

Antidepresivos: serendipia y efectos inesperados

Santiago García Ríos (<https://discapacidades.nexos.com.mx/author/santiago-garcia-rios/>)

Mayo 16, 2021

Los antidepresivos se han desarrollado muchas veces a partir de una casualidad. Este es un recorrido por algunos azares de la psiquiatría, lo que han permitido descubrir y algo de lo que seguimos sin saber.

Los primeros antidepresivos

La historia de uno de los primeros antidepresivos comienza con un combustible de misiles balísticos utilizado en la Segunda Guerra Mundial por los alemanes, llamado hidrazina. Al término del conflicto, parte del excedente de este combustible fue comprado por compañías farmacéuticas con la intención de sintetizar distintos compuestos. Había interés por generar un fármaco que tratara una de las enfermedades infecciosas más antiguas de la humanidad: la tuberculosis.

En esta búsqueda por transformar un compuesto que ayudó a impulsar misiles tipo V-2, responsables de la muerte de al menos 21 000 personas, se logró sintetizar uno que ayudaría a millones de individuos. El fármaco en cuestión, llamado isoniazida, marcaría uno de los hitos en el tratamiento farmacológico de la depresión. Al probarlo en personas con tuberculosis, el personal médico reconoció que los pacientes tratados con isoniazida mostraban “efectos secundarios” particulares: provocaba en ellos un optimismo mental, reducía su fatiga y mejoraba su apetito.¹

Otro de los antidepresivos de primera generación también tuvo un descubrimiento fortuito. En la década de 1930 se estableció la relación que tenía la histamina con las respuestas alérgicas; durante los años siguientes se descubrieron otros efectos

producidos por ciertos medicamentos antihistamínicos, como la capacidad de inducir estados relajantes y sedativos, haciéndolos un posible método para el tratamiento de estados psicóticos. Fue así que se descubrió el primer antihistamínico antipsicótico para el tratamiento de esquizofrenia: la clorpromazina. En esfuerzos por producir compuestos similares a la clorpromazina, se sintetizó la imipramina, una sustancia que no destacaría necesariamente por su eficacia para el tratamiento de estados psicóticos. Este fármaco pudo haber pasado desapercibido en la historia, pero el psiquiatra suizo Roland Kuhn se dio cuenta que en algunos pacientes producía mejoras anímicas y les otorgaba una sensación de alivio.²

Fue así como la isoniazida y la imipramina se convirtieron en los primeros fármacos antidepresivos, palabra usada por primera vez por el psiquiatra Max Laurie en la década de 1940.³ Al principio, se desconocía por qué estos fármacos tenían efectos positivos en el ánimo, pero la investigación de su mecanismo farmacológico arrojó los primeros descubrimientos en la etiología de la depresión: estos medicamentos incrementaban los niveles en el cerebro de ciertos neurotransmisores conocidos como monoaminas, en especial de serotonina y noradrenalina. Estos y otros descubrimientos entre las décadas de 1960 y 1970 contribuyeron a la hipótesis dominante sobre cómo entendemos y tratamos con fármacos las bases biológicas de la depresión.⁴

La hipótesis monoaminérgica sugiere que los pacientes con depresión sufren de deficiencias en la regulación de las monoaminas y sus receptores en el cerebro, y ha justificado la búsqueda de terapias que aumenten la disponibilidad de estos neurotransmisores. Fue así que durante las siguientes décadas se siguieron desarrollando medicamentos antidepresivos que inhiben la recaptura de serotonina, noradrenalina o ambos neurotransmisores, aumentando su concentración en el cerebro.⁵

Sin embargo, aunque los pacientes con depresión se veían beneficiados al incrementar la concentración de serotonina y norepinefrina con estos fármacos, la comunidad científica

tenía claro que ver la depresión sólo como una deficiencia de monoaminas era reduccionista y que tenían que existir otros procesos bioquímicos involucrados en la enfermedad.⁶ Esto se hizo más evidente con otros hallazgos. Uno de estos descubrimientos fue que no todos los fármacos que inhiben la recaptura de monoaminas son antidepresivos (por ejemplo, la cocaína). Además, casi la mitad de los pacientes no respondían a estos tratamientos farmacológicos mientras que, en aquellos que sí, los efectos benéficos se observaban hasta semanas o meses después de la administración —a veces acompañados de efectos adversos, como disfunción sexual, náuseas, incremento en peso, fatiga, insomnio, entre otros—, lo que sugería la existencia de otros mecanismos fisiológicos que mediaban los efectos de estos medicamentos.⁷





Ilustración: Kathia Recio

Cambiar la arquitectura del cerebro

La evidencia generada en las últimas décadas en el estudio de la depresión ha demostrado que los fármacos antidepresivos modulan distintos mecanismos fisiológicos implicados en la depresión, más allá de sólo incrementar las monoaminas cerebrales. Uno de estos mecanismos, también afectado por la depresión, es el proceso de neuroplasticidad: la capacidad de las neuronas de ajustarse y reorganizarse en respuesta a estímulos internos y externos.⁸ Los antidepresivos generados bajo la hipótesis monoaminérgica en realidad podrían estar ejerciendo algunos de sus efectos positivos a través de mecanismos neuroplásticos, contribuyendo a un funcionamiento adaptativo a estímulos, lo que en principio diferiría del mecanismo de acción bajo el cual fueron desarrollados —otra fortuna más en el avance del tratamiento de la depresión—.⁹

Un ejemplo de lo anterior es que los antidepresivos aumentan la expresión de proteínas relacionadas a la neuroplasticidad —como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)— y regulan un proceso particular de la neuroplasticidad, la neurogénesis, que involucra la generación de nuevas neuronas en algunas partes del cerebro. Esto permite al sistema nervioso llevar a cabo un reaprendizaje de asociación emocional, proceso que se refleja como actividad antidepresiva.¹⁰ Si bien no se conocen los mecanismos exactos de la neurogénesis implicados en esta actividad antidepresiva, se cree que al agregar nuevas neuronas a regiones específicas del cerebro implicadas en la memoria se

producen cambios en la arquitectura cerebral que facilitan el olvido de memorias viejas (que pueden tener una connotación negativa) y facilita una reconfiguración mental que permite aprender experiencias nuevas que posibilitan un cambio de perspectiva (que puede ser positivo).¹¹ Se sabe que la neurogénesis es esencial en el funcionamiento de los antidepresivos ya que, si este proceso neuroplástico se inhibe, estos medicamentos dejan de producir efectos positivos en el ánimo.¹²

Esta hipótesis de la neurogénesis-neuroplasticidad explicaría la respuesta retardada de los antidepresivos, dado que estos procesos neuroplásticos necesitan de tiempo para regularse.¹³ Sin embargo, hay que resaltar que el efecto retardado de algunos antidepresivos también se podría explicar por un efecto placebo. Dado que en algunos tipos de depresión (depresión leve y moderada) los antidepresivos parecen tener una respuesta similar al placebo, algunos investigadores proponen que los efectos retardados observados en estos pacientes en realidad suceden por procesos naturales no relacionados al fármaco.¹⁴

Los últimos experimentos

Este nuevo entendimiento de la depresión como un proceso neuroplástico ha producido un interés por otros sistemas de neurotransmisión que regulen procesos de neuroplasticidad, ampliando los horizontes de posibles tratamientos farmacológicos. Uno de estos sistemas que ha ganado interés en los últimos años es el glutamatérgico, que es el sistema excitatorio más abundante en el cerebro.¹⁵ Esta búsqueda de un tratamiento que module receptores glutamatérgicos ha despertado interés por un compuesto usado desde la década de 1960 como anestésico y desde 1990 como droga recreacional: la ketamina. Una vez más, el tratamiento farmacológico de la depresión se vinculó a un fármaco inesperado.

La ketamina actúa a través de un receptor glutamatérgico llamado NMDA y desde el año 2000 se han realizado investigaciones que sugieren que este fármaco tiene efectos

antidepresivos de muy rápida acción, al punto que es posible ver mejoras en el ánimo dentro de las primeras horas de administración. Estos efectos antidepresivos se atribuyen, al menos en parte, a la habilidad de este fármaco de modular la señalización glutamatérgica en el cerebro y a su capacidad de inducir y revertir déficits neuroplásticos en regiones cerebrales implicadas en la depresión.¹⁶ Sin embargo, su uso clínico sigue en etapas tempranas y queda pendiente resolver los posibles daños que puede acarrear su uso prolongado —tales como la posibilidad de generar dependencia— y establecer qué tan eficaz es realmente como antidepresivo en estudios más amplios.¹⁷ Apenas en 2020 la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de una variante de la ketamina, llamada esketamina, para la depresión.

Otro nuevo tipo de terapia antidepresiva que hasta hace unos años no era tomada en cuenta por la comunidad médica —no por la falta de evidencia, sino por su estatus legal— es el uso de psicodélicos serotoninérgicos, como el LSD y la psilocibina. Investigaciones de la última década han demostrado que estas sustancias regulan procesos fisiológicos implicados en la depresión, como el sistema serotoninérgico, glutamatérgico y la plasticidad neuronal. En las primeras investigaciones, los pacientes con depresión tratados con estos fármacos presentan mejoras con una sola dosis, de manera inmediata y por un periodo duradero: hasta seis meses después de la administración.¹⁸ Además de la regulación de procesos fisiológicos, este tipo de terapia facilita la terapia psicológica, pues causa experiencias que permitan reevaluar los pensamientos rumiantes que reiteren ideas de culpa y narrativas autocríticas en los pacientes con depresión.¹⁹ De este modo, tal vez estos medicamentos sean un facilitador de la psicoterapia, contrastando con el enfoque farmacológico actual para el tratamiento de la depresión. Este último punto resulta interesante ya que expertos como el psiquiatra estadounidense Daniel Carlat han criticado el enfoque de la psiquiatría actual en el tratamiento de la depresión, haciendo notar que ciertos psiquiatras se limitan a buscar controlar la deficiencia de monoaminas sin una integración psicológica adecuada.²⁰

En el futuro es probable que los nuevos medicamentos antidepresivos busquen regular otros aspectos neurofisiológicos de la depresión, ya no sólo enfocándose a la recaptura de monoaminas. Las nuevas terapias podrían permitir regular más eficientemente los procesos de plasticidad neuronal y el sistema glutamatérgico, o bien facilitar la terapia psicológica. La gran cantidad de variables biológicas y sociales que pueden contribuir a la depresión hacen que generar un único tipo de terapia para las más de 300 millones de personas que actualmente viven con este padecimiento sea poco realista. Sin embargo, el entendimiento cada vez mayor de esta enfermedad puede llevar al desarrollo de terapias que identifiquen mejor el tipo de tratamiento que necesita una persona en particular.

Santiago García Ríos

Estudiante de biología en la facultad de ciencias de la UNAM.

¹ Vitor Silva Pereira y Vinícius Antonio Hiroaki-Sato, “A Brief History of Antidepressant Drug Development: From Tricyclics to beyond Ketamine.” *Acta Neuropsychiatrica*, Cambridge University Press, 2018.

² Todd M. Hillhouse y Joseph H. Porter, “A Brief History of the Development of Antidepressant Drugs: From Monoamines to Glutamate.” *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 23 (1): 1–21, 2015.

³ Pereira, ob. cit.

⁴ Renaud Massart *et al*, “Beyond the Monoaminergic Hypothesis: Neuroplasticity and Epigenetic Changes in a Transgenic Mouse Model of Depression”, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 367 (1601), 2012, pp. 2485–94.

- ⁵ L. Perez-Caballero *et al.*, “Monoaminergic System and Depression.” *Cell and Tissue Research*, Springer Verlag, 2019.
- ⁶ Shai Mulinari, “Monoamine Theories of Depression: Historical Impact on Biomedical Research.” *Journal of the History of the Neurosciences*, 2012.
- ⁷ Millhouse *et. al, op. cit.*; Massart *et. al, ob. cit.*
- ⁸ Rebecca B. Price *et al.*, “Neuroplasticity in Cognitive and Psychological Mechanisms of Depression: An Integrative Model”, *Molecular Psychiatry*, Springer Nature, 2020.
- ⁹ Catherine J. Harmer *et al.*, “How Do Antidepressants Work? New Perspectives for Refining Future Treatment Approaches”, *The Lancet Psychiatry*, Elsevier Ltd, 2017.
- ¹⁰ Hamidreza Famitafreshi *et al.*, “Can Adult Neurogenesis Be Considered as Neuroplasticity?”, *Archives of Neuroscience* 7 (1), 2019.
- ¹¹ Katherine G. Akers *et al*, “Hippocampal Neurogenesis Regulates Forgetting during Adulthood and Infancy”, *Science* 344 (6184), 2014, pp. 598–602.
- ¹² Saebom Lee *et al.*, “Depression Research: Where Are We Now?”, *Molecular Brain*, 2010.
- ¹³ Shuken Boku *et al.*, “Neural Basis of Major Depressive Disorder: Beyond Monoamine Hypothesis”, *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 72 (1), 2018, pp. 3–12.
- ¹⁴ Irving Kirsch, “Review: Benefits of Antidepressants over Placebo Limited except in Very Severe Depression”, *Evidence-Based Mental Health*. Evid Based Ment Health, 2010.
- ¹⁵ Bangshan Liu *et al.*, “From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder”, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Frontiers Media S. A.,

2017.

¹⁶ Michael Torrice, “Ketamine Is Revolutionizing Antidepressant Research, but We Still Don’t Know How It Works”, *C&en Chemical & Engineering News*, 2020.

¹⁷ Emmarie Huetteman, “Caution Urged over Use of Fast-Acting Version of Ketamine for Depression (<https://www.nbcnews.com/health/health-news/caution-urged-over-use-fast-acting-version-ketamine-depression-n1016176>)”, *NBC News*. 11 de junio 2019.

¹⁸ James J.H. Rucker *et al.*, “Psychiatry & the Psychedelic Drugs. Past, Present & Future.” *Neuropharmacology* Elsevier Ltd, 2018.

¹⁹ David Nutt *et al.*, “Psychedelic Psychiatry’s Brave New World”, *Cell* 181 (1), 2020, pp. 24–28.

²⁰ Christopher Lane, “Mind over Meds”, *Psychology Today*, 2010.

²¹ Jorge M. Tamayo *et al.*, “Revisión de La Literatura Médica Sobre El Manejo de Las Depresiones Resistentes/Refractarias Al Tratamiento”, *Salud Mental*, 2011.