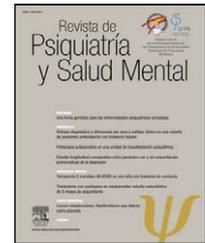


Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

¿Antidepresivos glutamatérgicos? Las sorprendentes propiedades antidepresivas de la quetamina

Glutamatergic antidepressants? The intriguing antidepressant properties of ketamine

Francesc Artigas^{a,b}

^a Departamento de Neuroquímica y Neurofarmacología, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (CSIC-IDINAPS), Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

Limitaciones actuales en el tratamiento de la depresión

Los fármacos antidepresivos actuales, basados en la recaptación de las monoaminas serotonina y/o noradrenalina, presentan dos problemas principales: lentitud de acción y baja eficacia. Aunque la mayor parte de estudios clínicos controlados indican una respuesta (reducción a la mitad de la severidad inicial) de alrededor del 60% a las 6 semanas de tratamiento, los datos del estudio naturalístico STAR*D, realizado en casi 2.900 pacientes, reflejan un panorama menos esperanzador, con tasas de respuesta y remisión del 47% y 30%, respectivamente, tras 8 semanas de tratamiento con el inhibidor selectivo de recaptación de serotonina citalopram¹. Además, la eficacia de los fármacos antidepresivos disminuye con la progresión de la enfermedad, reduciendo el abanico de alternativas terapéuticas a estrategias más agresivas, como la terapia electroconvulsiva o –más recientemente– la estimulación cerebral profunda^{2–4}, efectivos en los casos con mayor resistencia al tratamiento farmacológico.

La búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que superen las limitaciones actuales en el tratamiento de la depresión es uno de los grandes retos en Neuropsicofarmacología.

El esfuerzo por identificar nuevas dianas terapéuticas en base a las que desarrollan fármacos más efectivos se está llevando a cabo tanto desde organismos públicos de investigación como desde las propias industrias farmacéuticas. En este sentido, el autor quiere resaltar los esfuerzos de investigación transnacional de la Unión Europea a través de su convocatoria *Innovative Medicines Initiative-Joint Undertaking* (IMI-JU) en la que se enmarca el programa *New Medications in Depression and Schizophrenia* (NEWMEDS). Asimismo, a nivel español, la investigación en este campo está respaldada a través de las actuaciones del CIBER de Salud Mental (CIBERSAM). Es de esperar que el esfuerzo conjunto de investigadores básicos y clínicos, así como la interacción entre sectores públicos y privados pueda dar frutos en un plazo no muy lejano, incluso a pesar de las evidentes limitaciones presupuestarias en la actualidad. En este sentido, la presente editorial refleja el reciente interés sobre la neurotransmisión glutamatérgica como diana para el desarrollo de nuevos fármacos antidepresivos más rápidos y eficaces que los fármacos actuales, basados en el aumento de la función de los sistemas monoaminérgicos.

Neurotransmisión glutamatérgica: antagonistas NMDA

El glutamato es el neurotransmisor más abundante en el cerebro de los mamíferos. Junto con el aminoácido

Correo electrónico: francesc.artigas@iibb.csic.es

inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA) son los elementos esenciales de la comunicación interneuronal. El resto de compuestos implicados en la neurotransmisión cerebral (serotonina, catecolaminas, histamina, acetilcolina, neuropéptidos, óxido nítrico, canainoides endógenos, etc.) son en su mayor parte compuestos moduladores de la transmisión mediada por aminoácidos.

El glutamato es el neurotransmisor de las neuronas de proyección de la corteza cerebral y de la mayor parte de las regiones subcorticales, como el tálamo, el hipocampo o la amígdala, con excepción de los ganglios basales (caudado-putamen, globo pálido y estructuras relacionadas), que utilizan el neurotransmisor inhibitorio GABA para comunicarse. Frente a las decenas de miles de millones de neuronas glutamatérgicas del cerebro humano, las neuronas monoaminérgicas (serotonina, noradrenalina, dopamina) representan un mínimo porcentaje (hay unas 250.000 neuronas serotoninérgicas en el cerebro humano). Sin embargo, debido a su extensa arborización, las neuronas monoaminérgicas alcanzan la mayor parte de las áreas cerebrales, tal como han demostrado estudios de neuroanatomía y neuroimagen. Esta característica morfológica las diferencia de las neuronas glutamatérgicas de proyección, cuyos axones tienen unas dianas neuronales mucho más restringidas.

Las acciones del glutamato se dividen en: a) ionotrópicas, mediadas por receptores AMPA, NMDA y kainato, canales iónicos que permean cationes Na^+ y Ca^{2+} , y b) metabotrópicas, mediadas por receptores de membrana acoplados a proteínas G (mGluR1-mGluR8), análogos a los receptores monoaminérgicos. Los receptores NMDA han sido implicados desde hace años en fenómenos de neuroplasticidad, entre los que destacan los procesos de *long term potentiation* (LTP, 'potenciación a largo plazo') implicados en memoria. Dichos receptores poseen una estructura de canal iónico formado por cuatro subunidades y permiten el paso de iones Ca^{2+} en condiciones de despolarización neuronal, es decir, cuando la neurona ha sido previamente activada por el propio glutamato a través de receptores AMPA o bien por otros neurotransmisores excitadores.

El receptor NMDA posee diversos lugares de unión, entre los que destacan el lugar de fijación del propio glutamato y antagonistas competitivos, como el AP-V. Además, cuenta con lugares de regulación, tales como el sitio de unión de glicina y un sitio de unión dentro del canal para el ión Mg^{2+} y otro para los denominados antagonistas no competitivos, como quetamina o fenciclidina, anestésicos disociativos usados como modelos farmacológicos de esquizofrenia debido a su capacidad de mimetizar algunos síntomas de la enfermedad en individuos sanos y de agravar el estado de pacientes esquizofrénicos^{5,6}. La activación fisiológica de los receptores NMDA por glutamato produce una entrada de iones Ca^{2+} al interior de la neurona, lo que activa diversos procesos de señalización intraneuronal implicados en transmisión nerviosa, incluyendo los procesos de LTP antes mencionados. Sin embargo, su activación excesiva produce fenómenos de excitotoxicidad que conducen a muerte neuronal debido a una entrada masiva de iones Ca^{2+} .

Paradójicamente, la administración sistémica de antagonistas no-competitivos de glutamato como MK-801, quetamina o fenciclidina producen un aumento de la actividad de neuronas glutamatérgicas de corteza y de las áreas

subcorticales⁷⁻¹⁰, efecto que se explica por la acción preferente de estos compuestos sobre receptores NMA localizados en interneuronas corticales y/o subcorticales¹¹.

Además de estos cambios a nivel neuroquímico y de la actividad de neuronas corticales, los antagonistas no competitivos NMDA como la fenciclidina inducen notables cambios en el funcionamiento de las redes corticales. Así, la administración intravenosa de fenciclidina reduce marcadamente las oscilaciones de baja frecuencia en animales de experimentación. Efecto también revertido por antipsicóticos clásicos (haloperidol) y atípicos (clozapina), lo que indica también una clara relación de dichos efectos con sus acciones psicotomiméticas⁸. Estos efectos son análogos a los producidos por otros agentes psicotomiméticos capaces de inducir alucinaciones, como el DOI (agonista de los receptores 5-HT_{23A}, con acciones análogas a los del LSD y otros alucinógenos naturales como la mescalina, psilocibina y 5-metoxidimetiltriptamina)¹².

Las intrigantes propiedades antidepressivas de la quetamina

Además de las acciones psicotomiméticas de los antagonistas no competitivos del receptor de glutamato NMDA, en los últimos años se han descrito una serie de acciones antidepressivas de uno de ellos –quetamina, cuyas propiedades euforizantes la han convertido en droga de abuso– que han llevado al estudio de los receptores NMDA como posibles dianas terapéuticas en el desarrollo de antidepressivos.

En efecto, un primer estudio piloto mostró que la administración intravenosa de dosis bajas de quetamina (0,5 mg/kg i.v.) a nueve pacientes hospitalizados con depresión unipolar y bipolar produjo rápidos efectos antidepressivos, con un efecto máximo a las 72 h post-administración, que se mantuvieron en algunos pacientes hasta un máximo de dos semanas¹³. Estudios posteriores realizados por el mismo grupo confirmaron los resultados iniciales, mostrando que la quetamina inducía una respuesta en el 71% de pacientes resistentes a tratamientos convencionales¹⁴, habiéndose descrito un caso de remisión completa y persistente tras un único tratamiento agudo con quetamina¹⁵. Estos estudios se han replicado ya de forma independiente en un estudio naturalístico en pacientes con importante ideación suicida, incluso a dosis más bajas (0,2 mg/kg i.v.) que en los estudios iniciales, mostrando una reducción de la puntuación total en la escala de Montgomery-Asberg (MADRS) de 40 a 15 en 4 h¹⁶. Los efectos secundarios de la infusión intravenosa de quetamina son mínimos, incluso a dosis muy superiores (5 mg/kg) que las utilizadas en los estudios anteriores, con una baja incidencia de aparición de síntomas psicóticos¹⁷.

Estos resultados clínicos con quetamina coinciden en el tiempo con los obtenidos mediante estimulación cerebral profunda de la corteza cingulada (áreas 24 y 25 de Broadman)²⁻⁴ y muestran que es posible obtener un efecto antidepressivo mucho más rápido y efectivo que el obtenido mediante los fármacos convencionales que inhiben la recaptación de las monoaminas.

Además, ponen de manifiesto el importante papel de la neurotransmisión glutamatérgica en el tratamiento de la depresión, de la misma manera que

en esquizofrenia, donde se están desarrollando fármacos antipsicóticos agonistas de receptores metabotrópicos de glutamato^{18,19}. La eficacia antidepresiva de la quetamina está generando una ola de investigación preclínica y clínica sobre las acciones del glutamato que se añade a las investigaciones realizadas sobre este neurotransmisor en esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas²⁰.

Mecanismo de acción de la quetamina

La mayor parte de los efectos de los antagonistas no competitivos NMDA (quetamina, fenciclidina, MK-801) se revierten o previenen mediante tratamiento con fármacos antipsicóticos⁷⁻¹⁰, lo que indica una clara asociación con las acciones psicomiméticas de estos compuestos. Sin embargo, se desconocen cuales son las acciones a nivel celular y de circuito responsables de los efectos antidepresivos de la quetamina, que ocurren a dosis más bajas que las responsables de sus efectos psicomiméticos.

No parece que dicho efecto se deba al aumento de monoaminas producido por dichos compuestos^{7,9,21}, ya que dichos aumentos se producen también tras la administración de inhibidores de la recaptación, cuyos efectos clínicos son mucho más lentos y de menor eficacia. Además, los pacientes que responden a quetamina en los diversos ensayos clínicos publicados habían sido tratados anteriormente con inhibidores de la recaptación, lo que refuerza la idea de que los efectos de quetamina no están mediados por un aumento de neurotransmisión monoamínica. En la actualidad, el mecanismo de acción de quetamina se desconoce, aunque se han empezado a describir mecanismos de señalización intracelular distintos de los activados por las monoaminas²² (ver más abajo). Es de esperar que la investigación que se está realizando en estos momentos conduzca a la identificación de los mecanismos moleculares, circuitos y áreas cerebrales responsables del efecto antidepresivo de quetamina.

Nuevas dianas terapéuticas ligadas a receptores NMDA

Estudios realizados en los años 90 mostraron que el tratamiento con fármacos antidepresivos clásicos inducía cambios en la expresión y función de receptores NMA (ver revisión en referencia 23), lo que aumentó el interés de la comunidad investigadora y clínica en compuestos con acciones en dicho receptor y propició la realización de los estudios clínicos mencionados más arriba. A pesar de las evidentes acciones antidepresivas de la quetamina, sus características farmacológicas, su potencial de abuso y sus acciones psicomiméticas no la hacen un fármaco de uso rutinario. Por ello, un gran número de grupos de investigación se ha lanzado al estudio de las acciones de la quetamina a nivel celular. Así, se han descrito que dosis únicas de quetamina inducen un aumento de la señalización intraneuronal por *mammalian target of rapamycin* (mTOR) que se traduce en un aumento del número de espinas dendríticas de neuronas piramidales de corteza prefrontal de rata, y por tanto, en una mayor conectividad sináptica²². Sin embargo, se desconoce si la quetamina puede afectar la función de circuitos cerebrales que impliquen áreas tradicionalmente relacionadas con la sintomatología depresiva, como la propia corteza

prefrontal, el hipocampo o la amígdala. Por otra parte, tampoco se conoce hasta qué punto las acciones anteriormente conocidas de quetamina sobre la actividad de elementos neuronales y circuitos cerebrales, así como en estudios de comportamiento animal participan en su acción antidepresiva, ya que han sido obtenidas a dosis mucho mayores que las usadas en los estudios clínicos.

En resumen, las acciones antidepresivas de la quetamina han puesto de manifiesto la importancia de la neurotransmisión glutamatérgica y de los receptores NMDA en el tratamiento de la depresión. Es de esperar que la investigación pública y privada en este campo conduzca al descubrimiento de nuevos fármacos antidepresivos que superen las limitaciones de los fármacos actuales en términos de eficacia y rapidez de acción.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto SAF2007-62378 y por el Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163:28-40.
2. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45:651-60.
3. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry*. 2011;168:502-10.
4. Puigdemont D, Pérez-Egea R, Portella MJ, Molet J, De Diego-Adeliño J, Gironell A, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;22:1-13 [Epub ahead of print].
5. Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169:215-33.
6. Bickel S, Javitt DC. Neurophysiological and neurochemical animal models of schizophrenia: focus on glutamate. *Behav Brain Res*. 2009;204:352-62.
7. Adams BW, Moghaddam B. Effect of clozapine, haloperidol, or M100907 on phencyclidine-activated glutamate efflux in the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 2001;50:750-7.
8. Kargieman L, Santana N, Mengod G, Celada P, Artigas F. Antipsychotic drugs reverse the disruption in prefrontal cortex function produced by NMDA receptor blockade with phencyclidine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:14843-8.
9. López-Gil X, Babot Z, Amargós-Bosch M, Suñol C, Artigas F, Adell A. Clozapine and haloperidol differently suppress the MK-801-increased glutamatergic and serotonergic transmission in the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:2087-97.

10. Santana N, Troyano-Rodriguez E, Mengod G, Celada P, Artigas F. Activation of thalamocortical networks by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist phencyclidine: Reversal by clozapine. *Biol Psychiatry*. 2011; -27.
11. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci*. 2007;27:11496–500.
12. Celada P, Puig MV, Díaz-Mataix L, Artigas F. The hallucinogen DOI reduces low frequency oscillations in rat prefrontal cortex. Reversal by antipsychotic drugs. *Biol Psychiatry*. 2008;64:392–400.
13. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47:351–4.
14. Zarate Jr CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:856–64.
15. Murrough JW, Perez AM, Mathew SJ, Charney DS. A case of sustained remission following an acute course of ketamine in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:414–5.
16. Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011:1–5 [Epub ahead of print].
17. Aan Het RM, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:139–45.
18. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*. 2007;13:1102–7.
19. Mezler M, Geneste H, Gault L, Marek GJ. LY-2140023, a prodrug of the group II metabotropic glutamate receptor agonist LY-404039 for the potential treatment of schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11:833–45.
20. Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2004;9:984–97, 979.
21. Amargós-Bosch M, López-Gil X, Artigas F, Adell A. Clozapine and olanzapine, but not haloperidol, suppresses serotonin efflux in medial prefrontal cortex elicited by phencyclidine and ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006:565–73.
22. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329:959–64.