



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

**UTILIDAD TERAPÉUTICA DE LA MODULACIÓN
FARMACOLÓGICA DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-
ADRENAL EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS
AFECTIVOS**

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2020

Autor: Marina Tarí Martínez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
2.1. Definición y epidemiología de los trastornos afectivos.....	5
2.2. Etiología, clínica y diagnóstico de los trastornos afectivos.....	5
2.3. Bases neuropatológicas de los trastornos afectivos: importancia del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)	10
2.4. Opciones farmacoterapéuticas.....	13
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	16
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
4.1. Diseño del estudio.....	17
4.2. Estrategia de búsqueda	17
4.2.1. Criterios de inclusión	18
4.2.2. Criterios de exclusión	18
5. RESULTADOS	20
5.1. Modulación farmacológica de receptores de CRF	20
5.1.1. Antagonistas CRF ₁	22
5.1.1. Antagonistas CRF ₂	24
5.2. Antagonistas del receptor de glucocorticoides	24
5.3. Regulación farmacológica del receptor NPFFR2	27
5.4. Antagonistas de FKBP5	29
6. DISCUSIÓN.....	32
7. CONCLUSIONES	35
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

1. RESUMEN

Los trastornos afectivos o del estado de ánimo son un grupo de enfermedades neuropsiquiátricas entre las que destacan el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar. Ambas entidades clínicas presentan una alta prevalencia, siendo destacable las limitaciones de los actuales tratamientos farmacológicos que han llevado a la investigación de nuevos fármacos. En este sentido, en los últimos años se han planteado diferentes aproximaciones centradas en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Este sistema está íntimamente implicado en la regulación de la respuesta al estrés y, además, existen numerosas evidencias sobre las alteraciones del mismo en pacientes con trastornos afectivos. Por tanto, el objetivo de este trabajo es estudiar la posible utilidad terapéutica de estrategias farmacológicas dirigidas a la modulación de diferentes dianas que intervienen en la regulación del eje HHA.

La metodología empleada ha consistido en realizar una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos como Pubmed, Cochrane Library, Google académico y guías clínicas. Para ello se han empleado palabras clave relacionadas con la temática de estudio, y se ha seleccionado finalmente la información conforme a una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Los resultados del trabajo muestran la dificultad de desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de los trastornos afectivos debido a varios ensayos contradictorios que indican una sustancial falta de eficacia. A pesar de ello, se han seguido realizando más ensayos con diferentes modelos animales de depresión y ansiedad que han conseguido demostrar una mejora en la conducta depresiva, psicótica y ansiosa. Entre las aproximaciones que se han probado, revisadas en el presente trabajo, destacan los antagonistas del receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina (CRF₁), los antagonistas del receptor de glucocorticoides (GCR), la modulación de los receptores NPFFR2, y los antagonistas de FKBP5.

La principal conclusión de este trabajo es la importancia sobre la necesidad de realizar más estudios para entender mejor la fisiopatología de los trastornos afectivos, atendiendo especialmente al eje HHA, con el objetivo de poder desarrollar nuevas estrategias farmacológicas que presenten una mayor eficacia y seguridad.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definición y epidemiología de los trastornos afectivos

Los trastornos del estado de ánimo, o también denominados trastornos afectivos, son un grupo de enfermedades neuropsiquiátricas¹ con una alta comorbilidad neuropsiquiátrica ya que suelen ir acompañados de otros trastornos como ansiedad, abuso de sustancias, elevado nivel de impulsividad y/o conducta agresiva, entre otros. Estas afecciones se relacionan con una disminución en la calidad de vida, generando así un aumento de la morbimortalidad en la población¹.

Dentro de los trastornos afectivos se pueden distinguir principalmente el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar, cuya clasificación en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) ha evolucionado. En la 4ª edición (DSM-4) se integraban en el apartado denominado “*Mood Disorders*” (Trastornos afectivos), mientras que en el DSM-5 fueron separados en dos entidades clínicas independientes desde el punto de vista de su clasificación².

Según datos obtenidos de varios estudios epidemiológicos la prevalencia del trastorno depresivo mayor es alrededor del 16%, considerándose la segunda causa de discapacidad mundial¹. Esta se atribuyó como una de las principales causas de AVAD (Años de Vida Ajustados por Discapacidad) ocasionando un aumento de dicha carga en un 3,8%³. Por otro lado, la prevalencia del trastorno bipolar se sitúa en torno al 5%¹, considerándose potencialmente incapacitante en ámbitos como el trabajo⁴.

2.2. Etiología, clínica y diagnóstico de los trastornos afectivos

El principal factor etiológico para desarrollar un trastorno afectivo es la exposición prolongada a estresores psicosociales⁵. Otro factor importante es la

herencia a través de familiares de primer grado ya que, según estudios genéticos, la depresión posee un porcentaje de heredabilidad del 37%, y un riesgo 2,8 veces mayor de desarrollar la enfermedad. Por otra parte, la heredabilidad del trastorno bipolar es del 89%, con un riesgo de desarrollarlo 8,7 veces mayor. En cuanto al género, se observó que las mujeres tienen 1,7 veces más de probabilidades de desarrollar un evento de dicho tipo que los hombres, y esto se debe a la influencia de los cambios hormonales. Por el contrario, la situación socioeconómica y el origen étnico no influyen en la prevalencia¹.

El trastorno depresivo mayor, comúnmente denominado depresión, se define por episodios depresivos mayores, cuyos síntomas más comunes son insomnio, fatiga, angustia interna, abandono de ciertas actividades, sentimientos de torpeza y tristeza e ideación suicida, además de la ausencia de manía e hipomanía¹. La depresión podrá ser identificada si los síntomas duran 2 semanas y causan depresión y/o falta de interés en actividades placenteras y/o angustia. El diagnóstico se realiza siguiendo el DSM-5, "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition*")², cuyos criterios se recogen en la tabla 1.

Por su parte, el trastorno bipolar se caracteriza por episodios depresivos y principalmente por episodios de manía, que se acompañan de una elevación anormal del estado de ánimo que puede llegar a ocasionar irritabilidad o incluso psicosis o hipomanía si es menos grave y no hay síntomas de psicosis. En cuanto a su clasificación, se distinguen el trastorno bipolar I (TB-I) y el trastorno bipolar II (TB-II) conforme a la repercusión y gravedad de la elevación del estado de ánimo⁴.

A. Se requiere la presencia de cinco de los nueve síntomas durante el mismo período de 2 semanas, donde al menos uno de estos debe ser un síntoma principal (depresión y/o pérdida de interés o placer)

1. Estado de ánimo deprimido o triste (subjetivo o observado), que en niños o adolescentes puede ser un estado irritable
2. Pérdida de interés o placer en realizar cualquier actividad
3. Cambio significativo de peso o apetito
4. Insomnio o hipersomnia
5. Retraso psicomotor o agitación
6. Pérdida de energía o fatiga
7. Sentimientos de inutilidad o culpa
8. Deterioro de la concentración o indecisión
9. Pensamientos de muerte o ideación suicida

B. Los síntomas causan angustia o discapacidad social y/o laboral

C. El episodio no es atribuible a una condición médica o a una sustancia

“**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para los trastornos depresivos mayores. Información extraída del DSM-5”².

Se podrá diagnosticar el TB-II cuando los síntomas duren 4 días consecutivos, y se cumplan los criterios para un episodio de hipomanía actual o pasado, recogidos en la tabla 2, junto con los criterios para la depresión (tabla 1). No obstante, nunca tiene que haber habido un episodio maníaco².

A. Persistencia del estado de ánimo elevado, efusivo o irritable y aumento de la actividad, durante al menos 4 días consecutivos.

B. En el período de alteración del estado de ánimo, deben estar presentes al menos tres de los siguientes síntomas (cuatro si solo está iritado)

1. Autoestima o grandeza elevadas
2. Necesidad disminuida de dormir
3. Más hablador
4. Vuelo de ideas o pensamientos acelerados
5. Distracción anormal
6. Aumento de la actividad dirigida a objetos
7. Participación elevada en actividades arriesgadas

C. El episodio se asocia con un cambio en el funcionamiento que no es atribuible al individuo

D. Alteración del estado de ánimo (observado)

E. El episodio no requiere hospitalización o no hay características psicóticas.

F. El episodio no es atribuible a una sustancia

“**Tabla 2.** Criterios diagnósticos para los episodios de hipomanía. Información extraída del DSM-5”².

Y para diagnosticar el TB-I los síntomas deben durar 1 semana y se tienen que cumplir los criterios para un episodio maníaco actual o pasado, que están recogidos en la tabla 3. También es común que estén presentes, no siendo necesario, los criterios diagnósticos de un episodio hipomaníaco (tabla 2) o los criterios diagnósticos de depresión (tabla 1)².

A. Persistencia del estado de ánimo elevado, efusivo o irritable y aumento de la actividad, que dura al menos 1 semana.

B. En el período de alteración del estado de ánimo, deben estar presentes al menos tres de los siguientes síntomas (cuatro si solo está iritado)

1. Autoestima o grandeza elevadas
2. Necesidad disminuida de dormir
3. Más hablador
4. Vuelo de ideas o pensamientos acelerados
5. Distracción anormal
6. Aumento de la actividad dirigida a objetos
7. Participación elevada en actividades arriesgadas

C. La alteración del estado de ánimo es grave y requiere hospitalización o hay características psicóticas

D. El episodio no es atribuible a una condición médica o a una sustancia

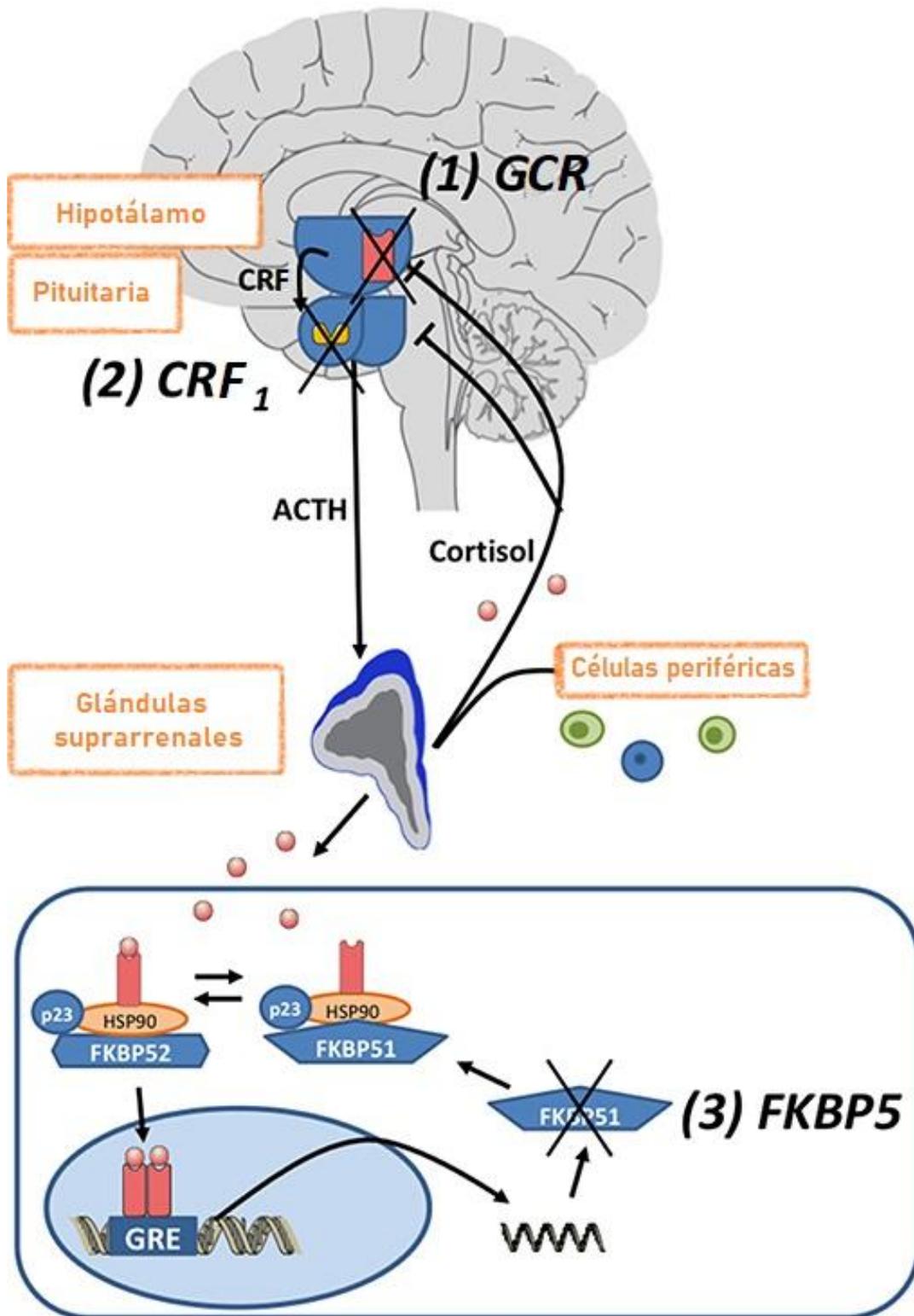
“**Tabla 3.** Criterios diagnósticos para los episodios de manía. Información extraída del DSM-5”².

2.3. Bases neuropatológicas de los trastornos afectivos: importancia del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)

Pese a que los trastornos del ánimo son enfermedades muy comunes, su fisiopatología continúa siendo incierta. Se sabe que el desarrollo de los trastornos afectivos es una combinación de factores genéticos, psicosociales (como es el estrés), neuroendocrinológicos, inmunoinflamatorios y alteraciones en la neurotransmisión monoaminérgica y en la transducción de señales⁶. Además, con el avance en los estudios de neuroimagen se ha podido relacionar los trastornos afectivos con varias anormalidades neurofisiológicas en áreas cerebrales como la corteza prefrontal dorsolateral, orbital y medial, la amígdala, el hipocampo, el núcleo estriado y el tálamo, las cuales parecen modular el comportamiento emocional, el estado de manía y las respuestas al estrés⁷.

La hipótesis de que la deficiencia monoaminérgica es fundamental en la fisiopatología de los trastornos afectivos está decayendo ya que no consigue explicar totalmente la neurobiología de los mismos. A pesar de esto, la mayoría de los fármacos empleados actualmente para el manejo de la sintomatología depresiva actúan aumentando la transmisión monoaminérgica. Sin embargo, la farmacología para el tratamiento de los trastornos afectivos presenta limitaciones importantes que motivan una necesidad crítica de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más eficaces y seguras⁸.

El cambio endocrino primordial en pacientes deprimidos es una alteración de la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que es el sistema principal que regula la respuesta al estrés, considerado como uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de estos trastornos. La respuesta al estrés es necesaria ya que regula la homeostasis, pero su presentación en períodos prolongados puede resultar peligrosa⁹. Por estas razones, la función reguladora del eje HHA en la modulación de las respuestas al estrés logra tener un papel central en la fisiopatología de los trastornos afectivos¹⁰.



“Figura 1. El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA). Compuestos que regulan la función del eje HHA: (1) GCR, (2) los receptores CRF₁ y (3) FKBP5”. Imagen adaptada de Menke et al., 2019¹¹.

La exposición a factores estresantes produce la activación del eje HHA. Brevemente, en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo se sintetiza la hormona liberadora de corticotropina (CRF). Ésta se une a su receptor tipo 1 (CRF₁), localizado en la adenohipófisis estimulando la producción y liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (ver Figura 1)¹¹. La secreción de ACTH activa la producción y liberación de glucocorticoides por las cortezas de las glándulas suprarrenales, entre ellos el cortisol (o corticosterona en roedores) que actúa en diferentes localizaciones. Atendiendo a su efecto en el sistema nervioso central, se han descrito sus efectos sobre la corteza prefrontal y el hipocampo, regulando funciones como el mantenimiento del sueño, la capacidad de adaptación o la recuperación del estrés, entre otros^[9, 11].

Posteriormente a la activación del eje HHA se inician mecanismos de retroalimentación negativa a nivel hipofisario e hipotalámico que ayudan a restablecer la homeostasis. Los glucocorticoides se unen a los receptores de glucocorticoides (GCR) que se encuentran abundantemente en las neuronas CRF hipotalámicas y en los corticotropos hipofisarios inhibiendo la liberación de CRF y ACTH. La sensibilidad de los receptores de glucocorticoides se encuentra también regulada por la proteína FKBP5 (*FK506-binding protein 51*). En los trastornos del estado de ánimo se ve dañada la excitabilidad del cortisol, lo que produce un mecanismo de retroalimentación negativa disminuido que conlleva una producción excesiva de CRF y de glucocorticoides¹¹.

Por otro lado, en la edad adulta se siguen sintetizando nuevas neuronas en el cerebro. Los glucocorticoides intervienen ampliamente en la mediación de la neurogénesis, ya que pueden causar deterioro cognitivo al provocar atrofia neuronal debido a una hipercortisolemia. Los estudios recientes en humanos han propuesto, que en el trastorno depresivo mayor se produce una hiperactivación del eje HHA que reduce la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Este fenómeno conduce a efectos como atrofia neuronal, disminución de la neurogénesis en el hipocampo y circuitos neuronales deteriorados¹⁰.

Por consiguiente, conforme a la amplia evidencia sobre la implicación del eje HHA en la regulación del estrés y su alteración en los trastornos afectivos, sería lógico pensar en el desarrollo de estrategias farmacológicas que puedan reestablecer la función del eje HHA como opción de tratamiento¹⁰.

2.4. Opciones farmacoterapéuticas

Los tratamientos para los trastornos del estado de ánimo tienen como objetivo principal conseguir una estabilización clínica y funcional garantizando los efectos secundarios mínimos y la seguridad del paciente y familiares⁴. Para ello se emplean abordajes tanto de tipo farmacológico como no farmacológico entre los que se encuentran la psicoterapia o los tratamientos somáticos¹.

Las opciones farmacológicas utilizadas en el tratamiento de los trastornos afectivos dependerán de la tolerancia y del estado de ánimo del paciente, entre otros múltiples factores, y se dividen en varios grupos que se recopilan en la tabla 4. Por otro lado, la psicoterapia se considera fundamental para la recuperación por los beneficios que presenta para el paciente. Ésta se basa en un diálogo con un psicólogo, psiquiatra, trabajador social o un facultativo especializado en salud mental para prevenir la ansiedad o la ira a través de la educación y el apoyo social, mejorar la adherencia al tratamiento y reducir el riesgo de recaída. Se pueden administrar simultáneamente la medicación con la psicoterapia para garantizar una mayor eficacia¹.

Pese a que estos tratamientos evidencian eficacia en muchos pacientes, en otros no se llega a alcanzar el efecto deseado o presentan limitaciones, tales como la elevada latencia temporal para conseguir el efecto antidepresivo, los posibles efectos adversos y la frecuente reevaluación de la medicación, entre otros¹. Por estas razones, es necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos que prevengan los efectos secundarios sobre el funcionamiento biológico y psicosocial y que garanticen una buena respuesta terapéutica⁵.

TIPO	CLASE › fármaco	TRATAMIENTO
ANTIDEPRESIVOS	INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS) › fluoxetina, sertralina	▶ Tratamiento de primera línea para la depresión.
	INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NOREPINEFRINA (IRSN) › venlafaxina, duloxetina	
	ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS › bupropión, mirtazapina	
	ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS › amitriptilina, nortriptilina	▶ Tratamiento para la depresión en pacientes resistentes al tratamiento.
	INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO) › selegilina, fenelzina	▶ Presentan efectos adversos neurológicos y extrapiramidales.
ANTIMANIÁICOS	Antipsicóticos de 2ª generación › lurasidona y quetiapina › combinación de olanzapina y un ISRS (fluoxetina)	▶ Tratamiento para la depresión bipolar. ▶ Puede ir asociado con un estabilizador del estado de ánimo.
ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO	› litio ANTICONVULSIVOS › valproato, carbamazepina y lamotrigina	▶ Tratamiento de primera línea para el trastorno bipolar.

“**Tabla 4.** Ejemplos representativos de fármacos utilizados en el tratamiento de los trastornos afectivos”. Información extraída de Rakofsky, J. et al., 2018, Continuum¹.

Por todas las razones mencionadas, la regulación farmacológica del eje HHA podría constituir una herramienta farmacológica interesante dada su elevada implicación funcional en los trastornos afectivos⁵. En el presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica enfocada a valorar las posibles estrategias dirigidas al eje HHA que se han ensayado, su potencial terapéutico en los trastornos afectivos y las perspectivas de futuro sobre su incorporación al ámbito de la psiquiatría clínica.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El **objetivo principal** de este trabajo es analizar la evidencia disponible acerca de nuevos tratamientos dirigidos a la regulación farmacológica del eje HHA para el manejo terapéutico de los trastornos afectivos.

Los **objetivos específicos** son:

1. Realizar una revisión sobre las estrategias dirigidas al antagonismo del receptor CRF₁.
2. Revisar las evidencias disponibles acerca de los antagonistas del receptor de glucocorticoides.
3. Revisar los resultados obtenidos con los antagonistas de FKBP5.
4. Examinar las estrategias que se han ensayado sobre el receptor NPFFR2.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Para llevar a cabo este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos, tales como: Pubmed, Cochrane Library y Google Académico. Asimismo, también se ha consultado la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) publicado por la Asociación Americana de Psicología (APA).

4.2. Estrategia de búsqueda

Para realizar la búsqueda en estas bases de datos, se han empleado las siguientes palabras clave del trabajo conforme a los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS): “Trastornos del Estado de Ánimo”, “Depresión”, “Trastorno bipolar” “Receptores de la Hormona Liberadora de Corticotropina”, “Receptor Glucocorticoide”, “Receptores FKBP5”, “Receptores NPFFR2” y “eje HHA”, la cual proporcionó dichos descriptores en inglés: "Mood Disorders", "Depression", "Bipolar Disorder", "Receptors, Corticotropin-Releasing Hormone", "Receptors, Glucocorticoid", "Receptor, FKBP5", "Receptors, NPFFR2" y "HPA axis". Posteriormente, para relacionar estas palabras clave y conseguir los artículos adecuados para la revisión, se ha utilizado el operador booleano “AND”.

Además con el fin de ampliar la búsqueda, en algunas ocasiones se han revisado las referencias bibliográficas contenidas en un artículo concreto y así se ha podido aumentar el número de referencias incluidas que tratasen la temática de interés. Para la selección final de los artículos que se han revisado en el presente trabajo, se muestran a continuación los criterios de selección (criterios de inclusión y criterios de exclusión) que se utilizaron.

4.2.1. Criterios de inclusión

- Los artículos debían estar disponibles en inglés o español.
- Los artículos debían estar publicados en los últimos 20 años, entre 2000 y 2019, ambos inclusive.
- Los artículos podían ser artículos originales o revisiones.
- Artículos centrados en estrategias dirigidas a la regulación farmacológica del eje HHA.

4.2.2. Criterios de exclusión

- Artículos no disponibles en inglés o español.
- Artículos publicados con anterioridad al 2000.
- Artículos no relacionados con la regulación del eje HHA.

A continuación, se muestran las cajas de búsqueda que se emplearon conforme a los bloques temáticos en los que se ha dividido el apartado de resultados de este trabajo.

1. Modulación farmacológica de receptores de CRF

"Receptors, Corticotropin-Releasing Hormone" AND "Mood Disorders"

2. Antagonistas del receptor de glucocorticoides

"Receptors, Glucocorticoid" AND "Mood Disorders"

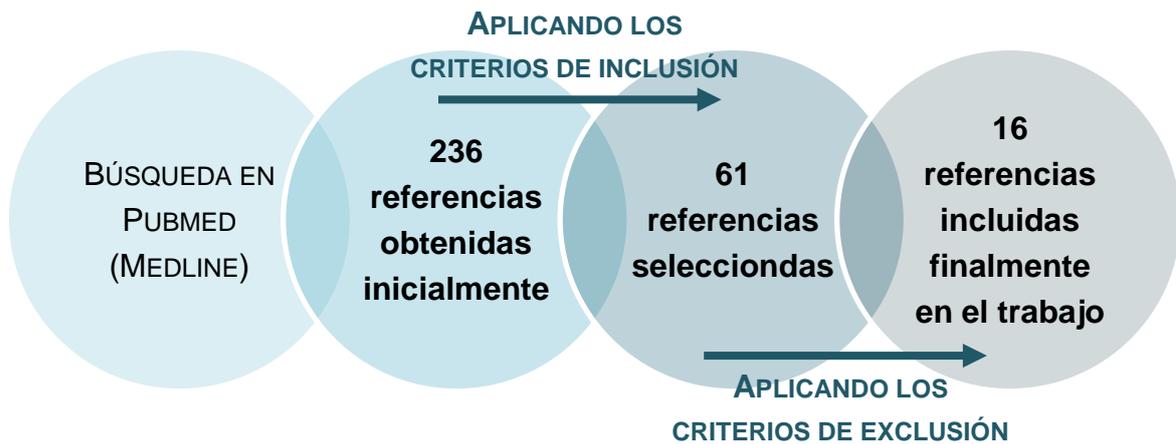
3. Receptor NPFFR2

"Receptor, NPFFR2" AND "HPA Axis"

4. Antagonistas de FKBP5

"FKBP5" AND "Mood Disorders"

La figura que se muestra a continuación (Figura 2) muestra el proceso que se ha llevado a cabo para la búsqueda y selección de los resultados, aplicando los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente.



“Figura 2. Representación gráfica del proceso que se ha seguido para el cribado y selección de los artículos que finalmente se han revisado en el presente trabajo”.

5. RESULTADOS

Los estudios con animales de laboratorio son fundamentales para la investigación en neuropsiquiatría ya que han permitido obtener información relevante acerca de la regulación del eje HHA y su implicación en los trastornos afectivos⁷. Al respecto, gran parte de los resultados recopilados en este trabajo provienen de la modelización animal, ya que por ahora ofrecen los resultados más numerosos y decisivos, siendo minoritarios los ensayos realizados en humanos.

Se han buscado nuevas alternativas de tratamiento en distintos moduladores farmacológicos del eje que regula la respuesta al estrés (HHA), los cuales parecen tener la capacidad de producir efectos antidepresivos y mejorar comportamientos similares a la ansiedad. Con ello, las estrategias que he elegido abordar en este trabajo son los antagonistas del receptor CRF₁, los antagonistas del receptor de glucocorticoides, la modulación del receptor NPFRR2 y los antagonistas de FKBP5.

5.1. Modulación farmacológica de receptores de CRF

El factor liberador de corticotropina (CRF) o corticoliberina es un péptido de 41 aminoácidos ubicado en las neuronas parvocelulares en el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN). Es el principal mediador fisiológico del sistema HHA, así como de las respuestas neuroendocrinas y conductuales al estrés agudo y crónico⁷. A nivel de la glándula pituitaria, los efectos del CRF se incrementan porque se coexpresan y secretan vasopresina (AVP) y CRF, actuando conjuntamente para mejorar la respuesta a los estímulos estresantes. En la práctica clínica se ha establecido una conexión entre el estrés y los acontecimientos afectivos¹².

El CRF se une a una familia de receptores acoplados a proteínas G. En mamíferos han sido identificados dos subtipos, CRF₁ y CRF₂ que se encuentran en distintas localizaciones, presentan variantes, y tienen funciones

distintas pero son de composición similar¹². CRF₁ se expresa a diferentes niveles en el hipocampo, la hipófisis, el cerebelo, la amígdala y en toda la corteza cerebral; mientras que CRF₂ se expresa más discretamente en la corteza cerebral, el núcleo ventromedial del hipotálamo, la amígdala y el bulbo olfatorio⁷. También se han identificado tres neuropéptidos endógenos de la familia del CRF: urocortina I (UCN I), urocortina II (UCN II) y urocortina III (UCN III). Estos se unen a los receptores CRF₁ y CRF₂, los cuales difieren en sus afinidades de ligando para CRF y UCN I-III. Además, el sistema HHA está regulado por una proteína de unión al CRF (CRF_{BP}) que se une con alta afinidad a CRF y UCN I, evitando así la unión de los receptores de CRF, y se une con baja afinidad a UCN II y UCN III¹².

Estudios realizados en animales evidencian que tras varias microinyecciones de CRF en diversas áreas cerebrales, se ha podido observar una conducta de tipo depresivo que concurre con un mayor nivel de respuesta ansiosa, entre otros⁷. Otros datos indican que el CRF_{BP} podría estar implicado en la regulación del estrés, ya que participa activamente en el mecanismo de retroalimentación del eje HHA (Herringa et al., 2004). Por otra parte, estudios realizados en 1989 por Arato et al. muestran niveles del CRF elevados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el plasma en gran cantidad de pacientes con problemas anímicos, así como en víctimas de suicidio. Asimismo, se ha observado que en pacientes que aún presentan CRF elevado en el LCR hay mayor riesgo de una pronta recaída (Banki et al., 1992). Además, la secreción de CRF en el PVN también se regula por las conexiones con otras áreas cerebrales, entre las que se encuentran el locus coeruleus (LC) y el hipotálamo (Bissette et al., 2003; Merali et al., 2006; Raadsheer et al., 1994)¹².

Varios estudios han demostrado que los antidepresivos y los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) producen efectos semejantes en su funcionamiento, inhibiendo la expresión de CRF y la función del sistema HHA en pacientes deprimidos o con trastorno bipolar^[12, 13]. Estas evidencias sugieren una posible utilidad terapéutica con fármacos que bloqueen los efectos de CRF, por lo que se están analizando en mayor medida los

antagonistas para CRF₁. No obstante, el efecto que produce CRF₂ aún se sigue debatiendo y por ello sigue en investigación¹².

5.1.1. Antagonistas CRF₁

Los primeros antagonistas sintetizados de CRF₁ no llegaban a penetrar la barrera hematoencefálica y por esa razón no se llegaron a realizar estudios clínicos. Seguidamente se desarrollaron varios antagonistas no peptídicos CRF₁ que mostraron gran afinidad para el tratamiento de la depresión y otros trastornos como la ansiedad¹⁴. El compuesto **R-121919** fue el primer antagonista no peptídico del receptor CRF₁ que se diseñó, el cual mostró a determinadas dosis efectos antidepresivos que no influían en la ACTH ni en el cortisol, además de no producir insuficiencia suprarrenal (Zobel et al., 2000)⁷.

Seguidamente, se siguieron investigando más antagonistas utilizando varios modelos animales de depresión y de ansiedad¹⁵. Los antagonistas CRF₁ sintetizados fueron **antalarmina**, **CP-154526**, **NBI-34041**, **SSR125543**, **R278995** y **DMP696** entre otros, con los cuales se observó que el efecto ansiolítico y/o antidepresivo varía dependiendo de la dosificación, y que a pesar de los buenos resultados obtenidos inicialmente en roedores su eficacia antidepresiva no está firmemente demostrada^[15, 16].

En 2004, Nielsen et al. emplearon el modelo de natación forzada que evalúa el grado de desesperanza del animal, en la cual se mide el tiempo que el animal permanece inmóvil, correspondiendo un mayor tiempo de inmovilidad a un mayor rasgo depresivo. La utilización de **DMP696** y **R121919** redujo de forma significativa el tiempo de inmovilidad en ratones. Sin embargo, Jutkiewicz et al. observaron que la administración de **CP-154526** y **R121919** no consiguió reducir la inmovilidad de natación en ratas⁷. De igual manera, en otros estudios con roedores que habían padecido una enfermedad aguda o crónica la administración de **DMP696** no logró reducir la inmovilidad. Por otro lado, Chaki et al. observaron que el tratamiento con **R278995** mostraba efectos de tipo antidepresivo en ratas bulbectomizadas (un modelo putativo de depresión en el

que se resecciona el bulbo olfatorio del animal dando lugar a rasgos de conducta depresiva) y no en animales sanos. Y también se corroboró que una dosis crónica de **antalarmina** o **SSR125543** mejora la apariencia del pelaje y mejora la neurogénesis en el hipocampo. Además, el planteamiento inicial de que el tratamiento con **CP-1545** tenía efectos similares a los antidepresivos, perdió soporte en un estudio posterior al no resultar satisfactorio y no producir efectos antidepresivos¹⁶.

La disparidad de dichos resultados se podría explicar con el hecho de que los antagonistas de CRF₁ solo son capaces de producir la actividad antidepresiva en algunos modelos de depresión, o en ratones que presentan determinados endofenotipos. Esto podría deberse a la genética que posee cada animal o por las diferencias entre los rasgos depresivos que se modelizan en animales y la sintomatología clínica. No obstante, desde 2004 varios antagonistas CRF₁ están en ensayos clínicos a causa de los buenos resultados obtenidos con el fármaco **R121919** en un ensayo clínico de fase IIa¹⁶. Sin embargo, su desarrollo cesó por el incremento de las enzimas hepáticas cuando se suministró a dosis muy elevadas¹⁵. Después de todo el trabajo realizado para conseguir resultados prometedores, hasta el momento no ha habido antagonista CRF₁ que haya podido superar un ensayo clínico en fase III. **GSK561679**, **GW876008** y **Pexacerfont** son algunos de los antagonistas sintetizados posteriormente, de los cuales aún no se ha demostrado eficacia para la depresión, pero siguen en estudio¹⁶.

Por último, cabe destacar que recientemente se ha sintetizado otro antagonista de CRF₁, el **E2508**, a partir del cual se han obtenido resultados exitosos. Se ha observado un perfil ansiolítico y/o antidepresivo en varios modelos animales de depresión y ansiedad. Como ejemplo, en la prueba de natación forzada, la administración de E2508 redujo de forma significativa el tiempo de inmovilidad de los animales. El efecto ansiolítico del E2508 se investigó con un modelo de conducta defensiva en ratas, en el cual se somete al roedor a diversos factores estresantes. Entre estos, se puede tener la presencia de cables que aplican una descarga eléctrica cuando el roedor los toca, fenómeno que motiva el

enterramiento de dicho cable en el lecho donde se sitúa. De esta forma, tras la administración del fármaco E2508 se disminuyó el tiempo que la rata intenta enterrar el cable con corriente, lo que muestra una mejoría en la conducta ansiosa, que variaba dependiendo de la dosis administrada¹⁷.

5.1.1. Antagonistas CRF₂

Una de las primeras aproximaciones para valorar la implicación del CRF₂ en la regulación de la conducta emocional fue el empleo de ratones modificados genéticamente. Concretamente se utilizaron animales knock-out, que están desprovistos o carecen del gen que codifica para CRF₂. En estos estudios se demostró que la inhibición de la expresión de CRF₂ produce un efecto ansiolítico⁷, resultado que llevó a formular la hipótesis de que la supresión de CRF₂ ayuda a modular el sistema HHA y mejorar la conducta de los trastornos afectivos¹⁸. A pesar de esto, se deben realizar más estudios fiables, ya que actualmente los antagonistas que se conocen de CRF₂ son (**antisauvagine-30**, **astressin-2B** y **K41498**) presentan una eficacia terapéutica limitada puesto que están basados en péptidos⁷.

5.2. Antagonistas del receptor de glucocorticoides

Los glucocorticoides intervienen de manera dinámica en la memoria, la vigilancia, la atención, la cognición y la adaptación conductual⁷. Se ha manifestado en determinados pacientes que un aumento en los niveles de glucocorticoides, como el cortisol, causa disfunción neurocognitiva y/o efectos perjudiciales en el estado de ánimo como pueden ser ansiedad y síntomas depresivos que pueden llegar a producir psicosis¹⁹. Por esta razón, se cree que el tratamiento con antagonistas del receptor de glucocorticoides (GCR) mejorarían el funcionamiento neurocognitivo y minimizarían la ansiedad y las manifestaciones de tipo depresivo²⁰.

En varios estudios (Zhou et al., 1987; Swann et al., 1992) se ha observado que la prueba de supresión a la dexametasona (DST) logra medir la integridad

funcional del mecanismo de retroalimentación negativa a través de los glucocorticoides, como se ha mencionado anteriormente. Con la administración de DST se debería provocar la inhibición del cortisol, que no se llega a producir de forma general en pacientes con trastornos afectivos, sugiriendo una alteración en la regulación del eje HHA en respuesta a DST¹⁹.

Los antagonistas de glucocorticoides se consideran una parte importante en la regulación del sistema HHA, el cual juega un papel clave en la retroalimentación negativa a través de los dos receptores de glucocorticoides⁷. Los dos subtipos de receptores de glucocorticoides son los receptores de mineralcorticoides (MR) y los receptores de glucocorticoides (GCR), a los cuales se une la corticosterona con una afinidad diferente en roedores. Todavía no se ha esclarecido la implicación que presentan los dos modelos de receptores en la regulación del sistema HHA, pero se cree que los receptores de alta afinidad (MR) controlan los niveles basales bajos del cortisol circulante mientras que los receptores de baja afinidad (GCR) son los que actúan durante el estrés y en los picos circadianos¹⁹. Ambos receptores se expresan en el hipocampo, la circunvolución dentada y la amígdala basolateral⁷. La función primordial del antagonista reside en extinguir cualquier resultado dañino producido por altos niveles de hipercortisolemia y en la facultad de regular su receptor. Por esta razón, tras la administración de un antagonista GCR se produce una función antiglucocorticoide pronunciada que causa una nivelación de los niveles de glucocorticoides¹⁹.

En los primeros estudios realizados de los antagonistas GCR se investiga el compuesto **RU-38486**, también conocido como **mifepristona**, la cual presenta una estructura análoga al cortisol y a la progesterona. El uso primordial de la mifepristona es como anticonceptivo, para el tratamiento ginecológico de la endometriosis, para varios tumores sensibles a la progesterona y para el tratamiento del síndrome de Cushing⁷. La mifepristona es un antagonista de la progesterona y a dosis más elevadas es un antagonista no selectivo de GCR²¹. Se considera un antagonista potente in vitro e in vivo a dosis bajas de glucocorticoides y que presenta escasa afinidad por MR^[21, 22].

En 2009, Mclsaac et al. observaron que una administración de corta duración de **mifepristona** bastaría para elevar la cantidad de glucocorticoides y que se produzca una regulación del sistema HHA. Además, los ensayos clínicos realizados tanto en 2002 por Belanoff et al. en pacientes hospitalizados con criterio diagnóstico depresivo, como en 2006 por DeBattista et al. en pacientes con depresión, pero sin tratamiento vigente, se ha podido comprobar que la administración de mifepristona durante siete días es bien tolerada porque no ocasiona efectos adversos graves ni continuos. Asimismo, produce una mejora en la depresión medida por los puntajes de la Escala de Clasificación de Hamilton para la Depresión (HAMD-21), por lo que se ha evidenciado que podría ser útil en el manejo de la depresión mayor y el trastorno bipolar²¹.

En otro estudio realizado en 1991 por Van der Lely et al. a pacientes con síndrome de Cushing se observó que el tratamiento a dosis altas revierte la psicosis y los pensamientos suicidas. Según Grunberg et al. en 1993 y Lamberts et al. en 1991 con un tratamiento superior a siete días se producen más efectos adversos como pueden ser fatiga, sofocos o náuseas y en menor medida erupciones cutáneas eritematosas²². Sin embargo, la mifepristona no se ha relacionado con ningún efecto secundario que afecte los receptores de estrógenos, monoaminas, histaminas, muscarínicos o mineralocorticoides, ni se ha asociado con insuficiencia suprarrenal o hepatotoxicidad⁷.

En 2004, Young et al. realizaron un experimento piloto con pacientes con trastorno bipolar resistente al tratamiento. En éste se observó que tras el tratamiento con mifepristona se produce una mejora del funcionamiento neurocognitivo y la conducta depresiva²¹. Esta mejora sintomática sucedió antes de lo esperado en el tratamiento para el trastorno bipolar actual, ya que fue notable a las dos semanas de iniciar el tratamiento. La tarea de memoria de trabajo espacial que se empleó como herramienta de evaluación mejoró notablemente en comparación con placebo y se produjeron mejoras leves en la fluidez verbal y en la memoria de reconocimiento espacial. Estos datos requieren replicación, pero deparan gran evidencia en mejorar el funcionamiento neurocognitivo y las conductas depresivas²⁰.

La industria Corcept Therapeutics Inc. ha continuado desarrollando mifepristona por vía oral para tratar la depresión mayor con características psicóticas y la enfermedad de Alzheimer, pero en 2006-2007 determinados ensayos clínicos fallaron y no se logró obtener sus resultados finales (Nihalani y Schwartz, 2007). No obstante, se retomaron las investigaciones en 2009 y actualmente siguen en curso varios ensayos de fase III para el tratamiento de conductas psicóticas asociadas a depresión mayor²¹.

Se han realizado más ensayos clínicos para desarrollar antagonistas de GCR más selectivos que la mifepristona²⁰, ya que su potencial es limitado debido a su gran afinidad por el receptor de progesterona, que causa importantes efectos secundarios⁷. Uno de los antagonistas desarrollado es **ORG 34517**, el cual es derivado de la mifepristona. En un estudio realizado en 2002 por Høyberg et al. se ha podido observar que en pacientes con niveles elevados de cortisol presenta resultados antidepresivos en la depresión mayor unipolar psicótica y no psicótica²⁰. Además, otros compuestos como **RU-43044** y **CORT-10829** también son antagonistas actualmente en investigación⁷.

Pese a que todavía no existe gran certeza, varias referencias (Jacobson & Sapolsky, 1991) predicen que los MR también podrían regular la actividad del sistema HHA, ya que intervienen en la inhibición de la retroalimentación. En varios estudios, algunos fármacos antidepresivos han demostrado que pueden regular la expresión de los MR sugiriendo su posible implicación en el efecto antidepresivo (Seckl y Fink et al., 1992)¹⁹. Por lo que los MR podrían constituir otra diana interesante para evaluar la posible utilidad terapéutica de su manipulación farmacológica.

5.3. Regulación farmacológica del receptor NPFFR2

El neuropéptido FF (NPFF) es un péptido modulador de la morfina que regula diferentes funciones hipotalámicas y que en el SNC interviene en la respuesta al estrés y en la regulación de la conducta²³. En mamíferos se conocen 5 subtipos de péptidos de RFamida, entre los que se encuentra NPFF, péptido

relacionado con RFamida (RFRP), péptido de amida de RFpiroglutamilado (QRFP), kisspeptina (KISS) y péptido liberador de prolactina (PrRP). NPFFR interacciona con dos receptores similares: NPFFR1 y NPFFR2, los cuales se encuentran acoplados a proteína G, y se expresan en la hipófisis posterior, el tálamo, el hipotálamo y el PVN²⁴. NPFFR2 es más numeroso en el SNC y además presenta mayor afinidad a NPFF que NPFFR1. El mecanismo que sigue es aún desconocido, pero se informó que PrRP activa la neurona CRF hipotalámica en el PVN, originando así una acción a través de NPFFR2, por la afinidad de unión que presenta PrRP a NPFFR2 (Ma et al., 2009; Yamada et al., 2009)²³.

Se ha sugerido que NPFFR2 puede modular la conducta emocional, porque se ha observado que tras administrar un agonista de NPFFR2 se origina una activación del eje HHA que produce cambios en los comportamientos relacionados con el estrés. Se han desarrollado en roedores dos agonistas selectivos de NPFFR2, que son: **AC-263093** y **CFMHC**, con los cuales se han realizado ensayos clínicos que han servido para examinar cómo afecta la administración de un agonista NPFFR2 al comportamiento de los roedores²³.

En varios estudios (Gaubert et al., 2009; Lameh et al., 2010) se ha podido observar que en roedores a los que se les ha inyectado AC-263093 o CFMHC se aumenta el cortisol en suero de forma tiempo y dosis dependiente. En otro estudio realizado en 2013 por Haridas et al. se evaluó a varios ratones por el modelo de depresión inducida por estrés leve crónico (CMS), en el cual se someten a los ratones a la exposición a diferentes factores estresantes elegidos al azar como pueden ser exposición al frío o inclinación de la jaula, inversión del ciclo de luz, lecho húmedo, restricción de movimientos, etc. Posteriormente a la exposición al CMS, se pudo observar una conducta depresiva y ansiosa considerable, así como una alteración en el eje HHA debido a un aumento del cortisol en el suero²³.

Con la expresión de la proteína c-Fos se evaluó la actividad neuronal en el PVN a través del estudio realizado en 2010 por Mouledous et al. Se observó

que después de la administración de un agonista de NPFFR2, la proteína c-Fos se encontraba alterada en el PVN. Esta alteración indica que la activación de NPFFR2 aumenta la actividad neuronal del PVN hipotalámico. Asimismo, se observaron comportamientos ansiosos en roedores por la alteración de c-Fos tras el tratamiento con un agonista de NPFFR2. Esta conducta se evaluó en la prueba del laberinto elevado en cruz, en la cual se somete al ratón a un recinto elevado con dos brazos abiertos y dos brazos cerrados. El tiempo en los brazos abiertos disminuyó y aumentó el tiempo en los brazos cerrados, indicando un elevado rasgo de ansiedad por parte de los animales expuestos²⁴.

Por otro lado, se mostró que **AC-263093** (el agonista selectivo de NPFFR2), podría actuar como un antagonista de NPFFR1 (Malin et al., 2015), aunque presenta mayor eficacia en NPFFR2. Con la activación de NPFFR1 se estimula el eje HHA y produce efectos similares a la ansiedad, los cuales se pueden revertir con la administración de un antagonista de NPFFR1. Recientemente se ha desarrollado un antagonista de NPFFR1 que es **GJ14** (Kim et al., 2015). Esta evidencia indica que NPFFR1 participa activamente en la regulación del estrés y la ansiedad, aunque hay pocos estudios y se tiene que seguir investigando²³.

5.4. Antagonistas de FKBP5

El gen FKBP5 o también conocido como FKBP51 (proteína 51 de unión a FK506) es parte de la familia de proteínas de inmunofilinas y codifica la proteína co-chaperona FK506, la cual interacciona con la proteína de choque térmico chaperona 90 (hsp90) para regular la actividad del receptor de glucocorticoides, que se ha vinculado con la ansiedad, la depresión y el trastorno de estrés postraumático (TEPT)²⁵. Concisamente, hsp90 es una proteína que actúa en la célula junto con otras proteínas para ayudar a otras a plegarse. En presencia de glucocorticoides, hsp90 y FKBP5 se unen a los receptores de glucocorticoides reduciendo su sensibilidad⁷.

Tras varias investigaciones, se han asociado alteraciones en varias dianas que participan en la regulación del eje HHA con el inicio de los trastornos afectivos y la respuesta al estrés psicosocial, como es el caso de FKBP5. Esta proteína, que actúa como co-chaperona regulando negativamente la funcionalidad de los GCR, resulta esencial para la finalización de la respuesta del eje HHA a un suceso estresante^[7, 25].

Por ello se cree, que los polimorfismos genéticos que alteran la función de genes como el que codifica para FKBP5, puedan modificar los resultados del tratamiento en pacientes con trastornos afectivos⁷. En gran cantidad de estudios se han asociado los polimorfismos de un solo nucleótido con una mayor predisposición a sufrir trastornos afectivos, psicosis, TPET y suicidio (Zannas et al., 2016; Matosin et al., 2018). El polimorfismo rs1360780 del gen FKBP5 se ha relacionado con un mayor número de episodios depresivos (Binder et al., 2004), sin embargo, en otros estudios con otros genotipos se muestra contradicción ya que no afectan de igual forma a los glucocorticoides^[25, 26].

FKBP5 se expresa en varias zonas del cerebro, como son el hipocampo, el PVN y la amígdala (Scharf et al., 2011) y en ratones knock-out se ha demostrado que la alteración de FKBP5 en la amígdala se relaciona con una conducta ansiosa (Hartmann et al., 2015)²⁷. FKBP5 se regula por la activación de glucocorticoides, lo que indica que FKBP5 es una proteína de retroalimentación negativa. Además, tras varias investigaciones se ha observado que la inhibición de FKBP5 causa efectos positivos en la afrontación al estrés y en la conducta depresiva¹¹.

A pesar de todos los datos obtenidos, la búsqueda de nuevos fármacos se ha dificultado porque los ligandos no pueden distinguir correctamente FKBP5 de su homólogo opuesto FKBP5²¹. Sin embargo, actualmente FKBP5 es un candidato fundamental en continuo desarrollo para el tratamiento de los trastornos relacionados con el estrés²⁷ y, de hecho, hace poco se han desarrollado dos inhibidores potentes y altamente específicos de FKBP5, en los

cuales no se ha observado efectos secundarios relevantes. Estos inhibidores son los ligandos **SAFit1** y **SAFit2**, los cuales presentan una mayor selectividad para FKBP5 que para FKBP52, debido a un mecanismo de ajuste inducido^[11, 25].

SAFit2 es el ligando que ha logrado mostrar resultados más optimista en varios modelos animales. En 2015, Gaali et al. mostró que SAFit2 provoca un aumento en la retroalimentación negativa y disminuye los comportamientos relacionados con la ansiedad en ratones. En 2018, Pöhlmann et al. examinaron el comportamiento de varios ratones en diferentes pruebas tras la administración de SAFit2 junto con el ISRS escitalopram. En la prueba de campo abierto se evalúa el comportamiento ansioso, midiendo la longitud que recorre el animal y el tiempo de exploración de la zona interna. La administración de SAFit2 junto con el ISRS mejora el efecto ansiolítico. Otro ensayo que se realiza es la prueba de natación forzada. Tras la administración de ambos compuestos se aumenta significativamente el tiempo en el cual el ratón intenta salir del agua, por lo que se observa una mejora del efecto depresivo. Por último, la prueba de corticosterona sirve para evaluar los efectos sobre el eje HHA. En ella se midieron los niveles de corticosterona y se pudo observar que SAFit2 logra reducir la función del eje HHA y que además se produce la supresión casi completa con la administración de ambos fármacos²⁷.

Algunos autores muestran una interacción a destacar entre escitalopram y SAFit2, ya que SAFit2 logra reducir el efecto ansiolítico del escitalopram e incluso mejora notablemente la respuesta al estrés. La administración exclusiva de SAFit2 no logra tener relevancia en el comportamiento por varias limitaciones como son la baja dosis administrada o la realización de las pruebas en condiciones basales, entre otras. En estudios previos (Hartmann et al., 2015) se ha podido comprobar que con dosis más elevadas de SAFit2 o en combinación con pruebas estresantes, este produce efectos más eficaces sobre la ansiedad. A pesar de los resultados tan variables, estos sugieren el gran potencial que presenta el tratamiento conjunto para el manejo de los trastornos afectivos²⁷.

6. DISCUSIÓN

El trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar son trastornos comunes relacionados con el estrés, que presentan una alta morbimortalidad. A pesar de la prevalencia y el gran impacto sociosanitario que generan, las opciones farmacoterapéuticas disponibles no son eficaces en gran parte de la población por la resistencia al tratamiento¹. Por estas razones, el desarrollo de nuevas estrategias para estos trastornos constituye una prioridad para la investigación.

Existen muchas pruebas que indican que los trastornos afectivos están estrechamente relacionados con alteraciones en el eje HHA, implicado principalmente en la regulación de la respuesta al estrés. La mayoría de los estudios preclínicos y clínicos realizados empleando diferentes estrategias centradas en la manipulación funcional el eje HHA muestran gran interés, aunque algunos también presentan inconvenientes que motivan que se siga investigando con más profundidad sobre esta estrategia. Además, hay estudios que exponen que no todos los pacientes con trastornos afectivos presentan alterado el eje HHA, o al menos no de la misma forma, por lo que estas estrategias serían beneficiosas solo para determinados tipos de pacientes. Las opciones de tratamiento que se han ensayado y se recogen en este trabajo son los antagonistas de CRF₁, los antagonistas de GCR, los antagonistas de FKBP5 y los agonistas de los receptores NPFFR2¹¹.

En los estudios realizados a varios antagonistas de CRF₁ se muestran datos muy dispares. Por una parte, algunos ensayos (Holsboer et al., 1999) demuestran que en la depresión mayor y en la ansiedad hay una hiperactividad de CRF₁, pero otros estudios (Binnemann et al., 2008) no muestran diferencias en comparación con placebo¹¹. Todos los resultados indican que la inhibición de CRF₁ es segura, pero no produce un efecto significativo en algunos estudios. Esto se puede explicar atendiendo a que la inhibición de CRF₁ podría ser eficaz únicamente en pacientes que presentan niveles elevados de CRF (Paez-Pereda et al., 2011)¹². Conforme a los resultados obtenidos hasta la fecha se concluyó que los antagonistas de CRF₁ no constituyen una estrategia

exitosa en monoterapia para el tratamiento de los trastornos afectivos¹¹, y que se deberían emprender estudios para un tratamiento combinado de antagonistas de CRF₁ y antidepresivos¹².

En varios pacientes se ha observado que un aumento en los niveles de glucocorticoides se relaciona con deterioro neurocognitivo y/o conductas depresivas y ansiosas. En varios estudios se demostró que con la administración a dosis bajas de antagonistas de GCR, se regula el eje HHA que se encontraba alterado y se produce una mejora en el funcionamiento neurocognitivo y en los trastornos afectivos²⁰. Hay que destacar que la administración a dosis altas provoca una respuesta antidepresiva más pronunciada seguida de cambios en el cortisol y la ACTH¹¹. Una limitación para estos antagonistas es que los resultados solo se han demostrado en estudios con animales²⁰, aunque se espera tener pronto resultados en humanos, ya que en 2009 comenzaron varios ensayos clínicos en fase III para tratar conductas depresivas²¹. Por lo tanto, con los estudios de los que disponemos se puede concluir que los antagonistas de GCR pueden llegar a ser una posible estrategia terapéutica futura en el tratamiento de los trastornos afectivos.

Los receptores NPFFR2 tienen un papel importante en la función del eje HHA y en la regulación de la respuesta al estrés. Una sobreactivación de NPFFR2 implica una alteración del sistema HHA y de la función hipocampa. Los agonistas de NPFFR2 regulan la función del eje HHA, lo que produce una mejora en la conducta depresiva y de los niveles de cortisol y ACTH²³. Estos resultados predicen que los agonistas NPFFR2 son un objetivo potencial por su efecto antidepresivo para el desarrollo de estudios más específicos y la mejora de las estrategias terapéuticas.

Otra de las dianas sobre las que se ha prestado especial atención es la proteína FKBP5, que interviene en la respuesta al estrés a través de la regulación de la sensibilidad de los GCR, por su potencial implicación en los trastornos afectivos²⁵. Los antagonistas FKBP5 se consideran una estrategia prometedora, especialmente teniendo en cuenta los resultados recientes

obtenidos a partir de los fármacos SAFit1 y SAFit2, que lograron la mejora del afrontamiento a una conducta estresante y reducir la función del eje HHA. Principalmente SAFit2 se considera un ligando muy interesante para el desarrollo porque junto con un ISRS produce resultados potenciados, aunque la combinación de ambos se ha de estudiar más en profundidad para poder conocer bien si la relación riesgo-beneficio es positiva o negativa. Por lo tanto, los antagonistas de FKBP5 son compuestos muy esperanzadores en pacientes que presentan trastornos afectivos²⁷.

Pese a que los últimos avances muestran resultados prometedores, como pueden ser los antagonistas de FKBP5 o los agonistas de NPFFR2, todavía se necesita investigar más para conocer mejor sus efectos, así como su potencial aplicación en el tratamiento de los trastornos afectivos. Asimismo, resulta indispensable mejorar el conocimiento acerca de los mecanismos neuropatológicos implicados en los trastornos del estado de ánimo. La identificación de los mecanismos y dianas implicados permitirá desarrollar nuevas estrategias farmacológicas que, solas o combinadas a las ya disponibles, puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren algún tipo de trastorno afectivo.

7. CONCLUSIONES

- ✓ En la actualidad, las opciones farmacoterapéuticas disponibles para el manejo de los trastornos afectivos presentan limitaciones en muchos pacientes, como son la resistencia al tratamiento o la elevada latencia hasta conseguir el efecto antidepresivo.
- ✓ Los trastornos afectivos se acompañan de alteraciones en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), motivo que suscitó el interés sobre su regulación farmacológica.
- ✓ Diferentes aproximaciones farmacológicas como los antagonistas del receptor de CRF₁, los antagonistas del receptor de glucocorticoides, la modulación del receptor NPFRR2 y los antagonistas de FKBP5 conducen de una manera u otra a una correcta regulación funcional del eje HHA.
- ✓ Entre las diferentes estrategias estudiadas, es de especial interés la combinación de un ISRS con un antagonista de FKBP5 por su efecto sinérgico.
- ✓ Todavía son necesarias más investigaciones para comprender mejor la fisiopatología de los trastornos afectivos y desarrollar fármacos más seguros y eficaces.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rakofsky, J. and M. Rapaport, *Mood Disorders*. Continuum (Minneapolis, Minn), 2018. **24**(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY): p. 804-827.
2. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Vol. Fifth Edition. 2013, Washington, DC
3. Ferrari, A.J., et al., *Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010*. PLoS Med, 2013. **10**(11): p. e1001547.
4. Grande, I., et al., *Bipolar disorder*. Lancet, 2016. **387**(10027): p. 1561-1572.
5. Machado-Vieira, R. and J.C. Soares, *[Treatment-resistant mood disorders]*. Braz J Psychiatry, 2007. **29 Suppl 2**: p. S48-54.
6. Lason, W., et al., *New trends in the neurobiology and pharmacology of affective disorders*. Pharmacol Rep, 2013. **65**(6): p. 1441-50.
7. Schmitt, A. and P. Falkai, *Neurobiological background of borderline personality disorder, PTSD and ADHD*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2016. **266**(4): p. 289-90.
8. Wilkinson, S.T. and G. Sanacora, *A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems*. Drug Discov Today, 2019. **24**(2): p. 606-615.
9. Bao, A.M. and D.F. Swaab, *The human hypothalamus in mood disorders: The HPA axis in the center*. IBRO Rep, 2019. **6**: p. 45-53.
10. Watson, E., Mackin, P., *HPA axis function in mood disorders*. Psychiatry, 2006. **5**(5): p. 166-170.
11. Menke, A., *Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope?* Front Psychiatry, 2019. **10**: p. 101.
12. Aubry, J.M., *CRF system and mood disorders*. J Chem Neuroanat, 2013. **54**: p. 20-4.
13. Liu, Z., et al., *Association study of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders*. Neurosci Lett, 2007. **414**(2): p. 155-8.

14. Zoumakis, E., et al., *Potential uses of corticotropin-releasing hormone antagonists*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1083**: p. 239-51.
15. Nielsen, D.M., *Corticotropin-releasing factor type-1 receptor antagonists: the next class of antidepressants?* Life Sci, 2006. **78**(9): p. 909-19.
16. Zorrilla, E.P. and G.F. Koob, *Progress in corticotropin-releasing factor-1 antagonist development*. Drug Discov Today, 2010. **15**(9-10): p. 371-83.
17. Taguchi, R., et al., *Selective corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist E2508 has potent antidepressant-like and anxiolytic-like properties in rodent models*. Behav Brain Res, 2016. **312**: p. 138-47.
18. Refojo, D. and F. Holsboer, *CRH signaling. Molecular specificity for drug targeting in the CNS*. Ann N Y Acad Sci, 2009. **1179**: p. 106-19.
19. McQuade, R. and A.H. Young, *Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor*. Br J Psychiatry, 2000. **177**: p. 390-5.
20. Young, A.H., et al., *Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder*. Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(8): p. 1538-45.
21. Maric, N.P. and M. Adzic, *Pharmacological modulation of HPA axis in depression - new avenues for potential therapeutic benefits*. Psychiatr Danub, 2013. **25**(3): p. 299-305.
22. Belanoff, J.K., et al., *An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression*. Biol Psychiatry, 2002. **52**(5): p. 386-92.
23. Lin, Y.T., et al., *Chronic activation of NPFFR2 stimulates the stress-related depressive behaviors through HPA axis modulation*. Psychoneuroendocrinology, 2016. **71**: p. 73-85.
24. Lin, Y.T., et al., *NPFFR2 Activates the HPA Axis and Induces Anxiogenic Effects in Rodents*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(8).
25. Hahle, A., et al., *The Many Faces of FKBP51*. Biomolecules, 2019. **9**(1).
26. Perez-Ortiz, J.M., et al., *Gene and protein alterations of FKBP5 and glucocorticoid receptor in the amygdala of suicide victims*. Psychoneuroendocrinology, 2013. **38**(8): p. 1251-8.
27. Pohlmann, M.L., et al., *Pharmacological Modulation of the Psychiatric Risk Factor FKBP51 Alters Efficiency of Common Antidepressant Drugs*. Front Behav Neurosci, 2018. **12**: p. 262.