



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA SITUACIÓN ACTUAL DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2018

Autor: Claudia Zarco Llorens

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: M^a Salud García Gutiérrez

Área de farmacología

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	4
2.2. IMPACTO SOCIAL Y ECONÓMICO.....	4
2.3. CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD.....	5
2.4. CLASIFICACIÓN / GRADOS DE DEPRESIÓN.....	6
2.5. ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS.....	7
2.6. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS	7
1) IMAO (<i>inhibidores de la monoaminoxidasa</i>).....	8
2) ATC (<i>antidepresivos tricíclicos</i>).....	9
3) ISRS (<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>).....	9
4) <i>Antidepresivos atípicos</i>	10
2.7. IMPORTANCIA DEL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS.....	11
3. OBJETIVOS.....	12
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
4.1. DISEÑO.....	13
4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	15
4.4. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	15

5. RESULTADOS.....	17
5.1. NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS EN INVESTIGACIÓN: ANTAGONISTAS DE RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS.....	17
5.2. ENSAYOS PRECLÍNICOS.....	22
1) <i>Ketamina</i>	23
2) <i>Esketamina</i>	26
5.3. RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.....	27
5.3.1. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN.....	28
1) <i>Población</i>	28
2) <i>Intervención</i>	30
5.4. DESCRIPCIÓN DE LAS MEDIDAS DE RESULTADO.....	31
5.5. COMPARACIÓN DE RESULTADOS.....	32
6. DISCUSIÓN.....	35
7. CONCLUSIONES.....	37
8. BIBLIOGRAFÍA.....	38

1. RESUMEN

Introducción: La depresión es un trastorno mental cada vez más frecuente que compromete la funcionalidad y la salud de las personas que lo sufren en todo el mundo. Existen numerosos antidepresivos en el mercado, sin embargo, muchos presentan una respuesta inadecuada, retraso terapéutico entre la administración del fármaco y el inicio de la mejora clínica, y/o problemas de seguridad/tolerabilidad. Todo ello ha acelerado la búsqueda de antidepresivos de acción más rápida con novedosos mecanismos de acción.

Objetivos: El objetivo del presente trabajo es valorar el efecto antidepresivo de un grupo nuevo de medicamentos cuyo mecanismo de acción interfiere en la modulación del sistema glutamatérgico para pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento; principalmente la ketamina.

Materiales y métodos: El estudio consiste en una revisión bibliográfica sistemática de artículos científicos, extraídos de bases de datos como MEDLINE, y de ensayos clínicos recientes publicados en ClinicalTrials.gov.

Resultados: Se han recopilado datos sobre el hallazgo de un nuevo grupo de antidepresivos que ha demostrado reducir rápidamente, a las pocas horas de su administración, los síntomas de la enfermedad, incluso cuando esta se muestra refractaria al tratamiento. Sin embargo, presentan un perfil de riesgo de aparición de reacciones adversas.

Conclusión: Nuevos antidepresivos antagonistas del glutamato, como la ketamina y sus derivados, tienen un futuro muy prometedor; aunque se encuentran aún en desarrollo y requieren ampliar su investigación hasta obtener un perfil de seguridad que permita su uso clínico.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La depresión es un trastorno mental que, desde hace años y cada vez con mayor frecuencia, compromete la salud de millones de personas en todo el mundo ¹.

Supone un importante problema de salud pública, ya que actualmente hay más de 300 millones de casos diagnosticados y las cifras de incidencia y prevalencia cada vez crecen más¹.

En cuanto a la incidencia, entre un 8% y un 15% de la población sufren depresión a lo largo de su vida, y aproximadamente el 60% de los pacientes experimentan al menos una recaída ².

En España, anualmente al menos un 4% de la población padece esta enfermedad, y el riesgo de desarrollar un episodio depresivo es mayor en mujeres (16,5%) que en hombres (8,9%), en una proporción casi del doble ².

A nivel mundial presenta una prevalencia de hasta el 17% y se espera que sea la segunda causa de discapacidad para el año 2020, lo que implica una enorme carga de morbilidad para los países desarrollados, y en Europa, además, constituye el 7% de la mortalidad prematura ^{2,3}.

2.2. IMPACTO SOCIAL Y ECONÓMICO

Esta enfermedad tiene un gran impacto social, además de por su amplia extensión, por su elevada prevalencia, ya que se inicia normalmente en una edad temprana-media y tiende a ser recurrente o crónica ⁴. Además, contribuye de forma negativa a la carga general de enfermedad mundial, incrementándola

activamente; y está considerada a su vez como desencadenante directa de discapacidad ¹.

Todo esto implica un elevado gasto económico asociado a su morbilidad y cuidado. Alrededor de un 30 % de este gasto se relaciona con los costes invertidos en medicamentos y atención sanitaria, y el 70% restante a costes indirectos, reflejados en días de trabajo perdidos por baja, jubilación precoz e incluso muerte prematura ⁴.

2.3. CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

Las principales manifestaciones clínicas de este trastorno psíquico son depresión del ánimo y disfuncionalidad, por lo que compromete tanto el estado psicológico del paciente como el físico y puede dar lugar al deterioro de las funciones cognitivas, sociales y, en consecuencia, físicas ⁴.

A **nivel psicológico**, los sujetos depresivos se caracterizan sobre todo por presentar un estado de ánimo deprimido, que suele cursar con profundas sensaciones de desesperación y tristeza, baja autoestima, dificultad de concentración, pérdida de interés y anhedonia. Además, también puede dar lugar a alteraciones de la conducta que lo lleven a mostrar agitación y a adoptar una actitud hostil ⁴.

En cuanto al **componente físico** de la enfermedad, los pacientes deprimidos experimentan una notable pérdida de energía que conlleva a un decremento de la actividad, y que les limita, por tanto, en varios ámbitos de la vida cotidiana. Además, es común que aparezcan alteraciones del ritmo circadiano y del sueño, como insomnio o hipersomnia, y también del apetito, tanto por consumo excesivo de comida como por pérdida de peso u otros trastornos nutricionales entre los que destaca la anorexia ¹.

2.4. CLASIFICACIÓN / GRADOS DE DEPRESIÓN

En función de los síntomas que presente el paciente y de la intensidad con la que lo haga, la depresión puede clasificarse como leve, moderada o grave.

Las personas con *depresión leve* experimentan dificultad para llevar a cabo las actividades normales de su día a día, que pueden resultar comprometidas en mayor o menor grado. Sin embargo, en los sujetos con *depresión moderada o grave*, estas acciones se encuentran gravemente limitadas e incluso en algunos casos anuladas¹. Si la situación se prolonga en el tiempo, el trastorno depresivo pasa a denominarse *depresión mayor*⁴.

Además, los episodios depresivos pueden ser recurrentes cuando los síntomas aparecen, al menos, por un mínimo de dos semanas y se intercalan con periodos leves o asintomáticos, pudiéndose llegar a convertir en un trastorno depresivo persistente si ocurriese durante dos o más años⁴.

A parte de esta clasificación general, se diferencian también otras formas comunes de depresión, generalmente asociadas a algún suceso, como la *depresión postparto*; el *trastorno disfórico premenstrual* (TDP), que se relaciona con la presencia síntomas la semana previa al periodo; el *trastorno afectivo estacional* (TAE), que cursa con manifestaciones depresivas en otoño e invierno que desaparecen en primavera y verano; y la *depresión mayor con psicosis*, que ocurre cuando el individuo que la sufre pierde el contacto con la realidad⁴.

2.5. ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS

Es importante valorar la evolución de las personas que sufren esta enfermedad, ya que se puede encontrar asociada, en mayor o menor grado, con trastornos de ansiedad, y por ser, en los casos más graves, el principal factor de riesgo de suicidio, con una proporción atribuible a la población en torno al 28% ⁵.

Al tratarse de una enfermedad con una clínica heterogénea, los síntomas de dos o más trastornos mentales coinciden, y esta superposición a menudo conlleva al diagnóstico erróneo y, en consecuencia, al tratamiento inadecuado del paciente ⁶.

La terapia más efectiva y mejor aceptada es la que integra el tratamiento psicológico con el farmacológico, y que puede lograr que la depresión remita. Además, para que la incidencia disminuya, se han desarrollado estrategias comunitarias que promueven un modelo de pensamiento positivo, dirigidas a la población más joven, y también programas de ejercicio y actividades para las personas más mayores.

2.6. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

En cuanto a la farmacoterapia empleada, los antidepresivos son fármacos utilizados desde hace mucho tiempo, y que han tenido una gran trascendencia tanto en la teoría como en la práctica del tratamiento de la depresión y también de ciertas enfermedades psíquicas, solos o combinados con otros ⁶.

Se han desarrollado un gran número de fármacos que, en función de su mecanismo de acción, se clasifican dentro de los siguientes grupos:

1) IMAO (Inhibidores de la monoaminoxidasa)

El primer fármaco empleado para tratar a sujetos depresivos fue la isoniazida. Esta es activa frente a *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que se utilizaba como tratamiento de primera línea para la tuberculosis cuando, en 1952, Jean Delay observó que mejoraba notablemente el ánimo de los pacientes y describió su acción antidepresiva. Su efecto está asociado a la inhibición inespecífica de la monoaminoxidasa (MAO), enzima encargada de la degradación de los neurotransmisores monoaminérgicos como la serotonina, dopamina y noradrenalina. De esta manera, la isoniazida aumenta la concentración de estos neurotransmisores en el cerebro, ya que niveles deficitarios de los mismos son posibles indicadores de depresión ⁶.

Este y otros fármacos con el mismo mecanismo de acción, como la fenelzina y la selegilina, conforma el grupo de los IMAO, que fue el primero establecido con indicación antidepresiva.

Sin embargo, estos fármacos cayeron en desuso al presentar un elevado riesgo de hepatotoxicidad asociado y también la posibilidad de desarrollar hipertensión arterial potencialmente mortal al interactuar con ciertos medicamentos, comidas y bebidas ⁶.

No obstante, en la actualidad existen inhibidores específicos de las isoformas A y B de las monoaminoxidasas, y se han desarrollado IMAO-A que impiden la metabolización de serotonina y noradrenalina. Se emplean en el tratamiento de la depresión atípica y también cuando esta está fuertemente asociada a algún trastorno de ansiedad, como ataques de pánico, fobias y trastornos obsesivo-compulsivos. También se utilizan en ocasiones cuando los pacientes se muestran refractarios al tratamiento con el resto de grupos antidepresivos ⁶.

2) ATC (Antidepresivos tricíclicos)

Por otra parte, en 1958 se descubre el notable efecto de la imipramina sobre los pacientes deprimidos, fármaco inicialmente indicado como antihistamínico. Este hallazgo impulsa la búsqueda de compuestos relacionados, que conduce a la síntesis de un nuevo grupo de antidepresivos denominados antidepresivos tricíclicos (ATC) ⁶.

Estos fármacos son inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, que actúan sobre la neurona presináptica y permiten prolongar el tiempo de acción de estos neurotransmisores sobre sus correspondientes receptores postsinápticos ⁵.

Presentan también numerosos efectos secundarios asociados a su acción anticolinérgica, como dificultad para orinar, estreñimiento, sequedad de boca y taquicardia ⁶.

3) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

En década de los setenta, se especializa la búsqueda de nuevos fármacos antidepresivos y se sintetiza el primer fármaco inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), la fluoxetina. Actualmente, los ISRS constituyen el conjunto de fármacos antidepresivos más prescritos para tratar la depresión en la práctica clínica, ya que generalmente presentan un buen balance beneficio-riesgo ⁷.

Otros ejemplos relevantes dentro de este grupo son la paroxetina, la sertralina, el citalopram y el escitalopram ⁶.

A partir de los ISRS se han desarrollado otros fármacos con el objetivo de mejorar la eficacia y reducir los efectos adversos al tratamiento:

- a. ISRSN (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina).

Primero se identificaron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), que presentaban una incidencia mucho menor de efectos adversos que los anteriores y un efecto más rápido que otros antidepresivos por inhibir de forma simultánea ambos neurotransmisores ⁷.

Dentro de este grupo encontramos la venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina entre otras ⁶.

- b. ISRDN (Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina)

Por último, se aislaron inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina (ISRDN), como el bupropión ⁷.

4) Antidepresivos atípicos

Por otra parte, además de los conjuntos mencionados, existen otros compuestos con actividad antidepresiva y que, al no encajar su mecanismo de acción en ninguno de los grupos anteriormente descritos, pasaron a clasificarse como antidepresivos atípicos. Estos tienen la característica de que se diferencian del resto por generar menor incidencia de efectos secundarios sexuales ⁶.

Dentro de este conjunto encontramos la *mirtazapina*, que actúa bloqueando los receptores alfa2 presinápticos para aumentar la liberación de noradrenalina y serotonina, aunque tiene también propiedades antihistamínicas que le confieren una ligera acción sedante y suele prescribirse en combinación con los ISRSN ya que así resulta potenciado el efecto de ambos.

También se incluye en este grupo la *trazodona*, que inhibe la recaptación de serotonina aunque con menor potencia que los anteriores, debiéndose su efecto al antagonismo selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, y al bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa 1 y 2, e histaminérgicos H₁, por lo que resulta eficaz para el tratamiento de depresión con insomnio y/o ansiedad, aunque puede causar como efecto secundario hipotensión ortostática ⁶.

2.7. IMPORTANCIA DEL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS

La depresión es una enfermedad que, por su elevada incidencia y prevalencia, hace necesario el desarrollo de nuevas terapias antidepresivas que se adapten al carácter evolutivo de esta patología, que sean más efectivas con un menor número de efectos adversos asociados, y que permitan superar las posibles tolerancias derivadas del uso continuado de los antidepresivos actuales y sobre todo de los más antiguos ⁸.

En los últimos años se ha acelerado la búsqueda de nuevos fármacos antidepresivos que funcionen mediante mecanismos de acción diferentes a los ya conocidos, con el objetivo de reducir el intervalo de tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la instauración del efecto terapéutico, encontrar una solución efectiva para los sujetos que muestran una respuesta inadecuada al tratamiento con los antidepresivos actuales y desarrollar otros que tengan mejor el perfil de seguridad y tolerancia respecto a estos ⁸.

En este sentido, durante las últimas dos décadas, los antagonistas de los receptores glutamatérgicos han sido el grupo más estudiado, concretamente la ketamina y otros compuestos derivados de esta, como la esketamina, entre varios más ³.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es conocer los fármacos antidepresivos que actúan antagonizando los receptores NMDA del glutamato, y que se encuentran hoy en día en desarrollo.

Más concretamente, los **objetivos principales** son:

- La revisión bibliográfica de artículos relacionados con la investigación de un grupo nuevo de antidepresivos implicados en la modulación de las vías del glutamato, como la ketamina y la esketamina (psicótropos anestésicos); y del efecto de estos sobre el tratamiento del trastorno depresivo mayor.
- La revisión bibliográfica de ensayos clínicos en los que se estudia la acción de estos nuevos fármacos sobre sujetos con trastorno depresivo mayor, y se compara su efecto terapéutico, perfil de reacciones adversas y relación riesgo/beneficio con los del placebo y otros anestésicos sin efecto antidepresivo utilizados como control.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO

Este trabajo se ha llevado a cabo mediante la búsqueda de artículos de interés, principalmente revisiones y ensayos clínicos, en bases de datos científicas de evidencia demostrada:

- MEDLINE a través de su propio buscador: PUBMED, para la obtención principalmente de revisiones con las que estructurar el trabajo y elaborar la introducción.
- *ClinicalTrials.gov*, que recoge ensayos clínicos públicos y privados realizados en todo el mundo, como fuente de recogida de datos para desarrollar los resultados y, a partir de estos, las conclusiones.

También se han empleado bases alternativas como SCOPUS y COCHRANE para obtener información de apoyo.

4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En Pubmed, todas las búsquedas se realizaron a partir de dos descriptores principales y sus calificadores. Los descriptores se obtuvieron previamente al consultar el índice permutado de la palabra clave de interés en DECS (Descriptores de la Salud) y, a partir de estos, se seleccionaron en la aplicación MeSH los calificadores que mejor describían la información que pretendíamos conseguir para lograr una búsqueda lo más especializada posible.

El principal descriptor empleado durante toda la búsqueda fue “major depressive disorder”, y como calificadores de este se establecieron

“/epidemiology” y “/economics” para elaborar la introducción, y “/drug therapy” para conseguir artículos dirigidos a la parte de resultados; para la que, además, se utilizó también el descriptor “Excitatory Amino Acid Antagonists”, obtenido a través de DeCS, con el calificador “/therapeutic use”, que permitió obtener resultados más específicos referidos al efecto de la modulación de las vías del glutamato sobre el trastorno depresivo.

Por otra parte, para especializar la búsqueda, se utilizaron los filtros “humanos” y “5 años o menos”, que nos permitieron reducir considerablemente el número de artículos localizados hasta el momento, limitándolos a los que se ceñían a los requisitos establecidos para poder lograr un resultado final lo más concreto y correcto posible.

De esta forma, las ecuaciones de búsqueda empleadas han sido las siguientes:

- (“Depressive Disorder, Major/epidemiology”[Mesh]) OR “Depressive Disorder, Major/economics”[Mesh]) Filters: published in the last 5 years; Humans → Para la introducción.
- (“Depressive Disorder, Major/drug therapy”[Mesh]) AND “Excitatory Amino Acid Antagonists/therapeutic use”[Mesh] Filters: published in the last 5 years; Humans → Para los resultados.

En cuanto a la búsqueda en *ClinicalTrials.gov*, esta se realizó a partir de los dos descriptores anteriores, introduciendo en el campo principal “condition or disease” el descriptor “depressive disorder, mayor”, y en el campo secundario “others” el descriptor “Excitatory Amino Acid Antagonists”. Además, se utilizaron como filtros “terminado” y “completado” en el campo del estado del ensayo, que nos permitieron reducir la búsqueda a ensayos ya finalizados y con resultados establecidos.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Respecto a la selección final de artículos que constituyen esta revisión, se estableció como principal criterio de inclusión que los estudios y ensayos clínicos consultados hubieran sido realizados y que tuvieran resultados publicados en los últimos 5 años.

Como criterio de inclusión secundario, se determinó que la información consultada correspondiera a estudios en humanos.

Y por el contrario, se establecen como criterios de exclusión la falta de evidencia científica por parte de la fuente y la falta de concreción respecto al tema central del trabajo, evitando así artículos que no lo reflejen con claridad o que se alejen del objetivo del mismo, pudiendo comprometer su comprensión.

4.4. EXTRACCIÓN DE DATOS

Tras la búsqueda inicial se hallaron 181 artículos y revisiones en Pubmed, de los cuales 138 dirigidos a la introducción y 43 implicados en la elaboración de los resultados; y 37 ensayos clínicos en *ClinicalTrials.gov*.

Entre todos estos, se excluyeron 199 al no ser relevantes para el objetivo de esta revisión, y se seleccionaron finalmente 15 artículos y 4 ensayos clínicos.

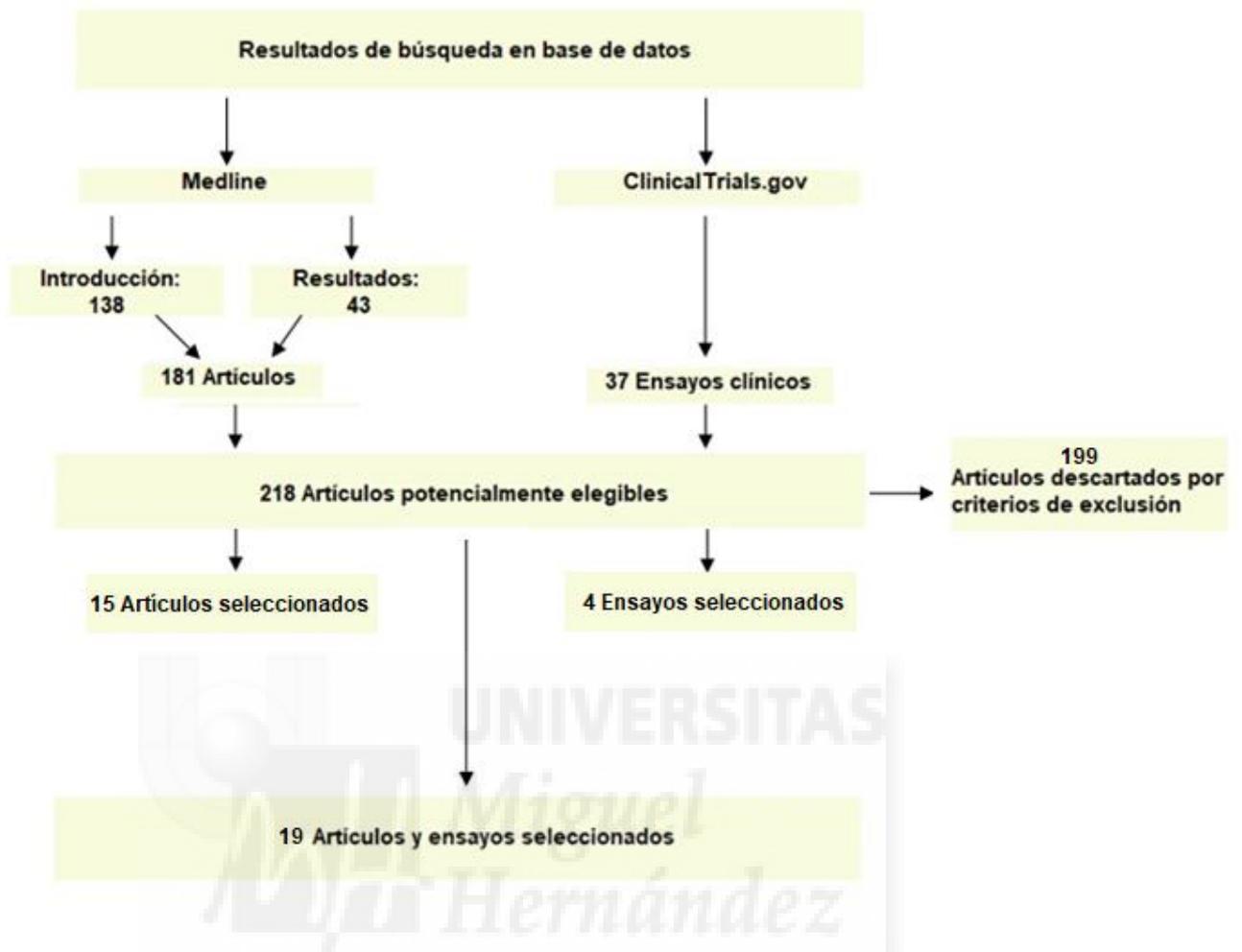


Figura 1. Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda, de la exclusión y selección de artículos científicos y ensayos clínicos empleados en esta revisión.

5. RESULTADOS

En este apartado se han recopilado datos sobre el mecanismo de acción por el que el glutamato está implicado en el trastorno depresivo y sobre la estructura de sus receptores NMDA.

Por otra parte, se ha investigado el efecto de la ketamina y la esketamina en el tratamiento de los síntomas depresivos, así como las vías a través de las que lo logran. Para esto último, además de la revisión de los artículos, se ha llevado a cabo el análisis de 4 ensayos clínicos cuyos resultados han sido publicados en los últimos años.

5.1. NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS EN INVESTIGACIÓN: ANTAGONISTAS DE RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS.

Anteriormente se han descrito los diferentes tratamientos antidepresivos aprobados para la depresión, que incluyen inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ⁸.

Además, hay cuatro antipsicóticos atípicos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) como tratamientos para el trastorno depresivo mayor (MDD): aripiprazol, quetiapina de liberación prolongada, y brexpiprazol, en combinación con antidepresivos; y olanzapina combinada con fluoxetina, aunque su uso se ha visto asociado a efectos secundarios significativos, como aumento de peso, acatisia y sedación ⁸.

Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes no responde a estos medicamentos debido al origen multifactorial y al carácter heterogéneo de esta patología, lo que hace necesario que la investigación de fármacos antidepresivos continúe hacia el desarrollo de compuestos de acción más

rápida, especialmente para pacientes con depresión resistente al tratamiento o trastorno depresivo mayor ^{8, 10}.

Es por esto que se inicia la investigación sobre la potencial utilidad terapéutica de la modulación de otros neurotransmisores que han demostrado estar implicados en la patogénesis de la depresión, como el ácido aminobutírico (GABA) y el glutamato ¹¹.

Se ha observado que los sujetos depresivos presentan bajos niveles de GABA en el cerebro. No obstante, no existe evidencia de que la modulación de este neurotransmisor ejerza un efecto antidepresivo ¹¹.

Por otra parte, se ha demostrado que la fisiopatología del trastorno depresivo mayor está ligada a anomalías en las vías de señalización glutamatérgica y a la disfunción de este neurotransmisor en las sinapsis neuronales. Estudios de expresión génica, estudios de imágenes cerebrales *in vivo* y estudios postmortem lo sugieren ⁹.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central en los mamíferos. Tiene **receptores metabotrópicos** (mGluRs), acoplados a proteínas G, que mediante la activación de la cascada de señalización intracelular modulan la respuesta de los canales de membrana y las concentraciones de segundos mensajeros; y **receptores ionotrópicos**, que actúan como canales de cationes. De estos últimos encontramos tres subtipos que son: el N-Metil-D-Aspartato (NMDA), el ácido alfa-amino-3-hidroxy-5-methylisoxazole-4-propionico (AMPA) y el ácido kainato (AK) (12). Los receptores metabotrópicos son tanto prepsinápticos como postsinápticos y su acción se asocia a un estímulo prolongado; mientras que los receptores ionotrópicos son la mayoría postsinápticos y transmiten la información más rápido, permitiendo acortar así el inicio del efecto antidepresivo, por lo que es la modulación de estos receptores la que interesa a la investigación ¹³.

Los receptores del glutamato se encuentran en las neuronas y en las células de la glía, y su comunicación es necesaria para mantener la plasticidad y transmisión sinápticas. En consecuencia, el déficit de células gliales o la disfunción en la neurotransmisión del glutamato pueden ser la causa de muchas patologías neurodegenerativas y estar también implicadas en la etiopatología de otras enfermedades como el trastorno depresivo mayor ¹².

Las **células de la glía** están involucradas en la inactivación del glutamato, de manera que la pérdida glial puede elevar los niveles de glutamato, tanto en el espacio sináptico como en el extrasináptico ¹².

Cuando hay glutamato extracelular en exceso, se estimula la inhibición de los receptores mGluR2 presinápticos, que impiden la liberación de más moléculas de glutamato a la hendidura sináptica (Figura 2). Así, a través de este mecanismo, la pérdida de células de la glía puede deprimir la neurotransmisión del glutamato, comprometiendo su conectividad funcional ¹².

Por otra parte, concentraciones elevadas de glutamato provocan la sobreestimulación de **receptores NMDA extrasinápticos** (Figura 2) ¹².

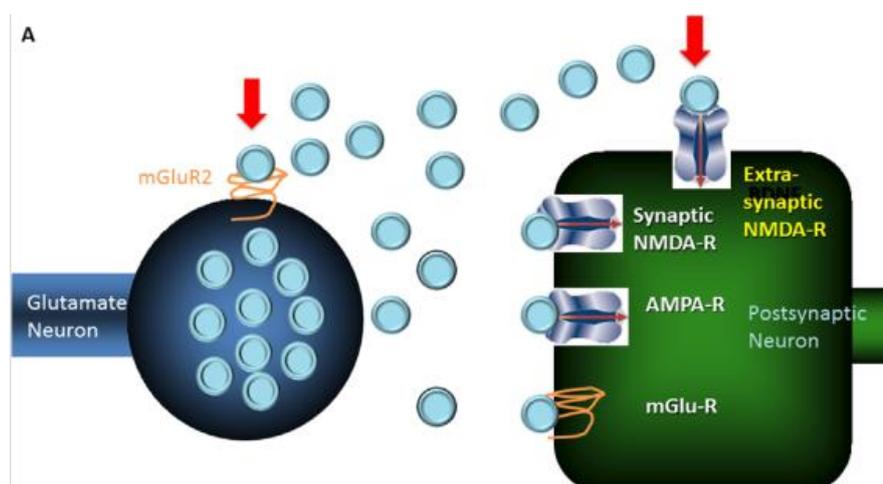
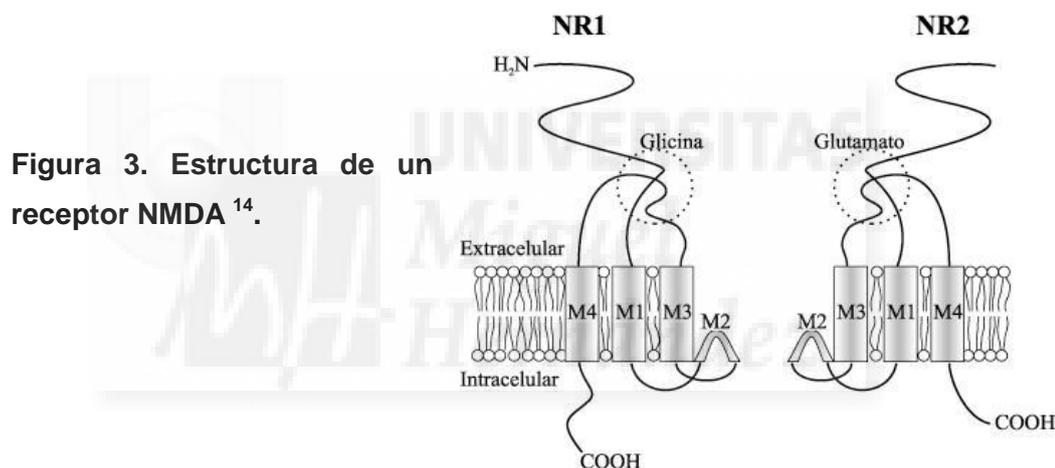


Figura 2. Consecuencias del déficit de células gliales o la disfunción en la neurotransmisión del glutamato: exceso de glutamato extracelular. A la izquierda se

observa la unión con el receptor mGluR2, que inhibe la liberación de glutamato; y a la derecha se aprecia la sobreestimulación del receptor NMDA ¹².

En cuanto a su estructura, los receptores NMDA son complejos heteroméricos formados por dos subunidades: GluN1 (o NR1), que contiene el sitio de unión para la glicina, su coagonista obligatorio; y GluN2 (o NR2), que está compuesta a su vez por 4 subunidades A, B, C y D (GluN2A-D). Las subunidades 2B y 2D se expresan en el desarrollo temprano, mientras que las subunidades 2A y 2B son las que predominan en la edad adulta, y por tanto, las que constituyen la diana u objetivo terapéutico para el tratamiento del MDD (Figura 3) ¹³.



Los receptores NMDA son muy importantes porque, debido a su estructura de canal selectivo de membrana, gestionan la entrada de Ca²⁺, Na⁺, K⁺ y agua a la célula, principalmente calcio; por lo que cualquier estimulación sostenida de este receptor implica la entrada de iones en exceso en la neurona postsináptica, lo que puede dar lugar a daño osmótico ¹⁵.

Altas concentraciones de glutamato extrasináptico estimulan al receptor NMDA y provocan la entrada en exceso de Ca²⁺ y otros iones a la neurona postsináptica. Este flujo de cationes produce la sobreexcitación de la célula,

conocida como excitotoxicidad cuando se asocia al glutamato, y que puede dar lugar incluso a muerte necrótica neuronal ¹⁴.

La entrada de calcio en la neurona postsináptica es, además, un proceso de retroalimentación positiva que contribuye a potenciar el aumento de la concentración de glutamato y a la activación sostenida de sus receptores, y lo hace mediante el siguiente mecanismo: una concentración elevada de Ca^{2+} activa cascadas enzimáticas de fosforilación que dan lugar a la activación de la fosfolipasa A_2 , que a su vez genera ácido araquidónico y factores activadores de plaquetas (PAF's). Esto da lugar a un proceso de retroalimentación positiva con consecuencias negativas, ya que los PAF's estimulan la liberación de glutamato, y el ácido araquidónico inhibe la reabsorción neuronal de glutamato; dando lugar ambos procesos al aumento de la concentración extraneuronal de este neurotransmisor que conducirá, de nuevo, al consecuente incremento de la concentración intracelular de Ca^{2+} ¹⁵.

Por otra parte, la sobreestimulación de estos receptores tiene consecuencias posteriores que incluyen la fosforilación de factor de elongación-2 (EIF-2) y la reducción de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); procesos que culminan en la activación de la señalización apoptótica, contribuyendo a la pérdida de espinas dendríticas, a la atrofia neuronal y a la consecuente pérdida de sinapsis en la depresión mayor ¹².

Por todo ello, actualmente, se han llevado a cabo numerosos estudios preclínicos que buscan fármacos que reviertan el exceso de glutamato extrasináptico y la consecuente sobreestimulación de los receptores NMDA, principalmente antagonistas ionotrópicos bloqueantes de los receptores NMDA.

5.2. ENSAYOS PRECLÍNICOS

Se han encontrado evidencias de que, en función de sobre qué mecanismo del glutamato actúen, estos fármacos tendrán distintas dianas terapéuticas que los diferencian. Algunos ejemplos son los siguientes ¹¹:

Therapeutic mechanism	Increases effect of glutamate on non-NMDA receptors	Prevents overstimulation of NMDA receptors
Glutamate neurotransmission in depressed patients	↓Glx (glutamine+glutamate) several proton MRS studies in MDD (Hasler et al., 2007; Block et al., 2009; Bhagwagar et al., 2008) ↓Gln/Cr, Gln (glutamine)/glx ratios decreased (Block et al., 2009) Increased mGlu ₂ , mGlu ₅ and mGlu ₇ in MDD (Karolewicz et al., 2009; Feyissa et al., 2010)	Overstimulation of NMDA PM brain (Law and Deakin, 2001; Nudmamud-Thanoi and Reynolds, 2004; Beneyto et al., 2007; Feyissa et al., 2009) Glial deficiency and/or failure of glial glutamate uptake PM brain (Choudhary et al., 2005; Miguel-Hidalgo et al., 2010; Sanacora and Banasr, 2013) Post-mortem reductions in ionotropic and metabotropic glutamate receptors (Law and Deakin, 2001; Beneyto et al., 2007; Feyissa et al., 2009; Karolewicz et al., 2009)
Effects of glutamate drugs on depression	Ketamine has antidepressant effects in MDD (Moghaddam et al., 1997; Berman et al., 2000; Zarate et al., 2006a; Maeng et al., 2008; Murrough et al., 2013a; Zhou et al., 2014) Lamotrigine antidepressant in BPD (Calabrese et al., 1999)	Lamotrigine did not block AD effects of single dose i.v.ketamine (Mathew et al., 2010) Traxoprodil acts as antidepressant (Preskorn et al., 2008)
Glutamate and animal models of depression	Ketamine increases glutamate release onto AMPA receptors (Moghaddam et al., 1997; Maeng et al., 2008; Zhou et al., 2014) AMPA agonism enhances antidepressant function (Zhou et al., 2014) GluA1 (AMPA) knockout mice depression-like with increased glutamate release onto NMDA receptors (Chourbaji et al., 2008) Riluzole increases synaptic AMPA receptor expression (Du et al., 2007) Ketamine activates synapse formation via mTOR pathway (Li et al., 2010)	GluN2A knockout mice antidepressant effects (Boyce-Rustay and Holmes, 2006) Ceftriaxone increases EAAT2 gene transcription and is antidepressant-like in animals (Mineur et al., 2007)
Effects of standard antidepressants on glutamate function in animals/humans	Antidepressants increase AMPA function (Ampuero et al., 2010) Citalopram increases glutamate cycling (Williams et al., 2007)	Antidepressants down regulate NMDA function (Nowak et al., 1996; Boyer et al., 1998; Nowak et al., 1998; Szasz et al., 2007)

Tabla 1. Resumen de evidencia del efecto de algunos antagonistas NMDA como antidepressivos ¹¹.

De esta forma, por los ensayos realizados hasta el momento, los antagonistas del receptor NMDA del glutamato han demostrado ejercer una potente y rápida acción antidepressiva que ofrece un futuro prometedor para las personas que sufren esta enfermedad, además de también para otras patologías con componente neurológico como el Parkinson o el dolor ¹⁵.

1) Ketamina

Se ha descubierto que la ketamina, un antagonista no competitivo del N-metil-D-aspartato (NMDA) que desde 1960 y hasta ahora se ha utilizado como anestésico, administrado a concentraciones subanestésicas, ha resultado tener un gran potencial como antidepresivo de acción rápida en sujetos con MDD resistentes al tratamiento^{3, 13}.

Desde que se evidenció esta asociación, los estudios y ensayos con ketamina se han incrementado cada vez más, proporcionando importantes hallazgos sobre este fármaco¹⁰.

Una sola dosis subanestésica de ketamina en infusión intravenosa disminuye los síntomas de depresión en pacientes con MDD y depresión resistente al tratamiento, y lo hace rápidamente, en cuestión de horas, y de manera relativamente sostenida (habitualmente entre 7 y 14 días). Además, ha demostrado tener un buen perfil de tolerancia y seguridad cuando se ha administrado como único tratamiento en investigación¹².

La vía de administración es importante, ya que afecta a su biodisponibilidad: es 100% biodisponible por vía intravenosa, pero solo un 20% de la dosis llega al flujo sanguíneo sin alterar si se administra por vía oral. Tiene un tiempo medio de distribución en el plasma de 4 min, y se metaboliza rápidamente¹².

Se cree que la ketamina ejerce sus efectos antidepresivos a través de dos mecanismos que interfieren en los efectos negativos del glutamato anteriormente descritos:

- El **antagonismo de los receptores NMDA de la neurona presináptica** reduce la activación de las neuronas GABA inhibitorias, que genera el aumento de la liberación de glutamato a la sinapsis. En consecuencia,

se produce la estimulación del receptor AMPA en la neurona postsináptica, que conduce a un aumento en la liberación de BDNF.

El BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) es un factor neurotrófico cerebral que activa por fosforilación la vía mTOR (*Mammalian target of rapamycin*). Esta última es una serina/treonina proteína quinasa con un papel esencial en la regulación de procesos cerebrales como la mielinización, la regeneración y la germinación axonales, que promueven el desarrollo, diferenciación y supervivencia de las neuronas y que conducen a la síntesis de proteínas sinápticas y a la formación de nuevas sinapsis (Figura 3)^{12, 13, 16}.

- El **bloqueo de los receptores NMDA extrasinápticos**, en contexto de sobreestimulación, reduce la fosforilación del factor de elongación-2 (EIF-2), aumentando así rápidamente los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que promueven el inicio de la neurogénesis (Figura 3)^{12, 13}.

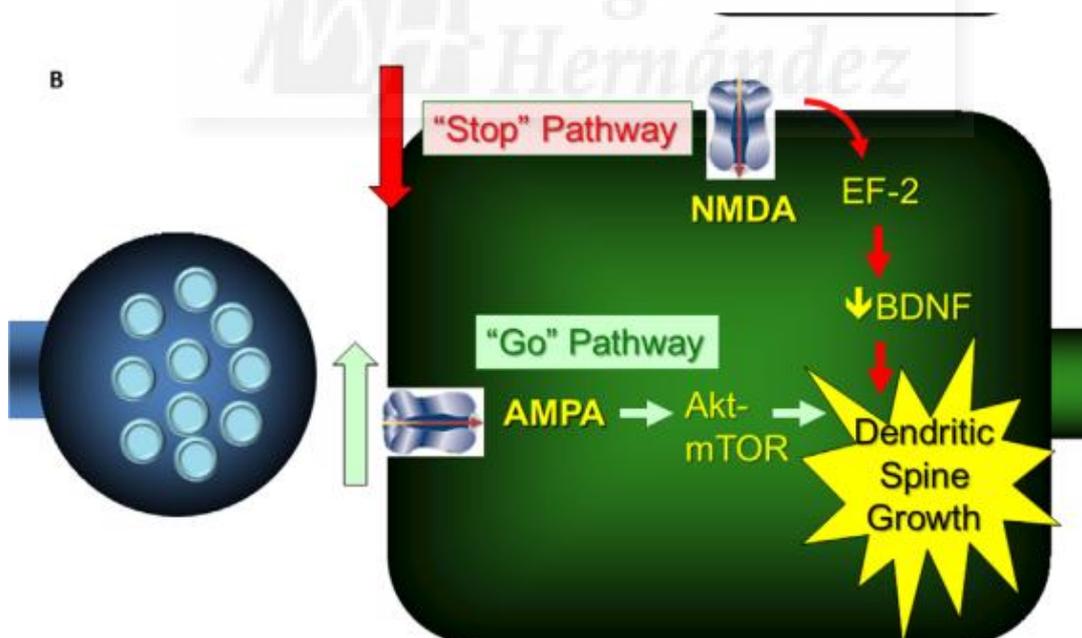


Figura 3. Mecanismos por los que la ketamina ejerce su efecto antidepresivo: En verde la activación de la señalización sináptica del receptor AMPA a partir de la liberación de glutamato por la neurona presináptica; y en rojo el bloqueo de los receptores NMDA extrasinápticos¹².

Estos efectos convergentes de la ketamina pueden contribuir a su capacidad para aumentar rápidamente el número de espinas dendríticas y restaurar aspectos de la conectividad funcional ¹².

Sin embargo, aún quedan muchas cuestiones por resolver en torno a la ketamina, principalmente acerca del perfil de reacciones adversas transitorias que presenta, ya que este fármaco se asocia con indeseados efectos psicotomiméticos, simpaticomiméticos y disociativos que pueden durar hasta 2 horas después de la administración ^{10, 13}.

Los efectos adversos más comunes de la ketamina son los psicógenos: alucinaciones visuales y auditivas, ataques de pánico, disociación, disforia o euforia, disfasia y función motora deteriorada, entre otros. También pueden afectar al sistema nervioso central produciendo sedación, náuseas, mareos y visión borrosa entre otros, aunque la mayoría de estos desaparecen una vez finalizada la infusión; y al sistema cardiovascular, estimulándolo y produciendo un aumento del gasto cardíaco y un ligero aumento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca. Por otra parte, se ha observado que en pacientes que hacen un uso crónico de la ketamina, pueden producirse pérdidas de material gris y blanco en el cerebro y también efectos secundarios urinarios que comprometen principalmente la función de la vejiga ¹³.

Además, la ketamina tiene propiedades adictivas que le confieren un posible perfil de abuso que aún hay que analizar y controlar ¹³.

Los efectos secundarios descritos, normalmente aparecen cuando se administra, mediante infusión intravenosa, una dosis de ketamina de entre 10 y 30 mg/h. La mayoría de los estudios con MDD usan dosis de 0.5 mg / kg que equivale a dosis totales entre 30 y 35 mg ¹³. Sin embargo, aún se desconoce la dosis óptima, que puede diferir entre los pacientes, por lo que la mayoría de ensayos en la actualidad van en esta dirección ¹⁰.

2) Esketamina

Se ha observado que la esketamina mejora los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor y/o resistencia al tratamiento ⁸.

Esta molécula con actividad farmacológica antidepresiva es el enantiómero S de la ketamina, de manera que se obtiene a partir de este compuesto: La ketamina (o RS-ketamina) es una mezcla racémica que contiene partes iguales de R-ketamina (arketamina) y **S-ketamina** (esketamina) ¹⁷.

Existen diferencias significativas entre estos dos enantiómeros: la esketamina tiene una afinidad aproximadamente 4 veces mayor por el receptor NMDA que la R-ketamina, que le proporciona una potencia de actuación también entre 3 y 4 veces mayor ⁸.

Por otra parte, además de ser un antagonista no competitivo del receptor NMDA, la esketamina es también un potente inhibidor de la recaptación de dopamina y presenta 8 veces más afinidad por los transportadores de dopamina que la R-ketamina ¹³. Sin embargo, un exceso en la liberación de dopamina en el cuerpo estriado puede asociarse con efectos secundarios psicotomiméticos, que pueden manifestarse tras una única inyección de ketamina o esketamina ¹⁷. En cambio, el enantiómero R-ketamina, al tener una menor afinidad por la dopamina, parece no presentar estas perjudiciales reacciones adversas; lo que sugiere una mayor seguridad para la administración intermitente repetida de R-ketamina en relación con la esketamina y predice que la investigación también de este enantiómero podría resultar beneficiosa y proporcionar un nuevo enfoque terapéutico ^{17, 18}.

En cuanto a la vía de administración, en los primeros ensayos clínicos realizados, la esketamina se introdujo en el organismo mediante una inyección intravenosa a dosis de 0,20 mg/kg y 0,40 mg/kg. Los resultados de estos

estudios mostraron una reducción significativa de la puntuación en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) en comparación con placebo ¹³.

Actualmente se llevan a cabo ensayos clínicos con esketamina intranasal, que ofrecen buena tolerancia y resultados antidepresivos desde el primer día de su administración. Además, se ha observado también que permiten un buen control de los pensamientos suicidas en individuos de alto riesgo ⁸.

Sin embargo, aún queda mucho por aprender sobre estos fármacos. Aunque existe evidencia de su potencial efecto, hay que seguir investigando para conseguir eludir las reacciones adversas psicotomiméticas asociadas ¹⁹.

5.3. RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

A modo de ejemplo, y para reforzar también la información aportada en este trabajo, se comparan a continuación cuatro casos clínicos ya terminados y de características muy similares, en los que se valora la viabilidad y la eficacia de la administración intravenosa repetida de ketamina en pacientes con trastorno depresivo mayor resistentes al tratamiento.

	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
Título	Ketamine Versus Placebo for Treatment Resistant Major Depressive Disorder	Optimization of Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Depression	A Study of Ketamine in Patients With Treatment-resistant Major Depression	Intranasal Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression
Tipo	Aleatorio	Fase 2 / Aleatorio 2:1	Fase 2 / Aleatorio	Aleatorio
Nº participantes	37 (18 - 65 años)	73 (21 - 80 años)	68 (18 - 64 años)	20 (21 - 65 años)

Grado enmascaramiento	Triple (participante, investigador y evaluador de los resultados)	Cúadruple (participante, cuidador, investigador y evaluador de resultados)	Doble (paciente e investigador)	Cúadruple (participante, cuidador, investigador y evaluador de resultados)
Período realización	Enero 2013- Noviembre 2015	Noviembre 2008- Noviembre 2012	Agosto 2012- Septiembre 2013	Octubre 2011- Octubre 2014
Lugar	Hospital General de Massachusetts	Baylor College of Medicine	Birmingham, Alabama, United States Little Rock, Arkansas, United States Centennial, Colorado, United States y diez más.	Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Nueva York, Estados Unidos.
Principal investigador	Cristina Cusin, M.D.	Sanjay J. Mathew, MD	Janssen Research & Development, LLC	James W Murrough, MD

Tabla 2. Resumen características ensayos clínicos revisados.

5.3.1 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

1) Población

Los criterios de inclusión y exclusión empleados para seleccionar a la población que participó en cada estudio, prácticamente son comunes a todos los ensayos, y se recogen en la siguiente tabla:

Criterios de selección de la población que participará en el estudio	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diagnostico de trastorno depresivo mayor crónico.	Alergia, hipersensibilidad o intolerancia a laketamina o a alguno de sus excipientes

Episodio depresivo en la actualidad de una duración de al menos 4 semanas.	Enfermedad grave o crónica concomitante al trastorno depresivo en la actualidad / Depresión asociada a otro trastorno psicógeno grave.
Estabilidad médica y analítica en análisis y pruebas previas realizadas.	Hallazgos anormales clínicamente significativos de parámetros de laboratorio, examen físico o ECG.
Las mujeres en edad fértil deben aceptar utilizar un medio anticonceptivo médicamente aceptado durante el estudio.	Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
Paciente entiende y consiente su participación en el estudio.	Historial de abuso de alcohol u otras drogas.
Los sujetos deben poder identificar a un familiar, médico o amigo que participará en el Contrato de Tratamiento y servirá como contacto de emergencia.	Hipertensión no controlada (valores de PA sistólica >160 y diastólica > 90 mmHg).

Tabla 3. Criterios de selección de la población comunes a los 4 ensayos revisados.

Sin embargo, hay dos parámetros en los que estos ensayos exigen condiciones distintas, que son los siguientes:

- **Historial de respuesta inadecuada a otros tratamientos antidepressivos:** En el ensayo de Sanjay J. se exige que los participantes no hayan respondido correctamente a tres o más ensayos anteriores, y en los ensayos de Jenssen y James W. es también un requisito necesario que el paciente presente antecedentes de falta de respuesta a, al menos, un ensayo farmacoterapéutico.
- **Puntuación mínima exigida en la prueba de cribado IDS-C30 (30-item Inventory of Depressive Symptomatology).** Esta es una escala de clasificación médica con propiedades psicométricas establecidas, utilizada para determinar la severidad de los síntomas depresivos. En el primer ensayo no se exige esta prueba, mientras que en el resto es necesario que los pacientes la superen. Se realiza durante las 24 horas previas a la primera visita. En el ensayo de Sanjay J. se exigía un puntuación mínima igual o mayor a 32, en el de Jenssen el valor mínimo

demandado fue de 40 puntos, siendo el más alto; mientras que en el ensayo de James W. se pidió una puntuación total igual o superior a 30.

2) Intervención

	Droga experimental	Intervención experimental	Placebo / Droga comparación	Intervención de comparación
Ensayo 1 (Cristina C.)	Infusión intravenosa de ketamina	Infusiones de ketamina dos veces a la semana durante tres semanas (un total de 6 infusiones).	Placebo	Infusiones de suero salino dos veces a la semana durante tres semanas, 6 en total.
Ensayo 2 (Sanjay J.)	Ketamina IV (5 mg/kg).	Infusión intravenosa de una dosis única de 5mg/kg de ketamina administrada durante 40 minutos.	Midazolam IV	Infusión intravenosa de una dosis única de 0.045 mh/kg de midazolam administrada durante 40 minutos.
Ensayo 3 (Janssen)	Ketamina IV (0.05 mg/kg).	Infusiones intravenosas de 0,50 mg/kg de ketamina 3 veces semanales durante 4 semanas (12 en total).	Placebo IV (Suero salino)	Infusiones intravenosas de placebo 3 veces a la semana durante 4-6 semanas.
		Infusiones intravenosas de 0,50 mg/kg de ketamina 2 veces semanales durante 4 semanas (8 en total).		Infusiones intravenosas de placebo 2 veces a la semana durante 4-6 semanas.
Ensayo 4 (James W.)	Ketamina intranasal (\leq 50mg).	Una única dosis de hasta 50 mg de ketamina intranasal.	Placebo intranasal	Una única dosis de suero salino intranasal.

Tabla 4. Esquema del procedimiento de intervención seguido durante los ensayos clínicos.

5.4. DESCRIPCIÓN DE LAS MEDIDAS DE RESULTADO

Ensayo 1 (Cristina C.)	Ensayo 2 (Sanjay J.)	Ensayo 3 (Janssen)	Ensayo 4 (James W.)
HDRS-SI (Hamilton Depression Rating Scale - Suicidal Ideation) Las puntuaciones van de 0 a 4 (un 0 representa ausencia de ideación suicida, y un 4 representa un intento de suicidio).	MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) Consta de 10 ítems que evalúan los síntomas y la gravedad de la depresión ²⁰ . Cada uno de ellos se puntúa entre 0 (ausencia de síntomas) y 6 (síntomas más severos) y tiene un rango de puntuación total de 0-60. Cuánto más baja es la puntuación, menor es la severidad de la depresión ²⁰ . Se considera remisión unos valores $\leq 8-12$ ²⁰ .	MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) Se evalúan cambios en la puntuación total de cada paciente. A partir de estos datos se calculan los porcentajes de remisión al tratamiento, pacientes que responden y pacientes que responden de manera sostenida. Se considera remisión unos valores $\leq 8-12$	MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) Una reducción del 25% se considera NO respuesta, una reducción de entre el 25 y el 49% se considera respuesta parcial, y una reducción mayor o igual al 50% implica una buena respuesta al tratamiento ²⁰ . Se considera remisión unos valores $\leq 8-12$
Hasta 4 meses de plazo para su realización.	Se realiza a las 24 horas post-infusión.	Se realiza a los 15 y 30 días posteriores a la intervención.	Se realiza a las 24 horas posteriores a la intervención.
Medidas de resultado	HDRS-28 Total (Hamilton Depression Rating Scale Total scores). Utilizada para medir la intensidad o gravedad de la depresión. Se realiza una vez administradas las 6 infusiones.		SAFTEE (Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects) Es una medida de autoinforme para la evaluación sistemática de 48 posibles eventos adversos. Documenta su severidad, relación a la droga del estudio, y la acción tomada.

Las puntuaciones pueden variar de 0 a 81. Los puntajes más altos indican mayor severidad de depresión, y una puntuación ≤ 7 se consideró remisión.

Hasta 5 meses de plazo para su realización.

Hasta 2 semanas de plazo para su realización.

Tabla 5. Tabla resumen de las medidas de resultado que se han valorado en cada ensayo clínico.

5.5. COMPARACIÓN DE RESULTADOS

En rasgos generales, en los ensayos clínicos de Cristina C., Janssen y James W., en los que se comparó el efecto antidepresivo de la ketamina frente al de placebo, se observó una mejoría significativa en los sujetos a los que se les administró el fármaco en comparación con los sujetos que recibieron placebo. El efecto antidepresivo fue muy grande a las 24 horas posteriores a la intervención, y permaneció significativo, durante la semana siguiente. Además, en los ensayos de Cristina C. y Janssen, en los que se administraron dosis repetidas de ketamina intravenosa, el efecto antidepresivo se prolongó en algunos pacientes hasta tres meses después de la última infusión.

Estos resultados positivos se confirman en el ensayo de Sanjay J., en el que se investiga si la ketamina puede tener un efecto antidepresivo comparado con el midazolam. Este es un fármaco que tiene efectos anestésicos similares a la ketamina, cuyo mecanismo de acción actúa sobre los receptores GABAérgicos, facilitando su unión con el GABA y potenciando así los efectos de este neurotransmisor inhibitorio. Sin embargo, carece de eficacia antidepresiva demostrada; y es por esto que actúa como un control activo en este estudio. Una vez finalizado, se obtienen los siguientes resultados: los 47 pacientes a los que se les administró la ketamina, presentan un valor de

MADRS medio de 14.77 (entre 11.73 y 17.80); y los 25 a los que se les dio midazolam refieren un valor de 22.72 (entres 18.85 y 26.59). Estos datos, con una diferencia de 8 puntos entre los dos grupos tratados, confirman la eficacia antidepressiva de la ketamina, ya que los pacientes a los que se les inyectó muestran una cifra de MADRS significativamente menor respecto a los que fueron tratados con midazolam; lo que supone una disminución de la severidad del trastorno depresivo asociada al tratamiento con ketamina. Todos los pacientes terminaron este ensayo menos dos, que tuvieron que dejarlo al manifestar efectos adversos a la ketamina: uno de ellos presentó hipotensión y bradicardia graves, y el otro mostró indicios de intento de suicidio, lo que implica una remisión al tratamiento del 2.3%.

Por otra parte, en el ensayo de Janssen, cuyo propósito es establecer la frecuencia óptima de dosificación de ketamina, se obtuvieron los siguientes resultados:

	Placebo (2 veces a la semana)	Ketamina (2 veces a la semana)	Placebo (3 veces a la semana)	Ketamina (3 veces a la semana)
Nº participantes analizados	16	18	16	17
Cambio en la escala MADRS a los 15 días	- 5.7%	-18,4%	- 3.1%	- 17,7 %

Tabla 6. Diferencia de resultados obtenidos en la escala MADRS desde el día que se inicia el tratamiento hasta los 15 días posteriores a la última infusión.

Estos resultados muestran una reducción importante del valor de MADRS cuando se administra ketamina en lugar de placebo, del 12.7 % para los pacientes a los que se les inyecta dos veces a la semana, y del 14.6% para los que lo hacen cada tres; que respalda el efecto antidepressivo de este fármaco. En cuanto a la frecuencia de las dosis, se aprecia una reducción del MADRS un poco más alta para los pacientes a los que la infusión se les

administra 2 veces a la semana en lugar de 3, lo que podría indicar que un mayor espaciamiento entre dosis de ketamina resultaría beneficioso para su efectividad terapéutica, sin embargo, no es suficiente determinante de evidencia y debe seguirse investigando más en esta línea.

Por último, en el ensayo de James W. se valora el efecto antidepresivo de una formulación de ketamina intranasal, y se obtiene como resultado una reducción del 7,6% del MADRS en los pacientes tratados con ketamina intranasal frente a placebo. Una cifra que confirma el efecto antidepresivo de esta nueva formulación, y que invita a continuar investigándola, ya que al no presentar incidencia de efectos adversos graves que impidieran a ningún paciente finalizar el tratamiento, podría ser una alternativa favorable a la inyección intravenosa de ketamina.



6. DISCUSIÓN

Desde hace años, la respuesta al tratamiento y la remisión a largo plazo de los síntomas depresivos han supuesto un crucial problema clínico y de salud³.

Los antidepresivos disponibles, la mayoría de los cuales ejerce su mecanismo de acción a través de la modulación monoaminérgica, requieren de semanas a meses para producir una respuesta beneficiosa en los pacientes. Además, muchos de ellos no responden al tratamiento o generan resistencia. Esto hace necesario que la investigación de la depresión se mueva hacia compuestos dirigidos a estructuras moleculares no monoaminérgicas^{10, 12}.

Sin embargo, las aparentes diferencias individuales en la fisiopatología de la depresión y en los mecanismos neurobiológicos que median la respuesta al tratamiento dificultan el desarrollo del “antidepresivo perfecto”³.

En la actualidad, nuevos fármacos destinados al tratamiento de la depresión se encuentran en constante investigación. El objetivo es lograr un inicio de acción más rápido respecto a los ya existentes y, por tanto, mayor eficacia en el control de los síntomas característicos de esta enfermedad; además de un perfil menor de reacciones adversas asociadas a este grupo terapéutico que permita una recuperación óptima en la mayor proporción posible de pacientes⁸.

La ketamina ha sido, de lejos, el más estudiado de todos los compuestos novedosos en las últimas dos décadas, y los avances logrados han impulsado, además, la investigación de otros agentes con mecanismos moduladores glutamatérgicos¹⁰.

El éxito y la replicación de los ensayos con ketamina indican una evidencia cada vez mayor de su potencial uso como antidepresivo de acción rápida para el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente al

tratamiento, ya que este fármaco ha demostrado inducir una mejoría clínica significativa en los síntomas depresivos de los pacientes tan solo unas horas después de su administración ^{10, 12}.

Además, los avances logrados proporcionan un modelo para la comprensión de los mecanismos a través de los que la depresión actúa e impulsan la investigación y desarrollo de nuevos fármacos antidepresivos de acción rápida con mecanismos moduladores glutamatérgicos, como la esketamina entre varios más ¹⁰.

No obstante, en los ensayos clínicos también se han alertado efectos adversos a este medicamento, principalmente de tipo psicógeno o cardiovascular, como disociación y cambios en la presión arterial, que requirieron la inmediata terminación del estudio para los pacientes que los manifestaron y que, por el momento, limitan su uso clínico ⁹.

Hasta ese momento, la ketamina debe ser limitada predominantemente a contextos de investigación. Además, al haber demostrado ser un prototipo útil para el desarrollo de nuevos antidepresivos de acción rápida, sugiere la posibilidad de obtener fármacos que sean una alternativa mejor, en los que muchos estudios cada vez ahondan más ¹².

Pero aunque todavía no está lista, la ketamina parece tener un futuro prometedor; y para ello, se requiere un mayor número de investigaciones que garanticen la revisión de los riesgos y beneficios del tratamiento con ketamina para lograr la dosis y frecuencia de administración que mejor perfil de seguridad a largo plazo ofrezcan ⁹.

7. CONCLUSIONES

El tema de estudio ha sido un grupo nuevo de fármacos antidepresivos que se encuentra actualmente en investigación; cuyo mecanismo de acción está implicado en la modulación de las vías del glutamato, en concreto la ketamina y la esketamina. Se han extraído las siguientes ideas finales:

1. La evidencia científica para el potencial uso terapéutico de ketamina en el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento es cada vez mayor.
2. La ketamina presenta efectos adversos graves aún no controlados; por lo que su uso se limita a contextos de investigación.
3. Se requiere la futura realización y especialización de estudios con ketamina que permitan obtener un buen perfil de seguridad.
4. La ketamina ha supuesto un prototipo útil para el desarrollo de nuevos antidepresivos de acción rápida que sean una alternativa mejor, en cuya investigación se ahonda cada vez más.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Depresión. [Nota descriptiva]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es>.
2. EFE Salud. Las cifras de la depresión. Disponible en: <http://www.efesalud.com/las-cifras-de-la-depresion/>.
3. Anacker C. Fresh approaches to antidepressant drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2014 Apr;9(4):407-21.
4. MedlinePlus. Depresión: descripción general. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003213.htm>.
5. Miret M, Ayuso-Mateos JL, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Depressive disorders and suicide: Epidemiology, risk factors, and burden. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Dec;37(10 Pt 1):2372-4.
6. Hardman, J.G.; Limbird, L.E. Goodman y Gimnan. Bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw Hill interamericana. 2 volúmenes. 10ª edición. 2001.
7. Heerlein Andrés. Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* [Internet]. 2002 Oct [citado 2018 Ene 26];40(Suppl 1):21-45. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272002000500003&lng=es.
8. Garay RP, Zarate CA Jr, Charpeaud T, Citrome L, Correll CU, Hameg A, Llorca PM. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression. *Expert Rev Neurother.* 2017 Jun;17(6):593-609.
9. Murrough JW, Iosifescu D, Chang L, Al Jurdi R, Green C, Perez AM et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2013 Oct 1;170(10):1134–1142.
10. Ionescu DF, Papakostas GI. Experimental medication treatment approaches for depression. *Transl Psychiatry.* 2017 Mar 21;7(3):e1068.

11. Caddy C, Amit BH, McCloud TL, Rendell JM, Furukawa TA, McShane R, Hawton K, Cipriani A. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 23;(9):CD011612.
12. Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biological Psychiatry.* 2003;73(12):1133-1141.
13. Gopalkumar R, Chi-Un P, Prakash S. Beyond serotonin: newer antidepressants in the future, *Expert Review of Neurotherapeutics* [Internet]. 2017 Jun.
14. Von Bernhardt M Rommy. Mecanismos de muerte celular en las enfermedades neurodegenerativas: ¿apoptosis o necrosis?. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* [Internet]. 2004 Oct [citado 2018 Ene 21]; 42(4):281-292. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272004000400005&lng=es.
15. Fouilloux C, Contreras F, Rivera M, Terán A, Velasco M. Receptores de glutamato: Implicaciones terapéuticas. *AVFT* [Internet]. 2004 Jul [citado 2018 Ene 21]; 23(2):99-108. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642004000200002&lng=es.
16. Réus G, Quevedo J, Rodrigues AL. mTOR signaling in the neuropathophysiology of depression: current evidence. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research.* 2015;8; 65-74.
17. Hashimoto K. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without risk of brain toxicity. *Psychological Medicine* (2016), 46, 2449–2451.
18. Hashimoto K, Kakiuchi T, Ohba H, Nishiyama S, Tsukada Hideo. Reduction of dopamine D2/3 receptor binding in the striatum after a single administration of esketamine, but not R-ketamine: a PET study in conscious monkeys. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2017) 267:173–176.

19. Muller J, Pentyala S, Dilger J, et al. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Advances Psychopharmacol.* 2016;6:185–192.
20. Johnson KM, Devine JM, Ho KF, Howard KA, Saretsky TL, Jamieson CA. Evidence to support Montgomery-Asberg Depression Rating Scale Administration every 24 hours to assess rapid onset of treatment response. *J Clin Psychiatry.* 2016 Dec;77(12):1681-1686.

