



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Nuevas dianas farmacológicas en el
tratamiento de la depresión**

Autor: Miriam Velasco Sidro

Fecha: Julio 2020

Tutor: Francisca Gómez Oliver

ÍNDICE

1	RESUMEN	2
2	ABSTRACT	2
3	INTRODUCCIÓN	3
4	OBJETIVOS	7
5	METODOLOGÍA	7
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
6.1	NUEVAS ESTRATEGIAS BASADAS EN LA HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA.....	8
6.2	NEUROINFLAMACIÓN o HIPÓTESIS NEUROINMUNOLÓGICA	9
6.3	CORTISOL Y RESPUESTA AL ESTRÉS	14
6.4	SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	14
6.5	NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA/BDNF Y LA HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA DE LA DEPRESIÓN.	15
7	CONCLUSIÓN	19
8	BIBLIOGRAFÍA	20

1 RESUMEN

La depresión y, en concreto, el trastorno depresivo mayor (*Major Depression Disorder*, MDD) es, según la OMS (Organización Mundial de la Salud), el trastorno neuropsiquiátrico más prevalente en el mundo, afectando a más de 300 millones de personas. La farmacoterapia actual del MDD se basa en la 'hipótesis monoaminérgica de la depresión', siendo el tratamiento de 1ª elección los inhibidores de la recaptación de serotonina o noradrenalina (ISRSs o ISRNs). Los principales inconvenientes de estos fármacos son el largo periodo de latencia y la falta de efectividad que se observa en 2 de cada 3 pacientes, lo que conlleva una alta tasa de depresión resistente al tratamiento (*treatment-resistant depression*, TRD). Hoy en día se acepta que la causa del MDD no se puede explicar solamente por la deficiencia de monoaminas y muchos estudios han propuesto la implicación de desequilibrios en múltiples sistemas de neurotransmisión, neuroendocrinos y procesos inflamatorios, estrés oxidativo y factores neurotróficos. En este trabajo se presenta una revisión bibliográfica de las investigaciones que se han desarrollado durante la última década con el fin de establecer nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la eficacia y la seguridad de los fármacos ya existentes y de estudiar los posibles mecanismos que subyacen al MDD y a la TRD con el fin de identificar nuevas dianas farmacológicas, haciendo hincapié en las nuevas posibles estrategias de tratamiento y los fármacos que se encuentran actualmente en ensayos clínicos.

Palabras clave: Depresión, Trastorno depresivo mayor, Depresión resistente al tratamiento, Monoaminas, Neurotransmisores, Antidepresivos, Hipótesis Monoaminérgica, Neuroinflamación, Eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal, Sistema Endocannabinoide, Receptores de glutamato, Neurotrofinas, Ketamina

2 ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), depression and major depression disorder (MDD) in particular, is the most prevalent neuropsychiatric disorder affecting more than 300 million people worldwide. The MDD's current pharmacotherapy is based on the 'monoaminergic hypothesis' defending a deficiency in monoaminergic neurotransmission as one of the main causes of the pathology. Thus, selective serotonin or norepinephrine reuptake inhibitors (SSRIs or SNRIs) are the first-choice treatment. Nevertheless, the main drawbacks of these drugs are the long period of time that they take to achieve the therapeutic effect and the high rate of unresponsive patients that yields the term of treatment-resistant depression (TRD). Nowadays, it is accepted that the MDD's etiology cannot be merely explained as a monoamine deficiency. Furthermore, many studies suggest the involvement of imbalanced neurotransmitter and neuroendocrine systems, inflammatory processes, oxidative stress and neurotrophic factors in the etiology of depression. Thus, the goal of the current study is to review the researches carried out in the last decade with the aim of identifying new potential mechanisms that underlie the MDD and TRD which would allow the development of new adjuvant therapeutic strategies to improve the effectiveness and safety of the existing drugs, as well as for the identification of new pharmacological targets emphasizing those novel therapeutics strategies and new drugs currently in clinical trials.

Key words: Depression, Major Depression Disorder, Treatment-Resistant Depression, Monoamines, Neurotransmitters, Antidepressant, Monoaminergic hypothesis, Neuroinflammation, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Endocannabinoid system, Glutamate Receptors, Neurotrophins, Ketamine

3 INTRODUCCIÓN

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), la **depresión** es el trastorno mental más frecuente en las sociedades industrializadas, afectando a todos los grupos de edad, género y estado socioeconómico si bien es más frecuente en mujeres que en hombres y sus consecuencias pueden ser más graves en el grupo de edad correspondiente a niños y adolescentes (1). En 2015, la OMS estimó que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo (> 4,4% de la población mundial) y, de hecho, los trastornos depresivos han sido clasificados como los mayores contribuyentes a la pérdida de salud no fatal (*non-fatal health loss*) con un 7,5% de todos los años vividos con discapacidad (years lived with disability, YLD, por sus siglas en Inglés) a nivel mundial (2,3)

La depresión se caracteriza por un amplio abanico de **manifestaciones clínicas**. Por un lado, las **alteraciones psicológicas/emocionales** características incluyen una tristeza profunda y persistente, en ocasiones acompañada de angustia y ansiedad, sentimiento de pérdida, falta de autoestima, sentimiento de culpa, apatía y anhedonia¹ e intensa desesperanza e ideaciones de autolesión o suicidio. Por otro lado, las **alteraciones somáticas** más frecuentes son cansancio, dificultad de concentración, alteraciones del ciclo y cantidad de sueño (hipersomnia o insomnio) así como del apetito que puede resultar en ganancia o en pérdida significativa de peso (1). Es importante recalcar que esta sintomatología no se debe confundir con las variaciones habituales del estado de ánimo y de las respuestas emocionales que se experimentan debido al estrés asociado a la vida cotidiana. La depresión se considera un trastorno neuropsiquiátrico cuando se agrava su intensidad y duración instaurándose de manera crónica y afectando a la productividad del paciente en el trabajo o en el colegio, en las relaciones familiares y en su capacidad de formar parte de la comunidad. E incluso, la evolución de la enfermedad puede resultar en intentos de suicidio, llegando en el peor de los casos a ser efectivo. Cada año se suicidan cerca de 800.000 personas en todo el mundo y es la segunda causa de muerte en el grupo de edad entre los 15 y los 29 años (4). En consecuencia, la depresión es el principal factor de riesgo de muerte por suicidio y es importante destacar que la carga total de enfermedad mental² (global burden of disease, GBD por sus siglas en inglés) ha aumentado cerca de un 40% en los últimos 20 años en la población mundial. (5)

Dentro de los trastornos del estado de ánimo, el **trastorno depresivo mayor** (*Major Depression Disorder*, **MDD**, por sus siglas en Inglés) es el trastorno neuropsiquiátrico más prevalente a nivel mundial (6). El diagnóstico clínico se basa en una serie de criterios según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5). Sin embargo, dada la heterogénea sintomatología y la presencia de comorbilidades como enfermedades neurodegenerativas, diabetes mellitus o cáncer, el diagnóstico no es tan sencillo. Por ello, es importante no centrarse sólo en la sintomatología, sino entender la depresión como una enfermedad multicausal, que surge de las interacciones complejas entre factores biológicos, conductuales, psicosociales y culturales durante la vida del individuo y de ahí la importancia de conocer la etiología identificando los mecanismos causales que subyacen a la enfermedad. Así, el MDD se podría clasificar incluso como una enfermedad sistémica. (7)

¹ Falta de interés o placer en actividades previamente gratificantes o agradables.

² Parámetro que mide la salud poblacional en todo el mundo de forma anual.

El tratamiento farmacológico actual del MDD se basa en la '**Hipótesis monoaminérgica de la depresión**' que se encuentra vigente en la actualidad a pesar de haber surgido en los años 50. Esta hipótesis postula que la etiología de la depresión se asocia a un déficit en la neurotransmisión monoaminérgica debido al agotamiento de los neurotransmisores noradrenalina (NA), dopamina (DA) y serotonina (5-Hidroxitriptamina [5-HT]) en las sinapsis neuronales (7). Hoy en día se sabe que la etiología del MDD no se puede explicar solamente por un desequilibrio monoaminérgico central, sino que es un proceso en el que están implicados desequilibrios en múltiples sistemas de neurotransmisión, neuroendocrinos (como la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (eje HPA)) así como procesos inflamatorios, estrés oxidativo y factores neurotróficos. No obstante, las principales aproximaciones farmacológicas en el desarrollo de antidepresivos (AD) para el tratamiento del MDD se han basado en esta hipótesis monoaminérgica cuyo objetivo es aumentar la biodisponibilidad central de la 5-HT y de las catecolaminas NA y DA en el cerebro. (7)

Para poder entender mejor los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos, es necesario hacer un breve repaso del **proceso de neurotransmisión monoaminérgico** (ver *Figura 1*). Las catecolaminas NA y DA se sintetizan a partir del precursor tirosina, un aminoácido aromático que es hidroxilado por la enzima selectiva tirosina hidroxilasa, siendo este el paso limitante de la síntesis. En cambio, la 5-HT se sintetiza a partir del triptófano de la dieta que se convierte en 5-hidroxitriptófano por la triptófano hidroxilasa (TH) y después en 5-HT por una descarboxilasa inespecífica (ver *Figura 1A*) (8). Una vez sintetizadas, las monoaminas se almacenan en las vesículas de las neuronas presinápticas mediante el transportador vesicular de monoaminas de tipo 2 (VMAT2), un antiportador de monoaminas/H⁺ que actúa gracias al gradiente electroquímico de H⁺ generado por bombas ATPasas de tipo V (vesicular) (ver *Figura 1A y 1B*). Tras la llegada de un impulso nervioso excitatorio, se produce la despolarización de la membrana de estas terminaciones nerviosas, se abren los canales de calcio voltaje-dependiente de tipo L (Ca_v-L) permitiendo la entrada de Ca²⁺ que desencadena el proceso de exocitosis de las vesículas sinápticas y la liberación de las monoaminas a la hendidura sináptica donde actúan sobre los receptores postsinápticos ejerciendo sus distintas acciones específicas. La liberación de las monoaminas se regula por retroalimentación negativa presináptica homótrofa, es decir, las monoaminas liberadas inhiben su propia liberación a través de los receptores adrenérgicos α₂ (en el caso de la NA) y los receptores 5-HTérgicos del subtipo 5-HT₁ (en el caso de la 5-HT); y mediante una regulación presináptica heterótrofa por otros mediadores como el adenosín trifosfato (ATP). Gran parte de estos neurotransmisores son recaptados de nuevo por moléculas transportadoras presinápticas, los transportadores de monoaminas (MATs, por sus siglas en inglés) que son: el transportador de NA (conocido como NET), el transportador de DA (DAT) y el transportador de 5-HT (SERT) (Ver *Figuras 1A y 1B*). Estos transportadores actúan como cotransportadores de monoaminas y Na⁺ y Cl⁻, gracias al gradiente electroquímico generado por bombas de ATPasas Na⁺/K⁺ (bombas de tipo P) (8). Tras ser recaptadas por las neuronas presinápticas, las monoaminas pueden ser almacenadas de nuevo o ser metabolizadas principalmente en el citosol por la enzima monoamino oxidasa (MAO) (8). Existen dos isoformas de la MAO ambas en el cerebro, pero con diferencias tanto a nivel de expresión celular como tisular. La MAO-A tiene mayor afinidad por las aminas hidroxiladas como la 5-HT, la DA y la NA siendo por ello la diana farmacológica de antidepresivos. En cambio, la enzima MAO-B oxida preferentemente las aminas no hidroxiladas, la bencilamina, la feniletilamina y la DA, siendo una de las dianas farmacológicas de los fármacos indicados principalmente como antiparkinsonianos. (7)

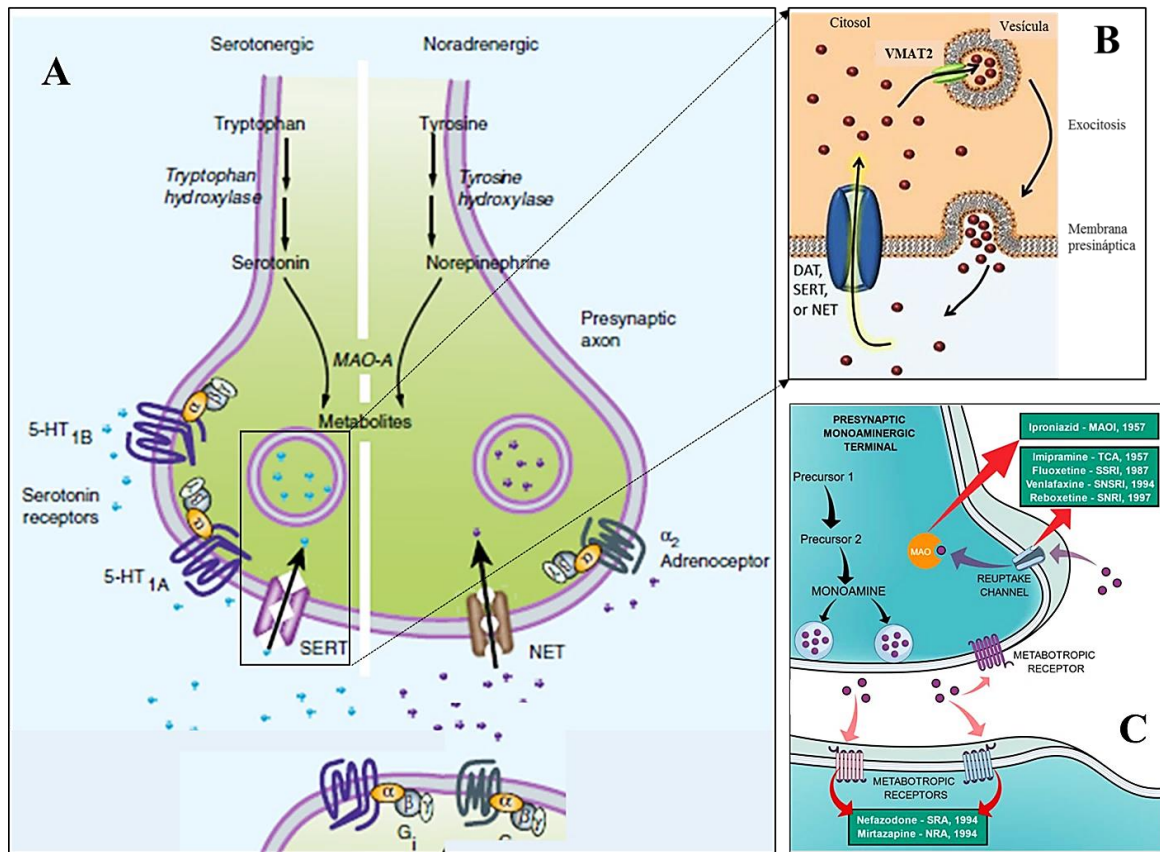


Figura 1 Representación esquemática del proceso de neurotransmisión de las monoaminas desde su síntesis, almacenamiento, liberación y recaptación hasta su degradación por la monoamino oxidasa (MAO), así como ejemplos representativos de las dianas farmacológicas de algunos fármacos antidepresivos de 1ª y 2ª generación.

Las monoaminas se degradan en metabolitos en forma de aldehídos y amoniaco (si es a partir de aminas 1ª) o aminas sustituidas (si es a partir de aminas 2ª). Entre los subproductos de estos procesos metabólicos se encuentra el peróxido de oxígeno (H_2O_2) capaz de generar especies reactivas de oxígeno (ROS) que puede producir daño a nivel cerebral al inducir estrés oxidativo. Esto es especialmente significativo cuando hay un desequilibrio entre la producción de radicales libres y el sistema antioxidante del organismo, como se cree que ocurre en el MDD. (7)

Así, los fármacos antidepresivos de 1ª generación desarrollados fueron los inhibidores de la MAO (IMAOs) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) (Ver Tabla 1). Los IMAOs inhiben la enzima MAO aumentando la biodisponibilidad de las monoaminas, además de reducir el estrés oxidativo asociado a su metabolismo, contribuyendo así al efecto terapéutico. Mientras que los ATC bloquean los transportadores presinápticos (MATs) reduciendo la recaptación de monoaminas y aumentando así la concentración de neurotransmisores en la hendidura sináptica. En ambos casos se corrige parcialmente el déficit monoaminérgico relacionado con la etiología del MDD. (9)

Los fármacos antidepresivos de 2ª generación (Ver Tabla 2) se desarrollaron más tarde con el objetivo de solventar/minimizar los problemas de especificidad y seguridad asociados a los antidepresivos de 1ª generación (Ver Tabla 1), desarrollando inhibidores de la recaptación presináptica de monoaminas más específicos y selectivos.

PRIMERA GENERACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS			
GRUPO FARMACOLÓGICO		PRINCIPIOS ACTIVOS	PRINCIPALES INCONVENIENTES
Antidepresivos tricíclicos (ATC)		<u>Imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina y trimipramina</u>	Son poco selectivos, con múltiples efectos adversos (sedación, sequedad de boca, estreñimiento, temblores e hipotensión) por su añadida acción anticolinérgica.
IMAOs	Inhibidores irreversibles no competitivos y no selectivos para MAO-A o MAO-B	<u>Fenelcina, tranilcipromina e isocarboxazida</u>	Menos eficaces que los ATC y dan lugar a interacciones farmacológicas significativas con otros fármacos y alimentos
	Inhibidores reversibles selectivos para la isoforma MAO-A	<u>Moclobemida</u>	

Tabla 1 Fármacos antidepresivos de 1ª generación (IMAOs y ATCs). En esta tabla se recogen los principios activos y sus principales inconvenientes. (8-11). *Siglas:* MAO: monoamino oxidasa

SEGUNDA GENERACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS	
GRUPO FARMACOLÓGICO	PRINCIPIOS ACTIVOS
Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS)	<u>Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram y Escitalopram</u>
Inhibidores selectivos de la recaptación de NA (ISRN)	<u>Maprotilina y reboxetina</u>
Inhibidores duales de la recaptación de 5-HT y NA (ISRSN)	<u>Venlafaxina y Duloxetina</u>
Antidepresivos multidiana	<u>Vortioxetina:</u> Modulación de la neurotransmisión en varios sistemas, incluyendo predominantemente el de la 5-HT, pero probablemente también el de la NA, DA, histamina, acetilcolina, GABA y los sistemas del glutamato (10)
Mecanismo de acción atípico	<u>Bupropión:</u> Inhibidor de la recaptación de DA y NA, pero no se sabe bien su mecanismo (8)
	<u>Mirtazapina:</u> Bloquea los receptores presinápticos α_2 y los receptores postsinápticos 5-HT ₂ y 5-HT ₃ potenciando la liberación de NA y 5-HT y bloquea los receptores de histamina H ₁ (8)
	<u>Agomelatina:</u> Agonista melatoninérgico (receptores MT1 y MT2) y un antagonista de 5-HT _{2c} (10)
	<u>Trazodona:</u> Inhibidor de la recaptación de 5-HT y bloquea los receptores 5-HT ₂ y 5-HT ₃ potenciando la liberación de NA y 5-HT (8)

Tabla 2 Fármacos antidepresivos de 2ª generación. En esta tabla se recogen los principios activos y sus principales mecanismos de acción. (8-11). *Siglas:* 5-HT: 5-Hidroxitriptamina o serotonina, DA: dopamina, NA: noradrenalina.

Sin embargo, uno de los problemas asociados al uso de estos fármacos de 2ª generación es su **largo periodo de latencia**, es decir, el tiempo que tarda en observarse el efecto terapéutico antidepresivo. Por ello, aunque los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRSs) inducen un aumento rápido de las concentraciones de 5-HT en la hendidura sináptica, se requiere un uso crónico para que se observe la eficacia clínica antidepresiva. Además, se ha sugerido que el aumento de las monoaminas en la sinapsis produce inicialmente una hiperactivación de los autorreceptores presinápticos α_2 -adrenérgicos o 5-HT_{1A}, potenciando así la retroalimentación negativa sobre la síntesis y liberación de NA y 5-HT respectivamente y que se asociaría a un efecto ansiogénico agudo. Tras 1-2 semanas de tratamiento, tendría lugar una desensibilización o disminución de dichos autorreceptores, lo que produce la aparición del efecto terapéutico antidepresivo (7,9,11). Este efecto a largo

plazo también se ha relacionado con la acción y efecto de los fármacos antidepresivos sobre los procesos de plasticidad neuronal a través de mecanismos transcripcionales, aumentando la expresión génica y síntesis de mediadores tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (7) del que hablaremos más adelante. Ese largo periodo de latencia limita tanto la eficacia como la adherencia al tratamiento, ya que pueden pasar desde 2 hasta 4-6 semanas de media en aparecer dichos efectos neurobiológicos necesarios para pasar del estado depresivo al eutímico (9,12).

Hoy en día, el tratamiento de 1ª elección para el MDD incluye un ISRS o un inhibidor selectivo de la recaptación de NA (ISRN) ambos bien toleradas y con un buen perfil de seguridad (9,12,13). Aproximadamente 1 de cada 3 pacientes responden favorablemente a este tratamiento (7). No obstante, es importante remarcar que 2 de cada 3 de los pacientes no responden a estos tratamientos, habiéndose descrito una tasa de respuesta del 60% y una tasa de remisión del 40% (9). Por ello, hay una alta tasa de prevalencia de la **depresión resistente al tratamiento** (*treatment-resistant depression*, **TRD**, por sus siglas en inglés), que se caracteriza por la falta de respuesta a uno o más tratamientos, lo que supone un reto clínico importante principalmente por el riesgo de que la remisión disminuya con cada tratamiento posterior (12).

Como conclusión, la alta prevalencia de los pacientes con TRD frente al uso de los antidepresivos utilizados actualmente es el principal factor limitante del tratamiento del MDD (9). Este hecho sugiere que la desregulación de la neurotransmisión monoaminérgica no explica completamente la sintomatología depresiva y apunta a la contribución de otros componentes en la etiología del trastorno depresivo que, una vez identificados, podrían tener un alto potencial como dianas farmacológicas. (12) Por otro lado, reducir el periodo de latencia sería especialmente relevante en pacientes con procesos de ideación suicida que, si bien tiene lugar durante la fase más profunda de la depresión, puede agravarse en la fase inicial ansiogénica. Por último, nuevas y variadas alternativas farmacológicas ayudarían a enfrentarse a la heterogeneidad clínica del MDD debido a la naturaleza multifactorial de esta enfermedad.

4 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión de la investigación desarrollada durante la última década, con el fin de identificar los mecanismos que subyacen al MDD aportando así nuevas dianas farmacológicas y aproximaciones terapéuticas, sobre todo enfocado al tratamiento de pacientes resistentes o refractarios a los tratamientos actuales (TRD). Así: (i) se presentan las estrategias encaminadas a mejorar la eficacia de los antidepresivos clásicos; (ii) se resumen los principales mecanismos que, más allá de las monoaminas, contribuyen a la etiopatología del MDD y (iii) se presentan los potenciales tratamientos que actualmente se encuentran en ensayos clínicos, así como el nuevo tratamiento adyuvante aprobado por la *Food and Drug administration* (FDA) para el MDD: la esketamina.

5 METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica a través de distintas bases de datos como son: PubMed, Web of Science y Google Academic. En dicha búsqueda, se seleccionaron artículos y sobre todo revisiones “peer reviewed” que se hubieran publicado en los dos últimos años. Además, se consultaron páginas oficiales como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *Food and Drug administration* (FDA), la Agencia Española del Medicamento y

Productos Sanitarios (AEMPS), la *European Medicines Agency* (EMA) así como la página de registros de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos. Todos los recursos se usaron de forma online y vienen recogidos en la bibliografía de este trabajo.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 NUEVAS ESTRATEGIAS BASADAS EN LA HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA

Aunque hoy en día se sigue apostando por fármacos antidepresivos cuyo mecanismo resulta en un aumento de la neurotransmisión monoaminérgica, se están adoptando diferentes estrategias farmacológicas para mejorar la eficacia clínica sobre todo en los pacientes con TRD y para reducir su largo periodo de latencia. Estas estrategias se han planteado a partir de un estudio conocido como '**Alternativas de tratamiento secuenciado para aliviar la depresión** (*Alternatives to Relieve Depression, STAR*D*)' (9) e incluye:

1. **Aumento de la dosis**, pero aumenta el riesgo de efectos adversos importantes.
2. **Cambio de fármaco antidepresivo** a otro dentro del mismo grupo farmacológico o a otro de un grupo farmacológico diferente.
3. **Combinar varios fármacos antidepresivos** bien para aumentar la eficacia terapéutica (como mantener el ISRS y añadir un ATC) y/o para aumentar la tolerancia del tratamiento (por ejemplo, el bupropión contrarresta la disfunción sexual que provocan los ISRSs).
4. **Terapia de aumento**, que consiste en prescribir un fármaco que no es antidepresivo como coadyuvante para así aumentar la eficacia de los fármacos monoaminérgicos y/o reducir el tiempo de latencia. Basado en la literatura, existen las siguientes terapias de aumento:
 - a. **Litio**: es un catión monovalente usado como estabilizador del estado de ánimo en el tratamiento del trastorno bipolar. Su combinación con ATC en pacientes con TRD mejora significativamente el estado de ánimo. El litio actúa en múltiples dianas y en numerosos sistemas neurotransmisores, así: (i) facilita la neurotransmisión 5-HTérgica; (ii) inhibe la enzima glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β , encargada de regular la expresión de citoquinas durante la respuesta inflamatoria); (iii) aumenta la expresión del BDNF; y (iv) regula la actividad del eje HPA. (9)
 - b. **Triyodotironina (T3)**: con menos efectos secundarios en comparación con el litio, potencia sinérgicamente el efecto de los antidepresivos que actúan sobre la neurotransmisión monoaminérgica. Esto se debe, entre otros, a la disminución de la expresión génica de los autorreceptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} que regulan la neurotransmisión de la 5-HT mediante una retroalimentación negativa. (9)
 - c. **Antipsicóticos atípicos**: se cree que su mecanismo de acción está relacionado con un antagonismo de los receptores 5-HT_{2AC} que resulta en la inhibición de las interneuronas GABAérgicas inhibitorias en el núcleo del rafe, potenciando el sistema 5-HTérgico. Además, aumentan la biodisponibilidad de la 5-HT y actúan como antagonista de receptores como 5-HT_{1A}, 5-HT₆, 5-HT₇, α 2-adrenérgico y/o D2 y D3; mientras que los fármacos usados de forma habitual en el tratamiento de la depresión inhiben únicamente y de forma selectiva la recaptación de las monoaminas. (9)
 - d. **Buspirona**: es un ansiolítico no benzodiazepínico que actúa como agonista parcial sobre los receptores 5-HT_{1A}, aumentando el tono 5-HTérgico. (9)
 - e. **Pindolol**: es un agonista parcial del receptor 5-HT_{1a} y antagonista de los receptores β -adrenérgicos. Reduce el tiempo de latencia del efecto terapéutico de algunos

antidepresivos usados en la práctica, ya que prolonga el aumento de los niveles de 5-HT al bloquear la retroalimentación negativa mediada por los autorreceptores 5-HT_{1A}, lo que hace que se mantengan activados durante más tiempo. (9)

5. Los resultados de las terapias de aumento han dirigido a la industria farmacéutica a desarrollar **nuevos compuestos multidiana** (ver Tabla 2) tales como:
 - a. **Vortioxetina**: presenta una acción dual que combina la inhibición en la recaptación de la 5-HT y la acción agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}, además de una alta afinidad por otros receptores 5-HTérgicos como 5-HT₃, 5-HT₇, 5-HT_{1B} y 5-HT_D. (9)
 - b. **Agomelatina**: modifica la neurotransmisión 5-HTérgica por acción antagonista del receptor 5-HT_C y actividad agonista en los receptores de melatonina MT1 y MT2. La melatonina juega un papel importante en la regulación del sueño y está muy relacionado con el sistema 5-HTérgico, ya que la melatonina se forma a partir de 5-HT. Por lo tanto, la agomelatina puede contribuir al efecto antidepresivo mejorando también los trastornos del sueño que suelen padecer los pacientes con depresión. Sin embargo, produce daño hepático lo que hace que se limite su uso en la práctica clínica. (9)

6.2 NEUROINFLAMACIÓN o HIPÓTESIS NEUROINMUNOLÓGICA

La neuroinflamación o hipótesis neuroinmunológica es un descubrimiento relativamente reciente que sugiere que las alteraciones en el sistema inmune y la inflamación sobre el sistema nervioso central (SNC) contribuyen a la etiología del MDD.

Primero, haremos un resumen de los distintos mecanismos que se ha visto que pueden relacionar la inflamación y la depresión:

1. Niveles elevados de citoquinas inflamatorias sistémicas en la depresión: numerosos metaanálisis de ensayos clínicos controlados mostraron que los pacientes con MDD presentan elevados niveles de mediadores proinflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) (una proteína de fase aguda de la inflamación), las citoquinas interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Sin embargo, la heterogeneidad de los resultados no permite concluir que la inflamación sea una causa o una consecuencia de la depresión, ni tampoco descartar que exista un subtipo de depresión de tipo inflamatorio. No obstante, hay que tener en cuenta que los estudios basados solamente en marcadores inflamatorios periféricos son poco concluyentes, ya que pueden ser influenciados por parámetros como el índice de masa corporal (IMC), el perímetro abdominal y la presión arterial, factores relacionados con patologías que también se asocian con este aumento en los niveles de mediadores proinflamatorios como puede ser la obesidad y que dificulta la interpretación de los resultados.
2. Estudios centrados en los marcadores de la inflamación a nivel del SNC mostraron una relación entre niveles plasmáticos de PCR en pacientes con depresión no tratados, un aumento de marcadores centrales como TNF- α e IL-6 y una mayor sintomatología depresiva como la anhedonia (5). También es importante tener en cuenta que los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias activan la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B) que actúa como factor de transcripción promoviendo la transcripción de genes proinflamatorios entre los que se encuentran múltiples citoquinas, quimioquinas o el gen de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), esta última siendo la enzima que activa la síntesis de la prostaglandina de la serie 2 (ej. prostaglandina E2 -PGE-2-) intensificando así la cascada proinflamatoria. (7) (Ver figura 4)

3. Los procesos inflamatorios aumentan el riesgo de padecer depresión: estudios epidemiológicos a gran escala han demostrado que aquellos pacientes con enfermedades con una etiología inflamatoria periférica (como la artritis reumatoide o la hepatitis) tienen un mayor riesgo de padecer depresión y otros desórdenes del estado de ánimo. Además, agentes proinflamatorios como el interferón alfa (IFN- α) usado en el tratamiento de enfermedades como el melanoma y la hepatitis C produce síntomas depresivos en dichos pacientes. Asimismo, el uso de ISRSs reduce la incidencia de MDD en pacientes tratados con IFN- α . (5)
4. El impacto de las citoquinas en la ruta de la quinurenina: en esta ruta interviene la microglia, células inflamatorias del SNC cuya función es semejante a la de los macrófagos a nivel del sistema periférico ya que reciben las señales inflamatorias procedentes de la periferia lo que, a su vez, provoca la liberación de IL-6, TNF- α e IL-1 β . Así, las citoquinas proinflamatorias a nivel central activan a la proteína quinasa mitogénica (MAPK) que aumenta el número y la actividad de los MAT presinápticos resultando en una menor biodisponibilidad de las monoaminas en la sinapsis (Ver Figura 4). También activan la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), enzima que metaboliza el triptófano en quinurenina disminuyendo la biodisponibilidad del triptófano (precursor de la 5-HT) lo que, unido a una menor actividad de la enzima TH, resulta en una reducción en la síntesis de 5-HT. Por último, la quinurenina en la microglia es convertida a ácido quinolínico, compuesto tóxico capaz de unirse al receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA-R), un receptor de glutamato (neurotransmisor excitatorio) cuya sobreactivación está relacionada con la excitotoxicidad (Ver Figuras 2 y 3). Además, las citoquinas proinflamatorias reducen la recaptación extraneuronal de glutamato mediada por astrocitos, contribuyendo así al aumento de las concentraciones de glutamato extrasináptico y a la activación de los NMDA-R extrasinápticos, que resulta en una reducción de la síntesis del BDNF con efectos importantes a nivel de la integridad neuronal, como es la neurogénesis. (5)
5. Estudios retrospectivos de ensayos clínicos muestran que los antidepresivos, además de modificar la neurotransmisión, tienen un efecto antiinflamatorio al reducir estas citoquinas proinflamatorias. En concreto, el tratamiento farmacológico con ISRSs, reduce significativamente los niveles de IL-6. (5)

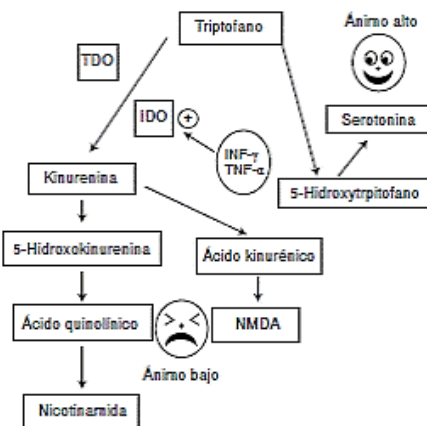
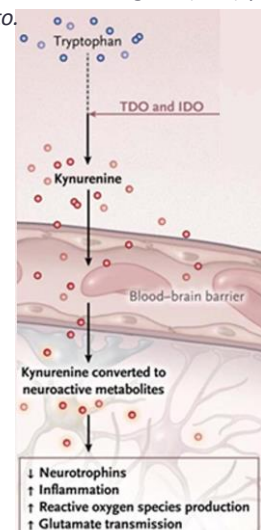


Figura 2 La liberación de citoquinas proinflamatorias induce la activación de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), disminuyendo la biodisponibilidad de triptófano y aumentando la producción de quinurenina, la cual se transforma en ácido kinurénico y ácido quinolínico, compuestos tóxicos responsables en parte de la sintomatología depresiva

Figura 3 La producción de quinurenina a nivel del SNC disminuye las neurotrofinas y produce un aumento de inflamación, de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de la transmisión del glutamato.



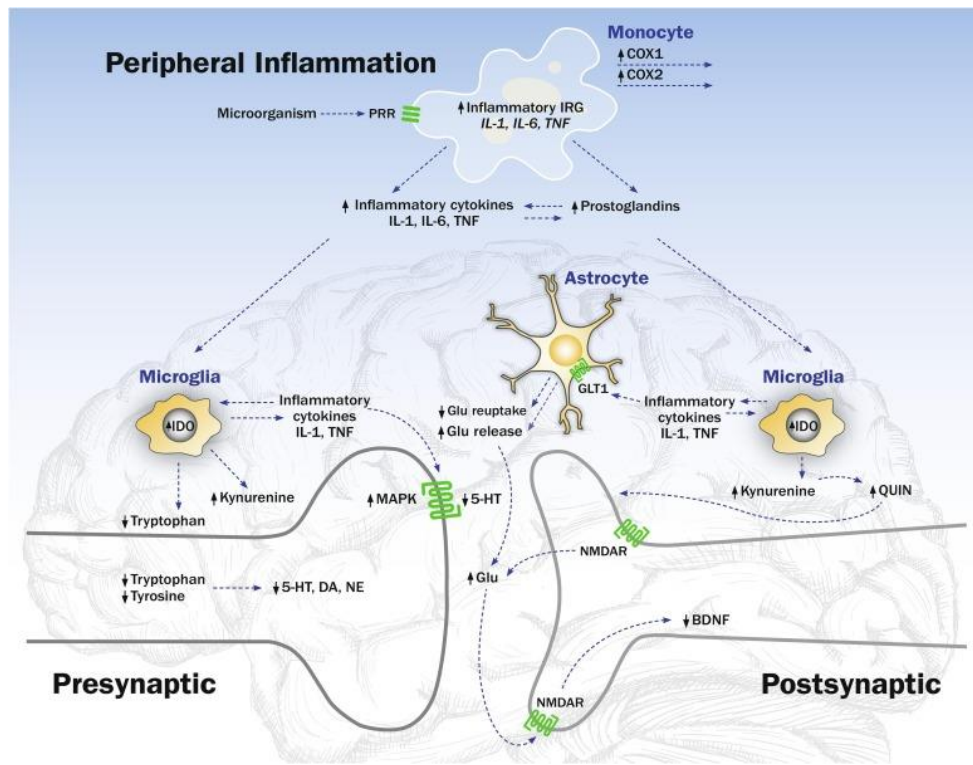


Figura 4 Relación entre los mediadores de la inflamación periférica y a nivel del SNC. Intervienen tanto la microglia como los astrocitos produciendo distintos efectos en la neurotransmisión monoaminérgica y glutamatérgica (5)

6. Implicación del receptor purinérgico P2X7R (P2X7R) en el SNC (Ver Figuras 5 y 6): en respuesta a estímulos estresantes que generan daño celular, se produce la salida masiva de ATP que activa los P2X7Rs, lo que induce la liberación de la citoquina IL-1 β por activación del inflammasoma (un complejo multiproteico codificado por el gen NLRP3, que media una muerte celular programada de tipo inflamatoria (14)) dando lugar a la cascada de citoquinas entre las que se encuentran la IL-6, IL-18 y TNF- α . La activación de los P2X7Rs de la microglia y la astroglia se asocia, a su vez, con otros procesos neuroinflamatorios como: la proliferación de los astrocitos, la necrosis y la apoptosis, la alteración en la conectividad sináptica astrocitaria, modificaciones en la recaptación de neurotransmisores y por efectos directos en la transmisión sináptica, se produce la liberación de los llamados 'gliotransmisores' (neurotransmisores liberados por la microglia) como son el glutamato, el γ -ácido aminobutírico (GABA) y el ATP alterando así las funciones neuronales. (15,16)

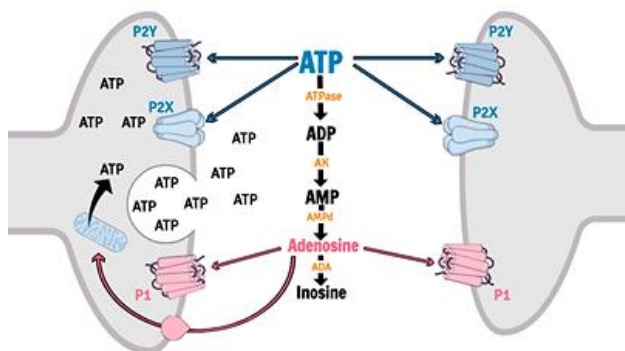


Figura 5 Los P2X7Rs pertenecen a la familia de purinoreceptores P2X, canales catiónicos dependiente de ligando, excitatorios, que permiten la entrada de Na⁺ y Ca²⁺ y la salida de K⁺. Se activan por ATP cuando éste alcanza concentraciones en el rango de milimolar, concentración mayor que la necesaria para activar otros receptores de la familia P2X. (15,16)

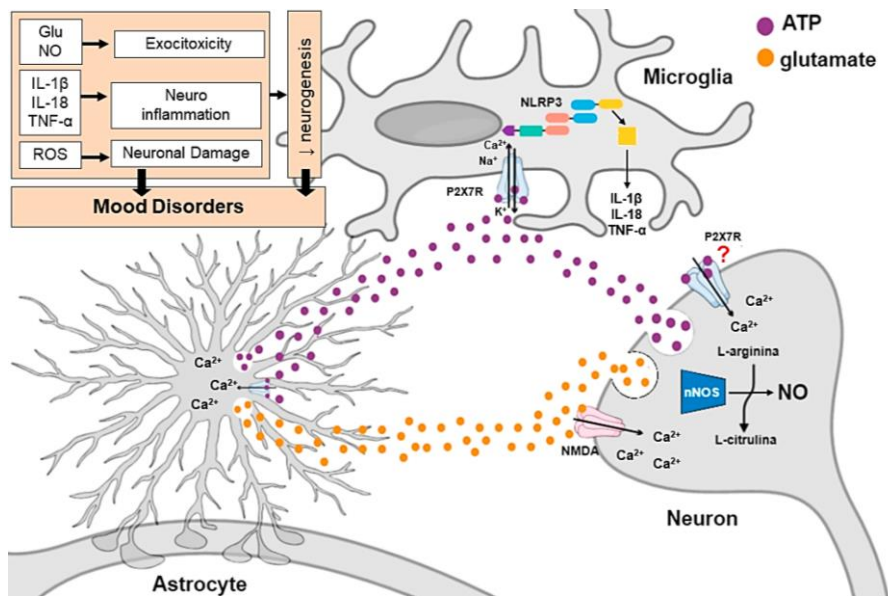


Figura 6 El estrés induce la liberación masiva de ATP y glutamato, lo que produce la activación de los receptores P2X7 y NMDA respectivamente, activando el gen del inflammasoma NLRP3, la secreción de citoquinas inflamatorias de astrocitos y microglia y la entrada de Ca²⁺. Finalmente, la liberación de ATP y glutamato y la formación de óxido nítrico (NO) y de ROS están implicados en los procesos de excitotoxicidad, neuroinflamación, daño neuronal y, por último, en la depresión. (16)

Estrategias de tratamiento antiinflamatorio para la depresión

1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en monoterapia: como hemos visto, el aumento de las citoquinas inflamatorias que se da como resultado de la activación del sistema inmune adaptativo produce la activación de las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2) que, a su vez, activan las prostaglandinas que promueven dicha inflamación. Por lo tanto, tiene sentido el uso de estos AINEs. Estudios sobre el tratamiento en monoterapia de los fármacos **aspirina (ácido acetilsalicílico, marca Bayer®)** (inhibidor no selectivo de ambas enzimas) y **celecoxib** (inhibidor selectivo de la enzima COX-2) muestran una mejora en los síntomas depresivos. No obstante, son pacientes con enfermedades crónicas, por lo que la mejoría observada se puede ver significativamente influenciada por la disminución del dolor y la mejora en la calidad de vida. Sin embargo, hay ensayos clínicos que sugieren que el tratamiento combinado de **antidepresivos y celecoxib** producen efectos terapéuticos más rápidos. (5)
2. Terapia de aumento con AINEs: otros estudios demostraron que el tratamiento combinado de **ISRN (reboxetina o paroxetina)** con **celecoxib** es significativamente más eficaz que el tratamiento antidepresivo en monoterapia. Resultados similares se obtuvieron con la combinación de celecoxib y **sertralina**, relacionándose incluso con una mayor reducción en las concentraciones séricas de IL-6. (5)
3. Inhibición de las citoquinas: ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales contra TNF-α (**Adalimumab**), contra su receptor (**Etanercept**) y con **Ustekinumab** (anticuerpo monoclonal humano IgG1κ que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 de las citoquinas IL-12 e IL-23) (10) en pacientes con psoriasis y depresión (enfermedades con elevados niveles de marcadores de la inflamación), han mostrado eficacia antidepresiva. Sin embargo, igual que en el caso del tratamiento con los AINEs en monoterapia, estos resultados son difíciles de interpretar ya que no sabemos si son consecuencia directa o indirecta de la mejora de los síntomas de la psoriasis y de la calidad de vida de los pacientes. Por último, ensayos clínicos donde se utilizan aproximaciones terapéuticas dirigidas contra IL-6 (**Siltuximab**, anticuerpo monoclonal

quimérico antiIL-6 para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica y el **Sirukumab**, anticuerpo monoclonal humano antiIL-6 en el tratamiento de la artritis reumatoide) demostraron un potencial prometedor.

4. **Ketamina:** es un anestésico antagonista no competitivo del NMDA-R, cuyas acciones antidepresivas son complejas y no se conocen con exactitud, aunque hablaremos de ella con más detalle en el apartado del 'sistema glutamatérgico' ya que es el sistema que regula principalmente. En cuanto a su relación con el sistema neuroinflamatorio, la ketamina actúa sobre la ruta de la quinurenina disminuyendo la actividad de la enzima IDO, disminuyendo así el ratio quinurenina/triptófano en el SNC.
5. **Minociclina:** Se cree que este antibiótico también actúa sobre la ruta de la quinurenina inhibiendo los factores neurotóxicos (citoquinas proinflamatorias y ROS) liberadas por la microglia (15), y activa los agentes neuroprotectores (citoquinas antiinflamatorias, antioxidantes y factores neurotróficos) liberados por los astrocitos. Ensayos clínicos sugieren que el tratamiento combinado de minociclina con otros antidepresivos como los ISRSs mejora los síntomas depresivos, aunque hay resultados contradictorios que podrían estar relacionados con los diferentes perfiles inflamatorios basales de los pacientes (12, 15) (Ver Tabla 3).
6. **Otras nuevas inmunoterapias:** el uso de los compuestos con acción antagonista de los receptores purinérgicos P2X7Rs (como JNJ-47965567 y JNJ-42253432, desarrollados por compañías farmacéuticas como *Janssen*) se ha propuesto como potencial estrategia terapéutica. Se están llevando a cabo estudios preclínicos en modelos animales roedores de depresión mostrando buenos perfiles farmacocinéticos y distribuyéndose a SNC administrado por vía subcutánea. (15)

Existen evidencias suficientes que apuntan a una relación entre el aumento de citoquinas proinflamatorias y los síntomas depresivos en el MDD. No obstante, es necesario seguir investigando biomarcadores de inflamación reproducibles y predictivos tanto del subtipo de depresión como de la respuesta al tratamiento, además de encontrar la forma de discriminar la neuroinflamación relacionada con la neurobiología del MDD de procesos inflamatorios asociados a comorbilidades en pacientes con enfermedades crónicas.

Fármacos en fase de estudio en ensayos clínicos en la actualidad (12,17,18)

FÁRMACO Compañía/fase de estudio	MECANISMO DE ACCIÓN	OBSERVACIONES
SISTEMA NEUROINFLAMATORIO		
Minociclina Varias compañías/ Fase III	Antibiótico del grupo de las tetraciclinas aprobado por la FDA para distintas infecciones bacterianas. Además, posee propiedades antiinflamatorias	No aprobado por la FDA para el tratamiento del MDD. Se está evaluando como uso fuera de indicación ³ para la terapia de aumento en el tratamiento del MDD y en otros trastornos del ánimo.

Tabla 3 El fármaco minociclina se encuentra actualmente en fase de estudio en ensayos clínicos (12, 17, 18). Siglas: MDD: trastorno depresivo mayor; FDA: Food and Drug administration.

³ El uso fuera de indicación o no aprobado (Use of Approved Drugs "Off Label") de un medicamento aprobado se refiere a su uso para tratar una enfermedad, utilizar una vía de administración, una forma farmacéutica o de administrar en una dosis diferente de aquella para la que se encuentra aprobada.

6.3 CORTISOL Y RESPUESTA AL ESTRÉS

La relación entre estrés y activación del eje HPA y el MDD se conoce desde los años 50. El estrés se considera uno de los principales factores de riesgo en la aparición y desarrollo de los trastornos del estado de ánimo tanto en humanos como en modelos animales (15,19), donde los procesos que más contribuyen a ello son la disfunción del eje HPA y la respuesta adaptativa al estrés, pero alterada. (7) El MDD se caracteriza por la hiperactivación del eje HPA, donde el 50% de los pacientes muestran hipercortisolismo basal y, de éstos, el 50% es resistente al test de supresión por dexametasona. Los resultados de distintos estudios apuntan a una alteración en la señalización y en los mecanismos de retroalimentación negativa que regulan el eje HPA. La expresión de los receptores de glucocorticoides (GR) y su afinidad por el cortisol están reducidas. Como consecuencia, se produce una hipersecreción crónica de CRH y de vasopresina en el hipotálamo. Además, se cree que el hipercortisolismo provoca cambios en los receptores de 5-HT, lo que se ha propuesto como un mecanismo subyacente a los síntomas específicos del MDD grave. Sin embargo, la relación entre cortisol y MDD en humanos es compleja y se ha visto que depende del estado de la enfermedad, de la gravedad y del tipo de estímulos estresantes, siendo los subtipos más graves y agudos del MDD los que tienen mayor correlación. (7,19) Por último, se ha visto que los niveles elevados de hidrocorticosteroides (producto del metabolismo del cortisol), están asociados con una mayor tendencia suicida en personas con MDD. (19)

Estudios preclínicos en modelos animales de depresión inducidos por estrés muestran que, en ratones, la citoquina IL-1 y la activación de los P2X7Rs en el cerebro pueden mediar la respuesta fisiológica al estrés estimulando, a su vez, la producción de glucocorticoides. Además, el estrés crónico en rata resulta en una activación de la neurotransmisión del glutamato, aumentando su liberación en la corteza prefrontal (PFC, por sus siglas en inglés). Así, parece existir una compleja interacción entre estrés, hiperactividad del eje HPA, neuroinflamación e hiperactividad glutamatérgica que podría contribuir a la etiología y a la naturaleza heterogénea del MDD (15,20)

Como conclusión, los estudios clínicos que se han realizado en relación con el cortisol asocian el MDD con una respuesta variable y alterada del eje HPA en estos pacientes. Pero, aun así, el mecanismo relacionado con el estrés es complejo y depende de muchos factores, además de que existe una relación insuficiente entre la administración crónica de antidepresivos, la respuesta clínica y el cortisol. Por lo tanto, con los estudios que se han realizado hasta ahora, ni los niveles basales de cortisol ni de corticosterona se pueden usar como modelo de MDD ni tampoco para evaluar la respuesta al tratamiento. (19) Se deben mejorar los modelos preclínicos para llegar a esclarecer los efectos que tienen las alteraciones en el eje HPA sobre el MDD.

6.4 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El **sistema opioide endógeno** está formado por una familia de péptidos opioides endógenos agrupados en tres familias: β -endorfinas, encefalinas y dinorfinas las cuales, una vez sintetizadas, se almacenan y se liberan al espacio sináptico en respuesta a un estímulo nervioso, donde se unen a los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) del tipo μ (μ), δ (δ) y κ (κ). El sistema opioide endógeno modula funciones como la algesia, la recompensa o la regulación de las emociones. Se han descrito alteraciones en el sistema opioide en pacientes con MDD, sugiriendo que dicho sistema podría ser una posible diana farmacológica para el tratamiento de la depresión en pacientes con TRD. (7,21) De hecho, varios antidepresivos como la **venlafaxina** y la **mirtazapina** interactúan con el sistema opioide,

lo que sugiere que el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo con agonistas opioides podría ser efectivo. (12) Así, la combinación de los fármacos **buprenorfina y samidorfano** cuyo mecanismo de acción se relaciona con dicho sistema, se encuentra actualmente en fase de estudio en ensayos clínicos (Ver Tabla 4).

Fármacos en estudios de ensayos clínicos en la actualidad (12,17,18)

FÁRMACO Compañía/fase de estudio	MECANISMO DE ACCIÓN	OBSERVACIONES
SISTEMA OPIOIDE		
Buprenorfina + Samidorfano <i>Alkermes plc/</i> Fase III	→ Buprenorfina: antagonista del receptor opioide κ (kappa) → Samidorfano: agonista y antagonista del receptor opioide μ (mu)	La FDA no lo ha aprobado para el tratamiento del MDD. Se requieren más estudios para evaluar su eficacia. (2019)

Tabla 4 La combinación de los fármacos buprenorfina y samidorfano se encuentran actualmente en fase de estudio en ensayos clínicos (12,17,18). *Símbolos:* MDD: trastorno depresivo mayor; FDA: Food and Drug administration.

6.5 NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA/BDNF Y LA HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA DE LA DEPRESIÓN.

Como ya hemos adelantado, el sistema glutamatérgico juega un papel importante en la etiología del MDD y su estudio ha tomado protagonismo en los últimos años. El glutamato es uno de los principales neurotransmisores excitatorios a nivel del SNC ejerciendo sus acciones principalmente a través de su unión a 3 subtipos de receptores ionotrópicos postsinápticos diferentes: el NMDA-R, el receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA-R) y el receptor de kainato (17,20). Y también se une a los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), receptores acoplados a proteínas G de los que hay varios subtipos, excitatorios (acoplados a proteínas G_q) e inhibitorios (acoplados a proteínas G_i) (17,22). Aunque la estimulación excesiva del glutamato es neurotóxica, la neurotransmisión fisiológica de los receptores de glutamato juegan un papel clave en el crecimiento celular (sinaptogénesis) y en la regulación de la neuroplasticidad, el aprendizaje y la memoria. (20)

Estudios preclínicos como clínicos han demostrado la importancia que tiene el equilibrio entre la neurotransmisión excitatoria (donde participa tanto el glutamato como la 5-HT) y la inhibitoria (siendo el ácido γ -aminobutírico (GABA) el neurotransmisor principal) para la homeostasis fisiológica en el SNC. De hecho, los desequilibrios en este sistema neurotransmisor excitatorio/inhibitorio en la PFC puede jugar un papel crítico en la etiología de trastornos del estado de ánimo (17,20).

Para entender esto mejor, debemos ver el concepto de **neuroplasticidad**, capacidad que tiene el cerebro de cambiar a lo largo de la vida de una persona en respuesta a los estímulos. En este proceso intervienen las neurotrofinas, glicoproteínas importantes para la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación neuronal, siendo el BDNF el más ampliamente expresado en distintas partes del cerebro. El BDNF es un neuropéptido que se sintetiza como proBDNF y que, tras su maduración y activación, promueve la neurogénesis mediante la regulación de los procesos de supervivencia y de diferenciación celular, en vez de mediante la proliferación celular que hemos visto con los P2X7Rs y que está relacionado con los mecanismos patológicos de la neuroinflamación. En relación con el BDNF, hay estudios que sugieren que el equilibrio entre el proBDNF y el BDNF está alterado en MDD, pudiendo formar parte del complejo mecanismo de esta enfermedad. (7)

Aunque los NMDA-R se llevan investigando desde hace 30 años, no ha sido hasta estos últimos años cuando se ha demostrado que el sistema glutamatérgico es el mediador primario de algunas patologías psiquiátricas como el MDD. (17,23) Se llegó a esta conclusión por estudios que mostraron que pacientes con trastornos del estado de ánimo presentaban niveles plasmáticos de glutamato significativamente altos, lo que llevó a pensar que la neurotransmisión glutamatérgica y la plasticidad sináptica se encontraban alteradas. Así, se empezó a estudiar el sistema glutamatérgico como diana terapéutica para desarrollar nuevos antidepresivos de acción rápida, siendo la **ketamina** la más estudiada tanto para entender su mecanismo de acción como para comprender mejor la neurobiología que subyace a la psicopatología de la depresión. (17)

El mecanismo de acción de la ketamina no ha sido elucidado completamente, pero se ha identificado que la administración de una sola dosis subanestésica de ketamina resulta en: (17,20,24) (Ver Figuras 7 y 9):

1. Bloqueo del NMDA-R ubicado en las interneuronas GABAérgicas.
2. Estimulación de la liberación de glutamato de las neuronas que se encuentran en la PFC produciendo una potenciación a largo plazo (LTP, *long-term potentiation*) de dicha neurotransmisión.
3. Se produce la estimulación de los AMPA-R.
4. Tanto el bloqueo NMDA-R como la estimulación de los AMPA-R produce:
 - a. Aumento en la síntesis y liberación de BDNF por activación de la vía TrkB/Akt. El BDNF se une a los receptores TrkB de alta afinidad, proceso importante en el efecto antidepresivo sostenido de la ketamina.
 - b. Activación de la vía de señalización de la rapamicina en mamíferos (PI3K/Akt/mTORC), donde interviene la proteína mTORC1 en la PFC.
 - c. Estimulación de otros neurotransmisores como el GABA y la 5-HT.
5. Los procesos de los puntos 4a y 4b desencadenan la formación y/o maduración sináptica (la sinaptogénesis), así como una activación de la plasticidad neuronal (sobre todo en la PFC y en el hipocampo), implicado en la homeostasis cerebral. (20)
6. Siguiendo el punto 4c, la ketamina actúa estimulando otros sistemas:
 - Estudios clínicos con pacientes con MDD muestran que la administración de una dosis subanestésica de ketamina estimula la liberación de GABA restaurando el déficit de GABA y potenciando la neurotransmisión GABAérgica en el PFC de estos pacientes.
 - Estudios preclínicos muestran que la activación del AMPA-R produce una regulación positiva de los receptores 5-HT_{1B} postsinápticos. Además, se ha visto una relación entre el bloqueo NMDA-R y la activación postsináptica del receptor 5-HT₂. Los datos indican que la ketamina aumenta los niveles de 5-HT, sugiriendo que el efecto antidepresivo de la ketamina implicaría una interacción entre los sistemas glutamatérgico-

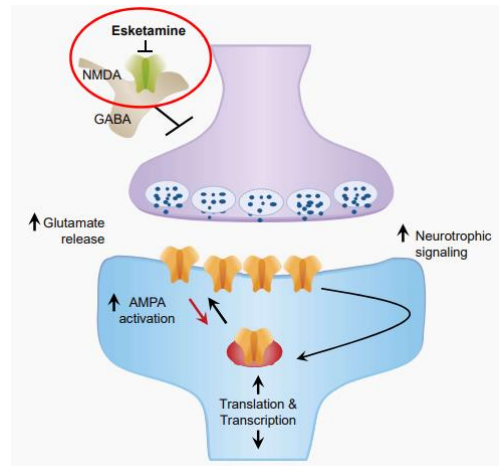


Figura 7 Representación visual del mecanismo de acción del enantiómero (S)-ketamina (esketamina) mediante el bloqueo del receptor de NMDA, produciendo la liberación de glutamato y la posterior activación del receptor AMPA. La activación del receptor AMPA aumenta la señalización de factores neurotróficos dando los efectos antidepresivos de inicio rápido y mantenidos en el tiempo. (26)

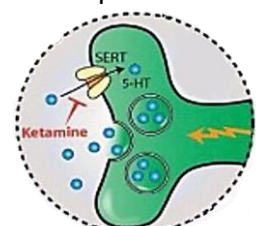


Figura 8 Implicación de la ketamina en el sistema serotoninérgico. (20)

GABAérgico-5-HTérgico. Más aun, se cree que la ketamina produce una inhibición del SERT, potenciando la acción de los ISRSs (Ver Figura 8). (20)

- Por último, estudios preclínicos demuestran que la ketamina tiene un efecto sobre la restauración de la sinapsis en las neuronas dopaminérgicas, ya que su administración aguda produce una liberación rápida de dopamina en la PFC. (17,20)

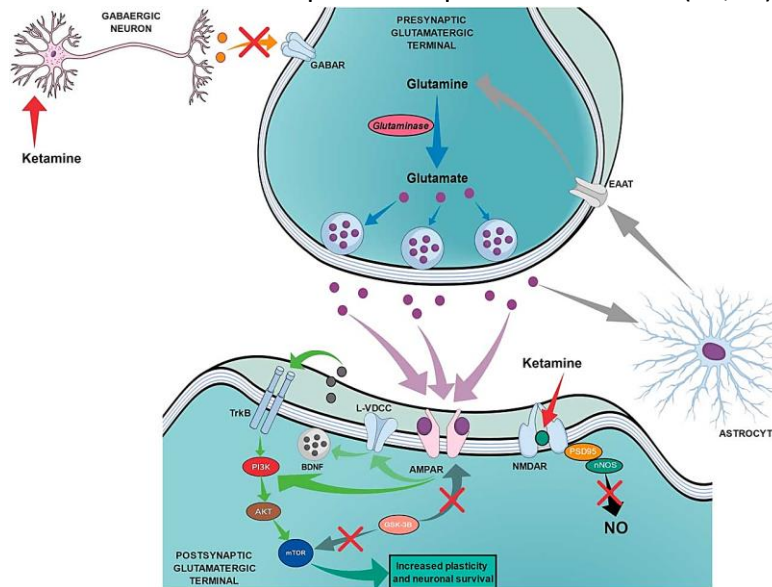


Figura 9 Mecanismo de acción propuesto de la ketamina con respecto a su efecto rápido y duradero. La ketamina bloquea los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA-R) en las terminales glutamatérgicas postsinápticas y en las neuronas GABAérgicas, lo que induce una mayor liberación de glutamato (flechas moradas). Este glutamato liberado activa los receptores AMPA (AMPA-R) produciendo (1) estimulación directa de la vía PI3K/AKT/vía de rapamicina (mTOR) o (2) activación indirecta de la misma vía a través de la activación de canales de calcio dependiente de voltaje tipo L (L-VDCC), produciendo ambas un aumento en la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que luego puede activar los receptores de tirosina quinasa B (TrkB). Las flechas de color gris oscuro muestran la reducción de los efectos de la glucógeno sintasa quinasa-3β (GSK-3β) sobre mTOR y AMPA-R. La flecha negra muestra que el bloqueo de NMDA-R en las terminales glutamatérgicas postsinápticas conduce a una disminución del óxido nítrico (NO). Las flechas de color gris claro muestran el reciclaje de glutamato que ocurre a través de los astrocitos, los cuales liberan glutamina que es transportada a la terminal presináptica por los transportadores de aminoácidos excitadores (EAAT). Las flechas azules muestran la síntesis de glutamato a partir de glutamina (24).

La ketamina es una mezcla racémica de sus dos enantiómeros: la (R)-Ketamina y la (S)-Ketamina, de las cuales, la (S)-ketamina (ver Figura 10) (25) tiene una potencia analgésica y anestésica mayor, debido a que tiene 4 veces más afinidad por el NMDA-R que su enantiómero (20), y 1,5 veces más que la ketamina racémica (23). Por ello, se considera que la (S)-ketamina tiene el doble índice terapéutico que la ketamina racémica, lo que hace que al poder administrar la mitad de dosis que la ketamina racémica, los efectos adversos y el volumen de administración se reducen. (17,20,23)

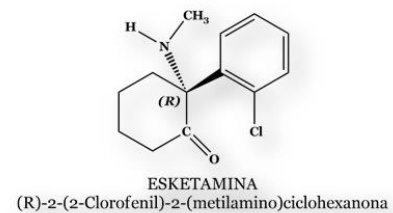


Figura 10 Estructura química de la (S)-ketamina o Esketamina. Fuente: google imágenes

Numerosos metaanálisis confirman el efecto rápido antidepresivo de la ketamina utilizando dosis repetidas intravenosas de clorhidrato de (S)-Ketamina (Esketamina) en pacientes con TRD, disminuyendo la ideación suicida de manera significativa y mantenida durante 24 días. (17) Además, se vio que la vía de administración intranasal permite la liberación del fármaco al SNC de forma directa, absorbiéndose a través del sistema olfativo y evitando la barrera hematoencefálica, el metabolismo de primer paso y la absorción

gastrointestinal, lo que le otorga ventajas como el rápido inicio de acción y la minimización de los efectos adversos sistémicos. (23)

Nuevo fármaco aprobado por la European Medicine Agency (EMA): Spravato® (Esketamina). Así, en 2019, tanto la *Food and Drug Administration* (FDA) como la *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron la esketamina intranasal (Spravato®) de la compañía farmacéutica Janssen para el tratamiento de pacientes con TRD, indicada en combinación con otros antidepresivos orales como los ISRSs o ISRNs cuando al menos otros 2 tratamientos han fallado. (23)

Es un spray nasal (ver *Figura 11*) que se usa en una clínica u hospital bajo supervisión de un profesional sanitario, lo que minimiza la probabilidad de que exista un riesgo de abuso (23,26).



Figura 11 Presentación del medicamento Spravato®. Se administra en una dosis de 2,770mg ± 2,420mg por día, mediante un dispositivo desechable de un único uso (conteniendo 28mg por dispositivo). La dosis de inicio consiste en 1-2 sprays en cada fosa nasal y después se administra 1-3 sprays en cada fosa nasal 2 veces por semana durante 4 semanas, pudiendo alargar el tratamiento hasta 6 meses si los síntomas persisten. (23,26)

Los estudios llevados a cabo con Spravato® combinado con antidepresivos orales muestran mejora sintomática de pacientes con TRD en 4 semanas en comparación con aquellos que tomaban los antidepresivos en monoterapia. Además, es efectivo en la prevención de las recaídas al mantener estos efectos a largo plazo. (26) No se reportaron efectos secundarios graves ni casos de abuso con esketamina y los efectos adversos observados generalmente se resolvieron a las 1,5 horas, observándose una atenuación en los efectos disociativos con las administraciones sucesivas, a diferencia de la acción antidepresiva que se mantuvo. (23,26)

Fármacos en fase de estudio en ensayos clínicos en la actualidad (12,17,18)

FÁRMACO Compañía/fase de estudio	MECANISMO DE ACCIÓN	OBSERVACIONES
SISTEMA GABAérgico		
Brexanolona (SAGE-547) <i>Sage therapeutics/ Fase III</i>	Modulador alostérico del receptor GABA _A	Estado de revisión prioritario ⁴ por la FDA para el tratamiento de la depresión postparto. Si se aprueba, sería el primer fármaco indicado para este fin. Vía i.v.
SAGE-Z17 <i>Sage therapeutics/Fase III</i>	Modulador alostérico del receptor sináptico y extrasináptico GABA _A	Terapia innovadora ⁵ y vía rápida ⁶ por la FDA para el tratamiento de la TRD (2019)

Tabla 5 Fármacos relacionados con los receptores γ -ácido aminobutírico (GABA) que se encuentran actualmente en ensayos clínicos (12,17,18). *Siqilas:* MDD: trastorno depresivo mayor; FDA: Food and Drug administration; Vía i.v.: vía intravenosa.

⁴ El estado de revisión prioritario (*priority review status*) se refiere a que, el objetivo de la *Food and Drug Administration* (FDA) es tomar medidas sobre una solicitud de aprobación en un tiempo menor a 6 meses.

⁵ La terapia innovadora (*Breakthrough therapy designation*) se define por la *Food and Drug Administration* (FDA) como un 'proceso diseñado para acelerar el desarrollo y la revisión de fármacos destinados a tratar enfermedades graves y cuya evidencia clínica preliminar indica que el fármaco puede demostrar una mejora sustancial sobre la terapia disponible'.

⁶ La designación de vía rápida (*fast track designation*) se define por la *Food and Drug Administration* (FDA) como un 'proceso diseñado para facilitar el desarrollo y acelerar la revisión de medicamentos para tratar enfermedades graves y satisfacer una necesidad médica no resuelta'.

FÁRMACO Compañía/fase de estudio	MECANISMO DE ACCIÓN	OBSERVACIONES
SISTEMA GLUTAMATÉRGICO		
Rapastinel Allergan/ fase III	Agonista parcial del sitio B de la glicina en el receptor NMDA	Terapia innovadora y vía rápida para el tratamiento adyuvante del MDD por la FDA. Vía i.v. Parece tener efectos procognitivos.
AXS-05: Bupropión + Dextrometorfano Axsome/Fase III	→ Dextrometorfano : antagonista no competitivo y no selectivo del receptor NMDA de baja afinidad, agonista del receptor σ_1 e inhibidor de los sistemas de NA y DA. → Bupropión : inhibidor de la recaptación de NA y DA. Aumenta la biodisponibilidad del dextrometorfano	Terapia innovadora y vía rápida por la FDA para el tratamiento de la TRD (2019)
AV-101 VistaGen therapeutics Inc./Fase II	Se convierte a ácido 1-cloroquinurénico al atravesar la barrera hematoencefálica, actuando como agonista potente y selectivo de los NMDA-R con afinidad por el sitio B de la glicina.	Vía rápida (2018) por la FDA para el tratamiento adyuvante del MDD junto a un ISRS o un ISRN
AGN-241751 Allergan/Fase II	Modulador del NMDA-R	Vía rápida por la FDA para el tratamiento del MDD (2018)

Tabla 6 Fármacos relacionados con el sistema glutamatérgico que se encuentran actualmente en ensayos clínicos (12,17,18).
Síglas: DA: dopamina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ISRN: inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina; NA: Noradrenalina; NMDA-R: receptor de N-metil-D-aspartato; Vía i.v.: vía intravenosa.

7 CONCLUSIÓN

- ✓ Todos estos estudios preclínicos y clínicos nos confirman que los **nuevos mecanismos de acción estudiados y distintos de la hipótesis monoaminérgica clásica están implicados en la neurobiología de la depresión.**
- ✓ Como hemos podido comprobar, la causa que subyace a la depresión es compleja, ya que intervienen numerosos sistemas que, además, se encuentran relacionados entre sí. Por ello, **es imprescindible seguir investigando**, tanto para poder esclarecer la etiopatología del MDD y de la TRD como para poder encontrar nuevas dianas farmacológicas.
- ✓ Además, resultaría útil **desarrollar biomarcadores** como los de inmunidad tanto para poder encontrar posibles subtipos de depresión como para predecir la respuesta al tratamiento y elegir aquel más oportuno y preciso.
- ✓ Por último, la aprobación y comercialización del fármaco Spravato[®], así como los fármacos que se encuentran actualmente en ensayos clínicos, nos permite mantener la esperanza en que **se seguirán aprobando nuevos fármacos independientes del mecanismo monoaminérgico, con una acción más rápida y con mayor efectividad**, mejorando así la calidad de vida de los pacientes con depresión.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Depression OMS (english) [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1
2. Sandmire HF, Austin SD, Bechtel RC. Depression and other common mental disorders WHO. *Obstet Gynecol.* 1976;48(1):56–60.
3. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates.
4. Depresión OMS (spanish) [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
5. Roman M, Irwin MR. Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: A clinical perspective on what we know so far. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;83:7–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.09.016>
6. Depresión mayor: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000945.htm>
7. Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020;47(1):753–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05129-3>
8. Rang H, Dale M. *Farmacología*. Sexta. Ritter J, Flower R, editors. Elsevier; 2008. 830 p.
9. Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Romero-López-Alberca C, González-Saiz F, Mico JA, Berrocoso E. Monoaminergic system and depression. *Cell Tissue Res.* 2019;377(1):107–13.
10. :: CIMA :: Centro de información de medicamentos [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
11. Benedí J, Romero C. Antidepresivos. *Salud, Espac.* 2005;19.
12. Review CME, Keeping A. Keeping up with the clinical advances: depression. 2019;
13. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment>
14. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma : mecanismos de activación . *Invest Clin.* 2015;56(1):74–99.
15. Illes P, Verkhatsky A, Tang Y. Pathological ATPergic Signaling in Major Depression and Bipolar Disorder. *Front Mol Neurosci.* 2020;12(January):1–12.
16. Ribeiro DE, Roncalho AL, Glaser T, Ulrich H, Wegener G, Joca S. P2X7 receptor signaling in stress and depression. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019. p. 2778.
17. Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, Popoli M, Zarate CA. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(2):119–35.
18. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
19. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ. Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Front Psychiatry.* 2020;10(January):1–15.
20. Pham TH, Gardier AM. Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;199:58–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.017>
21. Martı I, Garcı CG. Sistemas cannabinoide y opioide en los mecanismos y el control del dolor. 2009;5:5–8.
22. Chaki S, Fukumoto K. Role of serotonergic system in the antidepressant actions of mglu2/3 receptor antagonists: Similarity to ketamine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
23. González-Pinto A. Intranasal esketamine— a new approach for treatment-resistant depression. *Psiquiatr Biol* [Internet]. 2020;27(1):9–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2020.01.001>
24. Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: From tricyclics to beyond ketamine. Vol. 30, *Acta Neuropsychiatrica*. Cambridge University Press; 2018. p. 307–22.
25. Hough D. Esketamine [Internet]. [cited 2020 May 29]. Available from: <https://www.fda.gov/media/121379/download>
26. Spravato B, Nmda A. Spravato (esketamine) An overview of Spravato and why it is authorised in the EU What is Spravato and what is it used for ? 2019;31(0):0–2.