



# NUEVAS DIANAS FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Autora: Miriam Velasco Sidro. Facultad de Farmacia UCM. Julio de 2020

## 1. INTRODUCCIÓN

- Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la **depresión** y, en concreto, el **trastorno depresivo mayor** (*Major Depression Disorder, MDD*) es el trastorno neuropsiquiátrico más prevalente en el mundo, afectando a más de 300 millones de personas. Se caracteriza por alteraciones psicósomáticas (tristeza, anhedonia, sentimientos de culpa, falta de autoestima, trastornos del sueño, del apetito, cansancio, falta de concentración, ideación de suicidio) que alteran seriamente la funcionalidad familiar, laboral y social del paciente.
- La etiología clásica se basa en la **HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA DE LA DEPRESIÓN**, que postula que la depresión se asocia a:
  - **Déficit en la neurotransmisión monoaminérgica** por el agotamiento de los neurotransmisores noradrenalina (NA), dopamina (DA) y serotonina (5-Hidroxitriptamina [5-HT]) en las sinapsis neuronales
  - **Acción oxidativa de la enzima monoamino oxidasa (MAO)** tras la degradación de las monoaminas y formación de subproductos como peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) capaz de generar ROS
- En consecuencia el tratamiento farmacológico actual de 1ª elección se basa en esta hipótesis y son los antidepresivos **inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (ISRSs o ISRNs)**.

Sus principales **inconvenientes** son el **largo periodo de latencia** (2-6 semanas) 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*).

## 2. OBJETIVOS

Identificar los mecanismos que subyacen al MDD aportando así nuevas dianas farmacológicas y aproximaciones terapéuticas, sobre todo enfocado a los pacientes resistentes a los tratamientos actuales (TRD).

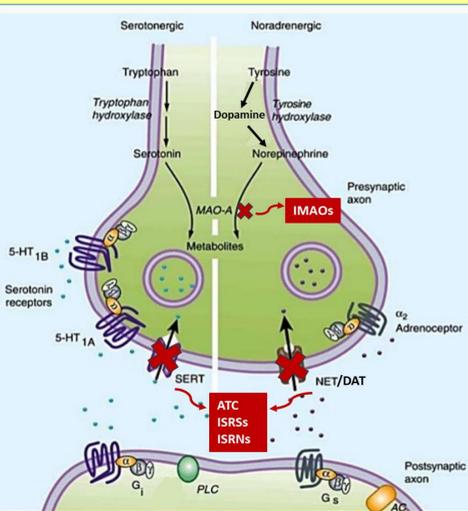
## 3. METODOLOGÍA

**Revisión bibliográfica** seleccionando 'peer reviewed' publicados en los 2 últimos años. **Fuentes:** bases de datos como *PubMed*, *Web of Science* y *Google Academic*; así como **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)* y la página de registros de ensayos clínicos de los *Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos*.



## 4. RESULTADOS

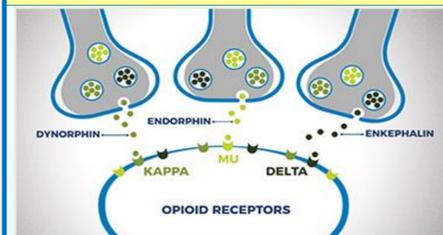
### 4.1 NUEVAS ESTRATEGIAS BASADAS EN LA HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA



Según el estudio 'Alternativas de tratamiento secuenciado para aliviar la depresión (*Alternatives to Relieve Depression, STAR\*D*)'

- TERAPIA DE AUMENTO:** Uso de fármacos no AD como coadyuvante para ↑ eficacia y/o ↓ tiempo de latencia de los AD clásicos con: **Litio**, **Triyodotironina (T3)**, **Antipsicóticos atípicos**, **Bupropiona** y **Pindolol**
- NUEVOS COMPUESTOS MULTIDIANA:**
  - Agomelatina** mejora los trastornos del sueño al actuar como agonista de los receptores de melatonina MT1 y MT2
  - Vortioxetina:** acción dual → inhibición en la recaptación de la 5-HT + agonista parcial del receptor 5-HT<sub>1A</sub>

### 4.3 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

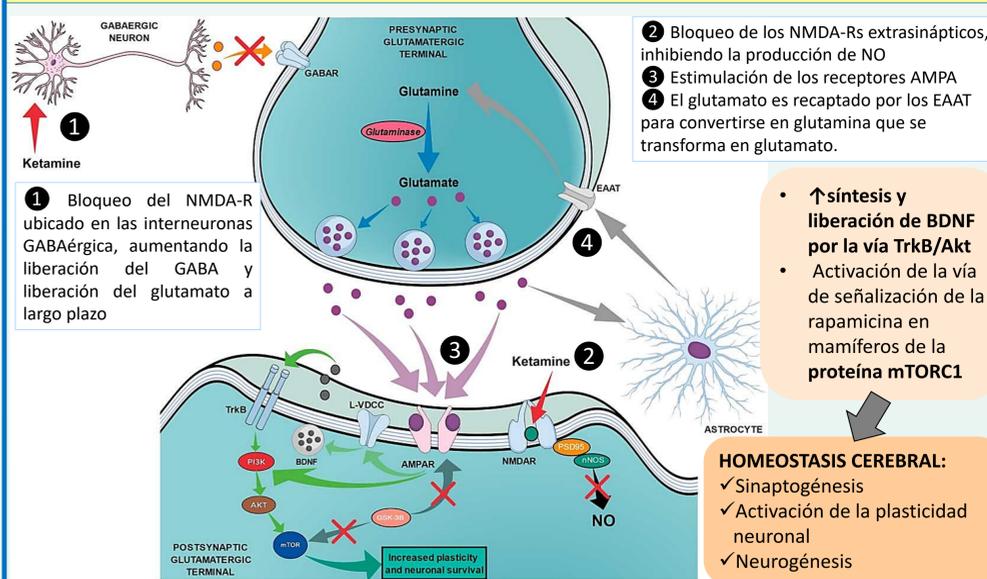


AD como Venlafaxina y Mirtazapina interactúan con el sistema opioide, lo que ha sugerido que el tratamiento del MDD con agonistas opioides podría ser efectivo.

- **Brupenorfina:** antagonista del receptor opioide κ (kappa)
- + **Samidorfano:** agonista y antagonista del receptor opioide μ (mu)

Combinación de fármacos en EC fase III

### 4.4 HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA DE LA DEPRESIÓN y BDNF



- 1 Bloqueo del NMDA-R ubicado en las interneuronas GABAérgicas, aumentando la liberación del GABA y liberación del glutamato a largo plazo
- 2 Bloqueo de los NMDA-Rs extrasinápticos, inhibiendo la producción de NO
- 3 Estimulación de los receptores AMPA para convertirse en glutamina que se transforma en glutamato.
- 4 El glutamato es recaptado por los EAAT para convertirse en glutamina que se transforma en glutamato.

- ↑ síntesis y liberación de BDNF por la vía TrkB/Akt
- Activación de la vía de señalización de la rapamicina en mamíferos de la proteína mTORC1

**HOMEOSTASIS CEREBRAL:**  
✓ Sinaptogénesis  
✓ Activación de la plasticidad neuronal  
✓ Neurogénesis

Fármacos relacionados con el sistema glutamatérgico	
<b>Rapastinel</b>	Agonista parcial del sitio B de la glicina en el receptor NMDA
<b>AXS-05: Bupropión + Dextrometorfano</b>	- <b>Dextrometorfano:</b> antagonista no competitivo y no selectivo del receptor NMDA de baja afinidad, agonista del receptor σ <sub>1</sub> e inhibidor de los sistemas de NA y DA. - <b>Bupropión:</b> inhibidor de la recaptación de NA y DA. Aumenta la biodisponibilidad del dextrometorfano
<b>AV-101</b>	Se convierte a ácido 1-cloroquinurénico, actuando como agonista potente y selectivo de los NMDA-R con afinidad por el sitio B de la glicina
<b>AGN-241751</b>	Modulador del receptor de NMDA

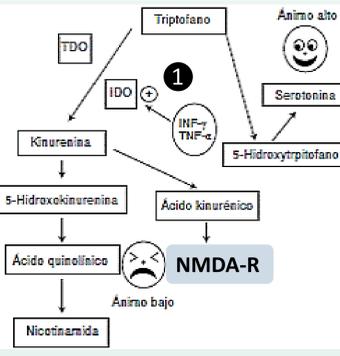
Fármacos relacionados con el sistema GABAérgico	
<b>Brexanolona (SAGE-547)</b>	Modulador alostérico del receptor GABA <sub>A</sub>
<b>SAGE-Z17</b>	Agonista parcial del sitio B de la glicina en el receptor NMDA

**ESKETAMINA (SPRAVATO®)**  
En 2019 tanto la FDA como la EMA aprobaron la esketamina intranasal (Spravato®), de farmacéutica Janssen® para el tratamiento de pacientes con TRD en combinación con otros AD orales.  
Previene de las recaídas al mantener los efectos a largo plazo y disminuye la ideación suicida.

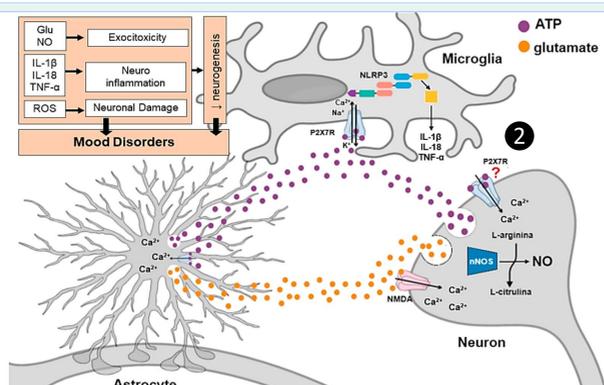
## 4. CONCLUSIONES

- ✓ Todos los estudios preclínicos y clínicos confirman que los **nuevos mecanismos de acción** distintos de la hipótesis monoaminérgica clásica están **implicados en la neurobiología de la depresión**.
- ✓ Es **imprescindible seguir investigando** tanto para esclarecer la etiopatología del MDD y de la TRD como para encontrar nuevas dianas farmacológicas.
- ✓ Resultaría útil desarrollar **biomarcadores** para encontrar **subtipos de depresión**.
- ✓ Con la aprobación y comercialización de Spravato® y con los distintos ensayos clínicos prometedores que se están llevando a cabo, se mantiene la esperanza en poder llegar a encontrar **fármacos más eficaces y seguros que mejoren la calidad de vida de los pacientes con depresión**.

### 4.2 NEUROINFLAMACIÓN o HIPÓTESIS NEUROINMUNOLÓGICA



En el SNC, pacientes con depresión no tratada tienen ↑ **citoquinas proinflamatorias IL-6, TNF-α e IL-1β** que:  
- ↑ MAT presinápticos → ↓ **Biodisponibilidad de las monoaminas en la sinapsis**  
- 1 Activan la enzima IDO → ↓ Biodisponibilidad del Trp (precursor de la 5-HT) → ↓ **Biodisponibilidad de la 5-HT** y ↑ **la producción de quinurenina** → convertida a **ácido quinolínico**, compuesto tóxico.  
- ↓ Recaptación astrocitaria de glutamato → ↑ **[glu]<sub>extrasináptico</sub>**



- ↑ Transmisión del glutamato → **Excitotoxicidad**
- ↓ **Neurotrofinas (BDNF)**
- ↑ **ROS**
- ↑ **Inflamación**

↓ **Sinapto/neurogénesis** → daño en los circuitos cerebrales importantes para las emociones y regulación del estado de ánimo.

Estrategias de tratamiento antiinflamatorio para la depresión	
□ Terapia de aumento con AINEs	ISRNs (reboxetina/partoxetina) o sertralina + celecoxib → ↓ [IL-6]
□ Inhibición de las citoquinas en pacientes con enfermedad inflamatoria de base	- <b>Adalimumab</b> (Ac anti-TNF-α) - <b>Etanercept</b> (Ac anti-receptor de TNF-α) - <b>Ustekinumab</b> (Ac anti IL-12 e IL-23) - <b>Siltuximab</b> y <b>Sirukumab</b> (Acs anti-IL-6)
□ <b>Ketamina:</b> actúa sobre la ruta de la quinurenina → ↓ IDO → ↓ Ratio quinurenina/triptófano	
□ <b>Minociclina:</b> antibiótico que × factores neurotóxicos y activa agentes neuroprotectores	Fármaco en EC fase III
□ <b>JNJ-47965567</b> y <b>JNJ-42253432</b> → antagonistas del P2X7R. En estudios preclínicos.	

**ABREVIATURAS**  
Ac: anticuerpo; AD: Antidepresivos; ATC: antidepresivos tricíclicos; ATP: trifosfato de adenosina; BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro; Ca<sup>2+</sup>: ion calcio; EAAT: transportadores de aminoácidos excitatorios; EC: Ensayo clínico; Eje HPA: eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; glu: glutamato; IDO: enzima indolamina 2,3-dioxigenasa; IL: interleuquina; IMAOs: inhibidores de la enzima monoaminoxidasa; ISRNs: Inhibidores selectivos de la recaptación de NA; ISRSs: Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT; K<sup>+</sup>: ion potasio; MATs: Transportadores de monoaminas; Na<sup>+</sup>: ion sodio; NMDA-R: receptor de N-metil-D-aspartato; nNOS: enzima óxido nítrico sintasa neuronal; NO: óxido nítrico; ROS: especies reactivas de oxígeno; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; Trp: Triptófano

## 5. BIBLIOGRAFÍA



ESCANÉAME