden aumentar las concentraciones de carbamazepina, como acetazolamida, baclofeno, cimetidina, claritromicina, danazol, dextropropoxifeno, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, flutritromicina, fluvoxamina, gemfibrozilo, isoniazida, josamicina,

Fig. 24. Porcentaje de antidepresivos que actúan como sustratos mayores de diversas enzimas CYP



Fuente de Datos: R. Cacabelos, 2008

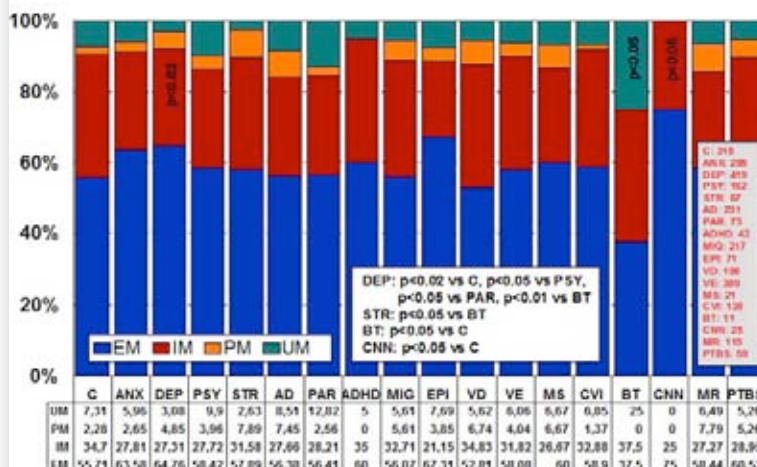
lamotrigina, nicotinamida, ponsinomicina, propoxifeno, terfenadina, triacetiloleandomicina, valproato, verapamilo y viloxazina. Algunos fármacos disminuyen la concentración de carbamazepina, tales como adriamicina, cisplatino, felbamato, fenobarbital, primidona y valproato; la propia carbamazepina, por autoinducción, puede reducir los niveles de carbamazepina. Todos estos fenómenos interactivos tienen un componente idiosincrático relacionado con el perfil farmacogenético de cada paciente.

Farmacogenómica

La farmacogenómica persigue la personalización del tratamiento farmacológico en función del perfil genómico de cada paciente. La farmacocinética de los medicamentos sigue 4 fases que son exclusivas de cada persona: (i) absorción, (ii) distribución, (iii) metabolismo, y (iv) eliminación. A lo largo de este proceso de transformación farmacológica, hasta que el fármaco ejerce su acción terapéutica, se metaboliza y elimina, pueden ocurrir fenómenos que causan problemas de diversa índole. Por ejemplo, los agentes antiácidos y los anticolinérgicos pueden alterar la absorción de los antidepresivos y los antimaníacos. Aquellos fármacos que se unen fuertemente a proteínas plasmáticas pueden desplazar a otros medicamentos e incrementar su fracción libre, alterando con ello la distribución del fármaco. El metabolismo de la inmensa mayoría de los fármacos sigue reacciones de fase I y fase II a nivel hepático, dependientes de enzimas del citocromo P-450 (monooxigenasas) o enzimas de fase II, responsables de otros procesos de biotransformación catabólica de los medicamentos. Alteraciones en estas enzimas, debido a defectos en los genes que las codifican, son responsables de gran parte de los efectos secundarios y las interacciones medicamentosas que se observan en la clínica. Muchos casos de depresión resistente se deben a alteraciones en el metabolismo de los medicamentos asociados a variantes polimórficas en los genes que codifican a las enzimas que catalizan las reacciones de fase I y fase II. La eliminación de los fármacos también se puede ver afectada por la administración concomitante de otros agentes terapéuticos. El bicarbonato sódico y el ácido ascórbico pueden aumentar la excreción de algunos fármacos. Los IECAs (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, utilizados para el tratamiento de la hipertensión) pueden aumentar la concentración de litio.

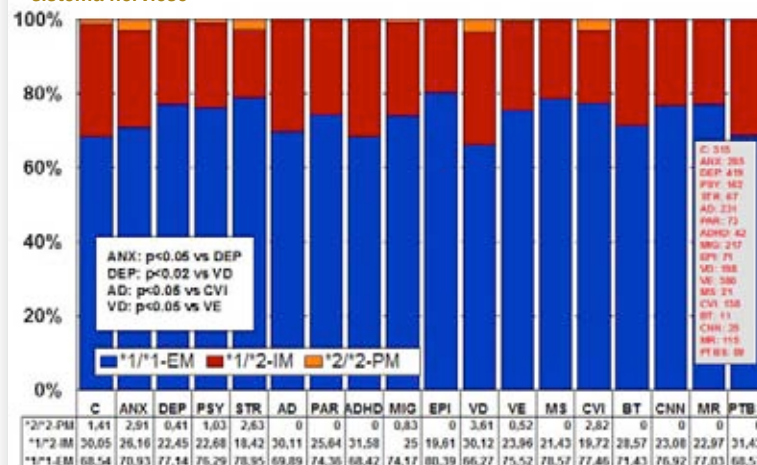
Para optimizar el rendimiento terapéutico de los agentes antidepresivos y antimaníacos es necesario definir el perfil farmacogenómico de los pacientes. Los genes que regulan la respuesta farmacogenómica y a la postre van a ser responsables de que logremos o no el efecto terapéutico deseado se clasifican en 5 categorías: (i) genes patogénicos relacionados con la causa de la depresión, la manía o el trastorno bipolar; (ii) genes relacionados con el mecanismo de acción del fármaco, a nivel de receptores y enzimas; (iii) genes relacionados con el metabolismo de

Fig. 25. Distribución y frecuencia de fenotipos metabolizador normal (EM), metabolizador intermedio (IM), metabolizador lento (PM) y metabolizador ultra-rápido (UM) asociados a variantes polimórficas del gen *CYP2D6* en pacientes con enfermedades del sistema nervioso



Fuente de Datos: R. Cacabelos, 2010

Fig. 26. Distribución y frecuencia de fenotipos metabolizador normal (EM), metabolizador intermedio (IM) y metabolizador lento (PM) asociados a variantes polimórficas del gen *CYP2C19* en pacientes con enfermedades del sistema nervioso

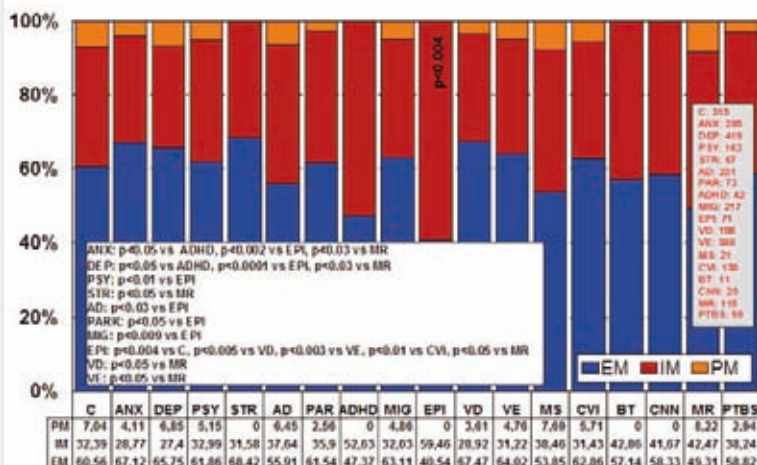


Fuente de Datos: R. Cacabelos, 2010

los fármacos a través de las reacciones enzimáticas de fase I y fase II; (iv) genes relacionados con las proteínas transportadoras que permiten el acceso de los medicamentos a las células diana (por ejemplo, la accesibilidad al cerebro mediante el paso a través de la barrera hematoencefálica); y (v) genes pleiotrópicos que participan en múltiples rutas metabólicas o procesos fisiológicos, como puede ser el caso del *APOE* en el metabolismo lipídico o las interleukinas y el *TNF* en las reacciones inflamatorias y procesos inmunológicos (Tablas 2-5).

En las condiciones actuales, la tasa de error promedio en la administración de psicótrópos en España es del 50%

Fig. 27. Distribución y frecuencia de fenotipos metabolizador normal (EM), metabolizador intermedio (IM), y metabolizador lento (PM) asociados a variantes polimórficas del gen *CYP2C9* en pacientes con enfermedades del sistema nervioso



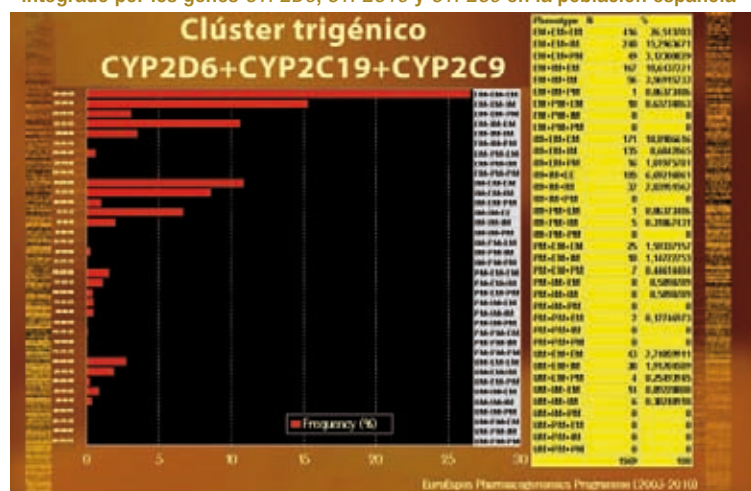
Fuente de Datos: R. Cacabelos, 2010

Prácticamente, todos los antidepresivos sufren un proceso de biotransformación metabólica en hígado por acción de las monooxigenasas del citocromo P-450 (CYPs). Existen más de 200 enzimas de la superfamilia CYP. En el ser humano, los CYPs más importantes, que metabolizan cerca del 90% de todos los fármacos de uso común son *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP3A4/5*, y otros de menor relevancia genérica. Estas enzimas se codifican en genes de la familia CYP que presentan importantes diferencias étnicas en diversas latitudes geográficas, por lo que un mismo fármaco sufre transformaciones metabólicas distintas en función de las variantes polimórficas que presentan estos genes y que van a dar lugar al fenotipo de normometabolizadores (EMs, Extensive Metabolizers), metabolizadores intermedios (IMs, Intermediate Metabolizers), metabolizadores lentos (PMs, Poor Metabolizers), y metabolizadores ultrarápidos (UMs, Ultra-Rapid Metabolizers). Los EMs

presentan una función enzimática normal y eficiente. Los IMs tienen un déficit enzimático causado por mutaciones en uno de los alelos del gen codificante. Los PMs son metabolizadores lentos, carentes de actividad enzimática por mutaciones en ambos alelos o por delecciones que anulan el gen. Los UMs son metabolizadores rápidos que resultan de la duplicación, triplicación o multiplicación del gen CYP correspondiente. A dosis convencionales, los PMs no metabolizan el fármaco, éste se acumula en sangre y aparecen efectos secundarios, en ocasiones severos y altamente tóxicos. Los IMs metabolizan el fármaco entre un 25% y un 50% por debajo de lo normal, por lo cual requieren una reducción de la dosis del 30-50%. Los UMs destruyen rápidamente el fármaco y éste no hace el efecto terapéutico deseado. El incremento de la dosis en los UMs no siempre conduce a un efecto terapéutico y lo más probable es que aparezcan efectos tóxicos con anterioridad a la acción deseada. En PMs y UMs lo ideal es evitar los medicamentos que se metabolizan por la vía CYP deficiente y elegir fármacos cuyo metabolismo siga rutas enzimáticas alternativas eficientes. Los antidepresivos pueden actuar como sustratos, inhibidores o inductores de las enzimas CYP. **Un 24% de los antidepresivos son sustratos mayores del CYP1A2, un 5% del CYP2B6, un 38% del CYP2C19, un 85% del CYP2D6, y un 38% del CYP3A4/5 (Fig. 24).**

Aunque no existen grandes diferencias en la distribución de frecuencias alélicas y fenotipos CYP entre pacientes con diferentes estados depresivos y la población general, no es infrecuente encontrar variaciones del 1-5% en nuestro medio y por encima del 10% en otras etnias. En España, un 55.71% de la población es EM para *CYP2D6*, un 34.7% es IM, un 2.28% es PM, y un 7.31% es UM. En pacientes con depresión, la distribución de EMs, IMs, PMs y UM es del 64.42%, 27.31%, 4.85% y 3.08%, respectivamente, con diferencias significativas respecto a la población normal, y a pacientes con psicosis, enfermedad de Parkinson y tumores cerebrales (Fig. 25). Para *CYP2C19*, un 68.54% de la población es EM, un 30.05% es IM, y un 1.41% es PM. En pacientes depresivos, la frecuencia de *CYP2C19* EMs, IMs y PMs es del 77.14%, 22.45% y 0.41%, respectivamente (Fig. 26). Para *CYP2C9*, un 60.56% de la población española es EM, un 32.39% es IM y un 7.04% es PM. Los pacientes depresivos en España muestran una distribución de *CYP2C9* EM, IM y PM del 65.75%, 27.4% y 6.85%, respectivamente. Existen claras diferencias en la distribución de frecuencias en depresivos con respecto a pacientes con déficit de atención e hiperactividad, epilepsia y retraso mental (Fig. 27). Cuando integramos en clústers trigénicos las variantes polimórficas de los genes *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2C9*, para definir el perfil genómico de nuestra población, comprobamos que sólo un 26.51% de la población española es normometabolizadora para estos 3 genes, indicando ello que más del 70% de la población es deficiente para la metabolización de fármacos comunes que se catabolizan a través de

Fig. 28. Distribución de fenotipos asociados a variantes del clúster trigénico integrado por los genes *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2C9* en la población española



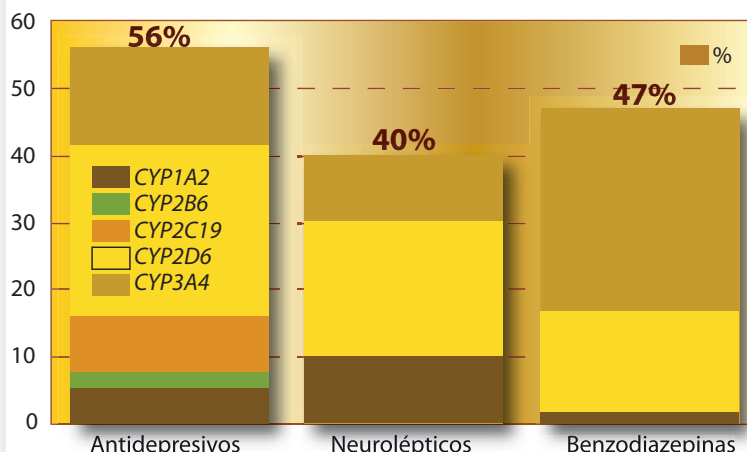
Fuente de Datos: R. Cacabelos, 2009

estas rutas enzimáticas (Fig. 28). El análisis genómico de pacientes psiquiátricos que reciben psicofármacos por ensayo y error, según criterio médico, reveló que cuando prescribimos estos medicamentos desconociendo el perfil farmacogenómico de los pacientes, la tasa de error (y riesgo) es del 56% al dar antidepresivos, del 40% cuando damos neurolépticos y del 47% cuando damos benzodiazepinas (Fig. 29). Estos datos reflejan claramente la necesidad de disponer de un perfil farmacogenómico de los pacientes que requieren psicofármacos. En las condiciones actuales, la tasa de error promedio en la administración de psicótopos en España es del 50%.

Futuro

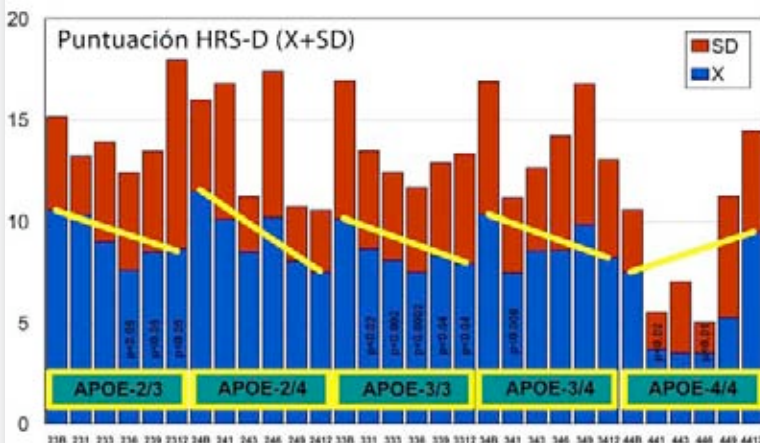
Parece evidente que el futuro pasa por la implantación irremediable y progresiva de protocolos de intervención farmacogenética para optimizar la seguridad y la eficacia de los psicofármacos en general y los antidepresivos en particular. Hay una serie de normas esenciales que deberían ser tenidas en cuenta a la hora de tratar a los pacientes psiquiátricos y a cualquier paciente que requiere tratamiento crónico. Algunas normas básicas podrían resumirse de la siguiente manera: (i) antes de iniciar un tratamiento psiquiátrico (antidepresivos, antimaníacos, neurolépticos, bendodiazepinas), solicitar un perfil farmacogenético del paciente para saber el fármaco que le conviene y las categorías de fármacos que debe evitar de por vida. (ii) Reducir la dosis de fármacos entre un 25% y un 30% en pacientes con perfil IM. (iii) Evitar fármacos que se metabolizan por una ruta CYP determinada en PMs y UM; buscar soluciones alternativas de medicamentos cuyo metabolismo se realice por otras vías diferentes a las deficitarias o nulas. (iv) Evitar simultanear fármacos con acción inhibitoria sobre enzimas CYP porque podrían bloquear el metabolismo enzimático convirtiendo a pacientes EMs en potenciales PMs. (v) Cuando se requiera la administración de varios psicofármacos para tratar una depresión, un trastorno bipolar, una crisis maníaca o cualquier otra patología psiquiátrica o neurológica que requiera la administración de psicofármacos (psicosis, ansiedad, epilepsia, Parkinson, demencia, etc), elegir fármacos que se metabolizan por rutas diferentes, que no sean inhibidores ni inductores de rutas CYP. (vi) Prestar especial atención a pacientes polimedados con patologías crónicas (cardiovasculares, hipertensos, hipercolesterolémicos, cerebrovasculares, diabéticos, cancerosos, etc.) y establecer estrategias terapéuticas que minimicen la interacción farmacológica. Especial interés merecen los pacientes seniles, que por la complejidad de sus dolencias pueden tomar de 6 a 10 o más fármacos diarios. Los pacientes con demencia que son portadores del genotipo *APOE-4/4*, principal factor de riesgo para enfermedad de Alzheimer y demencia vascular (Fig. 8), responden peor que los portadores de otros genotipos a tratamientos convencionales

Fig. 29. Tasa de error en la prescripción de psicofármacos cuando se ignora el perfil farmacogenómico de los pacientes psiquiátricos que requieren neurolépticos, antidepresivos o benzodiazepinas



Fuente de Datos: R. Cacabelos, 2008

Fig. 30. Efecto antidepresivo de un plan terapéutico multifactorial en pacientes con enfermedad de Alzheimer portadores de diferentes genotipos *APOE*. Nótese la mejora en la escala de Hamilton para Depresión en todas las variantes polimórficas, excepto en los pacientes con *APOE-4/4*, a lo largo de un año de tratamiento



Fuente de Datos: R. Cacabelos, 2009

anti-demencia y a estrategias terapéuticas diversas para reducir el componente depresivo que suele afectar a más de un 40% de los pacientes en algún momento de su enfermedad (Fig. 30). (vii) Antes de etiquetar a un paciente como “resistente”, verificar

La personalización del tratamiento antidepresivo, mediante el conocimiento de las características genómicas de cada paciente, permite optimizar los recursos terapéuticos disponibles, mejorando el nivel de eficacia de los fármacos, reduciendo efectos secundarios y racionalizando el coste que supone un tratamiento crónico con antidepresivos

su perfil genómico y farmacogenómico, potencial responsable del fracaso terapéutico en más de un 60% de los casos. (viii) Evitar la coadministración de fármacos con reconocido potencial interactivo. Antiinflamatorios no esteroideos, antihipertensivos, estatinas, antifúngicos, antineoplásicos, anticoagulantes y anticonceptivos suelen dar complicaciones serias cuando se administran conjuntamente con algunos psicofármacos. (ix) Evitar antiácidos y “protectores gástricos”, salvo en casos excepcionales, porque pueden alterar la absorción de los psicofármacos. (x) Evitar medicinas alternativas de origen vegetal, infusiones y productos de herbolario. Un 30% de estos productos pueden causar interacciones graves al actuar como inhibidores o inductores de las enzimas CYP.

Con la implementación gradual de estos procesos basados en el conocimiento de la farmacogenómica podrían reducirse en más de un 40% los problemas de seguridad farmacológica (efectos secundarios,

toxicidad, reacciones catastróficas) e incrementar, en un 20% de los casos, la eficacia terapéutica. Los costes derivados de la administración de tratamientos para neutralizar efectos secundarios a psicofármacos puede alcanzar un 10-20% de los costes directos del tratamiento farmacológico en pacientes psiquiátricos. En términos globales, la instauración de la farmacogenómica en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central podría suponer un ahorro del 18-32% en gasto farmacéutico en un horizonte de 2-3 años.



Ramón Cacabelos
rcacabelos@gen-les

Referencias Bibliográficas:

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Washington DC, 1994.
- Berrios G, Porter R. A History of Clinical Psychiatry. Athlone Press, London, 1995.
- Sullivan, JP. Psychopharmacology: The fourth generation of progress. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Eds). Drug Development Research. Raven Press, Ltd., New York, 1995, 185-188.
- Bond DJ, Lang DJ, Noronha MM, et al. The Association of Elevated Body Mass Index with Reduced Brain Volumes in First-Episode Mania. *Biol Psychiatry* 2011. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.02.025.
- Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009; 23:583-602.
- Cacabelos, R. Molecular pathology and pharmacogenomics in Alzheimer's disease: Polygenic-related effects of multifactorial treatments on cognition, anxiety, and depression. *Meth. Find. Exper. Clin. Pharmacol* 2007; 29(Suppl. A):1-91.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Meth Mol Biol* 2008; 448:213-357.
- Cacabelos R. Pharmacogenomic biomarkers in neuropsychiatry: The path to personalized medicine in mental disorders. In: Ritsner MS (Eds). *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes*. Springer, Netherlands, 2009:3-63.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics and therapeutic strategies for dementia. *Expert Rev Mol Diag* 2009; 9:567-611.
- Cacabelos R (Ed). *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. EuroEspes Publishing, Coruña, (2011) (In press).
- Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Lombardi V et al. Genomics of schizophrenia and psychotic disorders. *EuroEspes J, Gen-T International*, 2011; 3:6-86.
- Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiat Clin Neurosci* 2011; 65:3-19.
- Cacabelos, R. and Martínez-Bouza, R. Genomics and Pharmacogenomics of Dementia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2011. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00189.x.
- Cacabelos R, Martínez-Bouza R, Fernández-Novoa L et al. Personalized medicine. *Pharmacogenomics of Alzheimer's disease*. *Gen-T* 2009; 4:18-48.
- Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression. *Annu Rev Med* 1998; 49:341-61.
- Gao SF, Bao AM. Corticotropin-releasing hormone, glutamate, and γ -aminobutyric acid in depression. *Neuroscientist* 2011; 17:124-44.
- Glatt SJ, Cohen OS, Faraone SV, Tsuang MT. Dysfunctional gene splicing as a potential contributor to neuropsychiatric disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011. doi: 10.1002/ajmg.b.31181.
- Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev* 2009; 61:105-23.
- Hughes ZA, Liu F, Marquis K et al. Estrogen receptor neurobiology and its potential for translation into broad spectrum therapeutics for CNS disorders. *Curr Mol Pharmacol* 2009; 2:215-36.
- López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des* 2009; 15:1563-86.
- Mahon K, Burdick KE, Szesko PR. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34:533-54.
- Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *J Clin Invest* 2009; 119:726-36. doi: 10.1172/JCI37703.
- Roussos P, Giakoumaki SG, Georgakopoulos A et al. The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males. *Bipolar Disord* 2011. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00924.x.
- Peter CJ, Akbarian S. Balancing histone methylation activities in psychiatric disorders. *Trends Mol Med* 2011. doi: 10.1016/j.molmed.2011.02.003.
- Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; 1284-1440.
- Sales AJ, Biojone C, Terceti MS et al. Antidepressant-like effect induced by systemic and intra-hippocampal administration of DNA methylation inhibitors. *Br J Pharmacol* 2011. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01489.x.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of Psychopharmacology*. The American Psychiatric Press, Washington DC, 1995.
- Weber H, Kittel-Schneider S, Gessner A et al. Cross-Disorder Analysis of Bipolar Risk Genes: Further Evidence of DGKH as a Risk Gene for Bipolar Disorder, but also Unipolar Depression and Adult ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2011. doi: 10.1038/npp.2011.98.

Tabla 1. Genes potencialmente asociados a estados depresivos y trastorno bipolar

Locus	Símbolo	Nombre
1p22	<i>CMM4</i>	melanoma, cutaneous malignant, 4
1p31	<i>PDE4B</i>	phosphodiesterase 4B, cAMP-specific
1p32-p31	<i>DAB1</i>	disabled homolog 1 (Drosophila)
1p33-p32	<i>ARTN</i>	artemin
1p34	<i>HDAC1</i>	histone deacetylase 1
1p34-p33	<i>GRIK3</i>	glutamate receptor, ionotropic, kainate 3
1p35-p34	<i>FAAH</i>	fatty acid amide hydrolase
1p36	<i>CMM</i>	cutaneous malignant melanoma/dysplastic nevus
1p36.23	<i>PER3</i>	period homolog 3 (Drosophila)
1p36.3	<i>MTHFR</i>	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)
1p36.3-p34.3	<i>HTR1D</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1D
1p36-p35	<i>HTR6</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 6
1q21	<i>BCL9</i>	B-cell CLL/lymphoma 9
1q21	<i>GBA</i>	glucosidase, beta, acid
1q21-q22	<i>NTRK1</i>	neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 1
1q21-q23	<i>CRP</i>	C-reactive protein, pentraxin-related
1q23.3	<i>NOS1AP</i>	nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein
1q23.3	<i>RGS4</i>	regulator of G-protein signaling 4
1q24.3	<i>FMO1</i>	flavin containing monooxygenase 1
1q25	<i>PLA2G4A</i>	phospholipase A2, group IVA (cytosolic, calcium-dependent)
1q25.2-q25.3	<i>PTGS2</i>	prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)
1q31-q32	<i>IL10</i>	interleukin 10
1q31-q32	<i>PTPRC</i>	protein tyrosine phosphatase, receptor type, C
1q32.1	<i>CHI3L1</i>	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)
1q42.1	<i>DISC1</i>	disrupted in schizophrenia 1
1q42.1	<i>DISC2</i>	disrupted in schizophrenia 2 (non-protein coding)
1q42.1	<i>TSNAX</i>	translin-associated factor X
1q43	<i>RYR2</i>	ryanodine receptor 2 (skeletal)
2p11.2	<i>TGOLN2</i>	trans-golgi network protein 2
2p15-p13	<i>SLC1A4</i>	solute carrier family 1 (glutamate/neutral amino acid transporter), member 4
2p16.3	<i>RTN4, Nogo-A, Nogo-B, Nogo-C</i>	reticulin 4
2p22-p21	<i>CAD</i>	carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase, and dihydroorotase
2p23.3	<i>ADCY3</i>	adenylate cyclase 3
2q11.2	<i>NPAS2</i>	neuronal PAS domain protein 2
2q14	<i>IL1B</i>	interleukin 1, beta
2q14.2	<i>IL1RN</i>	interleukin 1 receptor antagonist
2q22-q23	<i>NR4A2, NURR1</i>	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2
2q24	<i>TBR1</i>	T-box, brain, 1
2q31	<i>GAD1, Gad67</i>	glutamate decarboxylase 1 (brain, 67kDa)
2q32	<i>DLX1</i>	distal-less homeobox 1
2q32	<i>INPP1</i>	inositol polyphosphate-1-phosphatase
2q33	<i>CTLA4</i>	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
2q33.3-q34	<i>ERBB4</i>	v-erb-a erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4 (avian)

Locus	Símbolo	Nombre
2q34	<i>CREB1</i>	cAMP responsive element binding protein 1
2q34-q35	<i>MAP2</i>	microtubule-associated protein 2
2q37.3	<i>HDAC4</i>	histone deacetylase 4
2q37.3	<i>PER2</i>	period homolog 2 (Drosophila)
3p21.2	<i>GRM2</i>	glutamate receptor, metabotropic 2
3p21.3	<i>LARS2</i>	leucyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial
3p22.1	<i>MOBP</i>	myelin-associated oligodendrocyte basic protein
3p22-p21.3	<i>CCK</i>	cholecystokinin
3p25	<i>HRH1</i>	histamine receptor H1
3p25	<i>OXTR</i>	oxytocin receptor
3p25	<i>SYN2</i>	synapsin II
3p26	<i>BHLHE40, BHLHB2</i>	basic helix-loop-helix family, member e40
3p26.1-p25.1	<i>GRM7</i>	glutamate receptor, metabotropic 7
3q12	<i>ABI3BP</i>	ABI family, member 3 (NESH) binding protein
3q12-q13.3	<i>NR1I2</i>	nuclear receptor subfamily 1, group I, member 2
3q13.1-q13.2	<i>GAP43</i>	growth associated protein 43
3q13.2-q21	<i>ADCY5</i>	adenylate cyclase 5
3q13.3	<i>DRD3</i>	dopamine receptor D3
3q13.3	<i>GSK3B</i>	glycogen synthase kinase 3 beta
3q22.1	<i>TF</i>	transferrin
4p12	<i>GABRA2</i>	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 2
4p15.2	<i>PI4K2B</i>	phosphatidylinositol 4-kinase type 2 beta
4p16	<i>ADRA2C</i>	adrenergic, alpha-2C-, receptor
4p16	<i>WFS1</i>	Wolfram syndrome 1 (wolframin)
4p16.1	<i>DRD5</i>	dopamine receptor D5
4p16.3	<i>CPLX1</i>	complexin 1
4q12	<i>CLOCK</i>	clock homolog (mouse)
4q12	<i>REST</i>	RE1-silencing transcription factor
4q22	<i>PDLIM5</i>	PDZ and LIM domain 5
4q23	<i>ADH1B</i>	alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide
4q31	<i>NPY2R</i>	neuropeptide Y receptor Y2
4q31.1	<i>NR3C2</i>	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2
4q31.3-q32	<i>NPY1R</i>	neuropeptide Y receptor Y1
4q35.1	<i>MTNR1A</i>	melatonin receptor 1A
5p13	<i>SLC1A3</i>	solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 3
5p13	<i>IL7R</i>	interleukin 7 receptor
5p13.1-p12	<i>GDNF</i>	glial cell derived neurotrophic factor
5p15.3	<i>SLC6A3, DAT</i>	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine), member 3
5q11.2-q13	<i>HTR1A</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A
5q12	<i>PDE4D</i>	phosphodiesterase 4D, cAMP-specific
5q23	<i>HBEGF</i>	heparin-binding EGF-like growth factor
5q31.1	<i>GRIA1</i>	glutamate receptor, ionotropic, AMPA 1
5q31.1	<i>HSPA4, Hsp70</i>	heat shock 70kDa protein 4
5q31.1	<i>TRPC7</i>	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 7

Locus	Símbolo	Nombre
5q31.2	<i>HINT1</i>	HINT1 histidine triad nucleotide binding protein 1
5q31.3	<i>NR3C1</i>	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor)
5q31-q33	<i>HTR4</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 4
5q32	<i>CAMK2A</i>	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II alpha
5q33.3	<i>ADRA1B</i>	adrenergic, alpha-1B-, receptor
5q34	<i>GABRA1</i>	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 1
5q35.1	<i>DRD1</i>	dopamine receptor D1
6p21	<i>MDGA1</i>	MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 1
6p21.3	<i>GRM4</i>	glutamate receptor, metabotropic 4
6p21.3	<i>TNF</i>	tumor necrosis factor
6p21.3	<i>HLA-DQB1</i>	major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1
6p21.3	<i>HLA-DRB1</i>	major histocompatibility complex, class II, DR beta 1
6p21.31	<i>FKBP5</i>	FK506 binding protein 5
6p21.31	<i>GABBR1</i>	gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptor, 1
6p22.1	<i>MOG</i>	myelin oligodendrocyte glycoprotein
6p22.3	<i>DTNBP1</i>	dystrobrevin binding protein 1
6p24-p22	<i>SCZD3</i>	schizophrenia disorder 3
6q13	<i>HTR1B</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B
6q14-q15	<i>CNR1</i>	cannabinoid receptor 1 (brain)
6q16.3-q21	<i>GRIK2</i>	glutamate receptor, ionotropic, kainate 2
6q21	<i>HDAC2</i>	histone deacetylase 2
6q21	<i>CD24</i>	CD24 molecule
6q23	<i>SGK1</i>	serum/glucocorticoid regulated kinase 1
6q23.2	<i>TAAR6</i>	trace amine associated receptor 6
6q24-q25	<i>OPRM1</i>	opioid receptor, mu 1
6q25	<i>VIP</i>	vasoactive intestinal peptide
6q25.1	<i>ESR1</i>	estrogen receptor 1
6q25.3	<i>SOD2</i>	superoxide dismutase 2, mitochondrial
7p12	<i>EGFR</i>	epidermal growth factor receptor
7p12.2	<i>DDC</i>	dopa decarboxylase (aromatic L-amino acid decarboxylase)
7p12.3	<i>ABCA13</i>	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 13
7p14.3	<i>CRHR2</i>	corticotropin releasing hormone receptor 2
7p15.1	<i>NPY</i>	neuropeptide Y
7p21.2	<i>DGKB</i>	diacylglycerol kinase, beta 90kDa
7q21.1	<i>CYP3A4/5</i>	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4/5
7q21.12	<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
7q21.1-q21.2	<i>GRM3</i>	glutamate receptor, metabotropic 3
7q21-q22	<i>TAC1</i>	tachykinin, precursor 1
7q22	<i>RELN</i>	reelin
7q22.1	<i>VGF</i>	VGF nerve growth factor inducible
7q31	<i>KCND2</i>	potassium voltage-gated channel, Shal-related subfamily, member 2
7q31.3	<i>CADPS2</i>	Ca ⁺⁺ -dependent secretion activator 2
7q34-q35	<i>TBXAS1</i>	thromboxane A synthase 1 (platelet)
7q36.1	<i>HTR5A</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 5A

Locus	Símbolo	Nombre
7q36.3	<i>VIPR2</i>	vasoactive intestinal peptide receptor 2
8p11.2	<i>CHRNA3</i>	cholinergic receptor, nicotinic, beta 3
8p11.21	<i>CHRNA6</i>	cholinergic receptor, nicotinic, alpha 6
8p11.21	<i>SFRP1</i>	secreted frizzled-related protein 1
8p11.2-p11.1	<i>DKK4</i>	dickkopf homolog 4 (<i>Xenopus laevis</i>)
8p12	<i>ADRB3</i>	adrenergic, beta-3-, receptor
8p12	<i>FGFR1</i>	fibroblast growth factor receptor 1
8p12	<i>NRG1</i>	neuregulin 1
8p12	<i>PLAT</i>	plasminogen activator, tissue
8p21	<i>CHRNA2</i>	cholinergic receptor, nicotinic, alpha 2 (neuronal)
8p21	<i>FGF17</i>	fibroblast growth factor 17
8p21	<i>FZD3</i>	frizzled family receptor 3
8p21	<i>FZD3</i>	frizzled family receptor 3
8p21	<i>NEFM, NEF3</i>	neurofilament, medium polypeptide
8p21	<i>SCZD6</i>	schizophrenia disorder 6
8p21.1	<i>FBXO16</i>	F-box protein 16
8p21.2	<i>ADRA1A</i>	adrenergic, alpha-1A-, receptor
8p21.3	<i>PPP3CC</i>	protein phosphatase 3, catalytic subunit, gamma isozyme
8p21.3	<i>SLC18A1</i>	solute carrier family 18 (vesicular monoamine), member 1
8p22	<i>FGF20</i>	fibroblast growth factor 20
8p22	<i>NAT2</i>	N-acetyltransferase 2 (arylamine N-acetyltransferase)
8p22-p21	<i>DPYSL2</i>	dihydropyrimidinase-like 2
8p22-p21.3	<i>PCM1</i>	pericentriolar material 1
8p23	<i>ARHGEF10</i>	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 10
8p23-p21	<i>EGR3</i>	early growth response 3
8q11.2	<i>OPRK1, KOR</i>	opioid receptor, kappa 1
8q13	<i>CRH</i>	corticotropin releasing hormone
8q21.13-q21.3	<i>IMPA1</i>	inositol(myo)-1(or 4)-monophosphatase 1
8q23-q24	<i>PENK</i>	proenkephalin
9p11.1	<i>ALDH1B1</i>	aldehyde dehydrogenase 1 family, member B1
9p12	<i>BAG1</i>	BCL2-associated athanogene
9p13.1	<i>CNTNAP3</i>	contactin associated protein-like 3
9p13.3	<i>CREB3</i>	cAMP responsive element binding protein 3
9p24	<i>VLDLR</i>	very low density lipoprotein receptor
9q22.1	<i>NTRK2</i>	neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2
9q31.1	<i>GRIN3A</i>	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 3A
9q34	<i>DBH</i>	dopamine beta-hydroxylase (dopamine beta-monoxygenase)
9q34	<i>TOR1A</i>	torsin family 1, member A (torsin A)
9q34.3	<i>GRIN1</i>	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 1
10p11.23	<i>GAD2, Gad65</i>	glutamate decarboxylase 2 (pancreatic islets and brain, 65kDa)
10p12.2	<i>PIP4K2A, PIP5K2A</i>	phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase, type II, alpha
10q21	<i>ANK3</i>	ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin G)
10q22.3	<i>SCZD11</i>	schizophrenia susceptibility locus, chromosome 10q-related
10q24	<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9

Locus	Símbolo	Nombre
10q24	<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19
10q24	<i>C10orf2</i>	chromosome 10 open reading frame 2
10q24-q26	<i>ADRA2A</i>	adrenergic, alpha-2A-, receptor
10q24-q26	<i>ADRB1</i>	adrenergic, beta-1-, receptor
10q25	<i>SLC18A2</i>	solute carrier family 18 (vesicular monoamine), member 2
11p11.2	<i>CRY2</i>	cryptochrome 2 (photolyase-like)
11p13	<i>BDNF</i>	brain-derived neurotrophic factor
11p13-p12	<i>SLC1A2</i>	solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 2
11p15	<i>ARNTL, BMAL1</i>	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like
11p15.2	<i>CALCA</i>	calcitonin-related polypeptide alpha
11p15.3-p14	<i>TPH1</i>	tryptophan hydroxylase 1
11p15.4	<i>ADM</i>	adrenomedullin
11p15.5	<i>DRD4</i>	dopamine receptor D4
11q13	<i>MEN1</i>	multiple endocrine neoplasia I
11q13.3	<i>GAL</i>	galanin prepropeptide
11q14-q21	<i>SCZD2</i>	schizophrenia disorder 2
11q21-q22	<i>MTNR1B</i>	melatonin receptor 1B
11q22.2-q22.3	<i>IL18</i>	interleukin 18 (interferon-gamma-inducing factor)
11q22.3	<i>GRIK4</i>	glutamate receptor, ionotropic, kainate 4
11q23	<i>ALG9, DIBD1</i>	asparagine-linked glycosylation 9, alpha-1,2-mannosyltransferase homolog (S. cerevisiae)
11q23	<i>DRD2</i>	dopamine receptor D2
11q23.1	<i>HTR3B</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3B
11q23.1	<i>NCAM1</i>	neural cell adhesion molecule 1
12p12	<i>GRIN2B</i>	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B
12p12.1	<i>BHLHE41, BHLHB3</i>	basic helix-loop-helix family, member e41
12p12.2	<i>SLC01C1</i>	solute carrier organic anion transporter family, member 1C1
12p12.2-p11.2	<i>ARNTL2</i>	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 2
12p13	<i>NTF3</i>	neurotrophin 3
12p13	<i>GNB3</i>	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3
12p13.3	<i>CACNA1C</i>	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit
12q12-q13	<i>TIMELESS</i>	timeless homolog (Drosophila)
12q13	<i>SCN8A</i>	sodium channel, voltage gated, type VIII, alpha subunit
12q13.13	<i>RNF41</i>	ring finger protein 41
12q14	<i>IFNG</i>	interferon, gamma
12q21	<i>PAWR</i>	PRKC, apoptosis, WT1, regulator
12q21.1	<i>TPH2</i>	tryptophan hydroxylase 2
12q22-q23	<i>DUSP6</i>	dual specificity phosphatase 6
12q22-q23.2	<i>MDD1</i>	major depressive disorder 1
12q23-q24.1	<i>CRY1</i>	cryptochrome 1 (photolyase-like)
12q24	<i>CIT</i>	citron (rho-interacting, serine/threonine kinase 21)
12q24	<i>DAO</i>	D-amino-acid oxidase
12q24	<i>P2RX7</i>	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7
12q24.11	<i>ATP2A2</i>	ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, cardiac muscle, slow twitch 2
12q24.12	<i>CUX2</i>	cut-like homeobox 2

Locus	Símbolo	Nombre
12q24.12	<i>FAM109A, FLJ32356</i>	family with sequence similarity 109, member A
12q24.2	<i>CAMKK2</i>	calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2, beta
12q24.2-q24.31	<i>NOS1</i>	nitric oxide synthase 1 (neuronal)
13q14.11	<i>DGKH</i>	diacylglycerol kinase, eta
13q14-q21	<i>HTR2A</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A
13q32	<i>SCZD7</i>	schizophrenia disorder 7
13q32-33	<i>DAOA/G30</i>	(D-amino acid oxidase activator) gene complex
13q34	<i>DAOA, G72</i>	D-amino acid oxidase activator
13q34	<i>DAOA-AS1, G30</i>	DAOA antisense RNA 1 (non-protein coding)
14q22.1-q22.2	<i>GCH1</i>	GTP cyclohydrolase 1
14q22.3	<i>OTX2</i>	orthodenticle homeobox 2
14q23.2	<i>ESR2</i>	estrogen receptor 2 (ER beta)
14q24.2-q24.3	<i>DIO2</i>	deiodinase, iodothyronine, type II
14q24.3	<i>FOS</i>	FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog
14q31	<i>GALC</i>	galactosylceramidase
14q32.1-q32.2	<i>BDKRB2</i>	bradykinin receptor B2
14q32.32	<i>AKT1</i>	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1
15q11.2-q12	<i>GABRA5</i>	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 5
15q11.2-q12	<i>GABRB3</i>	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, beta 3
15q13	<i>SLC12A6</i>	solute carrier family 12 (potassium/chloride transporters), member 6
15q14-q15	<i>RYR3</i>	ryanodine receptor 3
15q15	<i>SCZD10</i>	schizophrenia disorder 10 (periodic catatonia)
15q22	<i>ADAM10</i>	ADAM metalloproteinase domain 10
15q22.2	<i>RORA</i>	RAR-related orphan receptor A
15q24.1	<i>CYP1A2</i>	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2
15q25	<i>NTRK3</i>	neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 3
15q25	<i>POLG</i>	polymerase (DNA directed), gamma
15q25.3-q26.2	<i>MDD2</i>	major depressive disorder 2
16p13.2	<i>GRIN2A</i>	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A
16p13.3	<i>ADCY9</i>	adenylate cyclase 9
16p13.3	<i>PGP</i>	phosphoglycolate phosphatase
16q12.2	<i>SLC6A2, NET</i>	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 2
16q22.1	<i>HP</i>	haptoglobin
16q22.1	<i>NQO1</i>	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1
16q24.3	<i>MC1R</i>	melanocortin 1 receptor (alpha melanocyte stimulating hormone receptor)
17p13	<i>ARRB2</i>	arrestin, beta 2
17p13.1	<i>ALOX12</i>	arachidonate 12-lipoxygenase
17p13.1	<i>DLG4, PSD95</i>	discs, large homolog 4 (Drosophila)
17p13.1	<i>PER1</i>	period homolog 1 (Drosophila)
17p13.3	<i>YWHAE</i>	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon polypeptide
17q11.2	<i>NR1D1</i>	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1
17q11.2	<i>SLC6A4, 5-HTTLPR, SERTPR</i>	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine), member 4
17q11.2-q12	<i>CCL2, MCP-1</i>	chemokine (C-C motif) ligand 2

Locus	Símbolo	Nombre
17q12	<i>PPP1R1B, DARPP-32</i>	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 1B
17q12-q22	<i>CRHR1</i>	corticotropin releasing hormone receptor 1
17q21	<i>CNP</i>	2',3'-cyclic nucleotide 3' phosphodiesterase
17q21	<i>HDAC5</i>	histone deacetylase 5
17q21.1	<i>MAPT</i>	microtubule-associated protein tau
17q21.3	<i>ERDA1</i>	expanded repeat domain, CAG/CTG 1
17q21.31	<i>STAT3</i>	signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)
17q21.32	<i>TBX21</i>	T-box 21
17q23.3	<i>ACE</i>	angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1
17q25	<i>AANAT</i>	aralkylamine N-acetyltransferase
18p	<i>MAFD1</i>	major affective disorder 1
18p	<i>SCZD8</i>	schizophrenia disorder 8
18p11	<i>ADCYAP1</i>	adenylate cyclase activating polypeptide 1 (pituitary)
18p11.2	<i>IMPA2</i>	inositol(myo)-1(or 4)-monophosphatase 2
18p11.21	<i>CHMP1B</i>	chromatin modifying protein 1B
18p11.22	<i>NAPG</i>	N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein, gamma
18p11.22	<i>NDUFV2</i>	ADH dehydrogenase (ubiquinone) flavoprotein 2, 24kDa
18q12.3	<i>PIK3C3</i>	phosphoinositide-3-kinase, class 3
18q21	<i>ME2</i>	malic enzyme 2, NAD(+)-dependent, mitochondrial
18q21.1	<i>TCF4</i>	transcription factor 4
19p13.1	<i>AKAP8, AKAP95</i>	A kinase (PRKA) anchor protein 8
19p13.11	<i>PDE4C</i>	phosphodiesterase 4C, cAMP-specific
19p13.2	<i>PDE4A</i>	phosphodiesterase 4A, cAMP-specific
19p13.2-p13.1	<i>NOTCH3</i>	notch 3
19p13.3	<i>LDLR</i>	low density lipoprotein receptor
19p13.3	<i>NRTN</i>	neurturin
19p13.3	<i>PSPN</i>	persephin
19p13.3-p13.2	<i>ICAM1</i>	intercellular adhesion molecule 1
19q13	<i>KLK8, HNP</i>	kallikrein-related peptidase 8
19q13.1	<i>MAG</i>	myelin associated glycoprotein
19q13.1	<i>RYR1</i>	ryanodine receptor 1 (skeletal)
19q13.2	<i>APOE</i>	apolipoprotein E
19q13.2	<i>GRIK5</i>	glutamate receptor, ionotropic, kainate 5
19q13.2	<i>GSK3A</i>	glycogen synthase kinase 3 alpha
19q13.2	<i>CYP2A6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6
19q13.2	<i>CYP2B6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6
19q13.3	<i>DBP</i>	D site of albumin promoter (albumin D-box) binding protein
19q13.3	<i>NTF4</i>	neurotrophin 4
19q13.31	<i>ATP1A3</i>	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, alpha 3 polypeptide
20p12.3	<i>PROKR2</i>	prokineticin receptor 2
20p13	<i>AVP</i>	arginine vasopressin
20q11.2	<i>GHRH</i>	growth hormone releasing hormone
21q22.1	<i>MRAP</i>	melanocortin 2 receptor accessory protein
21q22.13	<i>MAFD3</i>	major affective disorder 3, early onset

Locus	Símbolo	Nombre
21q22.2	<i>SYNJ1</i>	synaptojanin 1
21q22.3	<i>ABCG1</i>	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 1
21q22.3	<i>PCNT, PCNT2</i>	pericentrin
21q22.3	<i>PFKL</i>	phosphofructokinase, liver
21q22.3	<i>TRPM2</i>	transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2
22q11.2	<i>GNB1L</i>	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 1-like
22q11.21	<i>COMT</i>	catechol-O-methyltransferase
22q11.21	<i>MAPK1</i>	mitogen-activated protein kinase 1
22q11.21	<i>PRODH</i>	proline dehydrogenase (oxidase) 1
22q11.21	<i>TBX1</i>	T-box 1
22q11.23	<i>BCR</i>	breakpoint cluster region
22q11.2-q13.2	<i>APOL4</i>	apolipoprotein L, 4
22q12	<i>XBP1</i>	X-box binding protein 1
22q12	<i>APOL2</i>	apolipoprotein L, 2
22q12.3	<i>YWHAH</i>	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, eta polypeptide
22q13	<i>SREBPs</i>	sterol regulatory element binding transcription factors
22q13.1	<i>ATF4, CREB2</i>	activating transcription factor 4 (tax-responsive enhancer element B67)
22q13.1	<i>CACNG2</i>	calcium channel, voltage-dependent, gamma subunit 2
22q13.1	<i>CSF2RB</i>	colony stimulating factor 2 receptor, beta, low-affinity (granulocyte-macrophage)
22q13.1	<i>CSNK1E</i>	casein kinase 1, epsilon
22q13.1	<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6
22q13.1	<i>SYNGR1</i>	synaptogyrin 1
22q13.1	<i>APOL1</i>	apolipoprotein L, 1
22q13.33	<i>MLC1</i>	megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts 1
Xp11.23	<i>HDAC6</i>	histone deacetylase 6
Xp11.3	<i>MAOA</i>	monoamine oxidase A
Xp21.1	<i>XK</i>	X-linked Kx blood group (McLeod syndrome)
Xq13	<i>HDAC8</i>	histone deacetylase 8
Xq13	<i>MED12, HOPA</i>	mediator complex subunit 12
Xq13.1	<i>DLG3</i>	discs, large homolog 3 (Drosophila)
Xq22	<i>PLP1</i>	proteolipid protein 1
Xq24	<i>HTR2C</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C
Xq25	<i>GRIA3</i>	glutamate receptor, ionotropic, AMPA 3
Xq27.3	<i>FMR1</i>	fragile X mental retardation 1
Xq27-q28	<i>MAFD2</i>	major affective disorder 2
Xq28	<i>G6PD</i>	glucose-6-phosphate dehydrogenase
Xq28	<i>GPR50</i>	G protein-coupled receptor 50
Xq28	<i>L1CAM</i>	L1 cell adhesion molecule

(Fuente de Datos: R. Cacabelos, R. Martínez-Bouza. NCBI, 2011)

Tabla 2. Farmacogenética de los fármacos antidepresivos

Fármacos	Categoría Farmacológica	Mecanismo de Acción (Receptores)	Sustrato de	Inhibe	Otros genes relacionados
Agomelatina	Antidepresivos, Miscelánea; Agonista Melatonérgico (Receptores MT ₁ y MT ₂) y 5-HT _{2C} antagonistas	(La activación de receptores 5-HT _{2C} a través de la serotonina inhibe la liberación de dopamina y norepinefrina. El antagonismo de 5-HT _{2C} provoca un incremento de la liberación de dopamina y norepinefrina y de la actividad de rutas dopaminérgicas frontocorticales y adrenérgicas) Genes relacionados: <i>HTR2C</i> ; <i>MTNR1A</i> ; <i>MTNR1B</i>	CYP1A2 (mayor); CYP2C9 (menor); CYP2C19 (menor)		
Amitriptilina	Antidepresivos Tricíclicos (Amina Terciaria)	(Incrementa la concentración sináptica de serotonina y/o norepinefrina en el SNC mediante la inhibición de su recaptación en la membrana presináptica) <i>ADRA1A</i> : Arg347Cys; <i>KCNE2</i> : Gln9Glu, Met54Thr, Thr8Ala; <i>KCNH2</i> : Arg784Trp; <i>KCNQ1</i> : Arg583Cys; <i>SCN5A</i> : Gly615Glu, Leu618Phe, Phe1250Leu, Leu1825Pro Genes relacionados: <i>SLC6A4</i>	CYP1A2 (menor); CYP2B6 (menor); CYP2C8; CYP2C9 (menor); CYP2C19 (menor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4/5 (menor); GSH	CYP1A2 (débil); CYP2C8; CYP2C9 (débil); CYP2C19 (débil); CYP2D6 (débil); CYP2E1 (débil)	<i>ABCB1</i> : C3435T, G2677T, C1236T; <i>FABP1</i> ; <i>GNAS</i> : ATT→ATC en el codón 131; <i>GNB3</i> : Ser275Ser; <i>GSTP1</i> ; <i>TNF</i> : -308G/A
Amoxapina	Antidepresivos Tricíclicos (Amina Secundaria)	(Reduce la recaptación de serotonina y norepinefrina. Bloquea la actividad del receptor de dopamina) <i>ADRA1A</i> : Arg347Cys	CYP2D6 (mayor)		<i>GNAS</i> : ATT→ATC en el codón 131; <i>GNB3</i> : Ser275Ser
Bupropión	Antidepresivo, Inhibidor de la Recaptación de Dopamina	(Inhibidor débil de la recaptación neuronal de norepinefrina y dopamina) <i>ADRA1A</i> <i>CHRNA2</i> : rs2072661; <i>DRD2</i> : -141C Ins/Del (rs1799732), Taq IA RFLP (rs1800497, <i>ANKK1</i>) Genes relacionados: <i>SLC6A4</i>	CYP1A2 (menor); CYP2A6 (menor); CYP2B6 (mayor); CYP2C8; CYP2C9 (menor); CYP2D6 (menor); CYP2E1 (menor); CYP3A4 (menor)	CYP2D6 (fuerte)	<i>COMT</i> : rs737865, rs165599
Citalopram	Antidepresivo, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	(Inhibe la recaptación de serotonina en las neuronas presinápticas y ejerce el mínimo efecto sobre la norepinefrina o la dopamina. Muestra poca o ninguna afinidad por la serotonina, dopamina, histamina adrenérgica, GABA, o subtipos de receptores muscarínicos) <i>CRHR2</i> : rs2270007; <i>GRIK2</i> : rs2518224; <i>GRIK4</i> : rs1954787; <i>HTR2A</i> : rs6311 (T102C), rs7997012, rs1928040, rs6313 (Ser34Ser), -1438A/G Genes relacionados: <i>HTR1A</i> ; <i>HTR1D</i> ; <i>SLC6A4</i>	CYP2C19 (mayor); CYP2D6 (menor); CYP3A4 (mayor)	CYP1A2 (débil); CYP2B6 (débil); CYP2C19 (débil); CYP2D6 (débil)	<i>ABCB1</i> : C3435T y G2677T; <i>BDNF</i> : Val66Met; <i>COMT</i> : Val158Met; <i>CREB1</i> ; <i>FKBP5</i> ; <i>GRIA3</i> : rs4825476; <i>GSK3B</i> ; <i>MAOA</i> ; <i>MAOB</i> ; <i>TPH1</i> : A218C; <i>TPH2</i>
Clomipramina	Antidepresivos Tricíclicos (Amina Terciaria)	(Incrementa la concentración sináptica de serotonina y/o norepinefrina en el SNC mediante la inhibición de su recaptación por la membrana neuronal presináptica. Actividad anticolinérgica) Genes relacionados: <i>SLC6A4</i>	CYP1A2 (mayor); CYP2C19 (mayor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4 (mayor); UGT1A4	CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6 (moderado)	<i>CYP2A6</i> ; <i>CYP2B6</i> ; <i>FABP1</i> ; <i>GSTP1</i> ; <i>PTGS2</i> ; <i>UGT1A4</i>

Fármacos	Categoría Farmacológica	Mecanismo de Acción (Receptores)	Sustrato de	Inhibe	Otros genes relacionados
Desipramina	Antidepresivos Tricíclicos (Amina Secundaria)	(Incrementa la concentración sináptica de norepinefrina en el SNC mediante la inhibición de su recaptación por la membrana neuronal presináptica. Reducción de la sensibilidad de la adenilato ciclasa, inhibición de receptores β -adrenérgicos y de serotonina) <i>CRHR1</i> : rs1876828, rs242939, rs2422941; <i>CRHR2</i> : rs917195; <i>NTRK2</i> : rs2289657, rs56142442, rs11140793, rs2289658; <i>SLC6A2</i> : Phe528Cys	CYP1A2 (menor); CYP2D6 (mayor)	CYP2A6 (moderado); CYP2B6 (moderado); CYP2C19 (moderado); CYP2D6 (moderado); CYP2E1 (débil); CYP3A4 (moderado)	<i>ABCB1</i> : rs1202186, rs17064; <i>CYP2C9</i> , <i>FKBP5</i> : rs3800373, rs1360780; <i>FOS</i> , <i>IFNA1</i> ; <i>IL1B</i> , <i>NR3C1</i> ; <i>PDE1C</i> : rs30585, rs992185; <i>PDE5A</i> ; <i>PSMD9</i> : rs1043307; <i>PRKCSH</i> : rs34095; <i>STAT3</i> : rs3744483, rs3809758; <i>TBX21</i>
		Genes relacionados: <i>HTR1A</i> ; <i>SLC6A3</i> ; <i>SLC6A4</i>			
Desvenlafaxina	Antidepresivo, Inhibidor de la Recaptación de Serotonina/ Norepinefrina	(Un potente inhibidor selectivo de serotonina y norepinefrina)	CYP3A4 (mayor); UGT isoformas	CYP2D6	<i>ABCB1</i> ; <i>UGTs</i>
		Genes relacionados: <i>SLC6A2</i> ; <i>SLC6A4</i>			
Doxepina	Antidepresivos Tricíclicos (Amina Terciaria)	(Incrementa la concentración sináptica de serotonina y norepinefrina en el SNC mediante la inhibición de su recaptación por la membrana neuronal presináptica)	CYP1A1 (menor); CYP1A2 (menor); CYP2C9 (menor); CYP2C19 (mayor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4/5 (menor); UGT1A3; UGT1A4		<i>ABCB1</i> : C3435T, G2677T, C1236T; <i>GSTP1</i>
		Genes relacionados: <i>KCNH2</i> ; <i>HRH1</i> ; <i>SLC6A2</i> ; <i>SLC6A4</i>			
Duloxetina	Antidepresivo, Inhibidor de la Recaptación de Serotonina/ Norepinefrina	(Inhibidor selectivo de serotonina y norepinefrina e inhibidor débil de la recaptación de dopamina)	CYP1A2 (mayor); CYP2D6 (mayor)	CYP1A2 (moderado); CYP2B6 (moderado); CYP2C19 (moderado); CYP2D6 (moderado); CYP3A4/5 (moderado)	<i>SLC6A2</i> , <i>SLC6A4</i>
		Genes relacionados: <i>SLC6A2</i> ; <i>SLC6A4</i>			
Escitalopram	Antidepresivo, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	(Inhibe la recaptación de serotonina con poco o ningún efecto sobre la recaptación de la norepinefrina o dopamina. Posee ninguna o muy poca afinidad por los receptores 5-HT ₁₋₇ , α - y β -adrenérgicos, D ₁₋₅ , H ₁₋₃ , M ₁₋₅ , y benzodiazepínicos. No se une a, o posee baja afinidad por, los canales iónicos de Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ y Ca ²⁺) <i>GRIK2</i> : rs2518224; <i>GRIK4</i> : rs1954787; <i>HTR2A</i> : rs9316233	<i>ABCB1</i> ; CYP2C19 (mayor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4 (mayor)	<i>ABCB1</i> ; CYP1A2 (débil); CYP2C9 (débil); CYP2C19 (débil); CYP2D6 (débil); CYP2E1 (débil); CYP3A4 (débil)	<i>ABCB1</i> ; <i>CREB1</i> ; <i>FKBP5</i> : rs1360780, rs4713916; <i>GRIA3</i> : rs4825476
		Genes relacionados: <i>NR3C1</i> ; <i>SLC6A4</i>			
Fluoxetina	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	(Potenciación de la actividad serotoninérgica en el SNC como resultado de su inhibición de la recaptación neuronal de serotonina. Gran inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Incrementa las concentraciones sinápticas de serotonina en el SNC pero posee poco o ningún efecto sobre otros neurotransmisores) <i>HTR1A</i> : C-1019G	CYP1A2 (menor); CYP2B6 (menor); CYP2C8 (mayor); CYP2C9 (mayor); CYP2C19 (mayor); CYP2D6 (mayor); CYP2E1 (menor); CYP3A4 (menor); POR	CYP1A2 (moderado); CYP2B6 (débil); CYP2C8 (moderado); CYP2C9 (débil); CYP2C19 (moderado); CYP2D6 (fuerte); CYP3A4 (moderado)	<i>ABCB1</i> ; <i>BDNF</i> : Val66Met; <i>CREB1</i> ; <i>CYP1A2</i> , <i>CYP2B6</i> ; <i>CYP2E1</i> ; <i>FABP1</i> ; <i>FKBP5</i> : rs3800373, rs1360780; <i>GSK3B</i> ; <i>IFNA1</i> ; <i>MAOA</i> ; <i>PDE5A</i> ; <i>TBX21</i> ; <i>TPH1</i> ; <i>TPH2</i>
		Genes relacionados: <i>DRD3</i> ; <i>HTR1B</i> ; <i>HTR1D</i> ; <i>HTR2A</i> ; <i>HTR2C</i> ; <i>HTR3A</i> ; <i>HTR6</i> ; <i>KCNH2</i> ; <i>NR3C1</i> ; <i>NTRK2</i> ; <i>SLC6A4</i>			
Fluvoxamina	Antidepresivo, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	(Inhibe la captación neuronal de serotonina en el CNS) <i>HTR1A</i> : rs6295; <i>HTR2A</i> : G-1438A	CYP1A2 (mayor); CYP2D6 (mayor); CYP2C19 (mayor); CYP3A4 (mayor)	CYP1A2 (fuerte); CYP2B6 (débil); CYP2C9 (moderado); CYP2C19 (moderado); CYP2D6 (débil); CYP3A4 (débil)	<i>ABCB1</i> : C3435T, G2677T, C1236T; <i>BDNF</i> : G196A; <i>CREB1</i> ; <i>CYP2B6</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>MAOA</i> ; <i>TPH1</i>
		Genes relacionados: <i>HTR3A</i> ; <i>KCNH2</i> ; <i>SLC6A4</i>			

Fármacos	Categoría Farmacológica	Mecanismo de Acción (Receptores)	Sustrato de	Inhibe	Otros genes relacionados
Imipramina	Antidepresivo Tricíclico (Amina Terciaria)	(Puede implicar la inhibición de la recaptación de norepinefrina y/o serotonina. Actividad anticolinérgica) ADRB2: Arg16Gly, Gln27Glu, Val34Met, Thr164Ile; SLC6A4: Phe586Val Genes relacionados: HTR	CYP1A2 (menor); CYP2B6 (menor); CYP2C9 (menor); CYP2C19 (mayor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4 (menor); UGT1A3; UGT1A4	CYP1A2 (débil); CYP2C19 (débil); CYP2D6 (moderado); CYP2E1 (débil)	ABCB1; BDNF; FABP1; FMO1; FOS; GSTP1; UGT1A3; UGT1A4: Leu48Val, Leu150Leu, 43fcX22
Isocarboxazida	Antidepresivo, Inhibidor Monoamino Oxidasa	(Se cree que actúa incrementando las concentraciones endógenas de la epinefrina, norepinefrina, dopamina, y serotonina a través de la inhibición de la enzima MAO)			COMT; MAOA; MAOB
Maprotilina	Antidepresivo Tetracíclico	(Puede implicar la inhibición de la recaptación de norepinefrina en el manejo de desórdenes depresivos y de ansiedad. Actividad anticolinérgica y propiedades sedativas) Genes relacionados: ADRA1A; HRH1; SLC6A2	CYP1A2 (menor); CYP2D6 (mayor)		ABCB1; CYP2C19; CYP3A4; MAOB
Milnacipran	Antidepresivo, Inhibidor de la Recaptación de Serotonina/ Norepinefrina	(Es un potente inhibidor neuronal de la recaptación de norepinefrina y serotonina; inhibe la recaptación de norepinefrina con aproximadamente el triple de potencia in vitro que la serotonina, sin afectar directamente a la recaptación de dopamina u otros neurotransmisores. No posee afinidad significativa por los receptores serotoninérgicos (5-HT _{1,2}), α- y β-adrenérgicos, muscarínicos (M ₁₋₃), histaminérgicos (H ₁₋₄), dopaminérgicos (D ₁₋₃), opiáceos, benzodiazepínicos, y GABA in vitro. No posee afinidad significativa por los canales de Ca ²⁺ , K ⁺ , Na ⁺ y Cl ⁻ y no inhibe la actividad de las monoamino oxidasas humanas (MAO-A y MAO-B) o la acetilcolinesterasa) ADRA2A: C-1297G; SLC6A2: T-182C, G1287A; SLC6A4: 5-HTTLPR, 5-HTTVNTR	CYP1A2; CYP2A6; CYP2B6; CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6; CYP2E1; CYP3A4 isoenzimas (bajo)		BDNF: G196A; COMT: Val158Met
Mirtazapina	Antidepresivo, Antagonista α ₂ -Adrenérgico	(Incrementa la liberación de norepinefrina y serotonina. Potente antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT ₂ y 5-HT ₃ , H ₁ histaminérgicos y antagonista moderado de receptores α ₁ -adrenérgicos y muscarínicos. No inhibe la recaptación de norepinefrina o serotonina) HTR2A: A-1438G; SLC6A3: 3' UTR 40-bp VNTR; SLC6A4: 5-HTTLPR Genes relacionados: ADRA2A; HRH1; HTR3A	CYP1A2 (mayor); CYP2C9 (menor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4 (mayor)	CYP1A2 (débil); CYP3A4 (débil)	ABCB1; FKBP5; MAOA: T941G (rs6323); MAOB; TPH2
Moclobemida	Antidepresivo, Inhibidor Reversible Monoamino Oxidasa	(Inhibe el metabolismo (deaminación) de la serotonina, norepinefrina, y dopamina, incrementando su concentración)	CYP2C19 (mayor); CYP2D6 (mayor)	CYP1A2 (débil); CYP2C19 (débil); CYP2D6 (débil)	MAOA; MAOB
Nefazodona	Antidepresivo, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina/ Antagonista	(Inhibe la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina. Bloquea los receptores 5-HT ₂ y α ₁) HTR1A: C-1019G Genes relacionados: ADRA1A; HTR2C	CYP2D6 (mayor); CYP3A4 (mayor)	CYP1A2 (débil); CYP2B6 (débil); CYP2C8 (débil); CYP2D6 (débil); CYP3A4 (fuerte)	ABCB1; ABCB11
Nortriptilina	Antidepresivo Tricíclico (Amina Secundaria)	(Se cree que incrementa la concentración sináptica de serotonina y/o norepinefrina en el SNC mediante la inhibición de su recaptación por la membrana neuronal presináptica. Otros efectos: reducción de la sensibilidad de la adenilato ciclasa, inhibición de receptores β-adrenérgicos e inhibición de receptores serotoninérgicos) SLC6A2: G1287A Genes relacionados: HTR1B; NR3C1; SLC6A4	CYP1A2 (menor); CYP2C19 (menor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4 (menor)	CYP2C8 (moderado); CYP2C9 (moderado); CYP2D6 (débil); CYP2E1 (débil); CYP3A4 (moderado)	ABCB1: C3435T; GNB3: Ser275Ser

Fármacos	Categoría Farmacológica	Mecanismo de Acción (Receptores)	Sustrato de	Inhibe	Otros genes relacionados
Paroxetina	Antidepresivo, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	(Se cree que actúa inhibiendo la recaptación de serotonina a partir de las sinapsis neuronales estimulando su actividad en el cerebro) <i>HTR2A</i> : C1354T; <i>HTR3B</i> : Tyr129Ser	CYP1A2 (menor); CYP2C19 (menor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4 (mayor)	CYP1A2 (débil); CYP2B6 (moderado); CYP2C8; CYP2C9 (débil); CYP2C19 (débil); CYP2D6 (fuerte); CYP3A4 (débil)	<i>ABCB1</i> : C3435T, G2677T, C1236T; <i>COMT</i> : Val158Met (rs4680); <i>CREB1</i> ; <i>MAOA</i> ; <i>MAOB</i> : A644G; <i>HTT</i> ; <i>TPH1</i> : A218C; <i>TPH2</i> ; <i>TNF</i>
		Genes relacionados: <i>HTR1B</i> ; <i>HTR1D</i> ; <i>HTR3A</i> ; <i>HTR6</i> ; <i>SLC6A4</i>			
Phenelzina	Antidepresivo, Inhibidor Monoamina Oxidasa			CYP2C8 (moderado); CYP3A4 (moderado)	<i>COMT</i> ; <i>MAOA</i> ; <i>MAOB</i>
Protriptilina	Antidepresivos Tricíclicos (Amina Secundaria)	<i>ADRA1A</i>	CYP2D6 (mayor)		<i>GNAS</i> : ATT→ATC a codón 131; <i>ITGB3</i>
Rasagilina	Antiparkinsoniano, Inhibidor MAO tipo B	(Juega un papel importante en el catabolismo de la dopamina. La inhibición de la depleción de la dopamina en la región estriada del cerebro reduce el déficit motor del Parkinson. Confiere efectos neuroprotectores (antioxidantes, antiapoptóticos), que pueden retrasar la aparición de síntomas y la progresión del deterioro neuronal)	CYP1A2 (mayor)		<i>MAOB</i> ; <i>PARK2</i>
Reboxetina	Antidepresivo	(Potente inhibidor altamente selectivo de la recaptación de noradrenalina. Posee un efecto débil sobre la recaptación de 5-HT y no afecta a la captación de dopamina. No posee afinidad significativa por los receptores adrenérgicos (α_1 -, α_2 -, β -) o muscarínicos in vitro. En dosis alta interfiere funcionalmente con α -adrenoreceptores in vivo) <i>SLC6A4</i> : 44-bp Ins/Del en una unidad repetitiva de la región promotora Genes relacionados: <i>SLC6A2</i> ; <i>SLC6A3</i>	CYP3A4 (mayor)	CYP2D6 (fuerte); CYP3A4 (débil)	<i>POMC</i> ; <i>PRL</i>
Selegilina	Antiparkinsoniano, Antidepresivo, Inhibidor Monoamino Oxidasa	(Las concentraciones plasmáticas alcanzadas vía administración de dosis oral confieren inhibición selectiva de MAO tipo B, el cual juega un papel principal en el metabolismo de la dopamina. Puede incrementar la actividad dopaminérgica al interferir con la recaptación de la dopamina en la sinapsis. Cuando se administra de manera transdérmica alcanza mayores niveles sanguíneos e inhibe a MAO-A y MAO-B, lo cual bloquea el catabolismo de otros amino-neurotransmisores biogénicos centralmente activos. Promueve la supervivencia neuronal, el crecimiento neurítico, y la liberación de la dopamina desde neuronas intactas, y además, el bloqueo de la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)-sensibles a glutamato puede contribuir a la actividad de la selegilina)	CYP1A2 (menor); CYP2A6 (menor); CYP2B6 (mayor); CYP2C8 (menor); CYP2C19 (mayor); CYP2D6 (menor); CYP3A4 (menor)	CYP1A2 (débil); CYP2A6 (débil); CYP2C9 (débil); CYP2C19 (débil); CYP2D6 (débil); CYP2E1 (débil); CYP3A4 (débil)	<i>MAOB</i> ; <i>PARK2</i> ; <i>SCNA</i>
Sertralina	Antidepresivo, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	(Efectos inhibidores selectivos en la recaptación presináptica de la serotonina (5-HT) y efectos débiles en la captación neuronal de norepinefrina y dopamina. No presenta afinidad significativa hacia receptores adrenérgicos, colinérgicos, GABA, dopaminérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos, o benzodiazepínicos in vitro)	CYP2B6 (menor); CYP2C9 (menor); CYP2C19 (mayor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4 (menor); <i>MAOA</i> ; <i>MAOB</i> ; <i>UGT1A1</i> ; <i>UGT2B7</i>	CYP1A2 (débil); CYP2B6 (moderado); CYP2C8 (débil); CYP2C9 (débil); CYP2C19 (moderado); CYP2D6 (moderado); CYP3A4 (moderado)	<i>ABCB1</i> ; <i>CREB1</i> ; <i>FABP1</i> ; <i>FOS</i> ; <i>GNB3</i> : Ser275Ser; <i>MAOA</i> : uVNTR (30-bp secuencia repetida 2, 3, 3.5, 4 or 5); <i>MAOB</i> ; <i>TNF</i> ; <i>TPH1</i> ; <i>TPH2</i> ; <i>UGT2B7</i>
		Genes relacionados: <i>HTR1B</i> ; <i>HTR1D</i> ; <i>SLC6A4</i>			

Fármacos	Categoría Farmacológica	Mecanismo de Acción (Receptores)	Sustrato de	Inhibe	Otros genes relacionados
Tranilcipromina	Antidepresivo, Inhibidor Monoamino Oxidasa	(Incrementa las concentraciones endógenas de epinefrina, norepinefrina, dopamina y serotonina a través de la inhibición de la enzima MAO)		CYP1A2 (moderado); CYP2A6 (fuerte); CYP2C8 (débil); CYP2C9 (débil); CYP2C19 (moderado); CYP2D6 (moderado); CYP2E1 (débil); CYP3A4 (débil)	FOS; MAOA; MAOB
		Genes relacionados: NTRK2; SLC6A4			
Trazodona	Antidepresivo, Inhibidor de la Recaptación de Serotonina/ Antagonista	(Inhibe la recaptación de serotonina, disminuye la sensibilidad adrenoreceptora, e induce cambios significativos en los adrenoreceptores 5-HT presinápticos. Bloquea los receptores histaminérgicos (H ₁) y α ₁ -adrenérgicos) ADRA1A: Arg347Cys Genes relacionados: HRH1; HTR1A; HTR2A; HTR2C; SLC6A4	CYP2D6 (menor); CYP3A4 (mayor); GSTs	CYP2D6 (moderado); CYP3A4 (débil)	ABCB1; GNAS: ATT→ATC a codón 131; GNB3: Ser275Ser; SOD2
Trimipramina	Antidepresivos Tricíclicos (Amina Terciaria)	(Incrementa la concentración sináptica de serotonina y/o norepinefrina en el SNC a través de la inhibición de su recaptación por la membrana neuronal presináptica) Genes relacionados: SLC6A2; SLC6A4	CYP2C19 (mayor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4 (mayor)		ABCB1
Venlafaxina	Antidepresivo, Inhibidor de la Recaptación de Serotonina/ Norepinefrina	(Inhibidor potente de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina y débil de dopamina) SLC6A3: 40-bp VNTR Genes relacionados: DRD2; HTR1A; HTR2A; NR3C1; SLC6A2; SLC6A4; HTRs; SLCs	CYP2C9 (menor); CYP2C19 (menor); CYP2D6 (mayor); CYP3A4 (mayor)	CYP2B6 (débil); CYP2D6 (débil); CYP3A4 (débil)	ABCB1; ABCC1; BDNF; CREB1; FKBP5: rs1360780, rs4713916; TPH2

Símbolos: *ABCB1*: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1, *ABCB11*: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11, *ADRA1A*: Adrenergic, alpha-1A-, receptor, *BDNF*: Brain-derived neurotrophic factor, *CHRNA2*: Cholinergic receptor, nicotinic, beta 2 (neuronal), *COMT*: Catechol-O-methyltransferase, *CREB1*: cAMP responsive element binding protein 1, *CRHR1*: Corticotrophin releasing hormone receptor 1, *CRHR2*: Corticotropin releasing hormone receptor 2, *CYP1A2*: Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2, *CYP2A6*: Cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6, *CYP2B6*: Cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6, *CYP2C19*: Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19, *CYP2C8*: Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8, *CYP2C9*: Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9, *CYP2D6*: Cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6, *CYP2E1*: Cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1, *CYP3A4*: Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4, *DRD2*: Dopamine receptor D2, *DRD3*: Dopamine receptor D3, *FKBP5*: FK506 binding protein 5, *FMO1*: Flavin containing monooxygenase 1, *FOS*: FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog, *GNAS*: GNAS complex locus, *GNB3*: Guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3, *GRIA3*: Glutamate receptor, ionotropic, AMPA 3, *GRIK2*: Glutamate receptor, ionotropic, kainate 2, *GRIK4*: Glutamate receptor, ionotropic, kainate 4, *GSH*: Glutathione synthetases; *GSK3B*: Glycogen synthase kinase 3 beta, *GSTP1*: Glutathione S-transferase pi 1, *GSTs*: Glutathione S-transferases, *HRH1*: Histamine receptor H1, *HTRs*: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptors, *HTR1A*: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A, *HTR1B*: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B, *HTR1D*: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1D, *HTR2A*: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A, *HTR2C*: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C, *HTR3A*: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3A, *HTR3B*: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3B, *HTT*: Huntingtin, *HTR6*: 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 6, *IFNA1*: Interferon, alpha 1, *IL1B*: Interleukin 1, beta, *ITGB3*: Integrin, beta 3 (platelet glycoprotein IIIa, antigen CD61), *KCNE2*: Potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 2, *KCNH2*: Potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2, *KCNQ1*: Potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1, *MAOA*: Monoamine oxidase A, *MAOB*: Monoamine oxidase B, *NR3C1*: Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor), *NTRK2*: Neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2, *PARK2*: Parkinson disease (autosomal recessive, juvenile) 2, parkin, *PDE1C*: Phosphodiesterase 1C, calmodulin-dependent 70kDa, *PDE5A*: Phosphodiesterase 5A, cGMP-specific, *POMC*: Proopiomelanocortin, *PRKCSH*: Protein kinase C substrate 80K-H, *PRL*: Prolactin, *PSMD9*: Proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 9, *PTGS2*: Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase), *SCN5A*: Sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit, *SLCs*: Solute carrier family, *SLC6A2*: Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 2, *SLC6A3*: Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine), member 3, *SLC6A4*: Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4, *SNCA*: Synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor), *SOD2*: Superoxide dismutase 2, mitochondrial, *STAT3*: Signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor), *TBX21*: T-box 21, *TNF*: Tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2), *TPH1*: Tryptophan hydroxylase 1, *TPH2*: Tryptophan hydroxylase 2, *UGT1A3*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A3, *UGT1A4*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A4.

(Fuente de Datos: R. Martínez-Bouza. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics, 2011)

Tabla 3. Genes relacionados con la farmacogenética de las Sales de Litio

Farmacogenética primaria:

BCR: Asn796Ser
BDNF: C/G (rs988748) and G/A (Val66Met)
CACNG2: rs2284017, rs2284018, rs5750285
GSK3B: T-50C (GSK3-beta*C)
P1: C973A (rs1882891)
MT-DNA: 10398A
NTRK2: rs1387923, rs1565445

Otros genes potencialmente relacionados con seguridad y eficacia:

ABCG2; *CCND1*; *CREB1*; *DRD1*; *ESR1*; *FMR1*; *GRIK2*; *NR3C1*; *PTGES*; *SLC6A4*; *VEGFA*

(Fuente de Datos: R. Martínez-Bouza. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics, 2011)

Tabla 4. Genes relacionados con la farmacogenética de Carbamazepina

Farmacogenética primaria:

ABCB1: C3435T, G2677T, C1236T
ABCC2: Val417Ile
CYP3A4 and *CYP3A5*: *CYP3A4*1*, *CYP3A4*1B*, *CYP3A4*2*, *CYP3A4*3*, *CYP3A4*4*, *CYP3A4*5*, *CYP3A4*6*, *CYP3A4*8*, *CYP3A4*11*, *CYP3A4*12*, *CYP3A4*13*, *CYP3A4*15*, *CYP3A4*17*, *CYP3A4*18*, *CYP3A4*19*, *CYP3A5*3*
EPHX1: Tyr113His, His139Arg
GSTM1: A304G, Null (Del)
GSTT1: Null (Del)
HLA-A: *HLA-A*3101*
HLA-B: *HLA-B*1502*
HSPA1L: Thr493Met (C2437T)

Otros genes potencialmente relacionados con seguridad y eficacia:

ABCB4; *ABCG2*; *CASR*; *CSTB*; *CYP1A2*; *CYP2A6*; *CYP2B6*; *CYP2C8*; *CYP2C9*; *CYP2C19*; *CYP2D6*; *CYP2E1*; *FOS*; *GRIK2*; *GSTA1*; *HLA-A*; *IL6*; *MTHFR*; *NR1I2*; *NR3C1*; *RFC1*; *SCN1A*; *SCN2A*; *SCN3A*; *SULT1A1*; *UGT1A4*; *UGT2B7*

Sustrato de:

CYP1A2 (menor); *CYP2A6* (menor); *CYP2B6* (mayor); *CYP2C8* (menor); *CYP2C19* (menor); *CYP2E1* (menor); *CYP3A4* (mayor); *CYP3A5* (menor); *CYP3A7* (menor); *HLA-A*; *HLA-B*; *UGT2B7*

Inductor de:

ABCB1; *ABCB4*; *ABCC2*; *ABCG2*; *CASR*; *CYP1A2*; *CYP2B6*; *CYP2C8*; *CYP2C9*; *CYP2C19*; *CYP2D6*; *CYP3A4*; *GSTA1*; *NR1I2*; *NR3C1*; *SULT1A1*; *UGT1A4*

(Fuente de Datos: R. Martínez-Bouza. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics, 2011)

Tabla 5. Genes relacionados con la farmacogenética del Ácido Valproico

Farmacogenética primaria:

ABCB1: C3435T, G2677T/A

Otros genes potencialmente relacionados con seguridad y eficacia:

ABAT; *ABCC2*; *ABCG2*; *AGPAT2*; *AKR1C4*; *CHRNA1*; *COL1A1*; *CREB1*; *CYP2A6*; *CYP2B6*; *CYP2C9*; *CYP2C19*; *CYP2D6*; *CYP2E1*; *CYP3A4*; *CYP4B1*; *FMR1*; *FOS*; *GSK3B*; *HBB*; *HDAC9*; *HFE*; *HLA-A*; *HLA-B*; *IL6*; *IL10*; *MAOA*; *MT-TK*; *NR3C1*; *PTGES*; *SCN2A*; *SLC5A5*; *SLC6A2*; *SLC12A3*; *SLC22A16*; *TNF*; *TP53*; *UGT1A6*; *UGT1A9*; *UGT2B7*; *UGT2B15*

Sustrato de:

ABCB1; *CYP2A6* (mayor); *CYP2B6* (menor); *CYP2C9* (mayor); *CYP2C19* (menor); *CYP2E1* (menor); *CYP3A4* (menor); *UGT1A6*; *UGT1A9*; *UGT2B7*

Inhibidor de:

CYP2A6 (moderado); *CYP2C9* (fuerte); *CYP2C19* (moderado); *CYP2D6* (débil); *CYP3A4* (moderado); *UGT1A9*; *UGT2B15*; *UGT2B7*

Inductor de:

ABCB1; *CASR*; *CYP2A6*; *CYP3A4*; *NR1I2*

(Fuente de Datos: R. Martínez-Bouza. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics, 2011)