



## Decodificación del mecanismo de acción de las estrategias de tratamiento con antidepresivos de acción rápida: ¿importa el género?

► El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es la segunda causa de discapacidad en el mundo, y afecta a más de 300 millones de personas, con una prevalencia de dos a tres veces mayor en mujeres, sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento para el TDM no considera las diferencias de género.

La anatomía y la función del cerebro sexualmente dimórficas están influenciadas por una amplia variedad de parámetros. Varios estudios han demostrado la existencia diferencial de la expresión de genes entre roedores machos y hembras e incluso en humanos, pudiéndose identificar y validar genes candidatos específicos de género para la depresión (Dusp6 para el sexo femenino y Emx1 para el masculino). Por otro lado, se ha demostrado que los mecanismos epigenéticos influyen en la determinación del género del organismo y por tanto es necesario considerar la inclusión de ambos sexos en los estudios, además del estado hormonal de la mujer.

En modelos de animales, particularmente en hembras, se ha observado una mayor respuesta al estrés agudo con la expresión temprana del gen Fos en el hipocampo, no obstante, en machos en situación de estrés crónico existe una reducción de la complejidad dendrítica y una remodelación en las células piramidales del hipocampo. Otro hallazgo importante son los efectos de los estrógenos y la progesterona durante el ciclo menstrual, en el que niveles elevados de estrógeno median la densidad del hipocampo, la plasticidad y un aumento en la materia gris. Al finalizar el ciclo estas hormonas disminuyen provocando síntomas similares a la depresión.

En cuanto a las tasas de respuesta a tratamiento, las mujeres presentan una mejor respuesta en comparación con los hombres. El uso de fármacos antidepresivos tricíclicos después de la menopausia tiene ciertos beneficios, sin embargo, existe una mayor eficacia con el uso de inhibidores de la recaptura de serotonina junto con una terapia de reemplazo. A pesar de ello, hay autores que no detectaron diferencias de sexo en el tratamiento. Se sabe que el uso de un antidepresivo clásico (ATC o ISRS) tiene un periodo de latencia de cuatro semanas antes de que se observe una respuesta. Durante este periodo hay riesgo de que se presenten efectos adversos o síntomas maníacos que puedan influir en una pérdida de la eficacia del antidepresivo. Además de la falta de biomarcadores que ayuden a monitorear o predecir el éxito de un tratamiento. Actualmente la neuropsicofarmacología está diseñando nuevos estudios para contribuir con el desarrollo de nuevos antidepresivos y mejorar la terapia antidepresiva, como los tratamientos antidepresivos de acción rápida con mecanismos diferentes a los convencionales. Entre ellos, la ketamina, con propiedades anestésicas, ha demostrado un efecto antidepresivo rápido (en horas) y sostenido (hasta 1 semana) en pacientes resistentes a tratamiento, su mecanismo depende de la síntesis rápida del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de la liberación/traducción dendrítica de BDNF. Respecto a las diferencias de género, en observaciones clínicas preliminares se ha visto que los efectos son dependientes de la dosis, las hembras sin estrés respondieron a dosis bajas, así como a una inyección única en comparación con los machos, esto podría deberse a las diferencias sexuales de su farmacocinética. Se ha demostrado que existe una tasa de aclaramiento más lenta y una vida media más larga en ratones hembra, en cambio, otros estudios encontraron que el aumento del efecto de la ketamina y sus metabolitos podrían estar asociados a los estrógenos. De igual manera su farmacodinamia se ve influenciada por el género, posiblemente debido al sinergismo con la hormona sexual.

Existen estudios enfocados en los metabolitos de la ketamina (2R,6R-hidroxiqwenorketaína HNK) dado que producen efectos similares sin consecuencias adversas. Su mecanismo de acción se da en los recepto-

res AMPA produciendo un aumento de la plasticidad estructural en neuronas dopaminérgicas humanas y murinas. Sin embargo, existen estudios donde no encontraron efectos de HNK en modelos de animales o éstos no son claros.

Los antidepresivos de acción rápida alteran la transmisión del glutamato mejorando la señalización de mTOR conduciendo un aumento de los niveles de BDNF que mejora la actividad sináptica y plasticidad en la corteza prefrontal (CPF). La investigación farmacológica se centra en el papel de los receptores de NMDA y AMPA, con la finalidad de buscar otras formas de manipular la transmisión de glutamato como la escopolamina, el rapastinel (GLYX-13), los antagonistas y moduladores del receptor GABA además del cannabidiol. En este último se ha demostrado que el receptor de tipo 1A de serotonina (5-HT 1A) es importante para sus efectos produciendo una respuesta antidepresiva aguda (30 min) en animales, asimismo un aumento en la plasticidad sináptica y los niveles de BDNF en la CPF y el hipocampo.

Por otro lado, la terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento de última línea para pacientes con depresión severa y resistente a tratamiento, interfiriendo con la activación y/o inactivación de ciertos circuitos,

regiones cerebrales y vías moleculares, que bajo anestesia y relajación molecular induce una convulsión generalizada. A largo plazo esto reduce la activación del sistema inmunitario provocando una normalización del estado inmunoinflamatorio del cerebro y del sistema neuroendócrino con una disminución de los niveles de cortisol (hormona del estrés). Hoy en día se sabe poco de las diferencias de género en esta terapia, no obstante, un estudio encontró que las mujeres con TDM y esquizofrenia recibieron su primera sesión de TEC con menores ensayos de fármacos antidepresivos que los hombres además de presentar una mayor efectividad en aquellas que presentaban además esquizofrenia.

Por último, se concluye que el papel de género debe ser tomado en cuenta en la historia de la depresión para redefinir las pautas de tratamiento e identificar posibles objetivos moleculares.

*Norma Bernal Santamaría*

#### **Bibliografía**

Herzog DP, Wegener G, Lieb K, Müller MB, Treccani G. Decoding the mechanism of action of rapid-acting antidepressant treatment strategies: Does gender matter? *International Journal of Molecular Sciences*, 2019;20(4):949. doi: 10.3390/ijms20040949