

Tratamiento de la depresión

– nuevos agentes terapéuticos –

Profesor Dr. Andrés Arce*, Profesor Dr. Julio Torales**, Dr. Israel González***

* Profesor Titular y Jefe de la Cátedra de Psiquiatría.

** Profesor y Jefe del Departamento de Psicofarmacología. Cátedra de Psiquiatría.

*** Médico residente de Psiquiatría.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

Resumen. El tratamiento farmacológico de la depresión se ha centrado desde el inicio en fármacos que actúan a través de la vía monoaminérgica. Se postula que la alta tasa de refractariedad a los antidepresivos clásicos se debería a que, en muchos pacientes, la depresión estaría relacionada a mecanismos distintos.

En el presente trabajo se realiza una visión actualizada de los agentes noveles más promisorios en el manejo de la depresión, haciendo énfasis en su efectividad, su seguridad y su mecanismo de acción.

Abstract. The pharmacologic treatment of depression has been centered from the beginning in drugs that act through the monoaminergic pathway. It has been proposed that the high rates of non-responsiveness could be due to the fact that depression in these patients may be mediated by different mechanisms.

In this article we present an updated view of the most promising novel agents in the management of depression, emphasizing the information about their effectiveness, safety profile, and mechanism of action.

Palabras clave: antidepresivos, depresión refractaria, investigación en depresión.

Key words: antidepresivos, refractory depression, depression research.

Introducción

El manejo de la depresión se ha centrado desde el inicio de su tratamiento farmacológico con un abordaje desde la teoría monoaminérgica. Esta teoría clásica plantea que la depresión se debe a una alteración de neurotransmisores monoaminérgicos (serotonina, norepinefrina y dopamina).

La teoría ha evolucionado y se ha vuelto más compleja. Anteriormente, se proponía que un simple déficit de alguno de estos neurotransmisores producía los síntomas depresivos.

Hoy la investigación se enfoca en los receptores monoaminérgicos y los eventos moleculares que estos desencadenan, como la expresión genética de los receptores en sí y de los factores de crecimiento.

En resumen, la teoría monoaminérgica hoy sostiene que la depleción de un neurotransmisor produce una sobrerregulación compensatoria de sus receptores postsinápticos, acompañada de una disminución de la sensibilidad a los neurotransmisores⁽¹⁾.

Desde el inicio de la farmacoterapia antidepresiva, todos los antidepresivos se han centrado en la modificación de la transmisión monoaminérgica. Esto incluye desde la anfetamina y pasa por los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoamino oxidasa, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRNS) hasta llegar a los modernos antidepresivos como mirtazapina, trazodona, atomoxetina y vortioxetina.

Hoy en día se encuentran en etapa de investigación y pruebas clínicas nuevos antidepresivos que utilizan estrategias diferentes en el abordaje de estos trastornos. Luego de mucho tiempo, existe esperanza -tanto para los pacientes como para los tratantes- de disponer de nuevas drogas que utilicen nuevos mecanismos de acción para aliviar los síntomas de los pacientes con depresión, especialmente en aquellos que no responden a los antidepresivos clásicos.



Dr. González

Prof. Dr. Arce

Prof. Dr. Torales

E-mail: drandresarce@gmail.com

Eficacia de la farmacoterapia antidepresiva

Un reporte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos afirmaba hace 20 años que el 70% de los pacientes respondía al tratamiento antidepresivo con agentes monoaminérgicos y el 30% respondía al placebo⁽²⁾.

A mediados de la década pasada, empiezan a publicarse los resultados del estudio de "Alternativas Secuenciadas de Tratamiento para el Alivio de la Depresión" (STAR*D, por sus siglas en inglés), un estudio ecológico solventado por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) de los Estados Unidos, que incluyó a más de 4.000 pacientes en 41 centros de atención que fueron seguidos durante un período de 37 meses. Los resultados revelaron que solo el 37% de los pacientes con depresión alcanza la remisión completa tras el primer tratamiento con un antidepresivo, y que las chances de responder a un próximo tratamiento disminuían drásticamente con cada intento⁽³⁾.

Nuevas revisiones sistemáticas con metaanálisis confirman que los antidepresivos son más efectivos que el placebo en el tratamiento de la depresión, pero también revelan que el tamaño de su efecto es moderado⁽⁴⁾.

Aparte de la efectividad, otro punto contencioso con respecto a los antidepresivos clásicos es el tiempo en el que se pueden observar respuestas clínicas importantes en los pacientes. Los fármacos actualmente aprobados por la FDA para el tratamiento de la depresión tienen un inicio de acción clínica en promedio de aproximadamente dos a cuatro semanas, lo cual dificulta la adherencia y disminuye la efectividad percibida por los pacientes.

Esta situación lleva a los investigadores a buscar desarrollar nuevos antidepresivos que utilicen mecanismos de acción distintos a los clásicos, con la esperanza de obtener fármacos más efectivos y con una acción clínica más pronta que favorezca la adherencia al tratamiento.

Varios de los agentes investigados fueron descartados por no mostrar eficacia o por presentar efectos adversos intolerables para los pacientes.

A continuación, presentaremos los fármacos que actualmente se muestran más promisorios, haciendo énfasis en sus noveles mecanismos de acción.

Agentes noveles en el manejo de la depresión

Ketamina

La hipótesis de la neuroplasticidad en la depresión es una de las más estudiadas y con mayor evidencia en la actualidad. Postula que el cerebro de los pacientes desarrolla alteraciones que desembocan en una neuro-

plasticidad inadecuada y, en consecuencia, liberación excesiva de glutamato^(5,6). Se postula que el uso de los antidepresivos actuales actuaría sobre esta vía en forma indirecta.

Tanto en estudios en animales⁽⁷⁾ como en humanos⁽⁸⁾, el uso de ketamina, que actúa directamente sobre la neuroplasticidad y la transmisión glutamatérgica, se asocia a una respuesta mucho más temprana al tratamiento, y una mejoría importante en las tasas de remisión en pacientes previamente considerados refractarios al tratamiento.

La ketamina es un antagonista NMDA que produce un aumento de la liberación del glutamato, lo cual estimula los receptores AMPA y mGluR.

Mientras que los receptores NMDA se encuentran bloqueados por la acción de la ketamina, esto activaría la cascada de transducción de señal ERK/AKT y estimularía la vía mTOR (blanco de la rapamicina en mamíferos), lo cual se traduciría en un aumento de la densidad de las espinas dendríticas. Se presume que este aumento estaría relacionado con el efecto antidepresivo prácticamente inmediato⁽⁹⁾.

Los investigadores reportan casos de **remisión prácticamente inmediata** de los síntomas depresivos tras la administración intravenosa de una sola dosis de ketamina (a dosis anestésica), en pacientes adultos con depresión unipolar o bipolar, e incluso desaparición de ideación suicida.

En un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, Murrugh y cols. evaluaron el efecto de una única dosis de ketamina intravenosa sobre los síntomas depresivos en pacientes con depresión resistente al tratamiento, utilizando inyecciones de midazolam en el brazo de control.

Los pacientes en el brazo de ketamina mostraron una reducción significativa de los síntomas depresivos en comparación con el brazo de midazolam: 64% y 28% de reducción sintomática respectivamente en la escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)⁽⁸⁾.

Por su parte, Wilkinson y cols. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 10 estudios comparativos (n=117) con el fin de determinar el efecto de una única dosis de ketamina en pacientes con ideación suicida. Los resultados muestran una rápida disminución (en menos de 1 día y con un efecto de hasta 1 semana) de las ideaciones suicidas en pruebas administradas por clínicos y en medidas de reportes de los propios pacientes. En su trabajo describen que el efecto sobre la ideación suicida podría ser parcialmente independiente del efecto sobre los síntomas afectivos⁽¹⁰⁾.

A pesar del gran entusiasmo entre los investigadores con respecto al efecto de esta droga, existen varios

desafíos para la diseminación de su uso como antidepresivo. Aún no existen estándares de buenas prácticas con respecto a la dosis, la frecuencia y el modo de su administración óptima⁽¹¹⁾ (*actualmente se encuentran en investigación alternativas de administración como la subcutánea o la intranasal*).

Otro punto a considerar es la corta duración de su efecto⁽¹²⁾ (*hasta una semana*). Todavía no existen suficientes estudios clínicos que demuestren la efectividad y la seguridad de su administración repetitiva a largo plazo.

Un aspecto controvertido de su uso es la alta posibilidad de abuso (*esta droga es utilizada en forma ilegal como droga de fiesta, proveyendo una experiencia que se describe como "estar fuera de uno mismo"*), y la aparición de efectos adversos como episodios psicóticos a dosis anestésicas⁽¹³⁾. En estudios clínicos, estos efectos se observan en un pequeño, pero significativo porcentaje de los pacientes, aunque es de notar que en todos los casos son de carácter transitorio⁽¹⁴⁾.

GLYX-13 (Rapastinel)

Rapastinel es un modulador putativo del receptor NMDA, con propiedades de agonista parcial en el sitio de glicina. En estudios clínicos ha demostrado efectos antidepresivos rápidos similares a los de la ketamina, pero sin los efectos adversos psicotomiméticos⁽¹⁵⁾.

Su seguridad y farmacocinética ya ha sido comprobada en un estudio de fase I y se ha realizado un estudio de fase II sobre su seguridad y eficacia, con disminución significativa de los síntomas depresivos durante 7 días tras la administración de una única dosis de entre 5 mg y 10 mg en suero fisiológico durante 10 a 15 minutos. Su administración semanal también resultó en mejoras hasta el día 7⁽¹⁶⁾.

GLYX-13 se encuentra actualmente en fase III de investigación como adyuvante en el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento⁽¹⁷⁾.

Buprenorfina

El abordaje terapéutico de la depresión a través de la modulación de los receptores opiáceos parece ser una opción en el tratamiento de los casos refractarios al tratamiento tradicional.

Los receptores opiáceos modulan la regulación de serotonina en el mesencéfalo, el rafe y el prosencéfalo⁽¹⁸⁾. El sistema opioide está compuesto por los péptidos opioides (*β-endorfinas, encefalinas y dinorfinas*) y las familias de receptores μ (*MOR*), δ (*λ, DOR*) y κ (*KOR*)⁽¹⁹⁾.

Los agonistas de los receptores δ y los antagonistas de los receptores κ presentan potencial antidepresivo. La buprenorfina es un antagonista opioide, que puede

ser administrado por vía intravenosa, sublingual, como parche transdérmico o implante subdérmico.

Actualmente utilizada en el manejo de la adicción, existen datos positivos en ensayos abiertos acerca de su uso en la depresión refractaria al tratamiento.

La disminución en el puntaje del MADRS se observa dentro de la primera semana y se sostiene durante la exposición a la buprenorfina, pero aumenta tras la discontinuación de la droga, lo cual sugiere que esta medicación podría requerir ser mantenida a largo plazo^(20,21).

Una de las principales preocupaciones con respecto a esta droga (*como con otros opiáceos*) es su potencial para abuso⁽²²⁾.

ALKS 5461, una combinación de buprenorfina y *samidorfan* (*un potente antagonista de los receptores μ*), fue desarrollada para contrarrestar la actividad agonista μ , reduciendo su potencial de abuso.

Onabotulinum toxina A

Se trata de un agente inhibidor de la liberación de acetilcolina y bloqueante neuromuscular. Se realizaron 3 ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con trastorno depresivo mayor en los que se observó una reducción significativa de los síntomas depresivos por hasta 6 semanas, con una sola inyección en la región glabellar⁽²³⁾.

Se presume que este agente actuaría a través de retroalimentación facial. Esta teoría postula que la contracción de la musculatura facial estaría relacionada con los centros cerebrales que controlan la emoción. La parálisis inducida por la toxina botulínica interrumpiría ese sistema de retroalimentación, reduciendo la habilidad de sentir emociones negativas⁽²⁴⁾.

Escopolamina

La escopolamina es un agonista de los receptores colinérgicos. En pacientes con depresión, existe evidencia de una hiperactividad o aumento de la respuesta del sistema colinérgico.

En 1972, Janowsky y cols. propusieron la hipótesis colinérgica-adrenérgica de la manía y la depresión, en la que postulaban que la depresión se caracterizaba por un aumento de la actividad colinérgica central y una disminución relativa de la actividad noradrenérgica, dopaminérgica y serotoninérgica⁽²⁵⁾.

En una revisión sistemática, Jaffe y cols. concluyeron que la escopolamina es un tratamiento efectivo en la depresión tanto unipolar como bipolar, con una duración de la remisión sintomática de 3 a 5 días⁽²⁶⁾.

Conclusión

Los pacientes con trastornos depresivos pueden presentarse con diferentes manifestaciones.

Varios autores teorizan que cuando se descubran las bases fisiopatológicas de la depresión, nos encontraremos con que existen varias patologías que tienen en común ciertos síntomas y signos, pero difieren en otros, así como en su respuesta a diferentes fármacos.

Los fármacos utilizados actualmente en la depresión ofrecen la posibilidad de remisión a muchos pacientes con este trastorno. A pesar de esto, un gran porcentaje es refractario a los tratamientos convencionales.

Varios equipos de investigación se encuentran abocados a desarrollar nuevas drogas o adaptar drogas

conocidas con el fin de abordar la depresión por vías distintas a la clásica teoría monoaminérgica. Los resultados más claros y esperanzadores son los encontrados con la *ketamina*, al punto que ya existen varias clínicas de ketamina, principalmente en los Estados Unidos.

Serán necesarios en el futuro más ensayos clínicos aleatorios que determinen la eficacia de estas drogas a largo plazo, y ayuden a establecer un estándar de buenas prácticas con respecto a su dosaje y administración. Serán importantes también estudios ecológicos que revelen datos acerca de la adherencia de los pacientes al tratamiento, y su efectividad en pacientes similares a los que observamos día a día en la práctica clínica.

Recibido: 16/04/2018
Aprobado: 18/06/2018

Bibliografía

1. Stahl SM. Mood disorders. En: Stahl SM, editor. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013. p. 237-83.
2. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry*. octubre de 2015;14(3):294-300.
3. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. diciembre de 2007;9(6):449-59.
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England). 20 de febrero de 2018;0(0).
5. Racagni G, Popoli M. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):385-400.
6. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression. *Neuropharmacology*. enero de 2012;62(1):63-77.
7. Yang Y, Cui Y, Sang K, Dong Y, Ni Z, Ma S, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*. 14 de febrero de 2018;554(7692):317-22.
8. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. octubre de 2013;170(10):1134-42.
9. Stahl SM. Antidepressants. En: Stahl SM, editor. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013. p. 284-369.
10. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrrough JW, Feder A, et al. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 1 de febrero de 2018;175(2):150-8.
11. DeWilde KE, Levitch CF, Murrrough JW, Mathew SJ, Iosifescu DV. The promise of ketamine for treatment-resistant depression: current evidence and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. mayo de 2015;1345(1):47-58.
12. Murrrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, Aan Het Rot M, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2013;74(4):250-6.
13. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and Rapid-Acting Antidepressants: A Window into a New Neurobiology for Mood Disorder Therapeutics. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):509-23.
14. Wan L-B, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Ketamine Safety and Tolerability in Clinical Trials for Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 25 de marzo de 2015;76(3):247-52.
15. Liu RJ, Duman C, Kato T, Hare B, Lopresto D, Bang E, et al. GLYX-13 Produces Rapid Antidepressant Responses with Key Synaptic and Behavioral Effects Distinct from Ketamine. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(6):1231-42.
16. Moskal JR, Burch R, Burgdorf JS, Kroes RA, Stanton PK, Disterhoft JF, et al. GLYX-13, an NMDA receptor glycine site functional partial agonist enhances cognition and produces antidepressant effects without the psychotomimetic side effects of NMDA receptor antagonists. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(2):243-54.
17. Taylor P. Will third trial be the charm for Alkermes' depression drug? | FierceBiotech [Internet]. Fierce Biotech. 2017 [citado 3 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/will-third-trial-be-charm-for-alkermes-depression-drug>
18. Tao R, Auerbach SB. Opioid Receptor Subtypes Differentially Modulate Serotonin Efflux in the Rat Central Nervous System. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(2):549-56.
19. Benarroch EE. Endogenous opioid systems: Current concepts and clinical correlations. *Neurology*. 2012;79(8):807-14.
20. Karp JF, Butters MA, Begley AE, Miller MD, Lenze EJ, Blumberger DM, et al. Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(8):e785-93.
21. Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(1):49-57.
22. Jones JD, Sullivan MA, Vosburg SK, Manubay JM, Mogali S, Metz V, et al. Abuse potential of intranasal buprenorphine versus buprenorphine/naloxone in buprenorphine-maintained heroin users. *Addict Biol*. julio de 2015;20(4):784-98.
23. Magid M, Finzi E, Kruger THC, Robertson HT, Keeling BH, Jung S, et al. Treating Depression with Botulinum Toxin: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48(6):205-10.
24. Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 1 de mayo de 2012;46(5):574-81.
25. Janowsky D, Davis J, El-Yousef MK, Sekerke HJ. Cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* (London, England). 9 de diciembre de 1972;2(7789):1249.
26. Jaffe RJ, Novakovic V, Peselow ED. Scopolamine as an antidepressant: A systematic review. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(1):24-6.