



**FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos para el manejo terapéutico del trastorno depresivo**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2017

**Autor: KENZA LAGLAOUI BAKHIYI**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

## ÍNDICE

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 1.  | RESUMEN .....  | 3  |
| 2.  | INTRODUCCIÓN .....   | 4  |
| 2.1 | Epidemiología, sintomatología y criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor | 4  |
| 2.2 | Neurobiología de la depresión.....   | 6  |
| 2.3 | Principales mediadores de la depresión.....  | 7  |
| 2.4 | Abordaje terapéutico de la depresión.....  | 11 |
| 3.  | OBJETIVOS.....   | 16 |
| 4.  | METODOLOGÍA .....  | 17 |
| 5.  | RESULTADOS.....  | 19 |
| 5.1 | Moduladores de los receptores opioides .....   | 21 |
| 5.2 | Moduladores de los receptores de glutamato .....                                     | 23 |
| a.  | Moduladores de los receptores NMDA .....   | 24 |
| b.  | Moduladores metabotrópicos del receptor del glutamato.....                           | 25 |
| 5.3 | Los inhibidores de triple recaptación .....  | 25 |
| 5.4 | Neurotrofinas.....   | 26 |
| 6.  | DISCUSIÓN .....  | 27 |
| 7.  | CONCLUSIONES.....  | 31 |
| 8.  | BIBLIOGRAFÍA.....  | 32 |

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Los trastornos depresivos constituyen un problema psiquiátrico muy importante debido a la morbimortalidad asociada, siendo además preocupante el elevado porcentaje de pacientes que no muestran una mejoría clínica adecuada empleando las herramientas farmacológicas de las que disponemos actualmente. Por ello, resulta necesario conocer mejor los procesos cerebrales implicados para descubrir nuevos biomarcadores y desarrollar mejores estrategias farmacoterapéuticas.

**Objetivos:** El objetivo principal de este trabajo ha sido revisar e identificar los nuevos abordajes terapéuticos que se han propuesto en los últimos años para el tratamiento del trastorno depresivo, analizando sus principales ventajas y limitaciones en relación a la farmacoterapia empleada en la clínica actualmente.

**Metodología:** Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando fuentes de información y bases de datos científicas (Pubmed, Google académico), seleccionando un total de 53 artículos relacionados con la materia objeto de la revisión, conforme a criterios de inclusión y exclusión específicos.

**Resultados:** Entre los fármacos revisados, los antagonistas del receptor NMDA (rapastinel o CERC-301) tienen como principal ventaja su rapidez de acción antidepressiva, lo que permitiría salvar el periodo de latencia de los antidepressivos actuales. De manera similar, los moduladores del receptor opioide (ALKS-5461) son prometedores en el tratamiento de la depresión mayor, proporcionando también un efecto antidepressivo más rápido. Asimismo, las moléculas que aumentan los niveles de BDNF a nivel cerebral constituyen un abordaje novedoso e interesante de la terapia antidepressiva, especialmente en pacientes que experimentan deterioro cognitivo asociado con la depresión. Y finalmente los inhibidores triples de la recaptación podrían mostrar ciertas ventajas respecto a los ya empleados inhibidores selectivos y no selectivos de la recaptación.

**Conclusión:** Conseguir fármacos con un inicio de acción más rápido, mayor eficacia y mejor perfil de seguridad constituye el principal objetivo en el tratamiento de la depresión mayor. A pesar de los nuevos fármacos que se están ensayando y de que estén mostrando perfiles farmacológicos muy interesantes, son necesarios más estudios que aporten una mayor fiabilidad en los resultados.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1 Epidemiología, sintomatología y criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor**

Los trastornos depresivos constituyen un importante problema psicopatológico debido a su elevada tasa de prevalencia en la población general, su repercusión sobre la calidad de vida del paciente y sobre la estructura familiar y social, y a su papel como uno de los principales factores de riesgo de suicidio. Según la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup> (OMS), la depresión afecta a unos 121 millones de personas en el mundo, de los que menos del 25% tienen acceso a tratamientos efectivos. Además, la OMS advierte de que una de cada cinco personas llegará a desarrollar un cuadro depresivo en su vida, aumentando este número si concurren otros factores de comorbilidad o situaciones de estrés. Actualmente, la depresión es una de las principales causas de discapacidad, y según estimaciones de la OMS<sup>1</sup>, en 2030 los trastornos depresivos se convertirán en la primera causa de discapacidad en el mundo.

En España, la prevalencia del trastorno depresivo varía entre los estudios. Las tasas oscilan entre el 5 y el 13% y aumentan con la edad, siendo mayor en los adolescentes con una proporción de casi el doble en mujeres (19,9%) frente a hombres (11%), teniendo una situación similar en todas las Comunidades Autónomas (Encuesta nacional de salud, ENS, 2006). Según datos recogidos en la “Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud”, España es el país europeo con la tasa más alta de síntomas depresivos en población de edad avanzada. En el año 2013 se registraron un total de 1.868.173 personas que sufrieron la enfermedad. El aumento de esta incidencia en España, y en Europa en general, se debe a varios factores entre los que cabría destacar el incremento de la edad media en la población, el nivel de estrés que invade a nuestras sociedades y el aumento de consumo de sustancias tóxicas y fármacos<sup>2</sup>.

El manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales publicado por la Asociación de Psiquiatría Americana (American Psychiatric Association, APA), actualmente en su 5ª edición (DSM, V), establece una clasificación de los

trastornos depresivos conforme a la sintomatología que presente cada paciente, pudiendo distinguir los siguientes:

- Trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo,
- Trastorno de depresión mayor,
- Trastorno depresivo persistente (distimia),
- Trastorno disfórico premenstrual,
- Trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento,
- Trastorno depresivo debido a otra afección médica,
- Otro trastorno depresivo especificado,
- Otro trastorno depresivo no especificado.

Cabe destacar que en muchas ocasiones resulta difícil establecer la autonomía diagnóstica del trastorno depresivo, encontrando un elevado grado de comorbilidad con otras entidades psicopatológicas. Frecuentemente, el trastorno depresivo se asocia con trastornos de ansiedad, trastornos adictivos, y con algunas enfermedades orgánicas cerebrales y sistémicas<sup>3,4</sup>. También es frecuente su asociación con trastornos de la conducta alimentaria<sup>5</sup> y algunos trastornos de la personalidad<sup>6</sup>. Además, es más común entre personas con enfermedad física crónica y la relación entre ambas es recíproca, ya que los problemas físicos pueden exacerbar la depresión y a su vez la depresión puede afectar negativamente al curso de la patología física<sup>7</sup>.

Centrándonos en el trastorno de depresión mayor, dada su mayor incidencia y repercusiones clínicas en el paciente, es importante destacar los principales criterios diagnósticos según el DSM-V:

- A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.
1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva.
  2. Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi todos los días.

3. Pérdida de peso significativa sin hacer dieta o ganancia de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
  4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
  5. Agitación o enlentecimiento psicomotor casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
  6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
  7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no sólo remordimiento o culpa por estar enfermo).
  8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
  9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

## **2.2 Neurobiología de la depresión**

Los síntomas de los trastornos depresivos descritos anteriormente son la última expresión de las alteraciones que se producen en los distintos niveles fisiopatológicos causantes de la depresión. Durante años, neurólogos, psiquiatras y neuropsicólogos se han dedicado a buscar cuáles eran los sustratos neuroanatómicos de las funciones psicológicas y dónde se localizaban las áreas y los centros que intervenían en la elaboración de las funciones psicológicas. Tanto las descripciones de casos de pacientes con lesiones cerebrales en áreas específicas presentes en la literatura médica desde inicios del siglo XX, como las nuevas técnicas de neuroimagen (por ejemplo, la Tomografía de emisión de positrones -PET-) que permiten visualizar la

activación de determinadas áreas cerebrales cuando al sujeto se le somete a tareas o estímulos estipulados, han aportado gran información, ayudando a elucidar las regiones, circuitos y sistemas de neurotransmisión implicados en la etiopatogenia de los trastornos depresivos<sup>8</sup>.

En las décadas de los 60 y 70 se dedicó un gran esfuerzo al estudio de los aspectos extracelulares de la transmisión sináptica, ya que se creía que éste era el sustrato principal de la fisiopatología de los trastornos depresivos. Se describieron alteraciones en los sistemas de neurotransmisión (Figura 1), principalmente de noradrenalina (NA), serotonina (5HT) y dopamina (DA), a la par que se desarrollaban agentes terapéuticos que incidían a este nivel. Pero en estos últimos años se ha visto que la causa última de los trastornos depresivos es mucho más compleja que el simple hecho de una alteración en la actividad de los sistemas de neurotransmisión. Se propuso que las monoaminas no tenían un efecto directo sobre la regulación del humor, sino que tenían un papel fundamental en la modulación de otros sistemas neurobiológicos implicados en la recuperación de la depresión.

### **2.3 Principales mediadores de la depresión**

Algunas de las áreas cerebrales que tendrían una importante implicación en la depresión conforme a los estudios que se han llevado a cabo hasta la fecha, y que se destacan aquí, serían la amígdala (AMY), la corteza cingulada anterior (CCA), la corteza prefrontal (CPF) y el hipocampo (HIPPO).

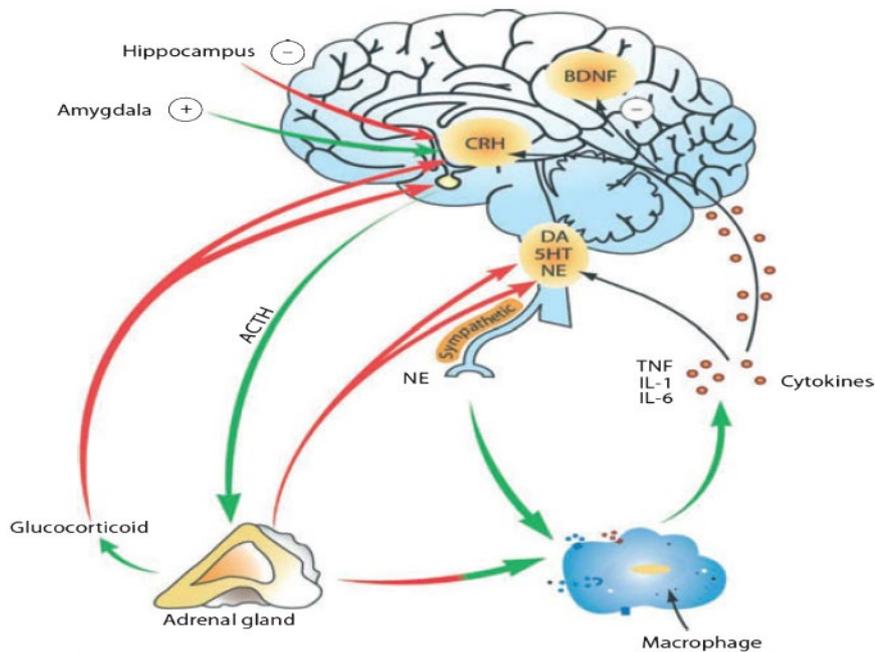
- La AMY es la estructura cerebral implicada en la formación, el almacenamiento y la modulación de la memoria emocional asociada a acontecimientos externos<sup>9</sup>. En pacientes con depresión se ha observado un aumento mantenido de su actividad, especialmente en respuesta a estímulos emocionales<sup>10,11</sup>, lo que en la práctica clínica se puede traducir en una hiperreactividad frente a estímulos neutros o negativos, que aumenta la ansiedad. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido demostrar una alteración volumétrica<sup>12</sup>.

- La CCA parece estar implicada en el aprendizaje temprano y la resolución de problemas, así como en funciones como la detección de errores, tareas de anticipación, motivación, modulación de respuestas emocionales y consolidación de recuerdos<sup>13</sup>.
- La CPF participa en funciones ejecutivas, como la memoria operativa, la toma de decisiones, la planificación y el juicio, lo que podría explicar por qué algunos pacientes con depresión encuentran dificultades en decidir incluso asuntos triviales <sup>14,15</sup>. La CPF ventro-medial recibe información sensorial de la CPF orbital, así como la relacionada con emoción negativa de la amígdala, el lóbulo temporal medial y el núcleo accumbens. Asimismo, se proyecta hacia el hipocampo, el diencefalo y el tronco encefálico, donde regula la respuesta neuroendocrina y autonómica, y la modulación del dolor<sup>14</sup>.
- El hipocampo es una estructura vital en la formación y almacenamiento de la memoria, en el control del aprendizaje y en la regulación del eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal (HHA), encontrándose este último alterado en el trastorno depresivo<sup>16,17</sup>. Además, los procesos de neurogénesis que se producen en esta región se ven significativamente afectados en pacientes depresivos, y la mejoría clínica que se consigue con los tratamientos farmacológicos antidepresivos se suele asociar con un aumento de la generación de nuevas neuronas.

Inciendo en las alteraciones que se producen en el hipocampo, cabe destacar que son un posible resultado de retroalimentación perjudicial que se produce a través de la desregulación neuroendocrina en el eje HHA. Un hallazgo consistente en pacientes con trastornos depresivos es un alto nivel de la hormona del estrés cortisol, que puede causar deterioro en la neuroplasticidad y la resistencia celular<sup>18</sup>. Además, la atrofia del hipocampo podría provocar una mayor disfunción neuroendocrina y, por lo tanto, un posible sistema de "fuga"<sup>19</sup>. De hecho, las comparaciones post-mortem de tejido cerebral en pacientes con depresión y controles sanos de edad similar han mostrado una contracción del hipocampo en sujetos deprimidos que fue causada por una mayor densidad de células neuronales y una reducción significativa en neuropilos<sup>20</sup>.

La hiperactividad hipotalámica en regiones como el núcleo paraventricular, que se encarga de secretar el factor liberador de corticotropina y activar el eje HHA, junto con la activación de la amígdala, conducen a un aumento del tono simpático que promueve la liberación de citoquinas de los macrófagos. Sintomáticamente, el resultado del aumento de citoquinas pro-inflamatorias se puede traducir en fatiga, pérdida de apetito y libido, así como hipersensibilidad al dolor<sup>21</sup>. Las citoquinas pro-inflamatorias también pueden disminuir el soporte neurotrófico y la neurotransmisión de monoaminas que puede conducir a apoptosis neuronal y daño glial. Las células de la glía están involucradas en una intrincada interacción con las neuronas en la que astrogliá y microgliá mantienen la homeostasis del entorno neuronal mediante la modulación de electrolitos, neurotransmisores, citoquinas y factores neurotróficos<sup>22</sup>. Las neuronas responden recíprocamente a la función glial a través de la señalización de neurotrofinas. El estrés, la depresión y la consiguiente desregulación inmune periférica conducen a la activación de la microgliá que luego contribuye a la alteración inmune existente mediante la liberación adicional de citoquinas inflamatorias<sup>23</sup>.

Una parte integral del mantenimiento de las interacciones glia-neurona puede estar mediada por el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)<sup>24</sup>. Involucrado en la neurogénesis, el BDNF es la neurotrofina primaria del hipocampo. Como una proteína dimérica involucrada en el mantenimiento celular, la plasticidad, el crecimiento y la muerte (apoptosis), el BDNF está estructuralmente relacionado con el factor de crecimiento nervioso y se distribuye ampliamente por todo el cerebro<sup>25</sup>. Cuando el BDNF interactúa con receptores de tirosina quinasa (TRkB), promueve la resiliencia celular y la potenciación a largo plazo. Sin embargo, la forma precursora de BDNF (pro-BDNF) también puede precipitar la reducción en las espinas dendríticas y la muerte celular cuando se une con el receptor p75. Por lo tanto, dependiendo de su expresión, BDNF puede podar las redes neuronales de una manera dependiente de la actividad que está regulada por diversos neurotransmisores (glutamato, GABA, 5-HT, noradrenalina (NA), acetilcolina, dopamina y hormonas)<sup>26</sup>.



**Figura 1: Circuitos, regiones cerebrales y moléculas implicadas en la fisiopatología de la depresión.** Los procesos moleculares se ven afectados por el estrés y la depresión. El estrés da como resultado la liberación de glucocorticoides, hormona liberadora de corticotropina (CRH) y citoquinas pro-inflamatorias (TNF, IL-1, IL-6). En la depresión, la alteración de la transmisión de serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA) afecta los circuitos de retroalimentación reguladores que "apagan" la respuesta al estrés. La hiperactividad simpática contribuye a la activación inmune y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Estas citoquinas además interfieren con la señalización monoaminérgica y neurotrófica. También pueden disminuir la sensibilidad del receptor central de corticosteroides, lo que lleva a la interrupción del control de retroalimentación (Raison CL, et al., 2006).

El trastorno depresivo recurrente y crónico puede provocar atrofia posterior y otras alteraciones en diversos circuitos cerebrales. A partir de esta hipótesis, la recuperación y la remisión de los trastornos depresivos dependería de una reversión de estos procesos, como un aumento en los niveles de BDNF.

Complementando la hipótesis neurotrófica de la depresión, está la teoría monoaminérgica que postula que la depresión está asociada con niveles bajos de monoaminas, particularmente, 5-HT y NA. Un estudio reciente que recopila imágenes de pacientes con depresión no tratados encontró una alta densidad del enzima monoaminoxidasa A (MAO-A), que metaboliza inespecíficamente

estos neurotransmisores. En esta teoría actualizada, la pérdida de monoaminas a largo plazo debido a esta mayor actividad degradativa daría como resultado la expresión del trastorno depresivo<sup>28</sup>. Las fibras ascendentes 5-HT y NE se originan en núcleos del tronco encefálico (núcleos del rafe y locus cerúleo, respectivamente) e inervan el sistema límbico, la corteza prefrontal y las estructuras asociadas que intervienen en la regulación del estado de ánimo. Las vías descendentes se proyectan a través de la columna espinal dorsolateral y son fundamentales en la regulación del dolor<sup>29,30</sup>. Por lo tanto, dependiendo de las densidades específicas del transportador dentro de estas regiones, se manifestarán varios síntomas depresivos (estado de ánimo, cognición y dolor) dentro del contexto de la reducción general de los niveles de monoaminas<sup>28</sup>.

## **2.4 Abordaje terapéutico de la depresión**

La depresión es una patología crónica, y como tal debe manejarse tanto desde un punto de vista farmacológico como psicoterapéutico, para mantener un buen estado de ánimo en el paciente que le permita tener una calidad de vida adecuada. Numerosos estudios recientes han demostrado la conveniencia indiscutible de mantener, después de la remisión completa de los síntomas, un nivel antidepressivo continuo por un período mínimo de seis meses para aminorar el riesgo de recaídas. El trabajo de muchos investigadores demostró una tasa de recaídas del 50% en grupos mantenidos con placebo, mientras que grupos con tratamiento antidepressivo de mantenimiento exhibió una tasa de recaída de solo el 23%. En general, se recomienda mantener el antidepressivo utilizado durante la fase aguda, a no ser que se sospeche de un trastorno bipolar; en estos casos se sugiere utilizar algún estabilizador del ánimo, tales como el litio o el divalproato de sodio. En relación con el tiempo de mantenimiento de una profilaxis medicamentosa, algunos investigadores sugieren insistir en ella cuando se han comprobado por lo menos tres episodios depresivos ciertos. En todos estos casos se recomienda mantener las mismas dosis utilizadas durante la fase aguda.

Los pacientes deprimidos, tratados o no, deben estar preparados para enfrentarse a la posibilidad de recaídas. Una reducción de la frecuencia y gravedad de las recidivas puede constituir un objetivo más realista que la prevención completa de todo episodio posterior. Y por lo tanto, una intervención psicoterapéutica es importante para incrementar la tasa de éxito.

Para el tratamiento de los distintos subtipos de depresión existe una amplia gama de fármacos desarrollados a partir de la década de 1950. En esa década se puso de manifiesto que la iproniazida, fármaco pensado inicialmente como tuberculostático, inhibía la enzima monoaminoxidasa (MAO) y elevaba el estado de ánimo<sup>31</sup>. Poco después se estudia la imipramina, un compuesto tricíclico inspirado en la estructura de las fenotiazinas y concebido como neuroléptico, en el que se encontró casualmente una acción antidepresiva. Estos fármacos fueron los primeros representantes de los dos grandes grupos de antidepresivos<sup>31</sup>:

- Antidepresivos tricíclicos: bloquean en mayor o menor grado la recaptación de las aminas biógenas NA y 5HT, destacando la imipramina y la amitriptilina.
- Inhibidores de la MAO (IMAO): inhiben la acción del enzima MAO-A, implicada en el metabolismo de monoaminas, teniendo como ejemplos representativos la iproniazida o la fenelzina.

La gran mayoría de los antidepresivos que se utilizan en la clínica actualmente modulan la función de los principales neurotransmisores implicados en el trastorno depresivo (ISRS, noradrenalina y DA) a nivel del sistema nervioso central. Sin embargo, siguen quedando muchas incógnitas por resolver en relación con las modificaciones neurobiológicas que subyacen a la mejoría del estado de ánimo del paciente.

Entre los antidepresivos disponibles actualmente encontramos:

1. Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS): son los que se recetan con mayor frecuencia, como el citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina. Los ISRS bloquean la recaptación de 5

HT, logrando que haya más 5-HT disponible en la hendidura sináptica. Los ISRS son denominados selectivos porque parecen afectar principalmente al transportador de 5-HT y no al de otros neurotransmisores. Los efectos secundarios más frecuentes son los relacionados con el aparato digestivo (náuseas, vómitos, diarreas), y también son frecuentes cefaleas, nerviosismo e insomnio. Además, se han descrito efectos extrapiramidales y disfunciones sexuales<sup>32</sup>.

2. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): Inhiben la acción catalizadora de la monoaminoxidasa (Iproniazida). El uso de la Iproniazida es irreversible porque ejerce una acción inhibitoria duradera (2 semanas). Puede causar efectos secundarios graves como debilidad, vértigo, cefalea y temblores<sup>32</sup>. Cabe destacar que dentro de este grupo está la Moclobemida, IMAO reversible, por lo cual tiene menos reacciones adversas.
3. Antidepresivos noveles de acción dual, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina: entre estos fármacos se puede destacar la venlafaxina, usada desde 1994, considerada como un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, se usa generalmente en combinación con un ISRS o cuando el ISRS no es efectivo. Su acción noradrenérgica puede provocar hiperactividad, inquietud e insomnio<sup>32</sup>.
4. Antidepresivos cíclicos que incluyen los tri- y los tetracíclicos: como clomipramina, imipramina, amitriptilina y amoxapina. Es importante solicitar electrocardiograma y estudios de presión arterial previos a su administración. Los efectos clínicos de estos medicamentos usualmente no se ven antes de quince días y la adherencia frecuentemente es minada por los efectos anticolinérgicos (estreñimiento, sequedad de boca, dificultades de acomodación visual, etc.), gastritis y aumento de peso<sup>32</sup>.

Los antidepresivos tricíclicos han constituido durante mucho tiempo el tratamiento más usual de los distintos síndromes depresivos, fueran éstos unipolares o bipolares, endógenos o reactivos, típicos o atípicos y estuvieran acompañados de otra sintomatología ajena al núcleo del síndrome depresivo o no. Si bien los antidepresivos tricíclicos son muy utilizados, en la actualidad se

tiende a iniciar el tratamiento con alguno de los ISRS, de acuerdo con la menor incidencia de reacciones adversas que suelen presentar. La utilización del tricíclico suele representar una segunda opción cuando la eficacia del inhibidor de la recaptación de serotonina ISRS no es suficiente. La elección del fármaco debe hacerse, en cualquier caso, en función del cuadro clínico que se pretenda tratar y también de la posible gravedad en cada situación concreta de los efectos secundarios previsibles. Por ejemplo, la amitriptilina o la mianserina pueden ser fármacos de elección cuando se quiere conseguir además un efecto sedante, mientras que la viloxazina y la fluoxetina tienen un perfil estimulante. Las cardiopatías o la hipertrofia prostática representarán, entre otras, contraindicaciones graves al uso de los tricíclicos.

Los efectos adversos de los antidepresivos pueden llegar a manifestarse con reacciones de cierta importancia hasta en el 5% de los pacientes<sup>31</sup>. Varios antidepresivos tienen acciones potentes sobre distintos receptores centrales o periféricos, de donde derivan muchos de los efectos secundarios de estos fármacos. Por eso, en general los que producen más reacciones adversas son los antidepresivos tricíclicos, mientras que los ISRS y los nuevos antidepresivos son mejor tolerados y tienen menos riesgo de intoxicación<sup>31</sup>.

A pesar de la eficacia que muestran los fármacos comercializados, es destacable siempre la latencia antes de la aparición de los efectos antidepresivos (entre 2 y 4 semanas, aproximadamente), que se suma a la existencia de un porcentaje variable de pacientes en los que no se consigue una mejoría clínica adecuada considerándose resistentes al tratamiento. En algunos casos concretos puede ser útil recurrir a la combinación de fármacos antidepresivos, pero en otros no se logra la remisión de la sintomatología desde el punto de vista farmacológico. Debido a esto, sigue siendo necesario mejorar nuestro conocimiento acerca de las bases moleculares de la depresión, que nos permita descubrir nuevas dianas de acción y, por tanto, nuevas herramientas farmacológicas que logren salvar las limitaciones mencionadas y además tengan un mejor perfil de seguridad. El presente trabajo trata de aportar información novedosa sobre los nuevos abordajes farmacológicos, haciendo especial

hincapié en los aspectos de mejora y las limitaciones que todavía existen antes de que puedan pasar a su uso en la clínica.



### 3. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre las nuevas herramientas farmacoterapéuticas que se están ensayando para la mejora del tratamiento del trastorno depresivo.

Podemos desglosar el objetivo general en los siguientes cuatro objetivos específicos:

- Evaluar la utilidad clínica de la modulación del sistema glutamatérgico con el objetivo de conseguir una menor latencia previa a la instauración del efecto antidepresivo.
- Revisar el perfil antidepresivo de fármacos que modulan el sistema opioide.
- Analizar las ventajas derivadas del uso de los nuevos inhibidores triples de la recaptación de monoaminas (serotonina, noradrenalina y dopamina).
- Valorar la potencial utilidad terapéutica de la modulación de los procesos de neurogénesis en áreas clave como el hipocampo en el tratamiento de la depresión.

## 4. METODOLOGÍA

En esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline, mediante su buscador Pubmed, recogiendo los artículos publicados en los últimos 5 años. La búsqueda se realizó en inglés principalmente por ser el idioma vehicular en la ciencia. Las palabras claves utilizadas para esta búsqueda fueron: glutamatergic system, opioidergic system, triple uptake inhibitors, neurotrophins, antidepressants, treatment depression, cytokines. En la figura 2 se muestra un ejemplo sobre cómo se fueron planteando las búsquedas a través de la base de datos Pubmed.

Para saber si los resultados son satisfactorios se revisó primero el abstract que nos permite saber acerca del contenido del artículo. Además, en cada una de las páginas en la que aparece el listado de abstracts, hay un enlace denominado “related articles” que sugiere artículos relacionados cuyos títulos pueden ser sugerentes y derivar la búsqueda.

Si ninguna referencia es adecuada repetimos la búsqueda truncando el término, utilizando los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT” o bien utilizando la base de datos MeSH. La ventaja de buscar en la base de datos MeSH es que se puede ver los términos ordenados en una estructura jerárquica a partir de 15 grandes categorías.

Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos incluidos en la revisión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Artículos más relevantes preferiblemente los publicados en los cinco últimos años.
- Artículos cuyo diseño sea revisiones sistemáticas, meta-análisis, pooled-análisis.
- Estudios realizados en humanos.

Criterios de exclusión:

- Resúmenes de congresos, artículos de opinión y editoriales.

- Artículos publicados sobre estudios de tipo caso-control o estudios experimentales a nivel preclínico.
- Artículos con ausencia de abstract o a cuya versión completa no se puede acceder a través del acceso identificado de la UMH.
- Artículos que solo aparecen en la Base de datos europea (EMBASE).

The screenshot displays the PubMed search interface. At the top, the search bar contains the query "depression AND pharmacology". The left sidebar includes filters for "Text availability" (with "Abstract" selected) and "Publication dates" (with "5 years" selected). The main results area shows three items, with the first item highlighted: "Functional partnership between mGlu3 and mGlu5 metabotropic glutamate receptors in the central nervous system". The search details box on the right shows the query: "(\"depressive disorder\"[MeSH Terms] OR (\"depressive\"[All Fields] AND \"disorder\"[All Fields]) OR \"depressive disorder\"[All Fields])".

**Figura 2:** Ilustración que ejemplifica la metodología usada en la búsqueda de la bibliografía para este trabajo a través de la base de datos Pubmed.

## 5. RESULTADOS

En el apartado de resultados se recogen la información relativa a los nuevos grupos farmacológicos descubiertos en el manejo del trastorno depresivo. En primer lugar se incluyen los moduladores opioides, seguidamente los antagonistas de los receptores de glutamato, en tercer lugar los inhibidores triples de la receptación y, por último, las neurotrofinas.

Los fármacos de elección para el tratamiento de la depresión mayor son los ISRS<sup>33</sup>, una clase heterogénea de fármacos que producen una inhibición selectiva de la recaptación de serotonina. Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente, hay un porcentaje (que puede ser superior al 50%) de los pacientes tratados que no responden a la monoterapia y más a menudo requieren una segunda línea de tratamiento. Asimismo, otro conveniente del uso de los antidepresivos, incluyendo los ISRS, es el tiempo de instauración de la acción antidepresiva, pudiendo necesitar de 3 a 4 semanas para mostrar su eficacia<sup>34</sup>.

Los datos clínicos obtenidos sobre una población mixta de pacientes que tomaban dos antidepresivos frente a monoterapia a dosis estándar o a altas dosis, arrojan alguna prueba de que la potenciación de un antidepresivo con otro parece mejorar los resultados de la respuesta, remisión y de la puntuación final de las escalas de evaluación utilizadas en comparación con un antidepresivo en monoterapia a dosis estándar. Sin embargo, los datos fueron insuficientes para dosis altas. Por otra parte, existen datos de que la combinación de antidepresivos se asocia con mayores efectos adversos que un único antidepresivo (a dosis estándar o alta), y siempre hay un potencial de abuso asociado con su uso.

Conforme a lo que se acaba de comentar, las nuevas moléculas tratan de mejorar la eficacia clínica de los antidepresivos disponibles, siendo uno de los objetivos principales que puedan servir para la remisión de sintomatología en aquellos pacientes que sean resistentes al tratamiento. En la siguiente tabla, se muestran algunas moléculas relevantes que se revisarán en este apartado.

| Fármaco antidepresivo  | Mecanismo de acción  | Aplicación terapéutica  |
|--|--|---|
| <b>Fármacos que actúan en el sistema opioide</b>                                   |  |   |
| <b>ALKS 5461</b>   | Antagonista de los receptores K-opioides   | Tratamiento coadyuvante de la depresión resistente al tratamiento (TRD)   |
| <b>Fármacos que actúan en el sistema glutamatérgico</b>                            |  |   |
| <b>CERC 501</b>  | Antagonista K-opioide selectivo  | Tratamiento de la depresión mayor (MDD) y del trastorno de consumo de drogas                                      |
| <b>CERC 301</b>  | Antagonista del receptor NMDA  | Tratamiento de la MDD   |
| <b>Ketamina</b>  | Antagonista del receptor NMDA  | Tratamiento de la MDD   |
| <b>Fármacos que inhiben la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina</b> |  |   |
| <b>Basimglurant</b>  | Modulador alostérico negativo del receptor mGlu5   | Tratamiento de la TRD   |
| <b>Amfatidina</b>  | Inhibidor de la recaptación de 5-HT, NE y DA (SNDR1) o inhibidor de triple recaptación (TRI) | Tratamiento de la MDD(suspendido)<br>En investigación en el tratamiento del alcoholismo y la abstinencia de fumar |
| <b>Tedatioxetina</b>   | Antidepresivo multimodal   | Tratamiento de la MDD   |
| <b>Fármacos que actúan sobre los procesos de neurogénesis</b>                      |  |   |
| <b>NS-189</b>  | Neurotrofina   | Tratamiento de la MDD y trastornos cognitivos   |

**Tabla 3:** Resumen que recoge el mecanismo de acción e indicaciones principales de los nuevos fármacos antidepresivos revisados

## 5.1 Moduladores de los receptores opioides

Los receptores opioides, relacionados con la fisiopatología del dolor, el estrés y la toxicomanía, desempeñan un papel importante en los trastornos del estado de ánimo<sup>35</sup>. El sistema de receptores opioidérgicos está parcialmente implicado en la regulación de las emociones<sup>36</sup>, habiéndose demostrado que la combinación de LY2444296 (un antagonista de los receptores  $\kappa$ -opioide) y ADL5859 (un agonista de los receptores  $\delta$ -opioide) produce un efecto similar al de un antidepresivo.

Los receptores  $\kappa$ -opioide (un subtipo de receptores opioides) y su ligando natural dinorfina tienen un papel directo en el fenómeno del estrés. La activación de los receptores  $\kappa$ -opioide se ha relacionado con el aumento de los niveles de dinorfina, que a su vez bloquea la liberación de glutamato, neurotransmisor importante que está implicado en la plasticidad neuronal. La activación de estos receptores también podría conducir a una reducción en los niveles de dopamina en diferentes vías del cerebro, y producir así, depresión y estados similares a la ansiedad. Es bien conocido que los antagonistas de los receptores  $\kappa$ -opioide tienen un efecto similar al antidepresivo en modelos animales preclínicos. La acción puede ser a través de la modulación dopaminérgica, serotoninérgica, así como a un aumento de la expresión de mRNA de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)<sup>37,38,39</sup>.

ALKS 5461 es un candidato novedoso y prometedor para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en pacientes que tienen una respuesta inadecuada a los antidepresivos estándar, es una combinación de buprenorfina (antagonista del receptor  $\kappa$ -opioide con una propiedad parcial del agonista del receptor  $\mu$ ) y samidorfano (un antagonista del receptor  $\mu$ -opioide)<sup>38</sup>. Un estudio de comparación de diseño paralelo, secuencial, de dos etapas, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico se llevó a cabo en adultos con depresión mayor que tenían una respuesta inadecuada a uno o dos tratamientos con antidepresivos. Los participantes fueron asignados de forma aleatoria para recibir tratamiento adyuvante con 2 mg/2 mg de buprenorfina/samidorfan (el

grupo de dosis 2/2), 8 mg/8 mg de buprenorfina/ samidorfan (el grupo de dosis 8/8), o placebo. El efecto de los antidepresivos se midió con base en el cambio desde de la línea basal hasta el final de 4 semanas de tratamiento en la Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D), la Escala de Evaluación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) y la Escala de Gravedad de Clinical Global Impressions (CGI-S)<sup>39</sup>.

En comparación con el grupo de placebo, hubo mejoras significativamente mayores en el grupo de dosis 2/2 en las tres medidas de resultado de depresión (HAM-D: -2,8; IC 95%=-5,1 a -0,6); MADRS: -4,9; IC 95%=-8,2 a -1,6).; CGI-S: -0,5; IC 95%=-0,9 a -0,1). También hubo evidencia de mejora en el grupo de dosis 8/8, aunque no alcanzó a ser estadísticamente significativa. En general, las combinaciones buprenorfina/samidorfan fueron bien toleradas y no hubo evidencia de síndrome de abstinencia de opioides después de discontinuar el tratamiento<sup>39</sup>.

El CERC-501 es otro antagonista potente y selectivo del receptor  $\kappa$ -opioidérgico que se está explorando para el trastorno por uso de sustancias y como tratamiento adjunto de la depresión mayor<sup>40</sup>. CERC-501 a una dosis eficaz ocupa selectivamente a nivel central receptores  $\kappa$  opioies sin afectar a otros receptores opiodérgicos. Tiene una selectividad de 30 veces hacia  $\kappa$  en comparación con los receptores opiodérgicos  $\mu$  y  $\delta$ . El CERC-501 demostró su efectividad también en el mejoramiento del efecto antidepresivo de imipramina (un antidepresivo tricíclico) y citalopram (un ISRS). En un estudio clínico, una sola dosis oral de 2-60 mg y dosis múltiples de 2, 10 y 35 mg fueron bien tolerados por los pacientes, mostrando un perfil de absorción oral rápida con una vida media más larga de 30-40 h. CERC-501 podría alcanzar su estado estacionario después de 6-8 días<sup>41</sup>. En este estudio clínico, los autores concluyeron que la molécula era bien tolerada sin efectos adversos clínicamente significativos. En un estudio clínico en el que participaron 13 voluntarios sanos, se encontró que el CERC-501 tenía una buena penetrabilidad de la barrera hematoencefálica y la saturación máxima ocurrió después de 2,5 h de una dosis de 10 mg. Los autores concluyeron que una dosis de 10 mg es suficiente para la investigación clínica adicional de esta molécula<sup>42</sup>. Los ensayos clínicos de fase II

que se están llevando a cabo, están evaluando su uso para el tratamiento de la depresión y la adicción a las drogas.

## **5.2 Moduladores de los receptores de glutamato**

En la fisiopatología de la depresión mayor una y otra vez se ha visto la importancia creciente del glutamato y concretamente del receptor NMDA, que puede ser un factor clave en el desarrollo de este trastorno. La investigación de nuevos tratamientos para la depresión amplía el énfasis actual en un enlace monoaminérgico (por ejemplo, los inhibidores triples de la recaptación) y amplía el enfoque para incluir directamente la neurotransmisión glutamatérgica o el eje HPA.

Los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) se encuentran abundantemente distribuidos por todo el sistema nervioso central y están íntimamente relacionados con procesos fisiológicos como el aprendizaje y la memoria. El glutamato es un importante neurotransmisor involucrado en la transmisión de estímulos nociceptivos en el SNC. Los estudios farmacológicos se han centrado en algunos antidepresivos de acción rápida tal como bloqueadores del receptor (NMDA), incluyendo ketamina como otros antidepresivos que podrían mejorar los mecanismos de neuroplasticidad y neurogénesis.

La administración de antagonistas NMDA haría su efecto sobre neuronas GABAérgicas tónicamente activas que controlarían una conexión glutamatérgica, excitadora. Al bloquear los receptores NMDA de estas neuronas estaríamos anulando su actividad, consecuentemente, desinhibiendo la neurotransmisión glutamatérgica que llevaría al exceso de actividad y de neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica observados en la corteza prefrontal. Los antagonistas más seguros del receptor de NMDA tales como rapastinel o CERC-301 pueden ser los fármacos futuros para el tratamiento de la depresión mayor.

### **a. Moduladores de los receptores NMDA**

La **Ketamina**, o como se ha denominado recientemente, “la nueva cura para la depresión”, ha demostrado proporcionar un efecto antidepresivo de inicio rápido. La ketamina es un antagonista del receptor NMDA no competitivo que existe en dos isoformas, S (+) y R (-). Hay diferentes hipótesis que se han presentado describiendo el efecto antidepresivo rápido que se observa clínicamente con el uso de ketamina. En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado en 30 pacientes que sufren de trastorno depresivo mayor, se administraron dosis de 0,20 o 0,40 mg / kg de ketamina durante 40 min de duración y mostraron efecto antidepresivo en 2 h de su administración. El día 2, se observó un efecto antidepresivo en pacientes tratados con ketamina en comparación con el grupo placebo-control. En este estudio, el MADRS se utilizó como herramienta de evaluación.

**AV-101 (4-CL-KYN)** es un antidepresivo oralmente activo que se está desarrollando para la depresión resistente al tratamiento. AV-101 funciona bloqueando el sitio co-agonista de la glicina B del receptor NMDA. AV-101 es uno de los bloqueadores de glicina B más potentes y específicos conocidos. Se sabe que produce un efecto antidepresivo rápido y persistente como la ketamina en modelos animales que evalúan el grado de desesperanza (prueba de natación forzada o de suspensión por la cola).

**Rapastinel (GLYX-13):** es otro modulador de los receptores NMDA que penetra la barrera hematoencefálica muy eficientemente después de una administración intravenosa. La molécula es única en el sentido de que también mejora las habilidades cognitivas junto con su efecto antidepresivo. Rapastinel, como la ketamina, proporciona propiedades antidepresivas rápidas y duraderas. Sin embargo, su efecto es mucho más corto que la ketamina. Se encontró que GLYX-13 reducía la puntuación de la escala de evaluación de la depresión de HAM-D17 después de una sola administración intravenosa a dosis de 1, 5, 10 ó 30 mg / kg, sin producir efectos secundarios psicotomiméticos.

## **b. Moduladores metabotrópicos del receptor del glutamato**

Los grupos de moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato (grupo I, II y III) se han enumerado para desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la depresión mayor y los trastornos de ansiedad<sup>45</sup>. Basimglurant es la molécula más ampliamente estudiada de antidepresivos pertenecientes a esta categoría.

**Basimglurant:** se encuentra actualmente en una fase II de ensayos clínicos para el tratamiento de la ansiedad y trastornos depresivos mayores. La molécula, desarrollada por Roche, tiene 10-100 veces más potencia en comparación con el diazepam en modelos animales de evaluación de rasgos de ansiedad<sup>46</sup>. En los estudios preclínicos, se ha encontrado que el basimglurant es oralmente activo con una semivida más larga. En un estudio clínico de fase II, el basimglurant a dosis de 0,5 y 1,5 mg no resultó en una mejoría significativa en el criterio de valoración primario, por ejemplo, el cambio medio en la puntuación de referencia en la escala MADRS.

## **5.3 Los inhibidores de triple recaptación**

Inhibidores de triple acción, como Amitifadina, Tedatioxetina y Ansofaxine. Esta clase de moléculas impide la recaptación de noradrenalina (NA), 5-HT y DA, los tres neurotransmisores que juegan un papel importante en los procesos fisiológicos del cuerpo y constituye el estado de ánimo de la persona. La teoría clásica y bien aceptada de la depresión mayor dice que hay una disminución en los niveles de los neurotransmisores en el cerebro y las moléculas que corrigen los niveles de estos neurotransmisores actuarían como fármacos antidepresivos. Aunque esta teoría no responde a muchas de nuestras preguntas en la comprensión de la fisiopatología de la depresión mayor y el efecto de diferentes clases de agentes antidepresivos es bien aceptada por los investigadores.

**Amitifadina:** es una molécula oralmente activa. Aunque la Amitifadina aumenta el nivel de dopamina, parece que no tiene un potencial de abuso. La molécula no presenta efectos secundarios graves en comparación con el grupo de tratamiento con placebo.

**Tedatioxetina** fue bien tolerado en pacientes con depresión mayor y la mejoría clínica fue significativa.

**Ansofaxina**, es molécula oralmente activa, reduce el período de inmovilidad con mayor eficacia en comparación con otros antidepresivos tal como la desvenlafaxina. Además, en un estudio clínico de fase I, se encontró que la ansifaxina era segura y bien tolerada en pacientes sanos voluntarios.

#### **5.4 Neurotrofinas**

La reducción en los niveles de neurotrofinas a nivel cerebral es una de las principales causas fisiopatológicas que se han relacionado con la fisiopatología de la depresión mayor. Las alteraciones en los procesos de neurogénesis se relacionan estrechamente con el estado depresivo, habiéndose encontrado reducciones significativas de diferentes neurotrofinas entre las que destaca el BDNF.

Diferentes neurotrofinas, tales como BDNF, factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotrofina-3 y la neurotrofina-4 se han relacionado con la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo. Estas moléculas, con sus sistemas receptores (tropomiosina-receptor-quinasa B (TrkB)) están involucradas en las vías de señalización en la corteza prefrontal, CA3 y el hipocampo y juegan un papel importante en la neurogénesis y la plasticidad sináptica<sup>48</sup>. De todas las neurotrofinas enumeradas anteriormente, el BDNF ha sido el mejor estudiado en relación a la depresión mayor<sup>49</sup>. De hecho, hay diversas evidencias sobre que los niveles de factores neurotróficos, especialmente BDNF, disminuyen en pacientes deprimidos<sup>49,50</sup>.

Por el contrario, hay algunos hallazgos contrarios en la literatura que pueden sugerir que no siempre hay una correlación clara y definitiva entre los niveles de factores neurotróficos y la sintomatología depresiva<sup>51</sup>. De hecho, Allen y cols. han demostrado que tanto la ketamina como la terapia electroconvulsiva proporcionan alivio inmediato de la depresión, sin embargo, los niveles de BDNF se incrementan gradualmente, lo que sugiere que no hay una relación directa entre estos factores<sup>52</sup>. Por lo tanto, el papel de las neurotrofinas en la

fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo sigue siendo un tema de debate y requiere de más investigación.

Varios antidepresivos basados en la teoría de las alteraciones que acontecen a nivel de las alteraciones de los niveles de factores neurotróficos están bajo desarrollo clínico. De estos, el NS-189 ha demostrado eficacia y seguridad en el ensayo clínico. NS-189, es un derivado de bencilpiperizina-aminopiridina que está siendo desarrollado por Neuralstem Inc. para el tratamiento de la depresión. La molécula también ha mostrado su actividad en el modelo de ratón in vitro del síndrome de Angelman, un trastorno genético raro que afecta a 1 de cada 15.000 nacidos vivos, lo que conduce a complicaciones neurológicas.

La molécula es eficaz en modelos animales de depresión mayor y se muestra que mejora el fenómeno de neurogénesis en el hipocampo, así como en la zona subventricular. En un ensayo clínico de fase IB, doble ciego, controlado con placebo, se encontró que el NS-189 era eficaz como agente antidepresivo en al menos dos de las escalas de depresión y el cuestionario de funcionamiento cognitivo y físico (CPFQ)<sup>53</sup>. La mejora en la escala de CPFQ indicó que estos pacientes tienen mejores capacidades cognitivas en comparación con el grupo placebo-control y esto puede estar directamente correlacionado con su capacidad para mejorar la neurogénesis en la región del hipocampo del cerebro. Los pacientes en este estudio fueron tratados con dosis de 40 mg de NS-189, 2-4 veces al día durante un total de 28 días<sup>53</sup>. Todos estos pacientes (18 pacientes mayormente deprimidos, incluyendo caucásicos, afroamericanos, hispanos y asiáticos) tuvieron una puntuación de MADRS de aproximadamente 25 o más en el momento del examen inicial<sup>53</sup>. Sin embargo, el tamaño reducido de la muestra de estudio es el principal inconveniente y debe ser explorado en un ensayo clínico con un mayor número de pacientes<sup>53</sup>.

## **6. DISCUSIÓN**

Los fármacos empleados actualmente en el manejo clínico de la depresión no son eficaces en todos los casos, tardan en ejercer su efecto y además presentan en ocasiones importantes efectos adversos que limitan su utilidad. Además, varios de los fármacos comercializados actualmente presentan efectos secundarios graves, como aumento de peso, problemas sexuales y

cardiovasculares, o interacciones medicamentosas en pacientes tratados crónicamente.

Hay un esfuerzo continuo de investigadores para el desarrollo de nuevos tratamientos, que exploran nuevos fármacos que puedan mejorar la eficacia, la rapidez de acción y el perfil de seguridad. El descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas y nuevos fármacos para el tratamiento de la depresión mayor tiene una gran importancia especialmente en aquellos pacientes que presentan resistencia al tratamiento. El objetivo final es mejorar la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo, así como poder prevenir la recurrencia / recaída manteniendo un estado de ánimo adecuado.

Aunque hay algunos antidepresivos de primera línea con un elevado porcentaje de éxito, como la fluoxetina y venlafaxina, aproximadamente el 30-40% de los pacientes que sufren depresión mayor no obtienen alivio. Además, una limitación importante de estos antidepresivos convencionales es el inicio más lento de la acción antidepresiva (alrededor de 2-4 semanas) que además se asocia a trastornos de ansiedad que requieren del uso de otros fármacos como las benzodiazepinas.

Las líneas de investigación actuales están apuntando actualmente hacia otros objetivos farmacológicos novedosos, tratando de modular dianas farmacológicas diferentes, incluidos los receptores opioides, los receptores de glutamato (ionotrópicos y metabotrópicos) o los factores implicados en procesos de neurogénesis. Asimismo, se han empezado a explorar los inhibidores triples de la recaptación para el manejo de la depresión.

En relación a los moduladores de los receptores opioides, podemos destacar la asociación de LY2444296 junto con ADL5859, el ALKS 5461 y el CERC 501, siendo estos últimos los más novedosos. El ALKS 5461 (buprenorfina/samidorfan) tiene efectos beneficiosos sobre el tratamiento de la depresión mayor y además se observó que no se produjo síndrome de abstinencia a opioides después de finalizar el tratamiento. Por otro lado, el CERC 501 es un buen candidato en el tratamiento coadyuvante de la depresión mayor por su elevada selectividad por los receptores  $\kappa$ .

En cuanto a los receptores glutamatérgicos, cabe destacar que se están explorando fármacos que proporcionan un efecto antidepresivo rápido, como por ejemplo la ketamina (antagonista del receptor NMDA), el AV-101 (antagonista del receptor NMDA/antagonista del sitio de unión a la glicina) y rapastinel (antagonista / agonista mixto de un sitio alostérico de la glicina en el receptor NMDA).

La ketamina se ha probado con éxito en pacientes con depresión grave, en los que proporcionaba un alivio muy significativo. Sin embargo, la ketamina también tiene asociados ciertos problemas, como los efectos secundarios psicotomiméticos. Las moléculas como AV-101 y rapastinel no tienen tales efectos adversos y, por lo tanto, pueden ser preferibles a la ketamina en el manejo de la depresión resistente al tratamiento (TRD). Por otro lado, el rapastinel tiene una ventaja adicional sobre las drogas similares a la ketamina debido a sus capacidades de mejora cognitiva, que se ve gravemente comprometida en pacientes que sufren de depresión mayor.

Estas moléculas definitivamente suponen un gran avance para el tratamiento de la depresión mayor en el que es necesario un inicio de acción más rápido, por ejemplo, si se consideran casos de emergencia en los que haya ideación o intentos de suicidio.

Respecto a los inhibidores de triple recaptación (Amitifadina, Tedatoxetine y Ansofaxina), se concluyó que con la tedatioxetina fue con la que se consiguió la mayor mejoría de la sintomatología depresiva.

Por último, dentro del grupo de fármacos con efectos neurotróficos en el que se destaca el fármaco NSF-189, siendo el único con el que se ha demostrado eficacia y seguridad en un ensayo clínico.

A pesar de que los fármacos que se han revisado en este trabajo poseen características interesantes que podrían suponer un margen de mejora respecto a la terapéutica actual de la depresión, hay que tener en cuenta que se requieren estudios comparativos a largo plazo para poder valorar de forma más completa su utilidad clínica y, especialmente, los aspectos de mejora que aportan en relación a los antidepresivos ya empleados. Entre ellos, la recaída es

un parámetro importante que debe tenerse en cuenta para valorar si la remisión de la sintomatología se mantiene a largo plazo o no.

Finalmente, cabe comentar que quedaría un largo camino por recorrer, y para poder potenciar y mejorar el desarrollo de nuevas moléculas con potencial utilidad antidepresiva, es indispensable poder disponer de mejores herramientas con las que estudiar las bases neurobiológicas de la depresión (modelos animales) y realizar más estudios en muestras clínicas que permitan descubrir los procesos implicados en la patología depresiva.



## 7. CONCLUSIONES

- Los tratamientos actuales para la depresión mayor tardan entre 2 y 4 semanas en ejercer sus efectos terapéuticos y no consiguen una remisión de la sintomatología depresiva en todos los pacientes.
- La búsqueda de nuevas estrategias farmacológicas resulta indispensable para optimizar el tratamiento del trastorno depresivo.
- La ketamina, así como otros antagonistas del receptor NMDA, proporcionan un inicio más rápido de los efectos antidepresivos suponiendo una ventaja importante frente a los antidepresivos actuales.
- De manera similar, los moduladores del receptor opioide son prometedores en el tratamiento de la depresión mayor y algunas de estas moléculas, tales como ALKS-5461, proporcionan un efecto antidepresivo más rápido y se encuentran en ensayos clínicos avanzados para evaluar su efectividad en el tratamiento de este trastorno.
- Los inhibidores triples de la recaptación fueron considerados superiores a los inhibidores selectivos y no selectivos de monoaminas, aunque su superioridad aún no se ha demostrado en ninguno de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.
- Finalmente, las moléculas que ejercen un efecto neurotrófico incrementando los niveles de BDNF en regiones como el hipocampo, se postulan como una de las estrategias de futuro de la terapia antidepresiva, especialmente en pacientes que experimentan deterioro cognitivo asociado con la depresión.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. (2014). Adolescents: Health risks and solutions. Recuperado de [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs345/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs345/en/)
2. Bones Rocha, K., Pérez, K., Rodríguez-Sanz, M., Borrell, C., & Obiols, J. E. (2010). Prevalencia de problemas de salud mental y su asociación con variables socioeconómicas, de trabajo y salud: resultados de la Encuesta Nacional de Salud de España. *Psicothema*, 22(3)
3. Clément JP, Bourlot D. Alcoolisme et conduites addictives du sujet âgé. In : Léger JM, Clément JP, Wertheimer J, eds. *Psychiatrie du sujet âgé*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1999 : 256-67.
4. Páez, A. E., Jofré, M. J., Azpiroz, C. R., & De Bortoli, M. A. (2009). Ansiedad y depresión en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de diálisis. *Universitas Psychologica*, 8(1), 117-124.
5. Echeburúa, E., & Marañón, I. (2001). Comorbilidad de las alteraciones de la conducta alimentaria con los trastornos de personalidad. *Psicología conductual*, 9(3), 513-525.
6. González, L., Unikel, C., Cruz, C., & Caballero, A. (2003). Personalidad y trastornos de la conducta alimentaria. *Salud mental*, 26(3).
7. Vinaccia, S., & Orozco, L. M. (2005). Aspectos psicosociales asociados con la calidad de vida de personas con enfermedades crónicas. *Diversitas: Perspectivas en psicología*, 1(2).
8. M. Zandío, M. Ferrín, M.J. Cuesta 2002
9. Drevets WC. Neuroimaging of mood disorders. En: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. *Neurobiology of mental illness*, 2 ed. New York: Oxford University Press; 2004. p. 461-90.

10. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, et al. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 1998; 9: 3301-7
11. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999; 341: 1329-35
12. Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 423-30.
13. Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. *Neurobiology of mental illness*, 2 ed. New York: Oxford University Press; 2004.
14. Öngür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10: 206-19
15. MacDonald AW III, Cohen JD, Stenger VA, et al. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 2000; 288: 1835-8.
16. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 791-800.
17. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, et al. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 545-74.
18. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 707-42.
19. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13-25.
20. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 640-50.

21. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors, and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53: 865– 71.
22. Bessis A, Bechade C, Bernard D, Roumier A. Microglial control of neuronal death and synaptic properties. *Glia* 2007; 55: 233–8.
23. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 47–59.
24. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597–606.
25. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 77–107.
26. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 603–14.
27. Raison CL, Capuron L, Miller H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31.
28. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A et al. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1209–16.
29. Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P. The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 315–30.
30. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 219–45.
31. Flórez, Jesús. “ Farmacología Humana” 533- 566. Cap. 22. Ed. Masson. 5º edition.
32. Unikel G. Tratamiento psicosocial y farmacológico de la depresión. *Mexico Quarterly Review* [accesado el 2 de agosto de 2012]. 1(4). D
33. Almatroudi A, Husbands SM, Bailey CP, et al. Combined administration of buprenorphine and naltrexone produces antidepressantlike effects in mice. *J Psychopharmacol.* 2015;29:812–821.

34. Wang Q, Long Y, Hang A, et al. The anxiolytic- and antidepressant-like effects of ATPM-ET, a novel kappa agonist and mu partial agonist, in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233:2411–2418.
35. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, et al. Glutamate and gammaaminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry*. 2016.
36. Ehrich EMW, Memisoglu A, Pathak S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ALKS 5461 as adjunctive therapy in MDD: results of forward-3 and forward-4 studies. *ASCP Annual Meeting*; 2016 June
37. clinical trials with ALKS-5461.
38. Khan A, Schwartz K. Study designs and outcomes in antidepressant clinical trials. *Essent Psychopharmacol*. 2005;6:221–226.
39. Li W, Sun H, Chen H, et al. Major depressive disorder and kappa opioid receptor antagonists. *Transl Perioper Pain Med*. 2016;1:4–16.
40. CERC-501: A selective Kappa opioid receptor (KOR) antagonist that may affect stress, mood and addiction. Available from: <http://www.cerecor.com/pipeline/cerc-501.php>
41. Rorick-Kehn LM, Witkin JM, Statnick MA, et al. LY2456302 is a novel, potent, orally-bioavailable small molecule kappa-selective antagonist with activity in animal models predictive of efficacy in mood and addictive disorders. *Neuropharmacology*. 2014;77:131–144.
42. Jackson KJ, Jackson A, Carroll FI, et al. Effects of orally-bioavailable shortacting kappa opioid receptor-selective antagonist LY2456302 on nicotine withdrawal in mice. *Neuropharmacology*. 2015;97:270–274.
43. Lowe SL, Wong CJ, Witcher J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic evaluation of single- and multiple-ascending doses of a novel kappa opioid receptor antagonist LY2456302 and drug interaction with ethanol in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:968–978.
44. Naganawa M, Dickinson GL, Zheng MQ, et al. Receptor occupancy of the kappa-opioid antagonist LY2456302 measured with positron emission tomography and the novel radiotracer <sup>11</sup>C-LY2795050. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356:260–266.

45. Ashish Dhir. Investigational drugs for treating major depressive disorder  
Pages 9-24 | Received 27 Sep 2016, Accepted 29 Nov 2016, Published  
online: 14 Dec 2016
46. Hovelso N, Sotty F, Montezinho LP, et al. Therapeutic potential of  
metabotropic glutamate receptor modulators. *Curr Neuropharmacol.*  
2012;10:12–48.
47. Jaeschke G, Kolczewski S, Spooren W, et al. Metabotropic glutamate  
receptor 5 negative allosteric modulators: discovery of 2-chloro-4-[1-(4-  
fluorophenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl] pyridine (basimglurant,  
RO4917523), a promising novel medicine for psychiatric diseases. *J Med  
Chem.* 2015;58:1358–1371.
48. Minor TR, Hanff TC. Adenosine signaling in reserpine-induced depression  
in rats. *Behav Brain Res.* 2015;286:184–191.
49. Castren E, Rantamaki T. Neurotrophins in depression and antidepressant  
effects. *Novartis Foundation Symposium.* 2008;289:43–52. discussion 3-9,  
87-93.
50. Castren E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders  
and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis.* 2016;16:30169–30173.
51. Tripp A, Oh H, Guilloux JP, et al. Brain-derived neurotrophic factor  
signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major  
depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2012;169:1194–1202.
52. Fava M, Johe K, Ereshefsky L, et al. A phase 1B, randomized, double  
blind, placebo controlled, multiple-dose escalation study of NSI-189  
phosphate, a neurogenic compound, in depressed patients. *Mol  
Psychiatry.* 2016;21:1372–1380.
53. Dhir A. Novel discoveries in understanding the complexities of epilepsy  
and major depression. *Expert Opin Ther Targets.* 2010;14:109–115.