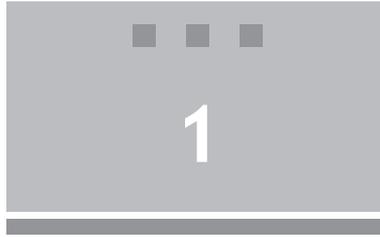


ARTÍCULOS

PERFIL ANTIDEPRESIVO DE LOS
ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN:
MECANISMOS DE ACCIÓNHarold Muñoz Cortés¹
Laura Medina Alonso²**Resumen**

Los antipsicóticos de segunda generación, diseñados inicialmente para tratar enfermedades psicóticas han demostrado ser eficaces como coadyuvantes en el tratamiento de la depresión resistente en adultos; tres de ellos cuentan en la actualidad con el aval de la FDA (U.S. Food and Drug Administration) para ser utilizados en dicha condición. La acción moduladora que ejercen sobre diferentes sistemas de neurotransmisores, especialmente sobre el serotoninérgico, parece conferirles tal propiedad. El objetivo del presente artículo es realizar una actualización de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales algunos de los nuevos antipsicóticos pueden actuar también como antidepresivos.

Palabras Clave: antipsicóticos, antidepresivos, mecanismo de acción.

Summary

Second generation antipsychotics, initially designed to treat psychotic illnesses have proven effectiveness as an adjunct medication in the treatment of resistant depression in adults; three of them have the approval of the FDA (U.S. Food and Drug Administration) to be used in this condition. The modulatory action exerted on different neurotransmitter systems, especially at the serotonergic, confers such property to them. The aim of this article is to update the pathophysiological mechanisms that make some of the newer antipsychotics act as antidepressants as well.

Keywords: antipsychotics, antidepressants, action mechanism.

¹ Médico Psiquiatra. Profesor Asociado Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia
hmcbgc@hotmail.com

² Médico residente I de psiquiatría. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia
lauramedinota@gmail.com

Fecha de recepción: Noviembre 2013

Fecha de aceptación: Diciembre 2013

1. Introducción

Tres antipsicóticos de segunda generación han sido aprobados en los últimos años por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) como medicamentos coadyuvantes para la depresión resistente en adultos: aripiprazole, quetiapina de liberación prolongada y olanzapina (en combinación con fluoxetina) (1). Aunque inicialmente fueron desarrollados para tratar condiciones psicóticas se ha demostrado su eficacia en pacientes deprimidos que no responden adecuadamente al tratamiento antidepressivo convencional (2). Los mecanismos mediante los cuales estos medicamentos ejercen dicha acción han sido el objeto de diferentes estudios y son el tema de la presente actualización.

Desde el punto de vista neurobiológico diversas teorías han intentado explicar la fisiopatología del trastorno depresivo. La hipótesis monoaminérgica sugiere que la depresión se produce por una deficiencia funcional en la transmisión sináptica de norepinefina (NE), serotonina (5- hidroxitriptamina, 5HT) y en menor grado de dopamina (DA). Las concentraciones de las monoaminas se ven alteradas como consecuencia de la interrupción en la síntesis, almacenamiento, liberación, recaptación y/o degradación de las mismas; la actividad de los receptores pre y postsinápticos y / o de los mensajeros intracelulares puede encontrarse también afectada. (3, 4)

Discusión

El tratamiento de la depresión busca, aunque no exclusivamente, el incremento

de la disponibilidad de las monoaminas a nivel cerebral. Los mecanismos incluyen el bloqueo de la recaptación del neurotransmisor en la neurona pre sináptica, inhibición del metabolismo intraneuronal, bloqueo de los transportadores y el agonismo o antagonismo sobre ciertos receptores. A nivel central, existe una compleja interacción entre los diversos sistemas de forma tal que un neurotransmisor regula la actividad del otro; por ejemplo, la serotonina modula a través de ciertos heteroreceptores, los niveles y la actividad tanto de DA como de NE. (4, 5)

La 5-HT juega un importante papel en la regulación de las emociones, impulsos, apetito, peso, deseo sexual, placer y ciclo sueño-vigilia; la NE modula ciertas emociones, cogniciones, atención, conducta motora, socialización y estado de alerta, mientras que la DA se relaciona más con la motivación, interés y conductas de recompensa. (5)

En la tabla 1 se presentan los tres principales neurotransmisores implicados en la depresión y los síntomas secundarios a su déficit. (3, 5)

Las hipótesis más recientes plantean que la enfermedad depresiva está estrechamente relacionada con la disminución del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (FNDC), lo que provoca cambios morfológicos y funcionales en áreas cerebrales específicas (p. ej, hipocampo). Estos cambios, observados a través de neuroimágenes y en cerebros post mortem, se consideran secundarios a alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis adrenal, producto del estrés crónico. (6, 7, 8)

Tabla 1. Neurotransmisores y síntomas depresivos.

Serotonina	Ánimo depresivo, alteraciones en el patrón de sueño, agitación o retardo psicomotor, cambios en apetito y peso, ideas de culpa, ideación suicida, anhedonia, ansiedad.
Dopamina	Ánimo depresivo, apatía, anhedonia, alteraciones en el patrón de sueño, fatiga, disfunción ejecutiva, agitación o retardo psicomotor.
Noradrenalina	Ánimo depresivo, apatía, alteraciones en el patrón de sueño, disfunción ejecutiva, retardo o agitación psicomotora, sensación de cansancio físico.

La modulación que ejercen los antipsicóticos de segunda generación sobre el sistema serotoninérgico y por intermedio de éste sobre otros sistemas de neurotransmisores, es la principal responsable de las propiedades antidepresivas de estos fármacos. El agonismo o antagonismo sobre determinados receptores en el sistema nervioso central, es el mecanismo mediante el cual ejercen dicha acción.

Agonismo parcial sobre receptores 5HT1A. Los receptores 5HT1A localizados en las neuronas del sistema noradrenérgico y dopaminérgico en la corteza frontal, hipocampo, núcleos del rafe, rinocórtex y amígdala, promueven la liberación de DA y NE hacia el espacio sináptico (5, 6). El agonismo ejercido a este nivel por los antipsicóticos de segunda generación aumenta los niveles de estos dos neurotransmisores en la hendidura, estimula la transmisión y mejora los síntomas depresivos. (9-16)

Antagonismo receptores 5HT2A. La serotonina a través de los receptores

5HT2A localizados en las neuronas dopaminérgicas del córtex prefrontal y del hipocampo disminuye la liberación de dopamina. La acción antagonista hace que el freno se pierda y que por lo tanto se libere más DA. El antagonismo sobre éstos receptores disminuye además su densidad, respuesta adaptativa endógena que se ha propuesto como un mediador importante en el éxito del tratamiento antidepresivo (10, 13-15, 17).

Antagonismo receptores 5HT2C. El antagonismo ejercido por los antipsicóticos de segunda generación y por algunos de sus metabolitos (ej: norquetiapina) sobre los receptores 5HT2C localizados en neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas del núcleo accumbens, estriado y corteza medial prefrontal, produce un aumento en la liberación de estos neurotransmisores en el espacio sináptico, pues se bloquea el freno que ejerce la serotonina a ese nivel. El resultado es una mayor disponibilidad de estos agentes en la hendidura, una regulación a la baja de los receptores y mejoría de la sintomatología secundaria a estas monoaminas. (10, 18)

Antagonismo receptores 5HT6. Localizados principalmente en la corteza frontal, región límbica, hipocampo, cerebelo, núcleo accumbens y caudado, su antagonismo promueve la liberación de DA y NE hacia la sinápsis, con mejoría de los síntomas depresivos, especialmente cognitivos.(19)

Antagonismo receptores 5HT7. El antagonismo ejercido sobre estos receptores, aumenta la serotonina en la corteza prefrontal y de forma similar al antagonismo sobre los receptores 5HT6, mejora los síntomas cognitivos relacionados con la depresión. (20)

Antagonismo receptores alfa 2 adrenérgicos. La activación de estos receptores por la adrenalina, en neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas, especialmente en el córtex frontal, produce una disminución de las 3 monoaminas en el espacio sináptico. El bloqueo de los receptores hace que el freno se pierda y que se libere así más neurotransmisor. (10, 21)

Inhibición del transportador de noradrenalina. Los antipsicóticos de segunda generación y algunos de sus metabolitos activos inhiben el transportador pre sináptico de noradrenalina. La menor recaptación aumenta la disponibilidad de la NE, posibilitando así el alivio de los síntomas depresivos.(10, 12)

Aumento del factor de crecimiento neurotrófico. Los niveles del FNDC se han postulado como un marcador biológico tanto para la depresión como para la respuesta antidepressiva. Algunos

estudios demuestran que la adición de medicamentos como olanzapina a algunos antidepressivos, logra aumentar su disponibilidad, promoviendo la mejoría de ciertos síntomas depresivos. (6, 10)

Otros mecanismos posiblemente involucrados en la acción antidepressiva de los antipsicóticos de segunda generación incluyen: efectos en la arquitectura del sueño, alteración de algunas hormonas (adrenocorticotropa, hormonas sexuales, etc), modificación de funciones inmunes a través de la modulación de procesos inflamatorios (citoquinas, etc.) y procesos antioxidativos.(10, 22, 23)

En la tabla 2 se muestran los antipsicóticos de segunda generación aprobados y no aprobados como coadyuvantes para la depresión en adultos, su sitio de acción como antidepressivos y la dosis recomendada por la FDA. (1, 12)

Conclusiones

Los antipsicóticos de segunda generación favorecen la transmisión dopaminérgica mediante el agonismo sobre los receptores 5HT1A y el antagonismo sobre los receptores 5HT2A, 5HT2C, 5HT6, alfa 2 adrenérgico; la transmisión serotoninérgica mediante el antagonismo 5HT7 y alfa 2 adrenérgico, y la transmisión noradrenérgica mediante el antagonismo sobre los receptores 5HT2C, 5HT6, alfa 2 adrenérgico y la inhibición del transportador de la noradrenalina. Algunos de ellos promueven además, el aumento del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (FNDC).

Tabla 2. Antipsicóticos, dosis y mecanismo de acción antidepresiva.

ANTIPSICOTICO	DOSIS RECOMENDADA	MECANISMO DE ACCION ANTIDEPRESIVA
Quetiapina de liberación prolongada	150-300 mg /día	Antagonismo alfa 2, 5 HT7, inhibidor transportador noradrenalina
Aripiprazole	5-10 mg /día	Agonismo 5HT1A, antagonismo 5HT2A, 5HT6, 5HT7
Olanzapina	5-20 mg día (en combinación con Fluoxetina 20-50 mg día)	Antagonismo 5HT2A, 5HT2C, 5HT7
Risperidona / Paliperidona	0.5 -3 mg día / 3 mg día *	Antagonismo 5HT2A, 5HT7, alfa 2
Ziprasidona	80-160 mg día *	Antagonismo 5-HT2A, 5HT2C, agonismo, 5-HT1A, inhibición transportador dopamina, serotonina, noradrenalina.
Amisulpride	50 mg /día *	Antagonismo 5-HT7

* No hay aprobación oficial de la FDA para su utilización como coadyuvantes en depresión mayor. Las dosis corresponden a las utilizadas en estudios controlados.

Referencias

1. www.fda.gov (acceso el 30 Octubre de 2013)
2. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, et al. Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. PLoS Med 2013;10(3): e1001403. doi:10.1371/journal.pmed.1001403
3. Nemeroff Ch B. Hallazgos recientes en la fisiopatología de la depresión. Psimonart 2009;2(1):25-48
4. Kharade SM, Gumate DS, Naikwade N S. A review: hypothesis of depression and role of antidepressants drugs. Int J Pharm Sci, 2010; (2) Suppl 4:3-6.
5. S M. Stahl's essential psychopharmacology:neuroscientific basis and practical application.3rd ed. Cambridge University press. 2011
6. González-Pinto A, Mosquera F, Palomino A, Alberich S, Gutiérrez A, Haidar K, Vega P, Barbeito S, Ortiz A, Matute C Increase in brain-derived neurotrophic factor in first episode psychotic patients after treatment with atypical antipsychotics. Int Clin Psychopharmacol 2010;25: 241-5.
7. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. European psychiatry. 2002; 17 Suppl 3: 306-310
8. Diaz BA, González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. Rev Latinoam Psiquiatría. 2012;11(3):106-115
9. http://thelastpsychiatrist.com/2010/02/how_ seroquel_xr_works_part_1.html (acceso 30 Octubre 2013)
10. Sagud M, Mihajljevic-Peles, Belgic D, Vuksan-Cusa B, Kramaric M, Zivkovic M, Jakovljevic M. Antipsychotics as antidepressants: what is the mechanism?. Psychiatria Danubina 2011;23 (3): 302-307

11. Prieto M, Mico JA, Meana JJ, Majadas S. Bases neurobiológicas del efecto antidepressivo de la quetiapina en el trastorno bipolar. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(1):22-32
12. Changsu Han, Sheng-Min Wang, Masaki Kato, Soo-Jung Lee, Ashwin A Patkar, Prakash S Masand, Chi-Un Pae. Second-generation antipsychotics in the treatment of major depressive disorder. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(7):851-870
13. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin. Ther.*26(5), 649–666(2004).
14. Pae CU, Serretti A, Patkar AA, Masand PS. Aripiprazole in the treatment of depressive and anxiety disorders: a review of current evidence. *CNS Drugs* 22(5), 367–388(2008).
15. Burris KD, Molski TF, Xu C et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*302(1), 381–389(2002).
16. De Vry J, Schreiber R, Melon C, Dalmus M, Jentsch KR. 5-HT1A receptors are differentially involved in the anxiolytic- and antidepressant-like effects of 8-OH-DPAT and fluoxetine in the rat. *Eur. Neuropsychopharmacol.*14(6), 487–495(2004)
17. Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *J. Clin. Psychiatry* 66(Suppl. 8), 30–40(2005)
18. Dremencov E, Newman ME, Kinor N et al. Hyperfunctionality of serotonin-2C receptor-mediated inhibition of accumbal dopamine release in an animal model of depression is reversed by antidepressant treatment. *Neuropharmacology* 48(1), 34–42(2005).
19. Wesolowska A. Potential role of the 5-HT6 receptor in depression and anxiety: an overview of preclinical data. *Pharmacol. Rep.*62(4), 564–577(2010).
20. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 66(10), 1216–1220(2005).
21. Pira L, Mongeau R, Pani L. The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Eur. J. Pharmacol.*504(1–2), 61–64(2004).
22. de Borja Gonçalves Guerra A, Castel S, Benedito-Silva AA, Calil HM. Neuroendocrine effects of quetiapine in healthy volunteers. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*8(1), 49–57(2005).
23. Cosi C, Waget A, Rollet K, Tesori V, Newman-Tancredi A. Clozapine, ziprasidone and aripiprazole but not haloperidol protect against kainic acid-induced lesion of the striatum in mice, in vivo: role of 5-HT1A receptor activation. *Brain Res.*1043(1–2), 32–41(2005).