

Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones

Rodrigo Pérez Esparza^{a,b}



Resumen

El trastorno depresivo mayor representa una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Su neurobiología es compleja, e involucra factores genéticos, moleculares, neurofisiológicos y psicosociales. Las opciones de tratamiento incluyen la psicoterapia, los psicofármacos, la terapia electroconvulsiva, y la terapia magnética transcraneal y profunda. El tratamiento farmacológico disponible en la actualidad únicamente alcanza tasas de respuesta y remisión sintomática modestas. Los antidepresivos actuales, a pesar de sus distintos mecanismos de acción, tienen como común denominador la regulación de sistemas de neurotransmisión monoaminérgica (serotonina, noradrenalina, dopamina), y comparten similar eficacia. La elección del antidepresivo a utilizar debe individualizarse y basarse en las características sintomáticas del cuadro depresivo, comorbilidades, efectos secundarios, interacciones farmacológicas y disponibilidad. Por esta razón, el médico debe conocer los perfiles farmacológicos de los antidepresivos a profundidad. Los recientes avances en la in-

vestigación sobre la neurobiología de la depresión involucran al sistema glutamatérgico como un contribuyente. A su vez, el descubrimiento de los efectos antidepresivos de la ketamina, un antagonista del receptor NMDA de glutamato, ha abierto las puertas para el desarrollo de estrategias dirigidas a nuevos blancos terapéuticos.

Palabras clave: Depresión, antidepresivos, ketamina.

Pharmacological treatment of depression: current and future directions

Abstract

Major depressive disorder represents one of the main causes of disability worldwide. Its neurobiology is complex, involving genetic, molecular, neurophysiological and psychosocial factors. Treatment options include psychotherapy, psychotropic medication, electroconvulsive therapy, and transcranial and deep magnetic stimulation. Currently available medication will only achieve modest response and remission rates. Current antidepressants have the common characteristic of regulating the monoaminergic neurotransmission systems (serotonin, noradrenaline, dopamine), regardless of their different mechanisms of action, and share similar efficacy. The choice of the antidepressant must be individualized and based on the symptomatic characteristics of the depressive episode, comorbidities, side effects, pharmacological interactions, and availability. For this reason, practitioners must be deeply fa-

^aLaboratorio de Investigación en Adicciones. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México.

^bDepartamento de Neuropsiquiatría. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México.

Correspondencia: Rodrigo Pérez Esparza

Correo electrónico: dr.rodrigope@gmail.com

Recibido: 27-febrero-2017. Aprobado: 01-marzo-2017.

miliar with the pharmacological profiles of the antidepressants. Recent advances in research on the neurobiology of depression have involved the glutamatergic system as a contributor. Also, the discovery of the antidepressant effects of ketamine, a glutamatergic NMDA receptor antagonist, has opened the doors to the development of strategies directed to new therapeutic targets

Key words: *Depression, antidepressants, ketamine.*

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una condición debilitante caracterizada por síntomas afectivos, cognitivos y somáticos que incluyen la presencia de ánimo bajo, anhedonia, alteraciones en el apetito y peso, alteraciones en el sueño, agitación o retardo psicomotor, fatiga, ideas de minusvalía o culpa, disminución en la capacidad de concentración, e ideas de muerte o suicidas. La presencia de esta sintomatología genera una importante disfunción a nivel social, ocupacional y de otras áreas de la vida diaria¹.

Actualmente, el TDM es uno de los principales contribuyentes a los años vividos con discapacidad en el mundo², de manera independiente y por su gran asociación con otras enfermedades como el sobrepeso, la obesidad y la enfermedad cardíaca^{3,4}. En México, se ha estimado que la prevalencia a lo largo de la vida de cualquier trastorno afectivo alcanza el 9.2% de la población (TDM, distimia, trastornos bipolares), con una mayor participación del TDM⁵. El hecho de encontrarse dentro de las cinco principales causas de discapacidad a nivel nacional resalta la transición epidemiológica rápida de México⁶. Además, es uno de los principales factores de riesgo para muerte por suicidio, el cual representa una de las primeras 5 causas de muerte en sujetos de entre 15 y 34 años en nuestro país⁷.

El objetivo principal del tratamiento antidepressivo, cualquiera que sea su modalidad, es lograr la remisión total de los síntomas y permitir la recuperación de la funcionalidad de los pacientes^{8,9}. Los tratamientos antidepressivos actuales tienen una eficacia comprobada pero limitada, logrando tasas de remisión de alrededor de 30% tras un paso de tratamiento, 60% tras 2 pasos y subsecuentemente

menor conforme se intentan más estrategias terapéuticas, únicamente logrando una tasa de remisión de 67% tras 4 pasos de tratamiento consecutivo^{10,11}.

La presente revisión pretende discutir brevemente los conocimientos actuales sobre la neurobiología de la depresión, los tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad, y finalmente algunos avances de investigación en futuros fármacos con diversos mecanismos de acción.

NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Los primeros acercamientos a las bases biológicas del TDM surgieron a partir de los efectos depresivos de fármacos antihipertensivos como la reserpina, la cual disminuye las monoaminas a nivel cerebral (serotonina, noradrenalina, dopamina), así como de los efectos antidepressivos de los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepressivos tricíclicos al aumentar la disponibilidad sináptica de estos neurotransmisores. De esta manera, la hipótesis monoaminérgica (deficiencia absoluta de neurotransmisores mediadores de procesos afectivos) parecía explicar el constructo de depresión y constituyó un gran paso para el desarrollo de las siguientes terapéuticas farmacológicas. Sin embargo, la deficiencia única de estos neurotransmisores no explicaba de manera completa distintos fenómenos observados en la clínica: la latencia desde el inicio del tratamiento hasta la mejoría, el porcentaje de pacientes que no presentan respuesta, y el hecho de que la disminución de las monoaminas a nivel experimental no necesariamente produce síntomas depresivos ni los aumenta, entre otros¹²⁻¹⁴.

En la actualidad, los avances en investigación básica y clínica han permitido identificar distintos grupos de factores que influyen en la presentación, evolución y respuesta al tratamiento del TDM. Estos factores parecen interactuar de manera compleja, lo que hace extremadamente difícil elaborar una hipótesis que tome a todos en cuenta y que sea generalizable a cada paciente con diagnóstico de TDM.

La presentación del TDM se ha vinculado con variantes genéticas en los genes codificantes para proteínas involucradas en la regulación de las monoaminas (*NR3C1*), señalización intracelular (*GSK-3β*), neurotransmisión glutamatérgica (*GRM3*, *GRIK4*),



Figura 1. Factores que contribuyen a la fisiopatología de la depresión.

serotoninérgica (*SLC6A4*), factores neurotróficos (*BDNF*), eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (*FKBP5*, *CRHR1*), entre otras¹⁵. La heredabilidad del TDM se ha calculado en 37%, lo que implica que dos terceras partes de su patogenia debe explicarse por otros factores distintos a la genética, probablemente a través de la influencia ambiental en procesos epigenéticos¹⁶. A nivel molecular, se han involucrado factores de crecimiento (factor neurotrófico derivado del cerebro [BDNF], factor de crecimiento vascular endotelial [VEGF], y factor de crecimiento parecido a la insulina 1 [IGF-1])¹⁵, citocinas proinflamatorias (interleucina-1 β , interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- α)¹⁷, y una disregulación en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

A nivel de neuroimagen funcional, la mayoría de los estudios convergen en la actividad incrementada de sistemas neurales que subyacen el procesamiento emocional (amígdala y corteza prefrontal medial), junto con la actividad disminuida en sistemas que subyacen la regulación emocional (corteza prefrontal dorsolateral)¹⁵.

Recientemente, se ha propuesto la disregulación

de la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica como crítica en la fisiopatología del TDM, basado en estudios preclínicos y clínicos de medición de estos sistemas de neurotransmisión a través de modelos animales y estudios in vivo de pacientes con espectroscopía por resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones, entre otros¹⁸.

La creciente investigación en la neurobiología del TDM nos acerca a un entendimiento más integral para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas nuevas, aunque es claro que aún se requiere un gran trabajo para la integración de los distintos eslabones. De alguna manera, podríamos entender que el TDM resulta de una respuesta maladaptativa al estrés, mediada por distintos factores. En la **figura 1** se resumen los diferentes contribuyentes involucrados en la fisiopatología del TDM.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPRESIÓN

El tratamiento antidepresivo farmacológico se reserva para los episodios moderados a severos (y en algunos casos específicos para los leves)¹⁹. Hasta el

Tabla 1. Efectos farmacológicos de los distintos grupos de antidepresivos y su traducción clínica

Grupo	Mecanismo de acción antidepresivo	Fármacos	Efectos clínicos	Efectos adversos comunes
ISRS	Inhibición de SERT	Fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram	Antidepresivo, ansiolítico	Náusea, diarrea, boca seca, disfunción sexual, ansiedad inicial
IRSN	Inhibición de SERT y NAT	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran	Antidepresivo, ansiolítico	Cefalea, insomnio, náusea, diarrea, hiporexia, disfunción sexual, aumento de tensión arterial
IRND	Inhibición de NAT y DAT	Bupropión (anfebutamona)	Antidepresivo, ansiolítico	Boca seca, constipación, náusea, hiporexia, insomnio, cefalea, ansiedad, aumento de tensión arterial
ISRN	Inhibición de NAT	Reboxetina, atomoxetina	Antidepresivo, ansiolítico	Hiporexia, insomnio, mareo, ansiedad, boca seca, constipación, náusea, disfunción sexual
AMT	Agonismo MT ₁ /MT ₂	Agomelatina	Antidepresivo, ansiolítico	Náusea, mareo, somnolencia, cefalea
Aα ₂	Antagonismo α-2	Mirtazapina	Antidepresivo, ansiolítico	Aumento de apetito, boca seca, constipación, sedación, mareo, hipotensión
AIRS	Inhibición de SERT y antagonismo 5HT _{2A/2C}	Trazodona	Antidepresivo, ansiolítico, hipnótico	Náusea, edema, visión borrosa, boca seca, constipación, mareo, sedación, hipotensión
ATC	Inhibición de SERT y NAT	Amitriptilina, imipramina, desipramina	Antidepresivo, ansiolítico	Visión borrosa, constipación, aumento de apetito, boca seca, náusea, diarrea, fatiga, sedación, disfunción sexual, aumento de tensión arterial
MM	Inhibición de SERT, agonista 5-HT _{1A/1B/1D} , antagonista 5-HT ₇	Vortioxetina	Antidepresivo, procognitivo, ansiolítico	Náusea, cefalea, mareo, boca seca

AIRS: antagonista de serotonina e inhibidor de recaptura de serotonina; AMT: agonista de receptores de melatonina; ATC: anti-depresivo tricíclico; Aα₂: antagonista de receptores α₂ de noradrenalina; DAT: transportador de dopamina; IRND: inhibidor de recaptura de noradrenalina y dopamina; IRSN: inhibidor de recaptura de serotonina y noradrenalina; ISRN: inhibidor selectivo de recaptura de noradrenalina; ISRS: inhibidor selectivo de recaptura de serotonina; MM: antidepresivo multimodal; MT: receptor de melatonina; NAT: transportador de noradrenalina; SERT: transportador de serotonina.

momento, la gran mayoría de los fármacos utilizados tienen un común denominador: su acción sobre el sistema monoaminérgico. Independientemente de su mecanismo de acción, el resultado final es la regulación de alguno de los siguientes neurotransmisores: serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA). El incremento de la disponibilidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica permite la regulación a la baja de los receptores postsinápticos así como su desensibilización, y estos cambios adaptativos en los receptores resultan en alteraciones en la expresión de determinados genes, incluidos factores neurotróficos como el BDNF y

por ende permiten la sinaptogénesis²⁰. Los efectos secundarios suelen presentarse dentro de los primeros días de iniciar un fármaco debido al aumento de los neurotransmisores implicados, mientras que el efecto clínico de mejoría en los síntomas depresivos puede tardar de 2 a 4 semanas tras el inicio debido a que requiere de estos cambios adaptativos en los receptores²⁰.

En general, la eficacia de los antidepresivos actuales es comparable entre ellos. Sin embargo, algunos metaanálisis favorecen discretamente al escitalopram, mirtazapina, sertralina y venlafaxina sobre otros, en cuanto a respuesta²¹⁻²⁴. A pesar de lo anterior, con la



evidencia actual, las guías de tratamiento sugieren que la decisión entre los distintos antidepresivos debe basarse en las características sintomáticas del cuadro depresivo, comorbilidades, efectos secundarios, interacciones farmacológicas y disponibilidad en el medio. El tratamiento de un primer episodio depresivo debe durar entre 6 y 12 meses posterior a la remisión de los síntomas para evitar la recurrencia¹⁹.

Dichos medicamentos tienen un mecanismo de acción antidepresiva primario, aunque en su mayoría, poseen acciones farmacológicas secundarias a través de su acción sobre distintos receptores, lo cual se ve reflejado de manera clínica tanto en efectos terapéuticos como en efectos adversos (**tabla 1**). A continuación se discuten brevemente las características de los antidepresivos de uso común.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)

En la década de los 80 apareció en el mercado el primer ISRS que revolucionaría el tratamiento farmacológico del TDM, la fluoxetina¹². El mecanismo de acción común de este grupo de antidepresivos es la inhibición del transportador de serotonina (SERT), que en condiciones normales reintroduce la serotonina sináptica a la neurona para ser reciclada. De

esta manera, es libre de actuar en receptores postsinápticos y en autorreceptores 5-HT_{1A}, provocando los cambios descritos previamente²⁰. Actualmente se encuentran disponibles 6 ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram), los cuales comparten el mecanismo de bloqueo en SERT, aunque difieren en su acción secundaria sobre otros receptores, otorgándoles discretas diferencias en sus efectos clínicos terapéuticos y secundarios²⁰.

Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN)

Adicional al bloqueo de SERT de los ISRS, los IRSN bloquean el transportador de noradrenalina (NAT), razón por la cual son conocidos como antidepresivos “duales”. Esto no sólo incrementa las concentraciones sinápticas de 5-HT y NA, sino que también aumenta las concentraciones de DA a nivel de corteza prefrontal, ya que en esta región la DA es recapturada por el NAT, y no por el transportador de dopamina (DAT)²⁰. Los IRSN disponibles en la actualidad son venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y milnacipran, cada uno comparte el mecanismo descrito, pero con diferencias sutiles señaladas en la **tabla 1**.

Independientemente del mecanismo de acción del tratamiento antidepresivo farmacológico, el resultado es la regulación de alguno de la serotonina (5-HT), la dopamina (DA) o la noradrenalina (NA). El incremento de la disponibilidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica permite regular a la baja los receptores postsinápticos, así como su desensibilización, y estos cambios adaptativos en los receptores resultan en alteraciones en la expresión de determinados genes, incluidos factores neurotróficos como el BDNF y por ende permiten la sinaptogénesis.

Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND)

Este tipo de antidepresivos ejerce su acción a través de la inhibición del NAT y DAT, lo que incrementa las concentraciones sinápticas de NA y DA. Su acción sobre DA le otorga propiedades antidepresivas activantes o estimulantes, mientras que al no actuar directamente sobre 5-HT carece de efectos adversos relacionados como la disfunción sexual²⁰. El único fármaco disponible de este grupo es el bupropión o anfebutamona.

Inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina (ISRN)

Como su nombre lo indica, los ISRN bloquean el NAT, provocando mayor disponibilidad sináptica de NA general, y de DA a nivel de corteza prefrontal. Su uso clínico como antidepresivos actualmente es controversial, y principalmente se indican como tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad²⁰. Estos fármacos son la reboxetina y la atomoxetina.

Agonistas de melatonina

Existe evidencia de que la presencia del TDM provoca numerosas alteraciones en las fases del sueño y en la secreción de factores asociados a ciclos circadianos, incluidos el BDNF. El mecanismo de acción de los antidepresivos desarrollados con este principio es, entonces, el agonismo de receptores de

melatonina 1 y 2 (MT₁ y MT₂). Adicionalmente, la agomelatina es un antagonista del receptor 5-HT_{2C}, agregando propiedades antidepresivas²⁰.

Antagonistas alfa-2

El mecanismo de acción de este grupo de antidepresivos es el bloqueo de autorreceptores y heterorreceptores α_2 noradrenérgicos. En condiciones fisiológicas, la activación de este receptor evita la liberación de noradrenalina y serotonina, por lo que al antagonizarlo con estos fármacos, se produce un efecto similar al de los IRSN: liberación tanto de NA como de 5-HT²⁰. Los principales representantes de este grupo farmacológico son la mirtazapina y mianserina.

Inhibidores de recaptura de serotonina y antagonistas serotoninérgicos

La trazodona es un fármaco con múltiples mecanismos de acción antidepresiva. Al igual que otros ISRS, bloquea el SERT, aumentando la disponibilidad de 5-HT en la hendidura sináptica. Sin embargo, también actúa como antagonista de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, lo cual le otorga otro mecanismo antidepresivo.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

Este grupo de fármacos fue el primero en aparecer como antidepresivo, a pesar de que su descubrimiento fue producto de serendipia. El primer IMAO, la iproniazida, fue originalmente desarrollado como un tratamiento para la tuberculosis, observándose además que tenía propiedades antidepresivas en los pacientes que lo recibían¹². Subsecuentemente se desarrollaron otros IMAO con distintas propiedades farmacológicas en relación a su reversibilidad y al subtipo de enzima que inhiben (selegilina, fenelzina, tranilcipromina). Existen 2 subtipos de MAO (A y B), los cuales metabolizan distintos sustratos. De interés antidepresivo, la enzima MAO-A metaboliza 5-HT, NA, DA y tiramina, por lo que al inhibir su acción, aumentan sus concentraciones disponibles. A pesar de su comprobada eficacia como antidepresivos, han caído en desuso por sus potenciales interacciones farmacológicas con agentes simpatomiméticos, anestésicos, agentes serotoninérgicos, tricíclicos y algunos opiáceos. De igual manera,

dietas altas en tiramina en conjunto con un tratamiento con IMAO, tienen el potencial de ocasionar crisis hipertensivas²⁰. A pesar de esto, no deben ser descartados como antidepresivos eficaces en ciertos tipos de depresión, siempre y cuando el clínico tenga en mente las interacciones mencionadas.

Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Tras el descubrimiento de la clorpromazina como tratamiento antipsicótico para pacientes con esquizofrenia, el desarrollo de nuevas moléculas similares en cuanto a su estructura química (tres anillos de benceno) permitió la aparición de la imipramina como el primer antidepresivo de este grupo¹². Posteriormente aparecieron la desipramina, maprotilina, nortriptilina, amitriptilina y clomipramina. Los ATC, al igual que los IRSN o duales, bloquean la recaptura de serotonina y noradrenalina. Sin embargo, los ATC además tienen acciones farmacológicas de relevancia sobre receptores H₁ histamínicos, α_1 adrenérgicos y canales de sodio sensibles a voltaje, lo que ocasiona efectos secundarios frecuentes y en ocasiones poco tolerados²⁰.

Antidepresivos multimodales

De reciente introducción a la terapéutica psiquiátrica, estos fármacos ejercen su efecto antidepresivo a través de una combinación de múltiples mecanismos de acción: inhibición de SERT, DAT y NET, agonismo de receptores 5-HT_{1A} y 5HT_{1B/D}, antagonismo de 5-HT₇ y 5-HT₃. Entre ellos, se encuentra la vortioxetina, la cual además de su efecto antidepresivo, promete mejorar los síntomas cognitivos del TDM con un perfil más tolerable de efectos adversos²⁰.

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS DE LA DEPRESIÓN

En la presente revisión se discuten los tratamientos farmacológicos del TDM. Sin embargo, cabe mencionar que, además de estos, existen otras estrategias terapéuticas que pueden considerar en el tratamiento del TDM. Estas incluyen la psicoterapia, la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcraneal y la estimulación magnética profunda, entre otras.

Algunos metaanálisis favorecen discretamente al escitalopram, mirtazapina, sertralina y venlafaxina sobre otros, en cuanto a respuesta. Con la evidencia actual, las guías de tratamiento sugieren que la decisión entre los distintos antidepresivos debe basarse en las características sintomáticas del cuadro depresivo, comorbilidades, efectos secundarios, interacciones farmacológicas y disponibilidad en el medio. El tratamiento de un primer episodio depresivo debe durar entre 6 y 12 meses posterior a la remisión de los síntomas para evitar la recurrencia.

FUTURAS DIRECCIONES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDM

Como se ha discutido anteriormente, el abordaje médico del TDM se ha limitado a la modificación y regulación de la neurotransmisión mediada por monoaminas. Los tratamientos antidepresivos farmacológicos actuales tienen algunas limitaciones. En primer lugar, existe una latencia en el inicio de la mejoría temprana clínica de alrededor de 2-4 semanas¹⁹, lo cual resulta importante al conocer el grado de disfunción que ocasiona este trastorno² y en casos especiales en donde se requieren efectos más rápidos (p. ej., riesgo suicida). En segundo lugar, las tasas de remisión sintomática obtenidas con los antidepresivos actuales son modestas, únicamente con un 67% de los pacientes lográndola tras 4 pasos de tratamiento consecutivos¹¹. En tercer lugar, el papel que juegan otros sistemas de neurotransmisores como el glutamatérgico y el GABAérgico en la fisiopatología de la depresión ha sido consistentemente evidenciado¹⁸, requiriendo una traducción en la terapéutica.

KETAMINA COMO ANTIDEPRESIVO: UN EJEMPLO DE NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS

Hace más de 15 años se publicó el primer ensayo clínico controlado que mostró, como prueba de concepto, la disminución rápida y significativa en la sintomatología depresiva tras la administración

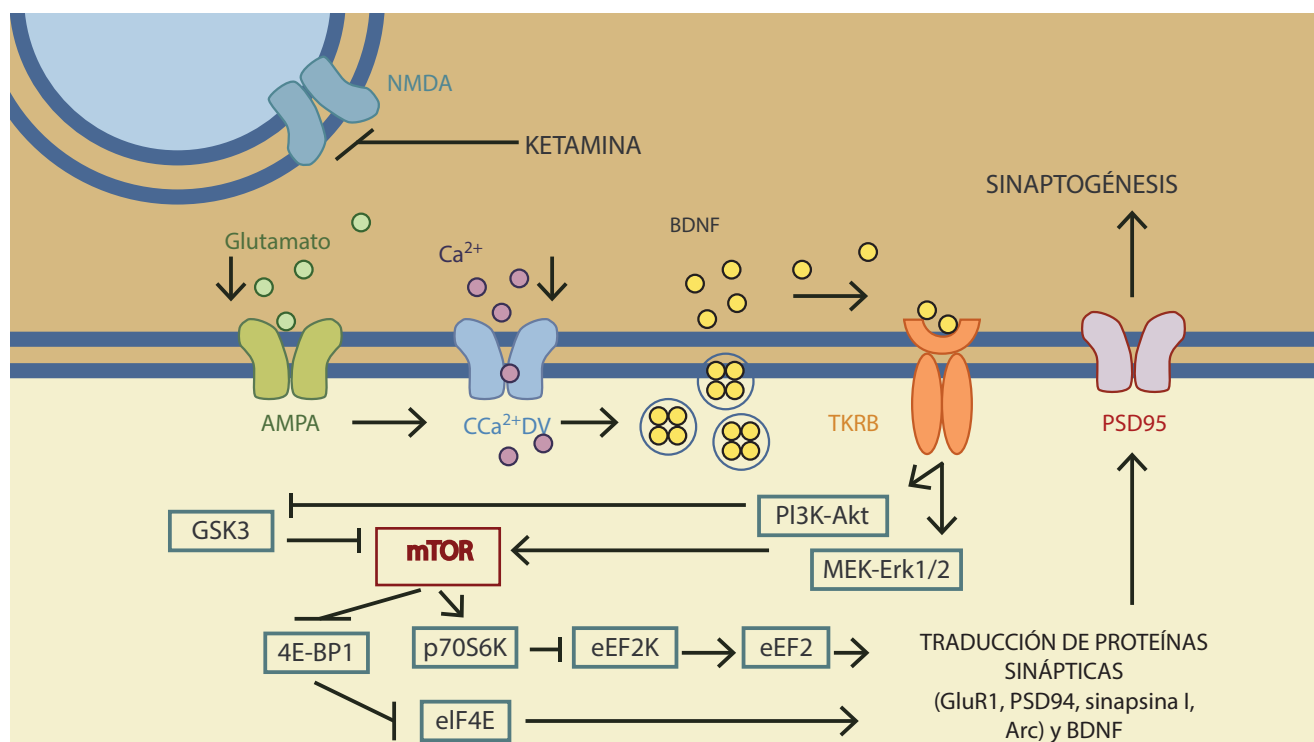


Figura 2. Mecanismo de acción antidepresiva de la ketamina

La ketamina bloquea el receptor de glutamato NMDA presináptico, lo que permite mayor liberación de glutamato que actuará en receptores AMPA. Tras actuar en AMPA, la despolarización celular ocasiona mayor entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje (CCa²⁺DV), permitiendo la exocitosis de factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF). El BDNF activa receptores TrkB y, por ende, vías de señalización río abajo (PI3K-Akt, MEK/Erk1/2), las cuales activan posteriormente al complejo mTOR. El resultado final de las cascadas de señalización produce un aumento en la traducción de proteínas sinápticas y de BDNF, responsables de la sinaptogénesis y efectos antidepresivos. Las flechas representan facilitación, mientras que las líneas con terminaciones planas representan inhibición.

de ketamina, un fármaco que modifica la neurotransmisión del Glutamato²⁵.

El mecanismo de acción antidepresiva propuesto para este fármaco, es el antagonismo de receptores tipo NMDA de glutamato. De esta manera, la acción de este neurotransmisor se desvía a la activación de receptores del tipo AMPA, activando vías de señalización relacionadas con la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR, por sus siglas en inglés), cinasa del receptor de tropomiosina (TrkB), inhibiendo la cinasa del factor de elongación eucariótico 2 (eEF2K) y la cinasa de la sintetasa de glicógeno 3 (GSK-3), y activando canales de calcio dependientes de voltaje. El resultado neto de estos mecanismos, es la mayor producción

de proteínas sinápticas (sinapsina I, proteína asociada a citoesqueleto o Arc, proteína de densidad postsináptica 95 o PSD95, y la subunidad GluR1 del receptor AMPA), así como la liberación de mayores cantidades de BDNF, contribuyendo por ende a la sinaptogénesis²⁶ (**figura 2**).

Los metaanálisis de la eficacia de la ketamina como tratamiento antidepresivo muestran superioridad al placebo en pacientes con TDM resistente a tratamiento (es decir, que han recibido 2 o más tratamientos sin obtener respuesta) tanto unipolar como bipolar. La respuesta clínica inicia a los 40-60 minutos de la administración, y se mantiene hasta alrededor de 1 semana como monoterapia en única dosis. Los efectos adversos reportados son leves y

transitorios, con efectos disociativos, incremento en la tensión arterial, ansiedad, confusión, que remiten al finalizar la administración. Igualmente, se ha intentado el uso de dosis repetidas de ketamina, con efectos similares²⁷⁻²⁹.

Los efectos clínicos rápidos y sostenidos de la ketamina abren la puerta para una nueva generación de tratamientos farmacológicos dirigidos a sistemas de neurotransmisión distintos a los monoaminérgicos y la posibilidad de utilizarse en situaciones de emergencia psiquiátrica³⁰. Inclusive, su eficacia en una subpoblación de pacientes resistentes a tratamiento permitiría mejorar la calidad de vida y disminuir la carga por discapacidad que produce el TDM en estos sujetos. Sin embargo, aún quedan muchas incógnitas por resolver antes de poder utilizarse en población abierta: su seguridad en la administración repetida y crónica, la dosificación óptima y vías de administración, la extrapolación de los resultados a distintas poblaciones etáreas, la administración concomitante con antidepresivos actuales, otros mecanismos de acción antidepresiva, y la presencia de efectos adversos, entre otras.

CONCLUSIONES

El TDM es un padecimiento crónico y debilitante y representa una de las principales causas de años vividos con discapacidad en el mundo². Desde el descubrimiento de las propiedades antidepresivas de la iproniazida (un medicamento inicialmente desarrollado para el tratamiento de la tuberculosis), la mayoría de los antidepresivos continúan siendo desarrollados con base en su acción en los sistemas de neurotransmisión monoaminérgico¹². Las tasas de respuesta y remisión sintomática son evidentes, aunque modestas, y hasta un tercio de los pacientes no lograrán la remisión tras múltiples tratamientos^{10,11}. Los esfuerzos más recientes en investigación acerca de la neurobiología subyacente al constructo clínico de la depresión, han permitido la expansión de blancos terapéuticos, incluyendo actualmente al sistema glutamatérgico. Los resultados de los ensayos clínicos que involucran específicamente al antagonista del receptor NMDA de glutamato, ketamina, prometen una revolución psicofarmacológica en la terapéutica de los trastornos afectivos. ●



REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
3. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220-9.
4. Dhar AK, Barton DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry*. 2016;7:33.
5. Medina-Mora ME, Borges G, Benjet C, Lara C, Berglund P. Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample. *Br J Psychiatry*. 2007;190:521-8.
6. Gomez-Dantes H, Fullman N, Lamadrid-Figueroa H, et al. Dissonant health transition in the states of Mexico, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10058):2386-402.
7. Borges G OR, Benjet C, Medina-Mora ME. Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. *Salud Pública de México*. 2010;52(4):292-304.
8. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 3rd ed. Arlington, VA 2010.
9. Lam RW, McIntosh D, Wang J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):510-23.
10. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv*. 2009;60(11):1439-45.
11. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
12. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015;23(1):1-21.
13. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:4-6.
14. Cai S, Huang S, Hao W. New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings. *Neurosci Bull*. 2015;31(1):61-74.
15. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012;379(9820):1045-55.
16. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012;13(8):537-51.
17. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
18. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, et al. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry*. 2016.
19. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.
20. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. New York, United States of America: Cambridge University Press; 2013.
21. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155(11):772-85.
22. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs*. 2015;29(8):695-712.
23. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One*. 2012;7(8):e42003.
24. Linde K, Kriston L, Rucker G, et al. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2015;13(1):69-79.
25. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-4.
26. Scheuing L, Chiu CT, Liao HM, Chuang DM. Antidepressant mechanism of ketamine: perspective from preclinical studies. *Front Neurosci*. 2015;9:249.
27. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med*. 2016;46(7):1459-72.
28. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res*. 2015;230(2):682-8.
29. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: efficacy and tolerability. *J Psychiatr Res*. 2015;62:23-30.
30. Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2015;45(16):3571-80.