

# Medscape

Los trastornos metabólicos están vinculados a depresión grave y refractaria

Nancy A. Melville

23 de enero de 2017

Una gran proporción de pacientes con depresión grave refractaria tienen trastornos neurometabólicos que, una vez tratados, parecen remitir los síntomas depresivos a largo plazo.<sup>[1]</sup>

"Nuestros hallazgos, si se replican, sugieren que los trastornos neurometabólicos podrían contribuir a la presencia de trastornos psiquiátricos refractarios a tratamiento, incluso en ausencia de otras enfermedades sistémicas", los autores, liderados por la Dra. Lisa A. Pan, de la *University of Pittsburgh School of Medicine* en Pennsylvania reportaron.

"Una pregunta importante es si la detección temprana y el tratamiento de una anomalía metabólica subyacente en el inicio de la enfermedad psiquiátrica podría prevenir complicaciones emocionales y cognitivas a largo plazo", agregaron.

El estudio fue publicado en la edición de enero de *American Journal of Psychiatry*.

## Remisión dramática y duradera

El antecedente para el estudio fue un caso previamente reportado por los mismos investigadores y publicado en *BMJ*.<sup>[2]</sup> Involucraba a un hombre de 19 años de edad con depresión refractaria a tratamiento y múltiples intentos de suicidio. Los investigadores descubrieron que el hombre tenía una deficiencia en líquido cefalorraquídeo (LCR) de tetrahidrobiopterina (BH4), un cofactor crítico para la síntesis del neurotransmisor monoamina.

Tras recibir terapia de reemplazo con sapropterina, el análogo de tetrahidrobiopterina, el paciente experimentó una remisión dramática y prolongada de la depresión.

Para profundizar la investigación se realizó un estudio de casos y controles, que incluyó a 33 adolescentes y adultos jóvenes con depresión refractaria y a 16 personas sanas como controles. La depresión refractaria fue definida como una depresión en la que al menos tres tratamientos médicos administrados en dosis máximas por duraciones adecuadas fallaran.

Los pacientes con depresión refractaria a tratamiento tenían entre 14 y 40 años. Para esos pacientes, la depresión era de inicio temprano (edad media de inicio: 12,4 años). La mitad de los pacientes reportaron al menos un intento de suicidio. La gravedad de la depresión al momento del estudio fue de moderada a grave.

El análisis metabólico, que incluyó la evaluación de metabolitos específicos del sistema nervioso, mostró anormalidades en metabolitos del LCR en 21 de los 33 pacientes con depresión refractaria, en comparación al grupo control, donde ninguno la presentó.

La anormalidad más común, presente en 12 (36%) de los participantes, fue la deficiencia de folatos cerebrales, donde los niveles séricos de folatos se encontraron normales, pero los niveles de LCR 5-MTHF eran bajos (< 40 nmol / l). La deficiencia de folatos cerebrales puede ser generada por mutaciones en el gen del receptor de folatos cerebrales (*FOLR1*), aunque el análisis genético de ocho pacientes con deficiencia de folatos cerebrales indicó que ninguno tenía la mutación.

Es importante destacar que ninguno de los pacientes presentó síntomas neurológicos primarios u manifestaciones clínicas de otra enfermedad, lo cual sugiere que las causas previamente reportadas de las anormalidades sean poco probables, señalan los autores.

De los 12 pacientes con deficiencia de folatos cerebrales, 10 mostraron mejoría tras ser referidos a tratamiento con ácido folínico (1 - 2mg/kg/día) por al menos 6 semanas (rango: 6 - 79 semanas) mientras continuaban con la evaluación previa del régimen de tratamiento.

Los puntajes medios del Inventario de Depresión de Beck (BDI) disminuyeron en los pacientes de 30,6 a 11,0 ( $p < 0,02$ ). Las respuestas del BDI fueron de discretas a dramáticas, como un paciente que disminuyó su puntaje de 43 a 0 en 79 semanas.

De los otros dos pacientes, uno no se adhirió al tratamiento de ácido folínico, y el otro fue una pérdida de seguimiento.

Los puntajes medios en el Cuestionario de Ideación Suicida disminuyeron de 38,0 a 23,1, aunque el cambio no fue estadísticamente significativo.

### **¿Una prueba ampliada justificada?**

Así como el paciente del caso inicial llevó a que se realizara el estudio, un paciente en el nuevo estudio presentó niveles bajos de intermediarios de la tetrahidrobiopterina. El paciente fue tratado adicionalmente con sapropterina (20 mg/kg/día).

Otras anomalías fueron identificadas en nueve participantes con depresión refractaria, éstas incluyeron un perfil anormal de acilcarnitina (cinco pacientes), nivel bajo de guanidinoacetato (un paciente), y una tasa de creatina/creatinina consistente con déficit en la síntesis de creatina (un paciente con enfermedad de Fabry, uno con una microdelección de 20p12.1, y otro con una microduplicación de 15q13.3 en el análisis de microarreglos).

Los autores señalan que ninguna de éstas anomalías ni los tratamientos hubieran sido identificados con los análisis de laboratorio clínicos de rutina.

"Ninguno de los abordajes diagnósticos convencionales, o de investigación, hubieran identificado la fuente de los trastornos de estos pacientes, ni hubieran sugerido las subsecuentes estrategias de tratamiento que resultaron exitosas", escriben.

"Las aplicaciones tecnológicas como *next-generation sequencing* (NGS o secuenciación de próxima generación) en una población focal y homogénea con depresión refractaria darán mayor conocimiento en cuanto a los componentes genéticos de los hallazgos metabólicos en nuestros pacientes", agregaron los investigadores.

Ellos señalan que la evaluación del LCR es necesaria para diagnosticar deficiencia de folatos cerebrales. Si los resultados son positivos se puede prescribir y administrar ácido folínico en dosis de 1 - 2 mg/kg/día.

Los efectos del tratamiento observados en los trastornos neurológicos graves asociados con deficiencia de folatos cerebrales indican que la

respuesta puede tardar varios meses, y que el efecto completo podría llevar de 1 a 3 años.

"Esto puede estar relacionado con el crecimiento neuronal y la rotación en un entorno en el que los metabolitos de folatos están disponibles nuevamente", añadieron los autores.

El tratamiento con ácido folínico no está recomendado, debido a la actividad potencialmente baja de dihidrofolato reductasa en deficiencia de folatos cerebrales y al hecho de que se une firmemente al receptor de folato alfa, lo que resulta en un transporte cerebral reducido de 5-MTHF.

Los efectos secundarios asociados al tratamiento con ácido folínico incluyeron rubefacción facial y ansiedad inicial.

"Aunque el estudio es claramente preliminar debido a un tamaño de muestra pequeño y varias limitaciones, los hallazgos plantean problemas de relevancia inmediata para la práctica clínica", remarcan los autores.

Una limitación para analizar el LCR en el entorno psiquiátrico del mundo real es la necesidad de realizar una punción lumbar, pero los hallazgos sugieren que esas anomalías pudieran estar escondidas.

"Los dos tercios de prevalencia de al menos un tipo de anomalía metabólica sugieren que estos diagnósticos podrían ser más comunes en el escenario psiquiátrico de lo que es generalmente apreciado, lo cual provee un argumento razonable a favor de pruebas más amplias de la función metabólica en casos resistentes al tratamiento", concluyen los autores.

### **Hipótesis factible**

En una editorial adjunta, el Dr. Marijn Liffijt, PhD, del *Menninger Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, en el Baylor College of Medicine, Houston*, en Estados Unidos, señala que los hallazgos, aunque preliminares, son intrigantes.<sup>[3]</sup>

La investigación previa también ha vinculado los cambios en la regulación de la vía de folatos con la depresión, y se ha especulado que tales cambios desempeñan un papel en la respuesta al tratamiento, dijo el Dr. Liffijt a *Medscape Noticias Médicas*.

"Se sabe que la deficiencia de folato puede afectar el metabolismo de las monoaminas, incluyendo la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, una característica de la depresión. No es inconcebible que los antidepresivos estándar puedan no ser eficaces en pacientes con un síndrome metabólico subyacente", puntualizó el Dr. Liffijt.

Al realizar el análisis de biomarcadores en sangre, orina y LCR, primero es importante determinar cuales metabolitos deben ser evaluados, agregó el Dr. Liffijt.

"No es improbable que la depresión refractaria, y la depresión *per se*, podrían ser el resultado de varios síndromes metabólicos", dijo.

"Antes de considerar el recolectar LCR, los pacientes tienen la opción de terapia electroconvulsiva, estimulación transcraniana, ketamina, medicamentos de venta libre, como el aceite de pescado y ejercicios como complementos a los tratamientos existentes", agregó.

*El estudio fue respaldado por la Brain and Behavior Research Foundation NARSAD Young Investigator Award y apoyo de National Institutes of Health. El coautor, el Dr. Keith Hyland, PhD, es vicepresidente ejecutivo de Medical Neurogenetics Laboratories, un proveedor de pruebas neurogenéticas. El coautor, el Dr. David N. Finegold, es fundador de Diavacs and Personalized Genomics Laboratories. El Dr. Liffijt ha declarado que no tienen ningún conflicto de interés pertinente.*

Fuente : [http://espanol.medscape.com/verarticulo/5901133#vp\\_2](http://espanol.medscape.com/verarticulo/5901133#vp_2)

Documento adaptado por Mónica Cirulli. Farmacéutica . Especialista en Farmacia Hospitalaria. Ex Residente Farmacéutica. Hospital Gral. De Agudos Dr. I. Pirovano. Para su publicación en la Página Web de la Asociación de Farmacéuticos Municipales del GCABA. Noviembre de 2016.

[www.afam.org.ar](http://www.afam.org.ar)