

# Monodosis

## EL PAPEL DE LA FARMACOGENÉTICA EN EL ABORDAJE DE LA DEPRESIÓN

El grado de robustez de las evidencias en torno a la implicación de la farmacogenética en la consecución de la ansiada *medicina personalizada* o de *precisión* ha ido creciendo constantemente en las últimas dos décadas. Por su interés, merece una reseña especial un estudio reciente que ha evaluado la influencia de los genes y de las pruebas genéticas para dilucidar el perfil genético del paciente en el tratamiento del trastorno de depresión mayor, habida cuenta de las dificultades encontradas en su abordaje en la práctica habitual: las tasas de remisión se estancan en torno al 30% con el tratamiento inicial.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado que comparó la selección de tratamiento farmacológico guiado por pruebas farmacogenéticas frente a la atención habitual, esto es, la selección del medicamento antidepresivo según las características individuales del paciente, pero sin tener en cuenta su perfil genético. Participaron en el estudio 676 médicos de 22 centros sanitarios distintos de los Estados Unidos y 1.944 pacientes tratados en ellos (media de edad 48 años, 25% mujeres); el periodo de inclusión de los pacientes se inició en julio de 2017 y finalizó en febrero de 2021, prolongándose el seguimiento hasta noviembre de 2021. Para su inclusión, debían tener un diagnóstico de trastorno depresivo mayor e iniciar o cambiar el tratamiento con un solo fármaco antidepresivo, si bien se excluyeron aquellos con otra comorbilidad psiquiátrica activa, tal como trastorno por uso de sustancias, psicosis o manía, o aquellos con uso concomitante de determinados medicamentos. Los pacientes se asignaron

al azar a dos grupos: el de intervención, en que los médicos emplearon un test farmacogenético comercial y guiaron en base a ello sus decisiones clínicas (n= 966), y otro grupo control en el cual se desarrolló la práctica asistencial habitual y solo tuvieron acceso a los resultados del perfil genético de los pacientes tras 24 semanas (n= 978). El 79% (1.541) del total de pacientes completó ese periodo de evaluación.

Los resultados revelan que el riesgo de recibir un antidepresivo con predicción de causar una interacción gen-fármaco en los 30 días posaleatorización (variable co-primaria) era notablemente menor en el grupo de intervención: se estimó que las probabilidades de recibir un fármaco con ningún riesgo, riesgo moderado y riesgo sustancial eran del 59,3%, 30,0% y 10,7%, respectivamente, frente a un riesgo del 25,7%, 54,6% y 19,7% en el grupo control. O sea, los pacientes del grupo guiado por la farmacogenética tenían mayores probabilidades (> 4 veces más) de ser tratados con un antidepresivo con nulo potencial de interacción gen-fármaco en comparación con una interacción moderada/sustancial (OR= 4,32; IC<sub>95%</sub> 3,47-5,39; p< 0,001). Y lo que es más interesante: las tasas de remisión de los síntomas depresivos a las 24 semanas, medidas de forma ciega por el cuestionario validado *Patient Health Questionnaire-9* (definida la remisión como una puntuación de ≤ 5), eran mayores entre los pacientes del grupo de intervención respecto a los del grupo control (OR= 1,28; IC<sub>95%</sub> 1,05-1,57; p= 0,02). No obstante, cuando se comparó entre pacientes de ambos grupos que estaban en remisión (n= 130 y n= 126), las diferencias no fueron estadísticamente significativas (diferencia estimada de riesgos= 1,5%; p= 0,45).

En definitiva, se pone de manifiesto que la selección de la farmacoterapia

antidepresiva guiada por las pruebas genéticas resulta en una mayor seguridad para el paciente, con menor riesgo de interacción gen-fármaco, si bien su influencia sobre los resultados clínicos pueden ser no consistentes. Este último punto merece una investigación más profunda.

Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR *et al.* Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder: The PRIME Care Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022; 328(2): 151-61. DOI: 10.1001/jama.2022.9805.

## EL POTENCIAL DE LAS CAR-T SE EXTIENDE A TUMORES SÓLIDOS

Hasta ahora los medicamentos basados en linfocitos T autólogos transducidos con un receptor de antígeno quimérico, comúnmente conocidos como CAR-T, han probado su favorable perfil beneficio-riesgo de diversos tipos de neoplasias hematológicas (sobre todo, aquellas con células CD19+), con una efectividad clínica realmente esperanzadora. Sin embargo, los datos al respecto de su posible uso frente a tumores sólidos siguen siendo muy limitados, quizás por la mayor dificultad de encontrar biomarcadores específicos del tumor.

En base a los positivos datos obtenidos en un estudio preclínico, se acaban de publicar los resultados de un pequeño ensayo clínico de fase 1 de escalado y expansión de dosis, con diseño abierto, multicéntrico, de un solo brazo y todavía en marcha, que ha investigado el tratamiento con una novedosa inmunoterapia CAR-T experimental, denominada CT041 y dirigida frente a Claudin18.2 (CLDN18.2), en 37 pacientes pretratados (≥ 2 líneas en el 83%) con cánceres del sistema