



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**ANTIDEPRESIVOS DE ACCIÓN
RÁPIDA: PRESENTE Y FUTURO**

**FAST ACTING ANTIDEPRESSANTS:
PRESENT AND FUTURE**

Autora: Natalia de Sousa Figueiredo

Directora: Dra. Elena Castro Fernández

Santander, Junio de 2017

Índice

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. CIRCUITOS IMPLICADOS EN LA DEPRESIÓN.....	3
4. FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS: CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN.....	4
5. PROBLEMÁTICA ACTUAL DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS	6
6. NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS.....	6
6.1. El sistema glutamatérgico como diana antidepressiva: quetamina.....	7
6.1.1. Sistema glutamatérgico y gabaérgico a nivel cortical: fisiología y papel en la depresión.....	7
6.1.2. Evidencias preclínicas de la acción antidepressiva de la quetamina	8
6.1.3. Evidencias clínicas de la acción antidepressiva rápida de quetamina	10
6.1.4. Mecanismo de acción propuesto de la quetamina para su eficacia antidepressiva	11
6.2. Estimulación cerebral profunda.....	13
6.2.1. Generalidades	13
6.2.2. Eficacia terapéutica de la intervención	15
6.2.3. Evidencias preclínicas	15
6.2.4. Evidencias clínicas	16
6.2.5. Posibles mecanismos implicados en el efecto de la estimulación cerebral profunda en la depresión.....	17
6.3. El papel de los microRNA en la neurotransmisión monoaminérgica.....	21
6.4. Otras opciones terapéuticas: cannabidiol	23
7. CONCLUSIONES.....	24
8. REFERENCIAS	24
9. ANEXO	31

1. RESUMEN

El trastorno de depresión mayor constituye una patología muy prevalente a nivel global con un gran impacto económico y social. A pesar de ello ni su fisiopatología ha sido del todo dilucidada ya que existen diversos neurotransmisores, así como complejos circuitos cerebrales implicados, ni se han desarrollado fármacos novedosos en las últimas décadas. Actualmente, el arsenal terapéutico del que disponemos se basa fundamentalmente en los fármacos monoaminérgicos. Esto resulta efectivo en muchos pacientes, sin embargo, estos fármacos presentan dos desventajas cruciales: un lento inicio de acción y una limitada eficacia. Existe un número no despreciable de pacientes en los que dicho tratamiento fracasa y, por tanto, presentan una respuesta parcial al tratamiento y/o un índice alto de recaída, lo que repercute en su calidad de vida e incrementa el riesgo de suicidio. Para tratar de solventar este problema se han venido proponiendo nuevas estrategias terapéuticas con resultados muy prometedores, a destacar: pequeñas dosis del receptor antagonista NMDA: quetamina, esta sustancia genera una respuesta antidepresiva rápida y duradera en pacientes con depresión resistente al tratamiento convencional; la estimulación cerebral profunda del córtex cingular anterior (Cg25). Asimismo, nuevas estrategias moleculares aún en estadio preliminar que modulan la expresión de ciertos genes, como el RNA de interferencia están demostrando un potencial futuro en el terreno del tratamiento antidepresivo. Se requerirán más estudios para desengranar los entresijos responsables de la etiopatogenia del trastorno depresivo y así diseñar fármacos dirigidos a dianas específicas.

1. ABSTRACT

Major depression disorder is a prevalent disorder worldwide with very high economic and social impact. Nevertheless, its pathophysiology is poorly known considering that there are several neurotransmitters and brain areas implicated. In addition, there have not been innovative drugs in the last decades. Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors are most used antidepressant treatments. They are effective in many patients but these drugs show slow onset of action and limited efficacy. Some patients do not achieve a good result and they show recurrent or chronic depression resulting in a poor quality of life and increase suicide risk. To solve this, new strategies have been used with promising results. Hence, single doses of the non-competitive NMDA receptor antagonist ketamine; as well as deep brain stimulation of ventral anterior cingulate cortex (Cg25) evoke rapid and long-lasting antidepressant responses in treatment-resistant patients. Likewise, RNA interference (RNAi) strategies aimed at modulating the expression of certain genes have been preliminarily used to evoke antidepressant-like responses in animals. More studies are essential to elucidate the pathophysiology of depression in order to design drugs with specific targets.

Palabras clave: depresión, antidepresivos, quetamina, estimulación cerebral profunda, microRNAs.

Key words: depression, antidepressants, ketamine, deep brain stimulation, microRNAs.

2. INTRODUCCIÓN

La depresión es una enfermedad mental cuya prevalencia se estima alrededor de un 13-20 % y que, a lo largo de la vida, puede afectar al 10-20% de la población adulta, con un riesgo dos o tres veces mayor en mujeres que en hombres (Ferrari et al., 2013). Se define como el estado patológico en el que se pierde la satisfacción de vivir y la esperanza de encontrar el bienestar. La sintomatología característica abarca desde pérdida del ánimo, humor o interés por las actividades usuales hasta la fatiga, sentimientos de inutilidad, falta de concentración, deseos de muerte, insomnio, agitación o retraso psicomotor, acompañado de somatizaciones más o menos pronunciadas. Cuando varios de estos síntomas se mantienen presentes de forma constante, la depresión debe ser tratada.

Epidemiología

La prevalencia de síntomas depresivos comprende desde un 13-20%. Para la depresión no bipolar, la prevalencia media anual se sitúa en un 5% (2-3% varón; 5-9% mujer) (Ferrari et al., 2013).

Factores de riesgo

Mujer de 35 a 45 años, historia familiar de alcoholismo y depresión, marco ambiental desfavorable, escasa relación interpersonal y parto en los seis meses precedentes al episodio depresivo.

Clínica

El eje nuclear afectivo de la depresión es la tristeza vital y profunda que envuelve al sujeto hasta afectar a todas las esferas de su relación intra e interpersonal. Se condensa en cinco grandes áreas relacionadas con la afectividad, el pensamiento y cognición, la conducta, los ritmos biológicos y los trastornos somáticos.

Clasificación

Según el DSM-V (DSM-V, 2013) se distinguen tres subtipos de depresión: trastorno depresivo mayor (unipolar o bipolar), trastornos ciclotímicos o distímicos y trastornos depresivos atípicos (unipolares o bipolares). Existe una estrecha relación entre el síndrome depresivo y los estados de ansiedad, desdibujándose a veces el perfil que separa a uno y a otro. Varios cuadros incluidos en el complejo "ansiedad" son tratados y responden mejor a los fármacos antidepressivos y, se considera seriamente la existencia de factores patogénicos comunes.

Etiopatogenia

Existen varios factores relacionados con su etiología. Caben destacar los factores somáticos (genéticos y fisiopatológicos), factores personales (psíquicos) y factores externos (socioculturales) que, unidos a una personalidad con predisposición, pueden abocar en un síndrome depresivo.

3. CIRCUITOS IMPLICADOS EN LA DEPRESIÓN

De cara a detallar el mecanismo de acción de los diversos fármacos usados en el tratamiento de la depresión resulta de especial interés reseñar los factores neuroquímicos involucrados en la misma. Desconocemos con precisión las áreas y regiones cerebrales que pueden estar involucradas en la misma, si bien podemos deducirlas a partir de los síntomas más importantes. Pero esta afectación puede no ser morfológicamente visible, pudiendo tener solo un componente funcional.

Los estudios de neuroimagen se han centrado en los sistemas neurales más implicados en la depresión: los que ayudan al procesamiento y regulación de las emociones y los sistemas de gratificación y recompensa. En su conjunto, apuntan a que la atención del individuo con depresión se encuentra dirigida en mayor grado hacia los estímulos emocionales negativos (amígdala, estriado ventral, corteza prefrontal medial), y en cambio se encuentra deteriorada hacia los estímulos positivos que promueven el premio y la gratificación (estriado prefrontal y corteza prefrontal dorsolateral). Puede haber reducción de sustancia gris en regiones clave en estos sistemas y reducción del volumen en la corteza cingulada anterior y corteza prefrontal. También se han descrito disminuciones en el volumen del hipocampo (figura 1).

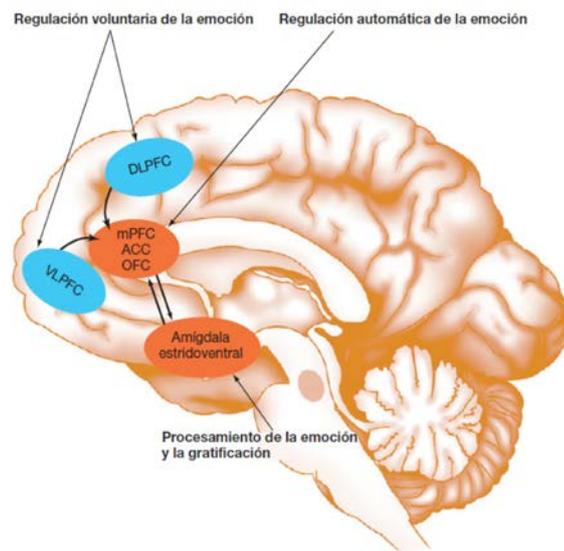


Figura 1. Sistemas neuronales de importancia en los trastornos depresivos. Regiones implicadas en el procesamiento de la emoción y la gratificación. ACC: corteza cingulada anterior; DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral; mPFCx: corteza prefrontal medial; OFC: corteza orbitofrontal; VLPFC: corteza prefrontal ventrolateral. *Tomado de Castro et al., 2014.*

La carencia de buenos modelos animales de depresión obligó a indagar la neuroquímica de la depresión a través de las acciones que ejercen los fármacos antidepresivos, cuya eficacia fue hallada por azar. Los primeros antidepresivos mostraron una clara capacidad de incrementar la actividad monoaminérgica cerebral, tanto noradrenérgica como serotoninérgica, mientras que fármacos depleccionadores de ambas aminas, como la reserpina, podían deprimir el estado de ánimo. Ello dio

origen a la “*Hipótesis monoaminérgica de la depresión*”, aún vigente, aunque ha evolucionado con múltiples variantes y matizaciones.

Sin poder definir si se trata de causa o efecto, se ha de señalar que el aumento de la actividad glutamatérgica y la reducción de la función gabaérgica que se observa en un buen número de pacientes con depresión (Javitt, 2004), así como el aumento en la producción de citocinas proinflamatorias (Raison et al., 2006), fue lo que llevó a postular la “hipótesis glutamatérgica” (véase más adelante) y la “*hipótesis inflamatoria*” de la depresión, respectivamente.

Es reconocida la acción mantenida de factores estresantes como elementos que contribuyen a facilitar la depresión; y ello apunta al eje hipotálamo-hipofisario marcado por la hiperactividad del sistema CRH-ACTH como sistema implicado en la patología.

Destaca también la posibilidad de que en la depresión exista una pérdida de la plasticidad sináptica en respuesta al estrés como consecuencia de un deterioro en la expresión de factores neurotróficos (BDNF y otros). Todo ello estaría en relación con una menor capacidad para mantener el nivel de neurogénesis que se aprecia en el cerebro adulto de pacientes con depresión (Sahay y Hen, 2007).

Asimismo, se debe pensar en la existencia de factores epigenéticos que contribuyan a desarrollar la enfermedad, como puede ser la activación de la metilación y acetilación de histonas y de la metilación de ADN, observadas en modelos animales de depresión (Fish et al., 2004).

4. FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS: CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

En la década de 1950 se apreció que la iproniazida, diseñada inicialmente como tuberculostática, inhibía la enzima monoaminoxidasa (MAO) y elevaba el estado de ánimo. Poco después, se observó que la imipramina, un compuesto tricíclico inspirado en la estructura de las fenotiazinas y concebido como neuroléptico, mostraba una inesperada acción antidepresiva. La imipramina fue el primer representante de los antidepresivos tricíclicos que bloquean en mayor o en menor grado la recaptación de aminas biógenas noradrenalina y serotonina fundamentalmente; mientras que la iproniazida dio origen al grupo de los inhibidores de la MAO. Durante muchos años los tricíclicos fueron los antidepresivos de elección, pero por su capacidad de actuar sobre muy diversos receptores producen abundantes efectos adversos.

Con la intención de conseguir fármacos de acción más restringida se desarrollaron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que actualmente constituyen el primer lugar en la terapéutica antidepresiva. Con diversas variantes se han introducido nuevos fármacos, como los denominados antidepresivos “*duales*” (fármacos que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina, IRNS) o los “*antidepresivos “atípicos”*”, que van ocupando su propio espacio y cuya utilización se

está tratando de racionalizar sobre la base de sus características farmacogenómicas.

Así, de modo sencillo, se pueden clasificar a los fármacos antidepresivos de primera generación (antidepresivos tricíclicos) y de segunda generación (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y diversas variantes), (véase tabla 1). Su acción farmacológica estriba en la multiplicidad de afinidades que presentan por los transportadores de noradrenalina y serotonina, así como por los diversos tipos y subtipos de receptores noradrenérgicos, serotoninérgicos, histamínicos y colinérgicos, dotando al grupo de un heterogéneo espectro de acciones complejas.

Con excepción de los inhibidores de la MAO (IMAO) y la agomelatina, su mecanismo fundamental de acción se basa en la inhibición específica provocada de forma inmediata sobre el transportador de serotonina y/o noradrenalina en las respectivas neuronas cerebrales. De este modo, a largo plazo, se produce un aumento de la concentración de ambas aminas en el espacio sináptico con la consiguiente activación de los receptores serotoninérgicos y/o noradrenérgicos, tanto en la membrana postsináptica como en la presináptica y, en este último caso, tanto los autorreceptores localizados en el soma o en la propia terminación neuronal, como los heterorreceptores.

En definitiva, los antidepresivos tratan de normalizar por mecanismos a corto y largo plazo, la disfunción de los sistemas monoaminérgicos cerebrales. Cada antidepresivo ejerce una acción última determinada, que depende de su capacidad relativa para actuar sobre el sistema serotoninérgico y noradrenérgico.

Tabla 32-1 Perfiles de las acciones monoaminérgicas de los fármacos antidepresivos								
Fármacos	Acción preferente sobre recaptación de aminas	Afinidad sobre receptores						
		Acetilcolina Muscarínicos	Noradrenérgicos α_1	Serotoninérgicos α_2	Dopaminérgicos 5-HT ₁	Histaminérgicos 5-HT ₂	Acetilcolina D ₂	Noradrenérgicos H ₂
Tricíclicos terciarios								
Amitriptilina	5-HT, NA	+++	+++	++	+	++		+++
Clomipramina	5-HT, NA	++	+++	+	+	++	+	++
Doxepina	5-HT, NA	++	+++	+	+	++		+++
Imipramina	5-HT, NA	++	++	+	+	+		++
Trimipramina	5-HT, NA							
Tricíclicos secundarios								
Amoxapina	NA > 5-HT	0	++	0	+	++	++	++
Bupropión	NA, DA							+
Desipramina	NA > 5-HT	+	+	+	0	+	0	+
Máprotilina	NA > 5-HT	+	+	+	0	+	+	+++
Nortriptilina	NA > 5-HT	++	++	+	+	++		++
ISRS								
Citalopram	5-HT	+	+	0	0	+		+
Escitalopram	5-HT	+	+	0	0	+		+
Fluoxetina	5-HT	0	0	0	0	+	+	+
Fluvoxamina	5-HT	+	+	+	0	+		0
Paroxetina	5-HT	+	0	0	0	0		0
Sertralina	5-HT	+	+	+	0	+		0
Vilazodona	5-HT				+++	0		
Varios								
Agomelatina*		0	0	0	0	++	0	0
Duloxetina	5-HT, NA	0	0	0	0	0	0	0
Mianserina	NA > 5-HT	+	+++	+++	0	+++	0	+++
Mirtazapina	5-HT, NA	+	+	+++	+	++	0	+++
Reboxetina	NA	0	0	0	0	+	0	+
Trazodona	5-HT	0	++	0	++	+++	0	+
Venlafaxina	5-HT, NA	0	0	0	0	0	0	0

*Este fármaco presenta afinidad por los receptores de melatonina (MT1 y MT2).

Tabla 1. Clasificación de los principales antidepresivos. Tomado de Castro et al., 2014.

En relación a los eventos intracelulares, diversos estudios han demostrado que en el estrés crónico y en la depresión se instauran mecanismos que favorecen la apoptosis neuronal, reducen la neurogénesis en el hipocampo y disminuyen el volumen de algunas áreas corticales e hipocampales (Maes et al., 2009). El incremento de la actividad CRH favorecido por el estrés y el consiguiente incremento de corticoides reducen la neurogénesis. Se ha comprobado que la administración crónica de antidepresivos aumenta la proliferación neuronal en el giro dentado, un efecto que puede estar relacionado con la actividad de receptores 5-HT_{1A} (Samuels et al., 2015). Esta acción proneurogénica puede ser llevada a cabo por la estimulación, a largo plazo, de la cascada de señalización mediada por AMP_c-CREB, y de la cascada de las MAP cinasas, que activa el factor neurotrófico BDNF regulando así los procesos de plasticidad y supervivencia celular (Duman y Voleti, 2012).

Desde un punto de vista clínico, estos fármacos suprimen las ideas o sentimientos depresivos; no obstante, el tratamiento puede conducir a una fase de excitación maníaca en algunos pacientes. Además, deben transcurrir al menos 10-15 días de tratamiento para que se empiece a manifestar el efecto antidepresivo, dato que obliga a distinguir el efecto bioquímico que es inmediato, a corto plazo, del efecto a largo plazo, el real antidepresivo, que se puede considerar como resultado de posibles acciones reguladoras puestas en marcha por el primer efecto bioquímico.

5. PROBLEMÁTICA ACTUAL DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Muchos pacientes que sufren depresión son tratados exitosamente usando diferentes terapias que incluyen fármacos antidepresivos y psicoterapia. Sin embargo, a pesar de la variedad de arsenales terapéuticos disponibles, cerca del 30-40% de los pacientes no responden a los tratamientos de primera línea y entre el 5 al 10% no responden a ningún tipo de terapia convencional lo que conlleva un alto riesgo de suicidio (Hawton et al., 2013). Además, existe el problema de la rapidez de acción, ya que los antidepresivos disponibles actualmente en la práctica clínica no comienzan a mejorar la sintomatología depresiva hasta pasadas unas dos semanas de instaurar el tratamiento. Estos alarmantes datos convierten en imperativo la necesidad de encontrar nuevas dianas terapéuticas en pacientes refractarios al tratamiento convencional.

6. NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Como se comentó en el apartado anterior, los principales retos a los que nos enfrentamos son, en algunos casos, la falta de eficacia de los fármacos antidepresivos, el período de latencia, así como la elevada incidencia en el número de recaídas y el alto riesgo de suicidio que esto conlleva. A diferencia de lo que ocurre con el

tratamiento farmacológico, la terapia electroconvulsiva (ECS) presenta una eficacia terapéutica más temprana; sin embargo, no se debe considerar una alternativa de primera elección debido a que produce temporalmente efectos adversos de tipo cognitivo tales como amnesia y lentitud en el tiempo de reacción (Sackeim et al., 2007). Por otro lado, la identificación de nuevas dianas terapéuticas es un proceso complejo, difícil de protocolizar, en el que convergen sectores de investigación tanto básica como clínica.

Por todo ello, el **objetivo** del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de las principales armas terapéuticas que se proponen como potente alternativa para superar la problemática de los tratamientos convencionales de los que disponemos hoy día para la depresión.

6.1. El sistema glutamatérgico como diana antidepressiva: quetamina

De los estudios iniciales que implican a la serotonina y/o noradrenalina como principales neurotransmisores relacionados con la depresión, las investigaciones más recientes avalan por una implicación del sistema glutamatérgico en la depresión y en la conducta suicida. Estas evidencias provienen de múltiples estudios, tanto preclínicos como clínicos, realizados en modelos animales sometidos a estrés donde se observa un fenotipo *depressivo-like* asociado a alteraciones en los niveles corticales de glutamato; así como las alteraciones en la actividad glutamatérgica y gabaérgica observadas en un buen número de pacientes con depresión que serán abordadas más adelante.

6.1.1. Sistema glutamatérgico y gabaérgico a nivel cortical: fisiología y papel en la depresión

El glutamato es sintetizado en las neuronas glutamatérgicas a partir de la glutamina por acción del enzima glutamato sintetasa y una vez sintetizado es almacenado en vesículas para su posterior liberación mediante un mecanismo de exocitosis. Tras la despolarización neuronal y su liberación al espacio sináptico, el glutamato se une a los receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA y kainato) y metabotrópicos (mGluRs). Además, parte del glutamato liberado puede ser captado a través de su transportador por los astrocitos, donde se transforma en glutamina (Gln) por acción de la enzima glutamina sintetasa. Esta glutamina puede ser liberada de los astrocitos a través de un transportador específico, donde es captada por la neurona presináptica y convertida de nuevo a glutamato. Hay que resaltar que las interneuronas gabaérgicas contienen el enzima glutamato descarboxilasa que transforma el glutamato en GABA. De esta manera el GABA, una vez liberado, ejerce su influencia inhibitoria sobre la neurona glutamatérgica.

En la depresión, técnicas de neuroimagen cerebral como la resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones, han permitido identificar alteraciones

en los niveles de glutamato y GABA en la corteza prefrontal en pacientes con esta patología (figura 2) (véase revisión Lener et al., 2017).

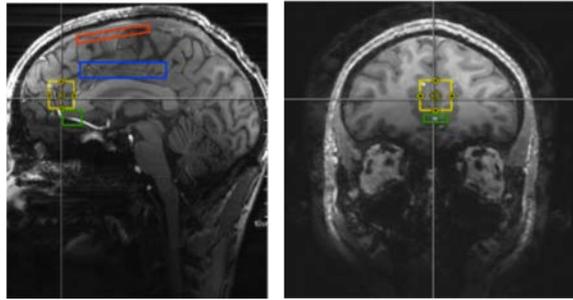


Figura 2. En esta figura se detallan las principales áreas de interés propuestas para identificar las alteraciones en las conexiones funcionales del glutamato/GABA. En los planos sagital, axial y coronal se observa el córtex prefrontal en amarillo. Corteza frontoparietal (rojo) y córtex cingulado dorsal anterior (azul). El hipocampo y la amígdala no se recogen en la figura. Tomado de Lener et al., 2017.

En condiciones fisiológicas las sinapsis glutamatérgicas son mantenidas y reguladas por circuitos cerebrales mediados por la liberación de BDNF y las vías de señalización intracelulares. Teniendo en cuenta que el estrés puede ser un factor desencadenante de la depresión, se ha descrito que el mismo, induce cambios en la integridad sináptica y en el funcionamiento de las neuronas glutamatérgicas excitadoras en la corteza prefrontal, caracterizada por una atrofia neuronal y pérdida de la conectividad sináptica. Esto puede conducir a una disfunción de los circuitos neuroquímicos en la corteza prefrontal necesarios para la ejecución de respuestas adaptativas. También es conocido que el estrés crónico produce una alteración de los circuitos inhibitorios gabérgicos a nivel cortical, lo que influye sobre la excitabilidad neuronal en la corteza prefrontal provocando alteraciones cognitivas (Ghosal et al., 2017). Por otra parte, las modificaciones de la excitabilidad cortical pueden influir sobre los circuitos monoaminérgicos del cerebro desencadenando una “hipofuncionalidad” de los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos que proyectan a áreas límbicas y que serían responsables de la sintomatología depresiva.

En conclusión, la “hipótesis glutamatérgica de la depresión” postula la existencia de una alteración entre los dos principales sistemas de neurotransmisión: glutamato y GABA, fundamentalmente a nivel cortical. Esta hipótesis ha sido formulada en base a que la quetamina, un fármaco utilizado como anestésico que bloquea los receptores NMDA del glutamato, mostraba una eficacia antidepresiva rápida, hecho que ha abierto una nueva línea de investigación sobre los mecanismos implicados en la patología depresiva.

6.1.2. Evidencias preclínicas de la acción antidepresiva de la quetamina

La investigación básica llevada a cabo a lo largo de los últimos años ha aportado numerosas evidencias sobre la implicación de la neurotransmisión glutamatérgica

tanto en la patología de la depresión como en la acción terapéutica de la mayoría de los fármacos antidepresivos.

Los primeros experimentos, realizados en la década de los 90, ya demostraron que sustancias antagonistas del receptor NMDA, tipo quetamina o el MK- 810, producían un aumento de la inmovilidad en el test de la natación forzada (FST), sin afectar al *climbing* en roedores, exhibiendo un perfil similar a la fluoxetina (Detke et al., 1995). Estos estudios iniciales fueron posteriormente corroborados por otros autores en los que se demostró de nuevo la eficacia de la quetamina en el FST en una cepa de ratón diferente a la descrita previamente y en el test de la supresión de la comida (NSF) (Fukumoto y Chaki, 2015). Su eficacia también se observó en otros test predictivos de eficacia antidepresiva en modelos animales sometidos a estrés como es el caso del test de suspensión de la cola (TST), el splash test (Neis et al., 2016) y el test de la sacarosa, un test que permite evaluar anhedonia (Li et al., 2011). Estos últimos estudios demuestran que la quetamina revierte el fenotipo *depresivo-like* característico del modelo. Por otra parte, es de destacar que los modelos animales sometidos a estrés muestran alteraciones en los niveles de glutamato (Reznikov et al., 2007) lo que sugiere que existe una anomalía en el ciclo glutamina/glutamato y neuroglia/glutamato.

Estos efectos conductuales de la quetamina se han intentado correlacionar con modificaciones neuroquímicas y moleculares responsables de su eficacia. Así, mediante técnicas de microdiálisis se ha descrito que la administración bilateral a nivel cortical y sistémica de quetamina produce un incremento de los niveles de serotonina en la corteza prefrontal medial de rata (área equivalente a la corteza cingulada en humanos) (Amargós-Bosch et al., 2006), un efecto que parece estar mediado a través de la activación de los receptores AMPA (Nishitani et al., 2014). Sin embargo, la infusión de quetamina a nivel del núcleo dorsal del rafe no parece afectar a la liberación de serotonina a nivel cortical, sugiriendo que es la serotonina cortical la que contribuye al efecto antidepresivo del fármaco en ratas (Pham et al., 2017).

A nivel molecular, estudios preclínicos han demostrado que parte de su efecto antidepresivo puede estar mediado, al menos en parte, por la estimulación de receptores AMPA, BDNF y la activación de la vía de mTOR y de sus efectores (4-EBP1 y p70 S6 kinasa), lo que conlleva un incremento de proteínas relacionadas con plasticidad sináptica (Arc, sinapsina, PSD-95, entre otras) (Li et al., 2010).

Además de su potencial antidepresivo, la quetamina está provista de propiedades ansiolíticas tal y como se demuestra en el estudio realizado por Engin y cols en el año 2009 en que se vio que la administración de quetamina reduce la ansiedad en el laberinto elevado en cruz, de forma similar al observado tras la administración de diazepam.

6.1.3. Evidencias clínicas de la acción antidepresiva rápida de ketamina

En el año 2000 se publicó el primer estudio doble ciego controlado por placebo en siete pacientes con diagnóstico de depresión mayor tratados con ketamina (Berman et al., 2000). En esta pequeña muestra se observó una reducción de 14 ítems en la escala de Hamilton a las 72 horas de administración del fármaco. Años más tarde, se publicó otro estudio en 18 pacientes diagnosticados con depresión y resistentes al tratamiento farmacológico. En este ensayo clínico, realizado por el grupo de Carlos Zárate (Zarate et al., 2006) se encontró una notable mejoría clínica en los pacientes tras la administración endovenosa de dosis subanestésicas de ketamina (0.5 mg/kg), reflejada por un descenso significativo de los ítems en la escala de Hamilton. Tal y como puede observarse en la figura 3, la evolución de la respuesta a ketamina se caracterizó por una reducción inicial de los síntomas depresivos observada a las dos horas, una máxima reducción de los síntomas depresivos en 24 horas, y una respuesta mantenida de hasta una semana en un 35% de los pacientes.

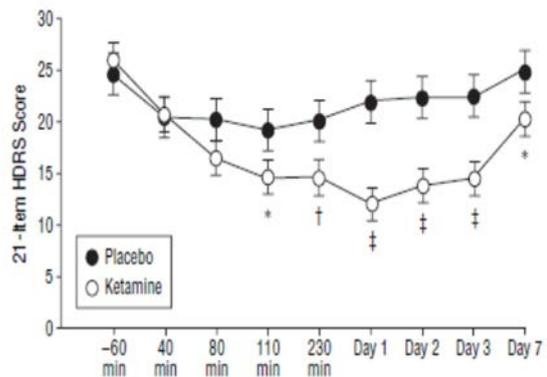


Figura 3. Tomado de Zarate et al., 2006.

Estos dos estudios iniciales han promovido la investigación sobre el sistema glutamatérgico como posible diana para el tratamiento de la depresión, ya que, por primera vez, el tratamiento con dosis únicas de un fármaco producía un efecto antidepresivo inmediato y persistente.

Más recientemente se publicó otro ensayo randomizado, doble ciego, controlado por placebo, en treinta pacientes con trastorno depresivo severo que presentaban una puntuación superior a 24 en la escala de Hamilton. Un grupo de pacientes fueron tratados con escitalopram (10 mg/día y placebo 0.9% suero fisiológico i.v., durante cuatro semanas) y otro grupo con escitalopram (10 mg/día durante cuatro semanas) y una única dosis intravenosa de ketamina el primer día de instauración del tratamiento. Este estudio reveló que el tratamiento combinado con ketamina producía una mayor respuesta (92.3% v.57.1%, $p = 0.04$) y más rápida que la observada en pacientes tratados solamente con el ISRS, alcanzándose además una mayor remisión (76.9% v. 14.3%, $p = 0.001$). Estos hallazgos fueron corroborados en otros estudios tras la administración intravenosa de ketamina tanto en pacientes con depresión mayor unipolar como bipolar (Hu et al., 2016).

Debido a la desventaja que supone la administración intravenosa, se probó la administración por vía intranasal de una dosis de 50 mg en un grupo de 18 pacientes con diagnóstico de depresión obteniéndose, a las 24 horas, una tasa de respuesta del 44% pero que no se mantuvo al cabo de los 7 días de su administración (Lapidus et al., 2014).

A pesar de las evidencias comentadas anteriormente, los estudios dirigidos a valorar el efecto de la ketamina en el manejo de la depresión mayor presentan limitaciones importantes. La mayoría de los ensayos clínicos se han hecho con una metodología cruzada y en sujetos con condiciones de resistencia terapéutica, lo cual evita que los resultados se puedan generalizar.

Reacciones adversas de ketamina como antidepresivo y la cuestión de seguridad

Entre los efectos adversos observados de la ketamina a las dosis intravenosas empleadas como antidepresivos, destacan alteraciones de percepción, confusión, elevaciones de la presión arterial, euforia, mareos y aumento de la libido. En ningún caso presentaron euforia o despersonalización más allá de 110 minutos. Por otra parte, en el caso de la administración intranasal se observó un ligero aumento en la tasa de eventos disociativos en los pacientes respondedores a ketamina en comparación con el placebo (Lapidus et al., 2014).

6.1.4. Mecanismo de acción propuesto de la ketamina para su eficacia antidepresiva

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo responsable de la eficacia de la ketamina como antidepresivo, éste parece ser debido al efecto modulador que ejerce sobre las neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas a nivel cortical. La ketamina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA del glutamato y bloquea su activación, tanto en las interneuronas gabaérgicas, como en la membrana postsináptica. El bloqueo de los receptores NMDA en las neuronas gabaérgicas conlleva a una desinhibición de las neuronas glutamatérgicas corticales. Adicionalmente, el bloqueo de los receptores NMDA, induce la activación de una serie de mecanismos de señalización intracelular como es el caso de la vía de mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*); vía que parece estar desensibilizada en pacientes con depresión mayor (Jernigan et al., 2011). La activación de mTOR incrementa la producción de proteínas de señalización sináptica provocando un aumento y maduración de las espinas dendríticas que establecen contacto entre las neuronas, particularmente en la corteza prefrontal (Li et al., 2010). Además de la activación de la vía de mTOR, el bloqueo de los receptores NMDA inhibe eEF2K (*eukaryotic elongation factor 2 kinase*), lo que conlleva un incremento en los niveles de BDNF, contribuyendo, de esta manera, a los procesos de neuroplasticidad y sinaptogénesis (véase figura 4). De esta manera las nuevas sinapsis permiten restaurar la actividad de los circuitos cerebrales y normalizar el control del estado de ánimo y las emociones.

Es, por tanto, de resaltar el papel de la ketamina como la mejor herramienta molecular disponible con la cual podemos probar el impacto de la modulación glutamatérgica en las vías neuronales excitatorias/inhibitorias en pacientes sanos y en aquellos diagnosticados de depresión mayor o trastorno bipolar.

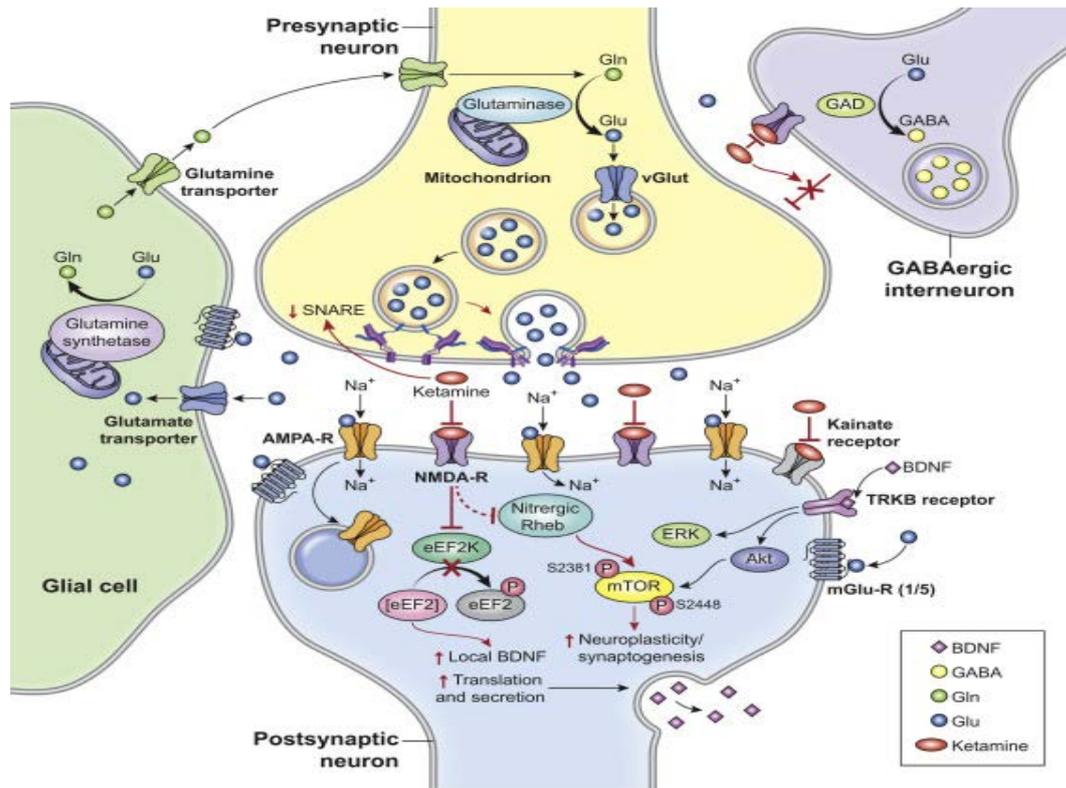


Figura 4. Efectos moleculares y celulares de la ketamina sobre el metabolismo y neurotransmisión glutamatergica y gabaérgica. En rojo puede observarse las posibles dianas terapéuticas de la ketamina implicadas en su acción antidepresiva. La ketamina antagoniza los receptores NMDA de las interneuronas gabaérgicas y en las neuronas postsinápticas. A nivel de las interneuronas gabaérgicas, el bloqueo del receptor por ketamina conduce a una desinhibición de las neuronas glutamatergicas nivel cortical y, por último, a un aumento en la síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Como consecuencia del bloqueo del receptor NMDA se produce, por una parte, una facilitación de la acción del glutamato vía receptores AMPA, así como un incremento en la actividad de la vía de mTOR (mammalian target of rapamycin) facilitando la activación de diversas proteínas implicadas en los procesos de neuroplasticidad y sinaptogénesis. El incremento de BDNF por ketamina parece estar mediado vía producción de óxido nítrico, lo que provoca la estabilización de la proteína Rheb y facilitación de la señalización de mTOR. eEF2K, eukaryotic elongation factor-2 kinase; ERK, extracellular signal-regulated kinase; SNARE, soluble N-ethylmaleimide-sensitive factory activating protein receptor; TRKB, tropomyosin receptor kinase B. Tomada de Lener *et al.*, 2017.

En conclusión, aunque todas las evidencias científicas apuntan a que el mecanismo común de los efectos antidepresivos de la ketamina es el antagonismo del receptor NMDA, no hay que olvidar que la ketamina puede interactuar, a concentraciones fisiológicamente relevantes, con otros receptores incluyendo los opioides (Hirota *et al.*, 1999) y GABA-A (Hevers *et al.*, 2008), entre otros.

6.2. Estimulación cerebral profunda

6.2.1. Generalidades

La estimulación cerebral profunda (ECP), también conocida con el nombre de “marcapasos cerebral”, es una técnica que consiste en la colocación quirúrgica de electrodos cuadripolares de estimulación eléctrica mediante coordenadas estereotáxicas (guiados por resonancia magnética) para actuar eléctricamente en diferentes estructuras del cerebro. Según el tipo de síntoma o patología a tratar se actúa sobre una determinada región: temblor (núcleo ventral intermedio del tálamo), Parkinson (sustancia negra, globo pálido interno) o dolor crónico (núcleo ventral caudal del tálamo, área periacueductal, área periventricular, lemnisco medial).

En cuanto a los trastornos psiquiátricos, se vio que la estimulación aplicada sobre áreas específicas del cerebro puede producir una respuesta antidepresiva. Estas áreas incluyen la región subcallosa del cíngulo, el núcleo accumbens, la cápsula ventral estriado, la parte medial del cerebro anterior, el pedúnculo talámico inferior y la habénula lateral (figura 5).

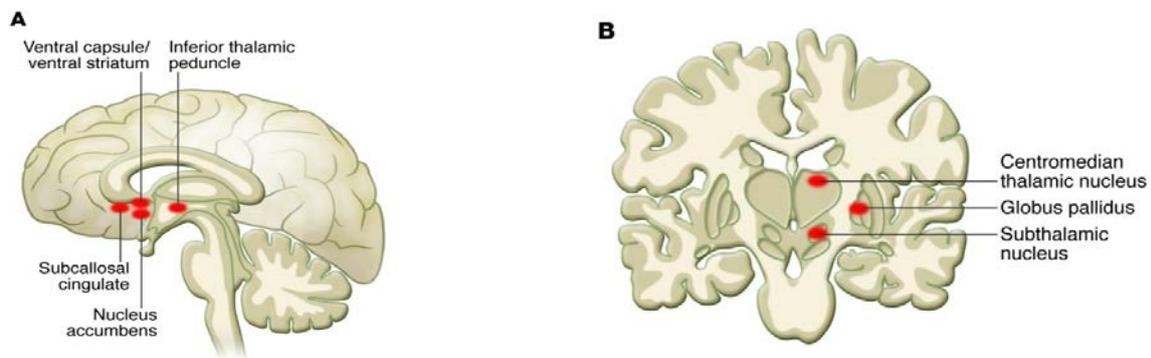


Figura 5. Tomada de *Williams et al., 2013*.

Los electrodos de estimulación se conectan a un generador de pulso eléctrico o neuroestimulador mediante tunelización subcutánea, el cual se inserta subcutáneamente en la zona subclavicular, para lo que se requiere el ingreso hospitalario del paciente. El cambio de generador es, sin embargo, una técnica ambulatoria. De este modo, el mismo paciente tiene la posibilidad de activar y desactivar el estimulador con un controlador manual, así como puede modificar los parámetros de estimulación (frecuencia, voltaje y amplitud de pulso) dentro de los límites prefijados por el equipo médico. La estimulación eléctrica puede ser aplicada de forma continua o intermitente y programada en ciclos de activación/desactivación durante intervalos prefijados.

Esta técnica fue originalmente desarrollada como una aproximación al manejo de los

trastornos del movimiento, en particular de la enfermedad de Parkinson (Limousin-Dowsey et al., 1999). Sin embargo, se ha descrito que la estimulación cerebral profunda también parece tener una aplicación efectiva en la depresión refractaria cuando el paciente no responde satisfactoriamente a ninguna terapia habitual (Mayberg et al., 2005). Aunque la eficacia y seguridad de esta terapia ha sido demostrada en algunos ensayos clínicos y estudios preclínicos, los mecanismos intrínsecos que subyacen bajo su efecto antidepresivo continúan sin ser del todo dilucidados. De hecho, su aplicación ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la distonía, el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson y, desde febrero de 2009 ha sido incluida para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Sin embargo, para el tratamiento de la depresión y otros trastornos psiquiátricos todavía está en fase experimental.

Su efecto se presume que éste se debe a la interrelación de varios factores:

- Estructura subcortical estimulada.
- Entidad nosológica tratada.
- Parámetros de estimulación utilizados (130-150 Hz).
- Citoarquitectura de la estructura cerebral estimulada: existen indicios que sugieren que la estimulación a alta frecuencia (>130 Hz) de estructuras ricas en cuerpos celulares (como ganglios o núcleos cerebrales) produce una respuesta de inhibición, mientras que la estimulación de estructuras en las que predominan los haces nerviosos produce su excitación por ello, se plantean diversas hipótesis sobre el funcionamiento de esta técnica. La primera de ellas supone que el efecto de la estimulación cerebral profunda no se debe a la inhibición de un patrón anormal, sino a la resincronización de un patrón funcional anómalo. Otras hipótesis han planteado un posible efecto “*jamming*” o “ruido de fondo” de la estimulación cerebral profunda, que actuaría interrumpiendo patrones de funcionamiento anormal. Para la evaluación clínica de esta técnica se aplicaron diferentes baterías psicométricas en los que se contemplan diferentes *items* que deben ser cumplimentados por personal previamente adiestrado, asignando una puntuación en función del grado de intensidad/gravedad observado:
 - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) con 17 items relacionados con la depresión (humor depresivo, sentimientos de culpa, suicidio, insomnio precoz, intermedio y tardío, trabajo y actividades, inhibición y agitación psicomotora, ansiedad psíquica y somática, síntomas somáticos gastrointestinales, genitales y generales, hipocondría, pérdida de peso, introspección).
 - Montgomery-Asberg Depresión Rating Scale (MADRS) valora 10 items que evalúan sobre todo síntomas cognitivos y de alteración del estado de ánimo.
 - Global Assessment of Function Scale (GAF) utilizada para evaluar el funcionamiento psicosocial general y el nivel de sintomatología. Una

puntuación elevada indica alto grado de actividad en las áreas estudiadas.

En cuanto a las escalas de autopercepción, las más utilizadas son: Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depresión Inventory (BDI) y Clinical Global Impresión (CGI), entre otras. Estas evaluaciones se realizan antes de la implantación de los electrodos y al final de cada fase de tratamiento.

6.2.2. Eficacia terapéutica de la intervención

En la depresión la respuesta clínica viene definida por el descenso de un 50% respecto a la puntuación basal y remisión como la obtención de puntuación igual o menor a 7, ambas en la escala HDRS. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una prueba de imagen de metabolismo cerebral que ha sido utilizada por algunos autores para comprobar el funcionamiento del sistema. De forma que, mediante la observación de cambios metabólicos (metabolismo de la glucosa) en la actividad cortical y del circuito límbico se determinaría qué estructuras cerebrales han sido estimuladas y si esta estimulación ha producido inhibición o excitación de las mismas. No obstante, no se han definido criterios de efectividad terapéutica para esta prueba (Torres-Sanchez et al., 2017).

6.2.3. Evidencias preclínicas

Aunque es preciso una mayor investigación clínica para identificar las dianas óptimas de la estimulación cerebral profunda con el objetivo de conseguir una respuesta exitosa, este tipo de investigación en humanos es bastante limitada desde el punto de vista ético. Por esta razón, los modelos animales de depresión, en los cuales se imitan ciertos aspectos fisiológicos, endocrinos y conductuales observados en pacientes deprimidos, representan una alternativa ampliamente usada para abordar este problema. Sin embargo, a causa de las complejas características de la depresión humana, el traslado de los datos de los modelos animales a los humanos debe ser considerada cautelosamente.

La ECP aplicada en determinadas zonas del cerebro demostró revertir el comportamiento depresivo-like en modelos animales de depresión. Se ha visto que la ECP sobre el vmPFC, la más estrecha correlación en roedores de la corteza cingular, resulta un “inductor de efectos antidepresivos” corroborada en varios tests predictivos de eficacia antidepresiva, incluyendo el FST, el test de la preferencia de sucrosa (anhedonia) (Jiménez-Sánchez et al., 2016a). Además, la estimulación de esta zona también revirtió el fenotipo depresivo en ratas sometidas a varios modelos animales de depresión tales como el CUMS (chronic unpredictable mild stress) (Hamani et al., 2012) y la bulbectomía olfatoria (Jiménez-Sánchez et al., 2016b).

Estos estudios en animales confirmaron que la estimulación cerebral profunda (1h) de la corteza prefrontal infralímbica, pero no prelímbica, es la responsable del efecto antidepresivo observado en el FST y NST y que va acompañado de un incremento en

la liberación de glutamato que podría activar los receptores AMPA (Jiménez-Sánchez et al., 2016a). La activación de estos receptores AMPA nivel cortical producirá una activación de la vía descendente excitatoria, lo que conlleva la activación de los núcleos del tronco del encéfalo y el correspondiente incremento en la liberación de la serotonina y noradrenalina cortical.

Pero la eficacia antidepressiva de la estimulación cerebral profunda deriva no solo de estímulos aplicados en la corteza cingular, sino que también se ha observado tras la activación de otras áreas del cerebro. Por ejemplo, en el modelo CUMS, se ha descrito que la estimulación del núcleo accumbens produce un efecto antidepressivo tanto en animales control como en aquellos sometidos al estrés (Hamani et al., 2012). También se han obtenidos resultados positivos tras la estimulación de la habénula lateral (Lhb) en tres modelos animales: CUMS, modelo de corticosterona y modelo animal de indefensión aprendida, en los cuales se observó una reversión del fenotipo depresivo. Finalmente, los estudios realizados en ratas FSL (Flinders sensitive line), que constituyen un modelo genético de depresión, confirman también la eficacia de la estimulación cerebral profunda en el medial forebrain bundle (MFB) en el FST (Edemann-Callesen et al., 2015).

6.2.4. Evidencias clínicas

Desde una perspectiva neuroanatómica, el lugar de la estimulación cerebral es esencial para lograr unos efectos antidepressivos satisfactorios. Basándose en la implicación de la fisiopatología de la depresión, se seleccionaron diferentes áreas como supuestos objetivos para tratar este trastorno (Bewernick et al., 2010; Gálvez et al., 2015; Mayberg et al., 2005; Sartorius et al., 2010).

El primer ensayo preliminar se realizó en seis pacientes que cumplían los criterios de depresión mayor con un episodio grave de depresión de al menos un año de duración, según los criterios del DSM IV, y catalogados como depresión moderada (puntuación de 20 al inicio en los 17 ítems de la Escala de Hamilton). Estos pacientes fueron sometidos a estímulos de alta frecuencia (130 Hz) y un voltaje comprendido entre 4-9 voltios en la región cingulada subgenual (área 25 de Brodmann, Cg25) mediante la implantación previa de electrodos unipolares colocados en ambos hemisferios. En este estudio se observó una remisión prolongada en cuatro de los seis pacientes, efecto que discurrió paralelamente a una reducción en la actividad metabólica en Cg25 (figura 6) (Mayberg et al., 2005).

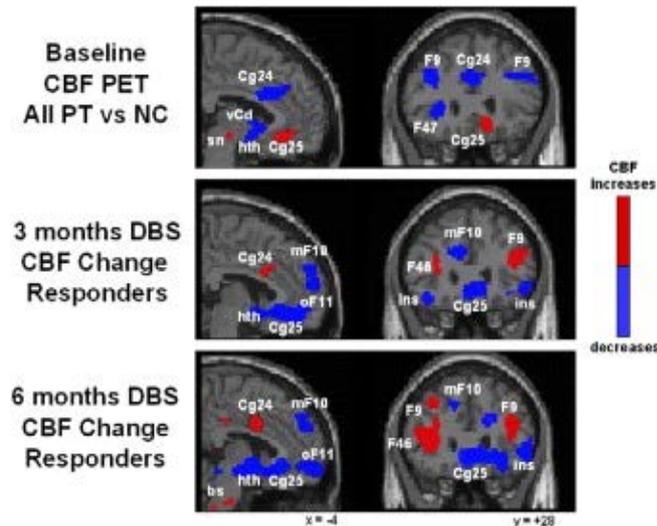


Figura 6. Imágenes de PET scanner donde puede observarse el flujo sanguíneo cerebral en pacientes deprimidos antes, tres y seis meses después de tratamiento con la estimulación cerebral profunda. Obsérvese la elevada actividad metabólica antes del inicio del tratamiento (Baseline) y su reducción a los 3 y 6 meses de tratamiento en el área Cg25. Cg25: área 25 de Brodman. Tomada de *Mayberg et al., 2005*.

Todo ello sugiere que la estimulación cerebral profunda aplicada a la zona ventro medial del Cg25 sería produce mejorías a largo plazo en el ánimo, así como de los síntomas cognitivos típicos de la depresión (apatía, dificultad en la concentración) (Mayberg et al., 2005).

Años más tarde, la eficacia y seguridad de la ECP aplicada a esta área fue confirmada con otros ensayos clínicos (Holtzheimer et al., 2012; Kennedy et al., 2011; Puigdemont et al., 2012). Asimismo, se han propuesto otras áreas para la estimulación y también producen una mejora prometedora en los síntomas depresivos. La eficacia de la ECP para el trastorno depresivo mayor ha sido demostrada en el núcleo accumbens (Nac) o el estriado cápsula/ventral (VC/VS) (Malone et al., 2009), el haz prosencefálico medial (MFB), el área tegmental ventral (VTA) (Coenen et al., 2011), el pedúnculo talámico inferior (Jiménez et al., 2013) y la habénula lateral (Sartorius et al., 2010).

6.2.5. Posibles mecanismos implicados en el efecto de la estimulación cerebral profunda en la depresión

El estudio de los cambios en el patrón de la actividad neuronal en áreas específicas del cerebro implicadas en la fisiopatología de la depresión ha proporcionado información importante.

Se pusieron en marcha diversos intentos para tratar de elucidar los mecanismos celulares y moleculares implicados en el efecto antidepresivo de la ECP. En este

sentido, varios trabajos de investigación han puesto de manifiesto la modulación de potenciales sustratos responsables de los efectos de la estimulación cerebral profunda, tales como neurotransmisores clásicos (serotonina, noradrenalina y glutamato), factores neurotróficos y neuroinflamatorios, neurogénesis adulta y ciertas vías de señalización intracelular. El estudio de los cambios en el patrón de la actividad neuronal en áreas específicas del cerebro implicadas en la fisiopatología de la depresión ha proporcionado información importante.

6.2.5.1. Monoaminas: serotonina, dopamina y noradrenalina

Hasta ahora, la principal hipótesis para explicar la neurobiología de la depresión ha sido la hipótesis monoaminérgica, la cual ha sido comprobada durante décadas y permanece como la teoría más ampliamente aceptada (Schildkraut, 1965), aunque con algunos fallos. De hecho, la restauración de los niveles de las monoaminas alteradas en la depresión mayor se cree que es el efecto más significativo de la estimulación cerebral profunda.

Una de las áreas que ha recibido especial atención en relación a la ECP es la corteza prefrontal en la cual las catecolaminas están íntimamente relacionadas con los procesos de atención (NA procedente del LC), memoria de trabajo (DA procedente del VTA) y control del comportamiento (5-HT procedente del DRN).

Serotonina. En lo referente a la *serotonina* el efecto de la estimulación cerebral profunda sobre los neurotransmisores en general, y la serotonina en particular, es variable dependiendo del área donde se aplique y del tiempo de estimulación (aguda vs crónica). Por ejemplo, se ha descrito que la estimulación a nivel del vmPFC, de forma aguda, provoca un incremento en la frecuencia de descarga de las neuronas serotoninérgicas y un aumento de la liberación de glutamato en el DRN, sin afectar a los niveles de serotonina en este núcleo tanto en ratas *naïve*, como en ratas sometidas al modelo de bulbectomía olfatoria (Jiménez-Sánchez et al., 2016b). Contrariamente, también se ha descrito que tras 5 min de ECP en esta área disminuye la tasa de excitabilidad neuronal de modo similar al derivado de la activación en interneuronas gabaérgicas (Srejic et al., 2015). Por otra parte, se ha visto que la estimulación crónica sobre el vmPFC incrementa la excitabilidad de las neuronas serotoninérgicas y restaura el equilibrio excitatorio/inhibitorio en el DRN facilitando la liberación de 5-HT en las áreas de proyección.

Otra área del cerebro que ha sido investigada en relación a la depresión mayor es el núcleo accumbens (Nac), un área localizada a nivel de sistema mesolímbico. Los estudios preclínicos reflejan un aumento de los niveles de serotonina cortical a nivel de la corteza prefrontal (Van Dijk et al., 2012) tras la estimulación de esta área. Además, a nivel clínico, dos estudios diferentes confirmaron que la aplicación de la ECP en este núcleo, tanto aguda como crónica, mejoraba los síntomas de depresión, ansiedad y anhedonia (Bewernick et al., 2010; 2012).

Es de resaltar que en determinadas áreas cuando la estimulación se lleva a cabo de

forma crónica el incremento cortical de la serotonina no persiste a largo plazo (Sesia et al., 2010). Estas últimas evidencias abogan por modificaciones a largo plazo responsables del efecto antidepressivo de la ECP diferente de la liberación de monoaminas.

Por tanto, y a pesar de lo comentario anteriormente, el grado de contribución de la serotonina al efecto antidepressivo derivado de la estimulación cerebral profunda es todavía objeto de debate. Por un lado, se ha descrito que la depleción de 5-HT mediante la administración sistémica de 5,7-dihidroxitriptamina en el rafe dorsal y medial impide la respuesta antidepressiva de la ECP sobre el vmPFC (Hamani et al., 2010). Sin embargo, la depleción serotoninérgica debida a la administración sistémica de paraclorofenilalanina no pudo bloquear el efecto antidepressivo de la administración rápida de la ECP sobre el vmPFC (Jiménez-Sánchez et al., 2016a). Estas discrepancias pueden ser debidas a diferencias en la duración de la ECP, y/o valores medios de depleción serotoninérgica.

Noradrenalina. La ECP parece alterar los niveles de noradrenalina a nivel cortical y del hipocampo en función del área de estimulación. Cuando el estímulo se aplica de forma aguda (vmPFC) o crónica (Lhb) se observa un incremento en los niveles de noradrenalina corticales (Jiménez-Sánchez et al., 2016a). En el modelo del CUMS la estimulación crónica del Lhb también provoca un incremento gradual de la NA en el hipocampo (Meng et al., 2011).

A pesar de estas evidencias procedentes de estudios en animales, el efecto antidepressivo de la ECP no parece ser dependiente de la neurotransmisión noradrenérgica. De hecho, la depleción de NA causada por la administración sistémica de N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP-4) no anula los efectos antidepressivos de la ECP cuando se aplica en el vmPFC (Hamani et al., 2010). Sin embargo, no está aclarado qué ocurriría si aplicásemos la ECP sobre otras dianas con la integridad del sistema noradrenérgico alterada.

Dopamina. Además de la serotonina y la noradrenalina, la ECP parece modular también la liberación de dopamina en distintas áreas del cerebro. A este respecto se ha descrito que la ECP aguda, pero no crónica, sobre el vmPFC favorece la liberación de dopamina cortical (Jiménez-Sánchez et al., 2016a). También se ha descrito una elevación significativa de dopamina en plasma y en el hipocampo inducida por la ECP sobre el Lhb de ratas sometidas al modelo CUMS (Meng et al., 2011), no ocurriendo lo mismo en el modelo Wistar Kyoto, en el cual se observó un descenso en los niveles de dopamina debido a la disminución en la expresión de la tirosina hidroxilasa tras tratamiento crónico con la ECP sobre el Nac (Falowski et al., 2011). Dado estos datos contradictorios en la aplicación de ECP en modelos animales de depresión, serán necesarios más estudios que aporten luz al efecto de la ECP sobre la transmisión dopaminérgica.

6.2.5.2. Glutamato

Además de los neurotransmisores clásicos, los neurotransmisores excitatorios e

inhibitorios en el cerebro parecen estar regulados por la ECP. Se ha descrito un aumento de la liberación de glutamato del núcleo accumbens y del DRN tras la estimulación aguda del vmPFC, mientras que la liberación local de GABA no parece estar afectada tal y como se revisó en un estudio reciente, donde se observó que estos efectos descritos en ratas sometidos al modelo de bulbectomía olfatoria, parece estar mediado, al menos en parte, por un incremento del receptor GluA1 AMPA en el PFC (Jiménez-Sánchez et al., 2016a y b).

6.2.5.3. Neurotrofinas

Dado la implicación del BDNF en la depresión y en el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos, algunos estudios preclínicos y clínicos evaluaron el efecto de la ECP sobre este factor neurotrófico. Se ha descrito que la ECP aguda y crónica en vmPFC revierte la *down-regulación* de los niveles de BDNF en los modelos animales de bulbectomía olfatoria y CUMS en distintas áreas del cerebro relacionadas con la depresión como es el caso del núcleo accumbens o el hipocampo (Bambinco et al., 2015; Jiménez-Sánchez et al., 2016b). También la estimulación del VTA alivia sustancialmente la sintomatología depresiva en los “*Flinders Sensitive Line*” (Gazit et al., 2015) mediante la restauración de los niveles de BDNF en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens aunque la eficacia clínica sigue sin ser demostrada. Finalmente, a nivel clínico se ha observado también que la estimulación del Lhb aumenta los niveles plasmáticos de BDNF lo que se ha correlacionado con una respuesta clínica duradera (Sartorius et al., 2010).

6.2.5.4. Señalización intracelular

Algunos estudios muy recientes se han centrado en determinar cuáles son las rutas de señalización intracelular implicadas en el efecto antidepresivo de la ECP. Se ha descrito que la estimulación, durante 1 hora, de la corteza infralímbica en ratas activa la vía de AKT/mTOR (Jiménez-Sánchez et al., 2016b) y que su bloqueo por temsirolimus suprime el efecto antidepresivo derivado de la estimulación en esa área. Teniendo en cuenta que un incremento del mTOR está asociado con una rápida actividad antidepresiva (Li et al., 2010), esta vía podría jugar un papel importante en el efecto antidepresivo de la ECP.

6.2.5.5. Activación neuronal en los circuitos cerebrales

La base neurobiológica de la ECP no se conoce con exactitud, pero podría estar relacionada con la normalización del funcionamiento de los circuitos cerebrales puesto que provoca cambios específicos en diversos circuitos neuronales. El aumento de la expresión de c-fos tras la estimulación del vmPFC refleja una activación neuronal localizada en la zona alrededor de la cual se aplica el estímulo de los electrodos (Veerakumara et al., 2014). En relación al DRN la activación de c-fos depende del tiempo de estimulación 1h vs 2h en el vmPFC (Jiménez-Sánchez et al., 2016a;

Veerakumara et al., 2014).

Además de las estructuras anteriormente mencionadas, la estimulación del vmPFC y del Nac también activa la expresión de c-fos en el núcleo subtalámico (Lim et al., 2015), un área fuertemente inervada por las proyecciones del DRN que integra los comportamientos afectivos y emocionales, funciones que están alteradas en la depresión. Finalmente, un aumento de este marcador se ha observado en áreas tales como el córtex prelímbico, infralímbico y somatosensorial, Nac shell, el núcleo talámico mediodorsal y el Lhb, incluso varias semanas después de la estimulación del MFB (Furlanetti et al., 2015).

En conclusión, mientras que los resultados discutidos anteriormente son prometedores, todavía se requieren mayores estudios para obtener datos consistentes acerca de los mecanismos que subyacen bajo el efecto antidepresivo de la ECP. Los ensayos clínicos actualmente disponibles apuntan al SCC, Nac y el Lhb como las áreas más efectivas para la estimulación.

Las evidencias preclínicas han contribuido a identificar los posibles mecanismos moleculares que respaldan el efecto antidepresivo de la ECP. En general, la ECP puede incrementar la liberación de monoaminas en áreas cerebrales claramente implicadas en la fisiopatología de la depresión, tales como el córtex y el hipocampo. Sin embargo, aún es difícil reconocer un único neurotransmisor responsable del efecto antidepresivo de la ECP con los datos disponibles. Además, la ECP promueve la expresión de BDNF, y ello activa la plasticidad neuronal y la neurogénesis, lo que podría contribuir a la reorganización de las redes neuronales comúnmente alteradas en la depresión mayor.

A pesar de que continúa sin aclararse exactamente cómo la ECP modula la activación de áreas cerebrales, es de destacar que los mecanismos implicados pueden diferir en función de la región cerebral diana de la ECP, lo que debe ser estudiado en profundidad. Dicha información podría conducir a obtener biomarcadores predictivos de la respuesta clínica al tiempo que podría mejorar la diana selectiva para cada paciente de un modo individual.

6.3. El papel de los microRNA en la neurotransmisión monoaminérgica

El estudio de los microRNAs en el campo de las enfermedades humanas, concretamente en patologías neurológicas o neuropsiquiátricas aún está en estadios preliminares. Hasta la fecha, se han ido revelando nuevos datos que sugieren un papel importante de los microRNA en muchos aspectos de la biología de las neuronas, así como en la etiología de muchas enfermedades neuropsiquiátricas. Al menos del 9 al 30% de las proteínas que codifican los genes están reguladas por los miRNAs y muestran predilección por regiones específicas del cerebro (neuronas, glía). Se ha visto en ratas que los miRNAs son expresados de modo abundante en el hipocampo, mientras que otros lo hacen preferentemente en la sustancia negra y otras áreas del cerebro. Están implicados en la regulación del desarrollo neuronal, funciones

neurobiológicas y, junto con otras proteínas específicas, en la formación de nuevas sinapsis en respuesta a la actividad neuronal, contribuyendo de modo importante a la función cerebral. Las vías de señalización relacionadas con los miRNA pueden estar implicadas en algunos aspectos complejos de las enfermedades neuropsiquiátricas, tales como esquizofrenia y depresión mayor. Por ejemplo, el miRNA-16 se expresa en neuronas serotoninérgicas y regula la expresión del transportador de serotonina, principal diana de los antidepresivos.

Un miembro de la familia de los miRNA es el RNA de interferencia que constituye un mecanismo de regulación potente y específico localizado prácticamente en todas las células eucariotas. Puede tener un doble efecto, silenciar moléculas a través de la degradación de su RNA mensajero o bloquear su traducción lo que constituye una potente herramienta para silenciar dianas específicas de determinados genes. Sin embargo, a día de hoy, el uso de moléculas de siRNA en las enfermedades neuropsiquiátricas está limitado por la liberación al cerebro de moléculas dirigidas a regiones específicas.

Los transportadores de monoaminas son el elemento regulador fundamental de la neurotransmisión dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica ya que ellos controlan los niveles sinápticos de estas monoaminas. Estos transportadores, como se ha comentado al inicio de esta revisión, están también implicados en la etiología de diversas enfermedades neuropsiquiátricas entre las que se encuentra la depresión. En un estudio publicado en *Molecular Psychiatry* (Thakker et al., 2005) en que se usó RNAi para modular el transportador de dopamina se vio que, tras dos semanas de la infusión de siRNA en el tercer ventrículo dorsal de ratones, se redujeron los niveles de expresión del RNAm de los transportadores de dopamina y serotonina alrededor del 30%. Si trasladamos esto mismo al transportador de serotonina, se redujo en un 37% la expresión del mismo, lo que conllevó a cambios conductuales, neuroquímicos y respuestas celulares en los test predictivos de actividad antidepresiva: a)- aumento de la concentración de 5-HT extracelular en corteza frontal, b)- disminución de la expresión/función del autorreceptor somatodendrítico 5-HT_{1A}, c)- aumento de la proliferación celular y neurogénesis en el giro dentado y, d)- aumento de la expresión de los genes relacionados con la plasticidad (BDNF, VEGF, *Arc*) en el hipocampo.

En otro estudio posterior dirigido por los Drs. Artigas y Bortolozzi se observó que la infusión local (a nivel del núcleo dorsal del rafe) de un siRNA que codifica para el transportador de serotonina producía un descenso de la inmovilidad en el TST acompañado de una desensibilización del autorreceptor 5-HT_{1A}, elevación de los niveles de serotonina en las diversas áreas de proyección serotoninérgica e incremento de neurogénesis en hipocampo. Es decir, se conseguía de nuevo un efecto antidepresivo similar o incluso superior al observado tras cuatro semanas de tratamiento con fluoxetina (figura 7) (Ferrés-Coy et al., 2013).

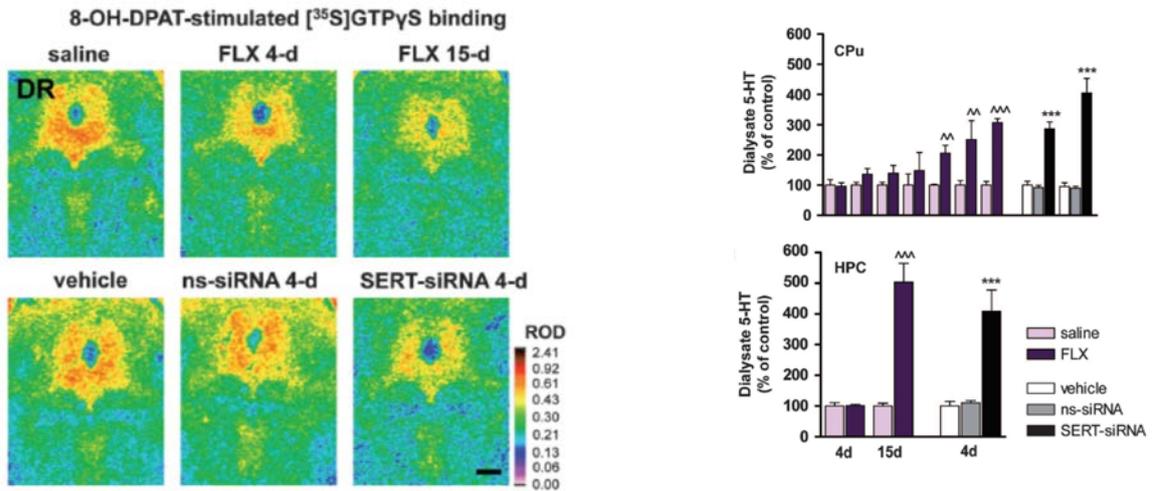


Figura 7. Efecto de la infusión local en el DRN del microRNA que codifica para el transportador de serotonina. Izquierda: desensibilización del receptor 5-HT_{1A} somatodendrítico. Efecto del siRNA y fluoxetina sobre la liberación de serotonina en estriado (CPU= núcleos caudado y putamen) en ratón. Nótese la mayor rapidez del efecto logrado con el siRNA. Tomado de Ferrés-Coy *et al.*, 2013.

Más recientemente, este mismo grupo de investigación, desarrolló una técnica que permite la administración por vía intranasal de estos siRNA, solventando así el problema de la administración local (Ferrés-Coy *et al.*, 2016).

En definitiva, las posibilidades estratégicas de los RNAi como nuevas líneas de tratamiento antidepresivo superando las dos principales limitaciones de los antidepresivos actuales, la limitada eficacia y la tardía acción terapéutica, es enorme.

6.4. Otras opciones terapéuticas: cannabidiol

Cannabidiol (CBD), el principal componente no psicomimético del *Cannabis sativa*, ha demostrado poseer numerosas propiedades farmacológicas sobre el SNC: antipsicótica, ansiolítica, hipnótica y anticonvulsivante. Observaciones clínicas y estudios en humanos sanos parecen confirmar sus efectos ansiolíticos (Bergamaschi *et al.*, 2011). Sin embargo, su potencial antidepresivo en el tratamiento de la depresión mayor no ha sido explorado en profundidad.

Cannabidiol (CBD), el principal componente no psicomimético del *Cannabis sativa*, ha demostrado poseer propiedades ansiolíticas tanto en humanos como en animales de experimentación (Bergamaschi *et al.*, 2011; Campos *et al.*, 2013). Sin embargo, su potencial antidepresivo en el tratamiento de la depresión mayor no ha sido explorado

en profundidad.

En un estudio de investigación preclínica se ha descrito que la administración de cannabidiol produce efectos antidepresivos (reversión de la anhedonia, entre otros) de rápida instauración en el modelo de depresión de la bulbectomía olfatoria en ratón, a través de un mecanismo de acción dependiente del receptor 5-HT_{1A}. Entre sus acciones cabe destacar la potenciación de la transmisión serotoninérgica y glutamatérgica en la corteza prefrontal de los animales bulbectomizados, así como la reversión de las alteraciones propias del modelo en lo que se refiere a la funcionalidad de los receptores 5-HT_{1A} y la expresión de marcadores de neuroproliferación y neuroplasticidad (Linge et al., 2016). Teniendo en cuenta que numerosos estudios agudos y crónicos en humanos demuestran ausencia de toxicidad a nivel del SNC (Bergamaschi et al., 2011), estos hallazgos apoyan la eficacia del cannabidiol para el tratamiento de la depresión. El rápido inicio de su acción antidepresiva y su efecto ansiolítico supondría una gran alternativa al tratamiento con los antidepresivos utilizados actualmente en clínica, gracias a su rápida actuación, a su escasez de efectos adversos y la falta de efectos psicomiméticos (Linge et al., 2016).

7. CONCLUSIONES

A pesar de los resultados esperanzadores obtenidos con la quetamina o la estimulación cerebral profunda, obviamente estas estrategias no se pueden utilizar de forma rutinaria. Sin embargo, pueden aportar nuevas claves acerca de las alteraciones neuroquímicas y los circuitos neuronales implicados en la depresión, lo que llevará al desarrollo de moduladores NMDA como antidepresivos. Mientras tanto, salvo contadas excepciones, el desarrollo farmacológico actual se basa en el desarrollo de moléculas análogas a las ya comercializadas o sus posibles combinaciones, en un intento de reducir sus reacciones adversas o acelerar la aparición del efecto antidepresivo.

Mientras, se barajan otras posibles dianas como los miRNA como el RNA de interferencia. Se han visto resultados prometedores en varios estudios lo que indica un posible papel como antidepresivo y que presentaría, como quetamina y la estimulación cerebral profunda, una rápida acción unido a una gran eficacia. Sin embargo, su uso está coartado por la liberación al cerebro de moléculas dirigidas a regiones específicas.

8. REFERENCIAS

Amargós-Bosch M, López- Gil X, Artigas F, Adell A. (2006). Clozapine and olanzapine, but not haloperidol, suppress serotonin efflux in the medial prefrontal cortex elicited by phencyclidine and ketamine. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 9: 565-573.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM- 5. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.

Bambinco FR, Bregman T, Diwan M, Li J, Darvish-Ghane S, Li Z, Hamani C. (2015). Neuroplasticity-dependent and -independent mechanisms of chronic deep brain stimulation in stressed rats. *Transl. Psychiatry*, 5, e674.

Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi A W, Crippa AS. (2011). Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr. drug saf.*, 6: 237-249.

Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry*, 47: 351-354.

Bewernick BH, Hurlemann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry*, 67(2): 110-116.

Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE. (2012). Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 37: 1975-1985.

Campos AC, Ortega Z, Palazuelos J, Fogaca MV, Aguiar DC, Diaz-Alonso J., et al. (2013). The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 16: 1407-1419.

Castro E, del Rio J, Flórez, J, (2014). Fármacos antidepresivos y antimaníacos. En: Farmacología humana. Flórez JA, Armijo A, Mediavilla A, eds. 6ª edición. Barcelona: Elsevier Masson, pp 533-546.

Coenen VA, Mädler B, Schiffbauer H, Urbach H, Allert N. (2011). Individual fiber anatomy of the subthalamic region revealed with diffusion tensor imaging: A concept to identify the deep brain stimulation target for tremor suppression. *Neurosurgery*, 68: 1069-1075.

Detke MJ, Rickels M, Lucki I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*, 121: 66-72.

Duman RS, Voleti, B. (2012). Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci.*, 35: 47-56.

Engin E, Treit D, Dickson CT. (2009). Anxiolytic- and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. *Neuroscience*, 161: 359-369.

- Falowski SM, Sharan A, Reyes BA, Sikkema C, Szot P, Van Bockstaele EJ. (2011). An evaluation of neuroplasticity and behavior after deep brain stimulation of the nucleus accumbens in an animal model of depression. *Neurosurgery*, 69: 1281-1290.
- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman R, Flaxman AD, Patten SB, Vos T, et al. (2013). The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*, 8: e69637.
- Ferrés-Coy A, Galofré M, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Paz V, Ruiz-Bronchal E, et al. (2016). Therapeutic antidepressant potential of a conjugated siRNA silencing the serotonin transporter after intranasal administration. *Mol. Psychiatry*, 21: 328-338.
- Ferrés-Coy A, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Paz V, Masana M, Cortés R, et al. (2013). RNAi-mediated serotonin transporter suppression rapidly increases serotonergic neurotransmission. *Transl. Psychiatry*, 3: e211.
- Fish EW, Shahrokh D, Bagot R, Caldji C, Bredy T, Szyf M, et al. (2004). Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1036: 167-180.
- Fukumoto K, Iijima M, Chaki S. (2016). The antidepressant effects of an mGlu2/3 receptor antagonist and ketamine require AMPA receptor stimulation in the mPFC and subsequent activation of the 5-HT neurons in the DRN. *Neuropsychopharmacology*, 41: 1046-1056.
- Furlanetti LL, Coenen VA, Aranda IA, Döbrössy MD. (2015). Chronic deep brain stimulation of the medial forebrain bundle reverses depressive-like behavior in a hemiparkinsonian rodent model. *Exp. Brain Res.*, 233: 3073-3085.
- Gálvez JF, Keser Z, Mwangi B, Ghouse AA, Fenoy AJ, Schulz PE, et al. (2015). The medial forebrain bundle as a deep brain stimulation target for treatment resistant depression: A review of published data. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 58: 59-70.
- Gazit T, Friedman A, Lax E, Samuel M, Zahut R, Katz M., et al. (2015). Programmed deep brain stimulation synchronizes VTA gamma band field potential and alleviates depressive-like behavior in rats. *Neuropharmacology*, 91: 135-141.
- Ghosal S, Hare B, Duman RS. (2017). Prefrontal cortex GABAergic deficits and circuit dysfunction in the pathophysiology and treatment of chronic stress and depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 61: 705-713.
- Hamani C, Machado DC, Hipolide DC, Dubiela FP, Suchecki D, Macedo CE, et al. (2012). Deep brain stimulation reverses anhedonic-like behavior in a chronic model of depression: role of serotonin and brain derived neurotrophic factor. *Biol. Psychiatry*, 71: 30-35.

- Hamani C, Diwan M, Isabella S, Lozano AM, Nobrega JN. (2010). Effects of different stimulation parameters on the antidepressant-like response of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. *J. Psychiatr. Res.*, 44: 683-687.
- Hawton K, Casañas I Comabella C, Haw C, Saunders KJ. (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J. Affect. Disord.*, 147: 17-28.
- Hevers W, Hadley SH, Lüddens H, Amin J. (2008). Ketamine, but not phencyclidine, selectively modulates cerebellar GABA(A) receptors containing alpha6 and delta subunits. *J. Neurosci.*, 28: 5383-5393.
- Hirota K, Sikand KS, Lambert DG. (1999). Interaction of ketamine with mu2 opioid receptors in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *J. Anesth.*, 13: 107-109.
- Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barrocas A, et al. (2012). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 69: 150-158.
- Hu YD, Xiang YT, Fang JX, Zu S, Sha S, Shi H, et al. (2016). Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study. *Psychol. Med.*, 46: 623-635.
- Javitt DC. (2004). Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol. Psychiatry*, 9: 984-997.
- Jernigan CS, Goswami DB, Austin MC, Iyo AH, Chandran A, Stockmeier CA, et al. (2011). The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1774-1779.
- Jiménez F, Nicolini H, Lozano AM, Piedimonte F, Salín R, Velasco, F. (2013). Electrical stimulation of the inferior thalamic peduncle in the treatment of major depression and obsessive compulsive disorders. *World Neurosurg.*, 80: S30.e17-25.
- Jiménez-Sánchez L, Castañé A, Pérez-Caballero L, Grifoll-Escoda M, López-Gil X, Campa L, et al., (2016a). Activation of AMPA receptors mediates the antidepressant action of deep brain stimulation of the infralimbic prefrontal cortex. *Cereb. Cortex*, 26: 2778-2789.
- Jiménez-Sánchez, L, Linge R, Campa L, Valdizán EM, Pazos Á, Díaz Á, et al. (2016b). Behavioral, neurochemical and molecular changes after acute deep brain stimulation of the infralimbic prefrontal cortex. *Neuropharmacology*, 108: 91-102.
- Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, et al. (2011). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am. J. Psychiatry*, 168: 502-510.

Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. (2014). A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 76: 970-976.

Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. (2017). Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol. Psychiatry*, 81: 886-897.

Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, et al. (2011). Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol. Psychiatry*, 69: 754-761.

Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 329: 959-964.

Limousin-Dowsey P, Pollak P, Van Blercom N, Krack P, Benazzouz A, Benabid A. (1999). Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 246 (suppl 2): 42-45.

Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Pazos A, et al. (2016). Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology*, 103: 16-26.

Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. (2009). The inflammatory and neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab. Brain. Dis.*, 24: 27-53.

Malone DA, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. (2009). Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry*, 65: 267-275.

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. (2005). Deep brain stimulation for clinical study treatment-resistant depression. *Neuron*, 45: 651-660.

Meng H, Wang Y, Huang M, Lin W, Wang S, Zhang B. (2011). Chronic deep brain stimulation of the lateral habenula nucleus in a rat model of depression. *Brain Res.*, 1422: 32-38.

Neis VB, Bettio LE, Rosa PB, Ribeiro CM, Freitas AE, Gonçalves FM, et al. (2016). Acute agmatine administration, similar to ketamine, reverses depressive-like behavior induced by chronic unpredictable stress in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 150-151: 108-114.

- Nishitani N, Nagayasu K, Asaoka N, Yamashiro M, Shirakawa H, Nakagawa T, et al. (2014). Raphe AMPA receptors and nicotinic acetylcholine receptors mediate ketamine-induced serotonin release in the rat prefrontal cortex. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 17: 1321-1326.
- Pham TH, Mendez-David I, Defaix C, Guiard BP, Tritschler L, David DJ, et al. (2017). Ketamine treatment involves medial prefrontal cortex serotonin to induce a rapid antidepressant-like activity in BALB/cJ mice. *Neuropharmacology*, 112: 198-209.
- Puigdemont D, Pérez-Egea R, Portella MJ, Molet J, de Diego-Adeliño J, Gironell A, et al. (2012). Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 15: 121-133.
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.*, 27: 24-31.
- Reznikov LR, Grillo CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fadel J. (2007). Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *Eur. J. Neurosci.*, 25: 3109-3114.
- Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. (2007). The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology*, 32(1): 244-254.
- Sahay A, Hen R. (2007). Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat. Neurosci.*, 10: 1110-1115.
- Samuels BA, Leonardo ED, Hen R. (2015). Hippocampal subfields and major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 77: 210-211.
- Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, von Gall CC, Haberkorn U, Unterberg AW, et al. (2010). Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol. Psychiatry*, 67: e9-e11.
- Schildkraut JJ. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*, 122: 509-522.
- Sesia T, Bulthuis V, Tan S, Lim L, Vlamings R, Blokland A, et al. (2010). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell increases impulsive behavior and tissue levels of dopamine and serotonin. *Exp. Neurol.*, 225: 302-309.
- Srejic LR, Hamani C, Hutchison WD. High-frequency stimulation of the medial prefrontal cortex decreases cellular firing in the dorsal raphe. *Eur. J. Neurosci.*, 41: 1219-1226.

Thakker DR, Natt F, Hüsken D, van der Putten H, Maier R, Hoyer D, et al. (2005). siRNA-mediated knockdown of the serotonin transporter in the adult mouse brain. *Mol. Psychiatry*, 10: 782-789.

Torres-Sanchez S, Perez-Caballero L, Berrocoso E. (2017). Cellular and molecular mechanisms triggered by Deep Brain Stimulation in depression: A preclinical and clinical approach. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 73:1-10.

Van Dijk A, Klompmakers AA, Feenstra MG, Denys D. (2012). Deep brain stimulation of the accumbens increases dopamine, serotonin, and noradrenaline in the prefrontal cortex. *J. Neurochem.*, 123: 897-903.

Veerakumara A, Challis C, Gupta P, Da J, Upadhyay A, Beck SG, et al. (2014). Antidepressant-like effects of cortical deep brain stimulation coincide with pro-neuroplastic adaptations of serotonin systems. *Biol. Psychiatry*, 76: 203-212.

Williams NR, Okun MS. (2013). Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. *J. Clin. Invest.*, 123: 4546-4556.

Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63: 856-864.

9. ANEXO

Abreviaturas

AMPA: α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato

Arc: activity-regulated cytoskeleton-associated protein

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro

Cg25: corteza cingular anterior (Área 25 de Brodmann)

CREB: cAMP Response Element

CRH: hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa

CUMS: *chronic unpredictable mild stress*

DA: dopamina

DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral

DRN: núcleo dorsal del rafe

FST: test de la natación forzada

LC: Locus coeruleus

Lhb: núcleo de la habénula lateral

MAO: monoaminooxidasa

MAP cinasa: proteína quinasas activadas por mitógenos

MFB: fascículo prosencefálico medial

NA: noradrenalina

Nac: núcleo accumbens

NMDA: N-metil-D-aspartato

NSF: novelty suppressed feeding

OFC: corteza orbitofrontal

TST: test de suspensión de la cola

VC/ VS: ventral caudado/estriado ventral

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VLPFC: corteza prefrontal ventrolateral

vmPFC: corteza prefrontal ventromedial

VTA: área tegmental ventral