

## Avances en psiquiatría de precisión

Reseña

Entre el 30 de setiembre y el 1 de octubre de 2021 se realizó la primera conferencia anual de psiquiatría de precisión, MGH First Annual Conference on Precision Psychiatry - “The Promise of Precision Prediction, Prevention and Treatment in Mental Health”. En ella participaron destacados clínicos e investigadores en el ámbito de la psiquiatría, neurociencia y genética, como es el caso de Jordan Smoller, Joshua Denny, Paolo Fusar, Gregory Simon, Ronald Kessler, Leanne Williams, Amit Etkin, Naomi Wray, Joshua Gordon, Christina Martin, David Goldstein, Roy Perlis, David Mueller, Carolyn Rodriguez, Daniel Geschwind, Sabine Wilhelm, Tanzeem Choudhury. La conferencia constó de cuatro módulos, los cuales se desarrollan a continuación.

Desde la presentación de la conferencia se situó en primer plano la repercusión que los avances en genómica están teniendo en el campo de la salud mental. Se expuso el programa All of Us Research del National Institute of Mental Health (NIMH), que utilizará distintos datos (muestra celular, medidas antropométricas e información clínica y contextual) de un millón de individuos para diseñar intervenciones de medicina de precisión; actualmente están en torno de la mitad de esa cifra. Se destaca la promoción de una ampliación generalizada mediante las plataformas virtuales disponibles (<https://allofus.nih.gov>).

En el módulo I: Prevención y predicción de precisión, la primera exposición, «Modelos de detección individualizados para personas en riesgo de psicosis», estuvo a cargo Paolo Fusar, integrante del grupo OASIS, que se

especializa en la prevención primaria y secundaria para sujetos con alto riesgo clínico de psicosis (CHRP por sus siglas en inglés), con el fin de reducir síntomas y discapacidad asociada a tal condición, evitar la transición hacia la patología o mejorar el funcionamiento. La validez de la definición clínica de CHRP se debe a que se asocia con un riesgo de desarrollar un primer episodio psicótico en un 20 % de los casos. Se establece sobre la base de una evaluación de procesamiento de lenguaje, en combinación con factores de riesgo perinatales, sociodemográficos y de exposición, a fin de identificar en la población general a los sujetos en riesgo.<sup>1</sup> Dentro de las estrategias para calcular este riesgo se está implementando un modelo predictor robusto a nivel de la Unión Europea a través del programa Prevention of Mental Disorders and Mental Health Promotion, que incluye a 9 países y se perfilan criterios transdiagnósticos atendiendo las necesidades de conveniencia y disponibilidad de la población.

En segundo lugar, Gregory Simon, del Washington Health Research Institute, expuso «Predicción de precisión para la prevención del suicidio: definición de trabajos antes de construir las herramientas», estratificando el riesgo mediante recopilación de información con *machine learning*, haciendo un análisis en niveles mediante combinación de número de intentos y variables en la escala PHQ-9. Han tenido limitantes aduciendo sesgos de selección en los estudios publicados; sin embargo, se puede confiar en sus evaluaciones para definir con precisión sujetos en riesgo y se mantiene el proceso de investigación para ir mejorando las herramientas disponibles por el potencial de mejorar la estimación.<sup>2</sup>

### Autores

#### **Frank Lozano**

Médico. Posgrado en Psiquiatría. Facultad de Medicina, Universidad de la República.

#### **Sebastián Lema Spinelli**

Médico psiquiatra. Profesor adjunto Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

El módulo II se centró en la precisión, tratamiento, estratificación y biomarcadores. En un sentido amplio plantea la integración de datos clínicos, estadísticos, imagenológicos y paraclínicos para poder individualizar y subtipificar los diagnósticos y realizar tratamientos específicos. Una forma de integración de datos es el estudio de Insel,<sup>3</sup> en el cual, partiendo de categorías basadas en síntomas (trastorno de depresión mayor, trastorno depresivo persistente, depresión bipolar), realizan un estudio utilizando datos de riesgo genético, actividad encefálica, biomarcadores fisiológicos, procesos cognitivos y conductuales y experiencias vitales, estableciendo cuatro clústeres o categorías de depresión. Estudios posteriores basados en estos clústeres o biotipos han establecido la diferenciación en respuesta ante diferentes tratamientos, con diferencia significativa estadística en la respuesta a la psicoterapia o la estimulación magnética transcraneal, planteando la posibilidad de pasar de una eficacia de remisión ante el primer tratamiento de un individuo cada tres tratados, a dos individuos cada tres tratados, duplicando la respuesta actual.<sup>4</sup> O incluso utilizando tratamientos psicofarmacológicos para diagnósticos precisos, no planteados actualmente como de primera línea, como es el caso de la utilización de pramipexol para el tratamiento de la anhedonia basado en el circuito de recompensa.<sup>5</sup> La implicancia clínica de este punto es sustancial. Actualmente la diferenciación ante la presencia de un episodio depresivo es la gravedad y las guías clínicas tienen una gran diversidad de tratamientos de primera línea. Sin embargo, la utilización de estos clústeres podría cambiar la forma de abordar los distintos tipos de depresión y dar un tratamiento adecuado y personalizado. Este punto hace pensar que quizá la psicoterapia o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son más eficaces de lo que muestran los ensayos clínicos; el problema es a qué individuos se los estamos indicando. En este sentido cabe destacar que el objetivo de utilizar biomarcadores para la subtipificación no debe ser prohibitivo o

inaccesible. Se especificó la utilización de electroencefalograma portátil, dispositivos portátiles similares a los relojes inteligentes, como herramientas fáciles de introducir en la práctica clínica diaria. También estudios cognitivos, comportamentales, genéticos o resonancia magnética funcional.<sup>6</sup> Incluso, plantea el acercamiento a la inteligencia artificial. Se insiste en la utilización de técnicas de *machine learning* para poder conceptualizar la gran cantidad de datos individuales digitalizados, con los que contamos actualmente a través de la historia clínica electrónica, permitiendo sistematizar y optimizar los datos y poder brindar respuestas de riesgo, datos clínicos y paraclínicos para poder individualizar los tratamientos.<sup>7</sup>

El módulo III profundizó en la medicina genómica y farmacogenómica. Hay dos puntos relevantes a considerar en cuanto a los test genéticos. El primero está relacionado con el costo-beneficio de la implementación de test de *screening* genéticos a nivel poblacional y cómo respondemos ante la información. El segundo punto se relaciona a evaluar las asociaciones entre diagnósticos actuales o conductuales con respecto a los diagnósticos genéticos. Obviamente, el costo de dichos exámenes plantea la discusión de en qué momentos están indicados. Los test genéticos irán descendiendo su costo progresivamente con el tiempo, y por ende se harán más frecuentes. Asociado a este punto es necesario reconocer cómo respondemos como profesionales clínicos ante estos datos. ¿Cuál sería el abordaje en el caso de un adolescente que presenta un test genético que evidencia delección 22q11.2?, ¿tenemos intervenciones para abordar dicha situación? Se presentaron datos de MyCode research project y se describieron las alteraciones genéticas más frecuentes que se asocian al trastorno del espectro autista, trastorno del neurodesarrollo, esquizofrenia, epilepsia.<sup>8</sup> Es importante tener presente los datos epidemiológicos actuales, ya que es fundamental considerar los trastornos neuropsiquiátricos asociados con variantes genéticas que deben considerarse en el diseño de programas basados en *screening* genético.<sup>9</sup>

En este sentido es clarificador cómo un test diagnóstico genético asociado a una evaluación clínica permite realizar diagnósticos con mayor certeza y evaluación de riesgo. Podemos considerar tres individuos con trastorno del espectro autista, pero si realizamos test genéticos la etiología en uno puede ser un síndrome de X frágil; en otro, una delección 22q11.2 y en el otro, un síndrome de Angelman. Hoy en día, esta diferenciación no implica cambios sustanciales en la terapéutica, pero el avance de intervenciones individualizadas específicas de acuerdo con etiologías brindará información fundamental. Se puede mencionar el consorcio Genes to Mental Health (G2MH) como una de las principales iniciativas en este sentido llevada adelante por Rare Genetic Disorders as a Window into the Genetic Architecture of Mental Disorders, a cargo de NIMH y el Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). Se trata de uno de los proyectos más ambiciosos al respecto.

Otro punto relevante es la medicina genéticamente estratificada que permitiría diferenciar cuatro grupos de individuos considerando un mismo diagnóstico y un tratamiento, de forma adecuada y precisa (aquellos que van a responder de forma adecuada sin riesgo de toxicidad, aquellos que van a responder de forma adecuada con riesgo de toxicidad, aquellos que no responderán de forma adecuada pero no tendrán riesgo de toxicidad, y aquellos que no responderán de forma adecuada y tendrán riesgo de toxicidad).<sup>10</sup>

El módulo IV avanzó en la Neurociencia de precisión y terapéuticas nuevas. La exposición de los procesos terapéuticos integrados estuvo a cargo de Rodriguez Lab Translational Therapeutics vinculado a la Universidad de Stanford, una combinación de estrategias de vanguardia en la *aproximación terapéutica multimodal* para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Los datos recopilados en ensayos piloto sobre respuesta rápida en TOC frente a la infusión de ketamina en comparación con placebo contribuyeron a la hipótesis de que la modulación de glutamato

podría ser un objetivo terapéutico en esta patología.<sup>11</sup> Intentando perfilar el mecanismo de acción molecular se pudo evidenciar en estudios posteriores que la ketamina incrementa el GABA en la corteza prefrontal, lo cual le confiere un perfil neuroquímico singular, siendo su mecanismo principalmente inhibitorio. Dicha contradicción requería una replicación. Esta se dio a través del modelo animal de ratón con bloqueo de la expresión SAPAP 3, proteína andamio en el sistema glutamatérgico, la cual tiene una expresión comportamental de conductas compulsivas de higiene. De la experimentación con este se pudo determinar que el fármaco incrementa la actividad en las proyecciones descendentes desde la corteza prefrontal dorsomedial hacia el estriado, sugiriendo la importancia de este circuito en el TOC.<sup>12</sup> La oportunidad de retomar el trabajo clínico fue mediante la realización de un nuevo ensayo piloto para la aplicación de biomarcadores de estimulación personalizados, mediante algoritmos de agrupación jerárquica para sitios de intervención mediante resonancia magnética funcional; se perfilaron subunidades del estriado ventral como objetivos de estimulación magnética. Al llevarse a cabo, los pacientes tuvieron una respuesta robusta en la mayoría de los casos, debido a una disminución en la activación de la corteza prefrontal durante las tareas de control cognitivo. Orientando más bien al efecto inhibitorio de ketamina y un probable mecanismo dosis dependiente que será motivo de exploraciones futuras.

La aplicación de estos conocimientos también tiene retos por cumplir, como quedó claro en la exposición de *nuevas terapéuticas para neuropsiquiatría basadas en la genómica integrativa*. En este campo las enfermedades son pleiotrópicas, poligénicas asociadas, como, por ejemplo, la esquizofrenia con 108 loci identificados, en los que los polimorfismos de nucleótidos simples recaen en regiones no codificantes cuya función no es conocida, pero se considera que puede regular a otros genes. Entonces la aproximación a los factores etiológicos implica el procesamiento de

información heterogénea con datos fenotípicos, pero también de expresión genética, epigenética, número de copias y secuenciación. Para hablar de integración se debe atravesar estos distintos niveles unidimensionales en un camino de convergencia, y hacia el horizonte de posibilidades se sitúa el análisis de datos en red.<sup>13</sup> Por otra parte, se demostró que existe una intención de generar disponibilidad de estos recursos, y se evaluó en la exposición sobre *terapéutica digital y su implicación para el tratamiento de precisión en los trastornos psiquiátricos*, en la que se reconocen barreras para la asistencia en salud mental para las cuales la tecnología puede ser la solución. Basados en la reciente publicación de que la terapia cognitivo conductual mediada por computadora o teléfono inteligente ha demostrado un efecto equivalente respecto del control de síntomas en trastornos ansiosos y depresivos.<sup>14, 15</sup> Pudiendo integrarse varias aproximaciones, como terapia asistida con presencialidad parcial, terapeutas de inteligencia artificial, chatbots, realidad virtual, redes sociales y soporte de pares en aplicaciones avaladas con diseños formales que minimicen riesgos y maximicen beneficios, y con cuyos datos se pueda ofrecer una intervención personalizada accesible.

Los avances en la investigación presentados son absolutamente motivantes y desafiantes. Igualmente, el sentido de cautela de la aplicabilidad o el carácter de la implementación se mantuvo durante todas las charlas. Actualmente los principales manuales diagnósticos y los centros de investigación entienden que los biomarcadores serán una parte esencial en el diagnóstico o en la individualización de los tratamientos. La subtificación en el diagnóstico en psiquiatría no ha tenido buenos resultados, como es el caso de la eliminación de los subtipos de esquizofrenia en el DSM-5; sin embargo, no se puede negar que en la práctica clínica la heterogeneidad es clara, y la especificación entre aquellos individuos en donde predominan los síntomas negativos o los síntomas positivos en el dominio de desorganización es un elemento esencial

en el momento de plantear un pronóstico y decidir el tratamiento más adecuado. En este sentido, un desafío es poder reconsiderar las subtificaciones teniendo en cuenta los instrumentos paraclínicos que nos permitan elaborar los diagnósticos de manera precisa y con aplicabilidad clínica.

Es evidente el punto de encuentro entre la neurociencia y la psiquiatría, aunque esta relación no es tan sólida o fluida como se supone que debería de ser. El poder avanzar en un desarrollo científico aplicable se basa en integrar investigaciones *top-down* y *bottom-up* o investigación básica y clínica. Para lograrlo, la psiquiatría y en especial los psiquiatras clínicos debemos involucrarnos en las investigaciones en neurociencia, para asegurarnos de que los avances sean realmente aplicables. Un investigador mencionó la dificultad que presentó en el intento de enseñarle psiquiatría a los neurocientíficos; quizá debemos comenzar a enseñar de una forma metódica y sistematizada neurociencia a los psiquiatras, para que sean los principales impulsores de las investigaciones traslacionales, que son las investigaciones que mayor relevancia y evidencia están brindando a la clínica actual. Una búsqueda superficial en PubMed realizada el 9/10/2021 utilizando los términos *translational* y *psychiatry* muestra 2886 artículos en 2021, 2784 en 2020, 2322 en 2019, lo cual evidencia la importancia de este tipo de investigaciones en el desarrollo de evidencia científica.

## Referencias bibliográficas

1. **Fusar-Poli P, Sullivan SA, Shah JL, Uhlhaas PJ.** Improving the detection of individuals at clinical risk for psychosis in the community, primary and secondary care: an integrated evidence-based approach. *Front Psychiatry.* 2019;10:774. doi: 10.3389/fpsy.2019.00774



2. **Boudreaux ED, Rundensteiner E, Liu F, Wang B, Larkin C, Agu E, et al.** Applying machine learning approaches to suicide prediction using healthcare data: overview and future directions. *Front Psychiatry*. 2021;12:707916. doi: 10.3389/fpsyt.2021.707916
3. **Insel TR, Cuthbert BN.** Brain disorders? Precisely. *Science*. 2015;348(6234):499-500. doi: 10.1126/science.aab2358
4. **Fu CH.** Developing predictive biomarkers goes alongside diagnostic biotypes in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2020;87(5):386-87. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.11.011
5. **Whitton AE, Reinen JM, Slifstein M, Ang YS, McGrath PJ, Iosifescu DV, et al.** Baseline reward processing and ventrostriatal dopamine function are associated with pramipexole response in depression. *Brain*. 2020;143(2): 701-10. doi: 10.1093/brain/awaa002
6. **Etkin A, Maron-Katz A, Wu W, Fonzo GA, Huemer J, Vértes PE, et al.** Using fMRI connectivity to define a treatment-resistant form of post-traumatic stress disorder. *Sci Transl Med*. 2019;11(486):eaal3236. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3236
7. **Fonzo GA, Etkin A, Zhang Y, Wu W, Cooper C, Chin-Fatt C, et al.** Brain regulation of emotional conflict predicts antidepressant treatment response for depression. *Nat Hum Behav*. 2019;3(12): 1319-31. doi: 10.1038/s41562-019-0732-1
8. **Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD, Moreno-De-Luca D, Evans DW, Ledbetter DH.** Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. *Lancet Neurol*. 2013;12(4):406-14. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70011-5
9. **Martin CL, Wain KE, Oetjens MT, Tolwinski K, Palen E, Hare-Harris A, et al.** Identification of neuropsychiatric copy number variants in a health care system population. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(12):1276-85. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2159
10. **Mukai J, Cannavò E, Crabtree GW, Sun Z, Diamantopoulou A, Thakur P, et al.** Recapitulation and reversal of schizophrenia-related phenotypes in *Setd1a*-deficient mice. *Neuron*. 2019;104(3):471-87.e12. doi: 10.1016/j.neuron.2019.09.014
11. **Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermes D, et al.** Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(12):2475-83. doi: 10.1038/npp.2013.150
12. **Davis GL, Minerva AR, Lario A, Rodriguez CI, Gunaydin LA.** Ketamine increases activity of a fronto-striatal projection that regulates compulsive behavior. *bioRxiv* 2020.07.06.190553 [Preprint]. doi: 10.1101/2020.07.06.190553
13. **Swarup V, Hinz FI, Rexach JE, Noguchi KI, Toyoshiba H, Oda A, et al.** Identification of evolutionarily conserved gene networks mediating neurodegenerative dementia. *Nat Med*. 2019;25(1):152-64. doi: 10.1038/s41591-018-0223-3
14. **Andrews G, Basu A, Cuijpers P, Craske MG, McEvoy P, English CL, et al.** Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: an updated meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2018;55:70-8. doi: 10.1016/j.janxdis.2018.01.001
15. **Firth J, Torous J, Nicholas J, Carney R, Rosenbaum S, Sarris J.** Can smartphone mental health interventions reduce symptoms of anxiety? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2017;218:15-22. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.046