

Terapia antidepresiboaren azken pausoak: oraina eta geroa

The latest steps in antidepressant treatment: present and future

Ines Erkizia-Santamaría¹, Jorge E. Ortega^{1,2,3}, Igor Horrillo^{1,2}

¹ Euskal Herriko Unibertsitatea, Farmakologia Saila. Leioa, Bizkaia

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM

³ Biocruces Bizkaia

ines.erkizia@ehu.eus

Laburpena

Depresioa gaixotasun psikiatriko ohikoenen artean dago, eta haren intzidentziaren gorakada etengabea da. Depresioaren jatorria eta mekanismo etiologikoak azaltzen dituzten hainbat teoria garatu diren arren, gaixotasunaren oinarri neurobiologikoaren alderdi asko ezezagunak dira oraindik. Hipotesi esanguratsuenak depresioaren teoria monoaminergikoa, neurotrofikoa eta neuroinflamatorioa dira, eta horien eta beste batzuen jatorria, ebidentziak eta xehetasunak aditzera ematen dira berrikuspen honetan. Iraganean depresioa tratatzeko farmakoen aurkikuntza zorizkoa izan da, eta haien ekintza-mekanismoen ikerketak gaixotasunean ageri diren nahasmendu neurobiologikoei buruzko ezagutza eman digu. Azken hamarkadetan, aldiz, paradigma aldatu da, eta tratamendu berriak depresioaren etiopatogeniaren ituetan oinarritzen hasi dira.

Patologiaren tratamendu farmakologikoaren oinarrian antidepresibo klasikoak daude. Duela hamarkada ugari aurkitu ziren, eta geroztik erabili dira: monoaminoxidasaren inhibitzaileak, antidepresibo triziklikoak eta monoaminen bixurgapenaren inhibitzaileak. Trazodona eta mirtazapina antidepresiboak, profil farmakodinamiko konplexuagoak, urte batzuk geroago garatu ziren. Farmako talde horien eragin desiragaitz ohikoak ekiditeko eta tratamenduaren eraginkortasuna hobetzeko xedez ekintza-mekanismo alternatiboak esploratu dira, eta ikerketa horietatik sortu dira, esate baterako, agomelatina, tianeptina eta bortioxetina. Horien eraginkortasuna eta erabilera oso mugatuak dira, dena den. Ketamina, aldiz, denbora laburrean depresioaren tratamenduaren iraultza abian jarri duen substantzia izan da, sintomen hobekuntza nabarmena eta azkarra erakutsi duelako entsegu anitzetan, segurtasun eta tolerantzia egokiarekin batera. Azkenik, nabarmentzekoak dira substantzia haluzinogenoak, depresioaren eta beste gaixotasun psikiatrikoen tratamendurako erakutsi duten potentzial izugarriari esker. Depresioari dagokionez, psilozibina da psikodelikoen artean azpimarragarriena: paziente deprimituen hobekuntza azkarra eta iraunkorra eragiten badu ere, haren mekanismo antidepresiboak ezezagunak dira, eta horiek argitzeko entseguak ikerketaren gailurrean daude egun.

Gako-hitzak: Depresio nagusia, antidepresiboak, estresa, neuroinflamazioa, monoaminak, psilozibina.

Abstract

Depression is among the most common psychiatric diseases in today's society, and its incidence is steadily increasing. Many theories have attempted to explain depression's origin and

etiology, the most relevant being the monoaminergic, the neurotrophic and the neuroinflammatory hypothesis of depression, but various aspects of its neurobiology are still unknown. This review

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

discusses their origin, evidence and features, along with a few other theories'. In the past, antidepressant drug discovery happened by chance, and the study of effective substances at improving symptoms contributed greatly to the knowledge of the neurobiology of depression.

Classical antidepressants constitute the base of the pharmacological treatment of depression: monoaminooxidase inhibitors, tricyclic antidepressants and monoamine reuptake inhibitors. Newer drugs, like trazodone and mirtazapine, possess a more complex pharmacodynamic profile. With the aim to avoid their usual adverse effects, and to improve their effectiveness, alternative mechanisms have been explored. This research has resulted in the discovery of substances such as agomelatine, tianeptine and vortioxetine, but their use and efficacy are not very widespread. Nonetheless, ketamine has recently revolutionised the research of antidepressants, since it has proven to be a fast-acting, potent antidepressant, even in resistant cases, in addition to being safe and well-tolerated. Lastly, psychedelic substances have been known to improve symptoms of a variety of psychiatric diseases, including depression. Specifically psilocybin has shown great prospects as an antidepressant in a number of studies. Despite its undeniable beneficial effects on depressed patients, its antidepressant mechanisms are not entirely clear, and research in the field is currently trending.

Keywords: Major Depression, antidepressants, stress, neuroinflammation, monoamines, psilocybin.

Bidalia: 2020.10.22

Onartua: 2020.11.26

<http://doi.org/10.26876/osagaiz.2.2020.311>

Laburdurak

PFC, kortex prefrontala; AMY, amigdala; HC, hipokanpoa; NSZ, nerbio-sistema zentrala; NSS: nerbio-sistema sinpatikoa; NA, noradrenalina; DA, dopamina; 5-HT, serotonina; HPA, ardatz hipotalamiko-hipofisario-adrenala; GR, hartzaile glukokortikoideak; BDNF, garunetik eratorritako faktore neurotrofikoak; MAOI, monoaminooxidasaren inhibitzaileak; TCA, antidepressibo triziklikoak; SSRI, serotoninaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboak; SNRI, serotonina eta noradrenalinen birxurgapenaren inhibitzaileak.

1. Sarrera

Depresioa egungo gaixotasun mentalik ohikoena da, eta 250 milioi pertsonak baino gehiagok pairatzen dutela estimatzen da, Osasunaren Mundu Erakundearen esanetan (1). Depresioaren intzidentzia etengabe hazi da azken hamarkadetan, eta 2030. urterako ezgaitasun-kausarik ohikoena izango dela iragartzen dute adituek (2). Gaixotasun horren ondorioz tragikoena eragiten duen heriotza-tasa altua da, 800.000 pertsonak egiten baitute bere buruaz beste urtero, bigarren heriotza-kausak ohikoena izanik 15 eta 29 urte bitarteko gazteetan. Gainera, depresioaren prebalentzia bikoitza da emakumeengan, gizonezkoengan baino (2). Patologiaren agerpenaren faktore soziokulturalek garrantzia duten arren, osaera genetikoak eta beste faktore biologiko batzuk dira haren garapenaren azken erantzuleak.

Depresioaren sintomatologia, Gaixotasun Mentalen Diagnostikorako eta Estatistikarako Eskuliburuaren arabera (DMS-V), bederatzizko zeinuk eta sintoma multzok osatzen dute, eta horietako 5 pairatu behar izan ditu subjektu batek, eta gutxienez 2 astez, depresioa dela diagnostikatzeko. Depresio nagusia gaixotasunaren formarik ohikoena da, gertakari depresibo errepikakorrek berezia. Bestalde, tratamenduarekiko erresistente gisa sailka daiteke depresioa, bi tratamendu antidepressibok edo gehiagok sintomak kontrolatzeko porrot egin badute. Gaixotasunaren agerpenaren eperik ohikoena bizitzako bigarren eta laugarren hamarkaden erdialde bitartekoa da (2), eta apurka agertu ohi den arren, bat-batekoa ere izan daiteke. Paziente gehienek gaixotasuna gertakaritan sufritzen dute, eta zenbaitetan errepikakorrek izaten dira; gertakari horien iraupena eta kopurua auresanezina da. Diagnostikarako tresnen mugek eta nahasmenduaren osagai subjektiboek

depresioaren diagnostika zailtasunak; izan ere, tristura giza sentimendu naturala da, eta ez da erraza horren maila ebaluatzea. Zeregin horretarako galdeketa klinikoak aplikatzen dira, esaterako, Beck galdeketa eta Hamilton-en eskala.

Depresioaren sintomak honakoak dira: tristura, barne-hustasuna eta itxaropenik eza, anhedonia (plazera sentitzeko ezgaitasuna), pisua galtzea edo irabaztea eta jateko gogoaren galera, insomnia edo hipersomnia, atzerapen psikomotorra, energia falta eta nekea, arreta mantentzeko zailtasuna, gutxiespen- eta erruduntasun-sentimenduak, heriotzaren edo suizidioaren inguruko ideiak (2). Gaixo deprimituek antsietate klinikoak ere maiz izaten dute (pazienteen bi heren ingurutan agertzen da, normalean depresioa bera baino 1-2 urte lehenago). Gainera, sintoma afektiboez aparte, ikusmen espazialeko arretan, oroimenean, exekuzio-funtzioetan eta beste funtzio kognitibo batzuetan desorekak dituzte pazienteek. Honek guztiak ondorio latzak dakartza gaixoen bizitzan eta maiz ezgaitasuna eta kasurik larrietan suizidioa eragin dezakete.

Gaixotasun psikiatriko horren etiologia oraindik ezezaguna da, eta ikerketen arabera, faktore genetiko eta psikosozialekin elkarreraginez, neurotransmisioaren, hormona-mailen, immunitate-sistemaren eta neurogenesiararen nahasmenduek depresioa eragiten dute. Hala ere, gaixotasunaren jatorria azaltzeko gaitasunik ezak egungo tratamenduen eraginkortasuna mugatu eta farmako berrien garapen-ekian eragin zuzena izan du. Depresioaren tratamendu farmakologikoaren oinarria monoaminen neurotransmisio-sistemen eraginkortasuna areagotzean datza. Antidepressibo klasikoek ekintza-mekanismoa sistema serotoninergikoaren, noradrenergikoaren eta dopaminergikoaren funtzioa indartzean datza. Antidepressibo berri batzuek, aldiz, beste neurotransmisio-sistema batzuen modulazioa eragiten dute, esaterako, sistema GABAergikoa edo glutamatergikoa.

2. Depresioaren neurobiologia

Teoria monoaminergikoa depresioaren etiopatogeniaren lehen proposamena izan zen, 1950eko hamarkadan zehar gertatutako ezusteko aurkikuntza ugariaren ondorioz. Alde batetik, iproniazida farmako antituberkulosoaren eragin antidepressiboaz ohartu ziren; bestetik, erreserpina antihipertentsiboaren efektu pro-depresiboak ikusi zituzten; azkenik, antipsikotiko gisa garatu zen imipramina farmakoa antidepressiboa zela antzeman zuten adituek. Teoria honen esanetan, garuneko monoaminen jaitsierak depresioa eragiten du. Teoria monoaminergikoa, beraz, maila zentralerako aktibitate monoaminergikoaren gutxipena adierazten du gaixotasunaren jatorritzat, sistema noradrenergikoaren, dopaminergikoaren nahiz serotoninergikoaren mekanismo sinaptikoen nahasmenduak direla eta. Hala, sinapsi-mailan gertatzen diren alterazioek garuneko hainbat eremutako funtzioa kaltetuko lukete; garrantzitsuenak dira garun-azala (portaera eta funtzio kognitiboaren erantzulea), hipokanpoa (HC, oroimen-funtziodun eremua) eta amigdala (AMY, beldurraren eta antsietatearen erregulazio-zentroa).

Teoria hori babesten duten frogak askotarikoak dira. Esaterako, monoaminen aitzindari diren aminoazidoak dietaren bidez murrizteak depresioan berrerortzea dakar ondotik (3), baita NAREN sintesia katalizatzen duen tirosina hidroxilasa entzimaren inhibizioak ere. Paziente deprimituetan azido 5-hidroxiindolazetiko eta 5-HT mailak murriztuta daude likido zefalorakidean, eta hori transmisio serotoninergiko murriztuaren adierazle argia da. Tratamendu antidepressibo kronikoak nahasmendu horiek normalizatzeko gaitasuna du gainera. *Postmortem* ikerketei dagokienez, sistema serotoninergikoaren aldaketak aurkitu izan dira gaixo deprimituen garunetako hainbat eremutan: kortex prefrontalean (PFC), AMYan eta HCan, nagusiki. Garuneko eremu horiek izaera animikoarekin erlazionatzen dira, sistema linbikoaren partaide izanik, eta ardatz hipotalamiko-hipofisario-adrenalaren (HPA) funtzioa kontrolatzen dute.

HPA estres-erantzuna erregulatzeaz arduratzen da, eta depresioaren eta hainbat gaixotasun psikiatrikoren fisiopatologiarekin erlazio estua du. Sistema honen rol fisiologikoa erantzun

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

neuroendokrinoen sorrera integratua da, kanpo- eta barne-estres estimuluei aurre egiteko eta biziraupena bermatzeko. Seinalazio-bide horren bidez, guruin adrenaletik askatutako glukokortikoideek (kortisolak) zelula barruko hartzaile espezifikoeekin elkarrekintzak izaten dituzte hainbat itu-ehunetan. Alde batetik, HPAn bertan agertzen diren hartzaile glukokortikoideen (GR) kitzikatzeak ardatzaren *feedback* negatibo erako erregulazio-sistema gisa jokatzeko du. Horrela, glukokortikoideen jariatzea tarteko fisiologikoan mantentzen da, eta estresarekiko gehiegizko erantzuna ekiditen da. Beste alde batetik, ehun ezberdinetako hartzaileekin elkarreragin ondoren, estres-egoerari aurre egiteko mekanismoak jartzen dira martxan, esaterako, nerbio-sistema sinpatikoaren (NSS) aktibazioa, parasinpatikoaren (NSPS) inhibizioa, bihotz-maiztasunaren eta arnasketa-maiztasunaren areagotzea, digestioaren eta hormona-jarioaren inhibizioa, karbohidratoen, lipidoen eta proteinen metabolismoaren kontrola, immunitate-sistemaren inhibizioa eta abar.

HPA ardatzaren nahasmenduak behin eta berriro aurkitu dira gaixo psikiatrikoetan, depresio nagusian bereziki. Pazienteen ehuneko handi batek du kortisolaren kontzentrazio handitua listuan, plasman eta gernuan, baita hipofisiaren aktibitate eta tamaina handituak ere (4). Ez dirudi HPA ardatzaren hiperaktibazioa depresioaren ondorioetako bat denik, patologia garatzeko arrisku-faktoreetako bat baizik (5). Gaixotasun psikiatrikoetan HPA ardatzaren gehiegizko jardura mantentzeko mekanismoa glukokortikoideekiko erresistentzia da, hau da, itu-ehunen erantzun ez-eraginkorra, hormona horien aurrean. *In vitro* nahiz *in vivo* ikerketek argitu dute GR maila murriztua dagoela paziente deprimituetan, baita funtzio kaltetua ere. Era berean, *postmortem* ikerketen arabera, deprimituen garunetan GRaren espresioa murriztagoa da (6), eta odoleko kortisol-maila handiagoa konpensazio-mekanismo bat izango litzateke, hartzaileekiko erantzun faltaren aurrean. Ildo beretik, tratamendu antidepressiboak HPA ardatzaren *feedback* negatiboa berrezartzeko gaitasuna duela ikusi da, eta hainbat entseguk ikusi dute tratamendu kronikoak GRen espresioa sustatzen duela karraskari-ereduetan. Era berean, *in vitro* mailan ere GRen aktibazioa eragitea lortu da antidepressiboekin, glukokortikoideekiko erresistentziari aurre eginez (7). Gehiegizko kortisol-mailak garunean eragin zuzena duela frogatu da, hainbat eremutan neurogenesian eta neuroplastikotasunean nahasmenduak eraginez.

Neuroplastikotasunaren eta neurogenesiarren alterazioak ere garrantziko prozesuak dira depresioaren patogenesisian, eta **hipotesi neurotrofikoan** biltzen dira. Garuneko zelulek askatzen dituzten faktore neurotrofikoek neuronan eta glia zelulen garapena, biziraupena eta plastikotasuna erregulatzen dute. Teoria horren arabera, faktore horien murrizketa gertatzen da depresioan, eta anormaltasun morfofuntzionalak eragiten ditu. Faktore neurotrofikoaren artean garrantzitsuenetariko bat garunetik eratorritako faktore neurotrofikoak da (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), plastikotasun neuralaren eta neurogenesiarren erregulaziorako ezinbestekoa dena, dendriten adarkatzearen kontrolaren bidez. Paziente deprimituek BDNF espresio murriztua azaltzen dute garuneko hainbat eremutan, PFCan nahiz HCan, baita gene-espresio eraldatua ere, mRNAren murrizketa esanguratsuak adierazten duen moduan (8). Aitzitik, farmako antidepressiboak hartzen dituzten pazienteek BDNF maila handiagoak daukate tratatu gabekoen aldean. Bestalde, estresak eta kortisolak BDNFaren mailak alda ditzakete, eta espresioaren murrizketak eragin HCan eta PFCan.

Paziente deprimituen garunetan ikusi izan diren fenomenoaren artean hauek aipa daitezke: HCaren bolumenaren galera, PFCko gune batzuen bolumen-murrizketa eta AMYaren bolumenaren aldaketak. Aldaketa morfologiko horien azalpen posible bat neurogenesiarren gutxipena da (9), faktore neurotrofikoaren murrizketaren ondorioz. Esanguratsua da estres kronikoak eta glukokortikoideen epe luzeko administrazioak HCko CA3 neurona piramidaletan eragiten duten atrofia (10). Atrofia eragiteaz gain, estres-estimuluek hipokanpoko neurogenesia inhibitzeko gaitasuna dute, zelula sortu berrien kopurua murrizten baitute. Glukokortikoideak substantzia antiinflamatorioak izanik, haien funtzioaren nahasmenduek hantura-prozesuei eragin ahal diete. Izan ere, depresioa pairatzen duten pazienteetan inflamazio-egoera arina deskribatu izan da hainbat ikerlanetan.

Paziente horietan inflamazio-egoera hori eta immunitatearen aktibazioa kontuan hartuz, eta aipatutako fenomeno guztiekin erlazionatuz, **teoria neuroinflamatorioa** garatu da azken hamarkadetan. Haren esanetan, periferiako zitokina proinflamatorioek hantura zentrala eragiten dute, eta epe luzean hainbat itutan eraginez, garunaren atrofia eta neurogenesiaren kalteak sortuko lituzkete (1. irudia). Nerbio-sistema zentraleko (NSZ) immunitate-sistemako zelulen artean, mikroglia garrantzi berezia du, hantura sortzen denean aktibatzen baita, zitokinen askapenaren bidez beste zelula batzuk erakartzeko eta prozesu inflamatorio-infekziosoek ehunetan eragindako kalteak konpontzeko. Periferiatik iristen diren hanturaren seinalizazioek mikroglia aktibazioa eragin dezakete. Paziente deprimituen garunen hainbat eremutan (HC, PFC, hipotalamo) mikroglia aktibazioa deskribatu da.

Maila zentralean behatzen den inflamazio-erantzunari paraleloki, periferian ere immunitate-sistemaren hiperaktibazioa gertatzen da, IL-1 β , IL-6, TNF- α eta IFN- γ zitokina proinflamatorioen ekoizpena areagotuta agertzen baita paziente deprimituetan (11). Zitokinen kontzentrazio handiak aurkitzen dira odolean, eta haien hartzaileen espresioa ere areagotuta dago. Zitokinen kontzentrazio handi hori agerikoa da deprimituen likido zefalorrakideoan ere, eta beraz, inflamazio periferikoa maila zentralean islatzen da. Zitokina proinflamatorioak NSZera iritsi eta prozesu ugarirengan eragin dezakete (neurotransmisoreen metabolismoa, funtzio neuroendokrinoa, neuroplastikotasuna...); aldiz, ez dago argi depresioan erantzun inflamatorio zentralaren jatorria periferian dagoen, edo NSZean bertan sortzen den (12). Dena den, estres kronikoaren eta depresioaren arteko erlazio zuzena nabarmena da.

Hainbat estres mota (psikosoziala, haurtzaroko tratu txarrak eragindako estres goiztiarra) erantzun inflamatorioaren aktibazioaren eragile dira, bai periferian baita maila zentralean ere. Estresak immunitatean eragindako aktibazioaren mekanismoak NSSaren aktibazioa (katekolaminen ekoizpena) eta HPA ardatzaren aktibazioa (glukokortikoideen gehiegizko ekoizpena, haiekiko erresistentzia konpentsatzen saiatzeko) dira. Estresak induzitutako zitokinen ekoizpena NSZean mikroglia aktibazioaren menpe dagoela ikusi da: zelula horiek inflamazio-seinale periferikoak jasotzen dituzte, aktibatu egiten dira eta hantura-jauzia martxan jartzen dute, zitokina proinflamatorio nahiz hanturaren beste bitartekari batzuk askatuz (12). Hantura-erantzun horrek astrozitoen (glutamatoaren homeostasiaren eta neuronon ongizatea mantentzeko euskarri-zelulak) eta neuronon kaltea eta funtzioaren oztipoa eragiten dute.

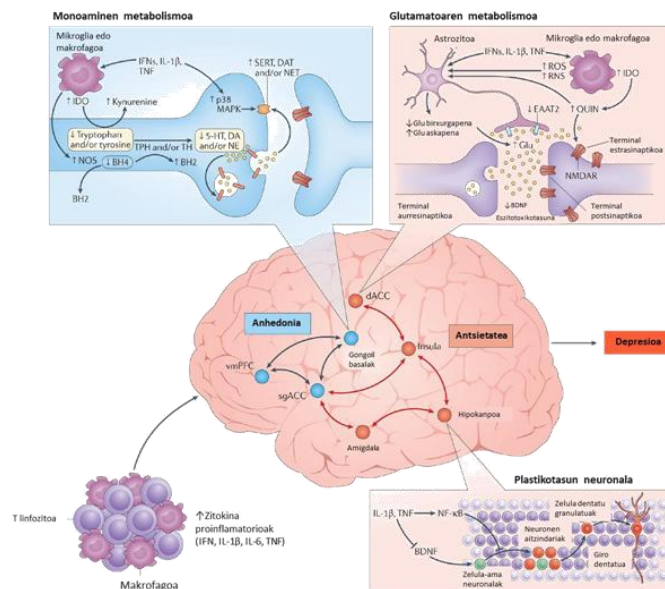
Azkenik, berriki garatutako depresioaren etiopatologiaren teoriak zirkuitu kitzikatzaile eta inhibitzaileen nahasmenduak deskribatzen ditu, zehazki, glutamatoaren homeostasi eta neurotransmisioaren alterazioek eraginda (13). **Glutamatoaren hipotesiak** neurotransmisore horren metaketa mantendua hartzen du depresioaren kausatzat, haren askapenean, metabolismoan eta birxurgapenean gertaturiko nahasmenduen ondorioz. Funtzio kognitibo eta emozionalekin eta portaeraren erregulazioarekin lotutako garun-eremuetan (AMY, HC, PFC) sinapsiaren endekapena eta aldaketa estruktural eta morfologikoak eragingo lituzke fenomeno honek. Ebidentzia klinikoei dagokienez, glutamatoaren metabolitoak murriztuta daudela ikusi da paziente deprimituen garun-azal frontal eta zingulatuan gertakari depresiboetan zehar (14), erremisioan mailak normaltzen diren arren. Gainera, gaixoen anhedonia eta atzerapen psikomotorra oinaldeko nukleoetako glutamato-edukiarekin zuzenki erlazionatu da neuroirudi bidezko ikerketaren bidez (15).

Teoria neuroinflamatorioarekin lotuz, zitokinek mikroglia espresatzen duen indolamina 2,3-dioxigenasa entzimaren indukzioa eragiten dute. Horrek triptofanoaren (Trp) degradazioa katalizatzen du, eta azido kinolinikoa metabolito neurotoxikoa ekoizten du, hain zuzen hartzaile glutamatergikoen agonista. NDMA hartzaile glutamatergikoekin elkarrekintzak agertzean, eszitotoxikotasun deituriko prozesuaren bidezko heriotza neuronal gertatzen da. Beraz, hainbat mekanismo egongo lirarteke tartean zelulen heriotzan: glutamatoaren erregulazioaren nahasmenduak, azido kinolinikoaren ekoizpena eta haren bidezko NMDA hartzaileen aktibazioa,

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

neurotransmisio glutamatergikoaren gainaktibazioa, astrozitoen babesaren inhibizioa, kalte neuronalak, eta, azkenik, heriotza. Gainera, eszitotoxikotasunak sortutako erradikal askeek eta ondoriozko oxidazio-estresak plastikotasun neuronalaren etetea eragingo lukete (12).

1. irudia. Zitokinen iturriak garunean: neurotransmisoreak eta zirkuitu neuronalak. Miller AH eta Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. Nat Rev Immunol. 2016 Urt;16(1):22-34 (moldatua). IFNs (interferoiak), IL-1 β (interleukina 1 β), IL-6 (interleukina 6), TNF (tumoreen nekrosi-faktorea), IDO (indolamino 2,3-dioxigenasa), 5-HT (serotonina), DA (dopamina), NE (noradrenalina), SERT (5-HT garraiatzailea), DAT (DA garraiatzailea), NET (NA garraiatzailea), NOS (oxido nitriko sintasa), TPH (triptofano hidroxilasa), TH (tirosina hidroxilasa), MAPK (mitogenoek aktibatutako proteina kinasa), BH4 (tetrahidrobiopterina), BH2 (dihidrobiopterina), ROS (oxigenoaren espezie erreaktiboak), RNS (nitrogenoaren espezie erreaktiboak), Glu (glutamatoa), QUIN (azido kinolinikoa), EAAT2 (aminoazido kitzikatzaileen garraiatzailea 2), NMDAR (N-metil-D-aspartato hartzailea), BDNF (garunetik eratorritako faktore neurotrofikoak), NF- κ B (kappa B faktore nuklearra), vmPFC (kortex prefrontal bentral-mediala), sgACC (kortex zingulatu subgenuala), dACC (zinguluko kortexaren bizkaraldeko eskualdea).



3. Depresioaren tratamendua

3.1 Antidepressibo klasikoak

50eko hamarkadan depresioaren hipotesi monoaminergikoaren garapenetik abiatuz, monoaminen neurotransmisioa areagotzen duten farmakoen diseinuari eta ekoizpenari ekin zitzairen. Modu batean edo bestean, antidepressibo klasikoek monoaminen eskuragarritasuna areagotzen dute, eta ondorioz, haien bitartezko neurotransmisioa. Aldiz, efektu biokimiko hori berehalakoa den arren, pazienteek ez dute sintomen arintzerik antzematen tratamendua hasi eta hainbat aste pasatzen diren arte. Efektu terapeutikoaren agerpenaren atzerapena eta eraginkortasun-tasa baxua farmako hauen desabantaila nagusiak dira. Ekintza-mekanismo desberdinetako molekula taldeek osatzen dute depresioaren aurkako medikazioaren biltegi terapeutiko klasikoak.

3.1.1. Monoaminoxidasaren inhibitzaileak (MAOI)

Monoaminoxidasak monoamina batzuen katabolismoko deaminazio oxidatiboa katalizatzen dute, besteak beste, DA, NA, 5-HT eta histamina. Bi isoentzima ditu, MAO-A eta MAO-B, substratuekiko afinitate eta ehunetako banaketa ezberdinekoak. Entzima horien inhibizioak garuneko DA, NA eta 5-HT mailen areagotzea dakar. Eragin antidepressiboko entzima horien lehen inhibitzailea iproniazida



izan zen, tuberkulosiaren aurkako botika gisa garatu zena; haren efektu psikiatrikoak ikusita, eratorriak garatu ziren, fenelzina, esaterako. Tranilzipromina, fenelzina bera eta beste MAOI ez-selektibo itzulezinak depresioaren tratamendurako erabiltzen dira egun, baita itzulgarriak ere, moklobemida esaterako. Monoaminoxidasaren inhibitzaileak nahasmendu psikiatriko anitz tratatzeko erabiltzen dira, Parkinsonen gaitza, Alzheimerren gaitza eta depresioa nagusiki, eta horren baitan, depresio atipikoa tratatzeko bereziki erabilgarriak dira (16).

Toxikotasun hepatikoa, hipertentsio-krisialdiak, hemorragia larriak eta bat-bateko heriotza MAOI ugari merkatutik erretiratzearen kausa izan dira urteetan zehar (17). MAOIen eragin desiragaitzen artean aipagarria da “gazta-erreakzioa” izenez ezagutzen dena, gazta eta beste elikagai batzuetan aurkitzen den tiramina aminoazidoaren degradazioa ekiditen baitute. Ondorioz, sistema sinpatikoak bihotzean eta odol-hodietan duen eragina sendotzen du tiraminak, NAre askapena sustatuz, eta hipertentsio-krisia sufritzeko arriskua handitzen du. Erreakzio hori ekiditen duten antidepressiboak garatu dira, zehazki MAO-B isoentzimaren inhibitzaile itzulezinak, izan ere, hesteetan MAO-Ak degradatzen du tiramina dietetikoa. Bestalde, MAO-A isoformaren inhibitzaile itzulgarriek ere gazta-erreakzioa saihesten dute, maila periferikoan sortzen duten blokeoa gutxienekoa baita. Hala ere, segurtasun-profila eta eraginkortasun ertaina direla eta, ez dira asko erabiltzen gaur egun; berrikuspen sistematiko baten arabera, fenelzinen eraginkortasun-tasa plazeboarekiko % 54 ingurukoa da (18).

3.1.2. Antidepressibo triziklikoak (TCA)

Antidepressibo triziklikoen aurkikuntza antipsikotikoen bilaketari esker gertatu zen ustekabeen, klorpromazinaren eraginkortasuna ikusita, zientzialariak antipsikotiko hobek garatzeko ahaleginetan zeudenean. Hala, imipramina, TCA prototipikoa aurkitu zuten, antipsikotiko gisa porrot egin zuena, baina eragin antidepressiboa erakutsi zuena. Antidepressibo horiek monoaminen birxurgapena inhibitzen dute eta hartzaille muskarinikoen, histaminergikoen, serotoninergikoen eta adrenergikoen blokeoa eragin. Propietate farmakologiko egokienak dituen TCA nortriptilina da, tarte terapeutiko zabala duelako. Gainera, beste TCA batzuk ez bezala, MAOIekin eta beste antidepressibo batzuekin batera hartzeko segurua da (19). Hau abantaila garrantzitsua da depresio errepikakorra duten pazienteetan, terapia konbinatuak behar dituztenean.

Aipatutako hartzaileekin dituzten elkarrekintzak TCAen eragin desiragaitz gehien erantzule dira (eragin antimuskarinikoa eta sedazioa). Aipagarria da H_1 hartzaile histaminergikoen eta α_1 adrenohartzaileen blokeoaren ondorioz eragiten duten sedazioa: antsiolisia terapeutikoa izan daiteke pazienteek agitazioa pairatzen dutenean, baina erabilera kronikorako eragin desiragaitz larria bihur daiteke, onartezina ere kasu askotan. Egun ez dira lehen aukerakoak, segurtasun-profila dela eta, beraz, beste antidepressiboekin konbinatuta edo beste farmakoek porrot eginez gero erabiltzen dira.

3.1.3. Monoaminen birxurgapenaren inhibitzaileak

Orain arte aipatutako antidepressiboak ez bezala, **serotoninaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboak (SSRI)** ekintza-mekanismo zehatza helburu izanik espresuki diseinatutako lehen farmako psikotropikoak izan ziren, hartzaileen *in vitro binding* teknologia erabiliz garatuak. Garapen horren jomuga eragin terapeutikoak lortzeko eta eragin desiragaitzak ekiditeko ekintza-mekanismo konkretua aurkitzea zen, baita TCA eta MAOIak baino seguruagoak ziren farmako antidepressiboak diseinatzea ere. Fluoxetina izan zen merkaturatu zen lehena, 1987an, eta geroztik, farmako talde hau depresioaren tratamendurako erabiliena bihurtu da. SSRI guztiek partekatzen duten ekintza farmakologikoa 5-HTaren garraiatzaileen blokeoa da, era haren eskuragarritasuna areagotzea NSZean; hala ere, talde horretako molekula batzuek hartzaile serotoninergikoen afinitatea dute, eta agonista edo antagonista gisa jokatzen dute hartzaile azpitalde batzuetan. SSRI erabilienetakoak zitalopram, eszitalopram, fluoxetina, paroxetina eta sertralina dira. Depresioa eta beste asaldura

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

psikiatriko batzuk tratatzeko indikazioak dituzte (antsietate-nahasmendua, nahasmendu obsesibo-kompulsiboa, trauma ondoko estres-nahasmendua eta abar) (20).

Eraginkortasun klinikoa tratamendua hasi eta 2 astera agertzen da, eta eraginkorrak dira pazienteen % 60 inguruan. Orokorrean, SSRIak ondo toleratzen dituzte pazienteek, eta eragin desiragaitzak gehienetan larriak ez diren arren, epe luzean tratamendua bertan behera uztera bultzatzen dezake. Horietako batzuk dira, adibidez, hesteetako asaldurak (okadak eta beherakoa), buruko mina, zorabioak, loaren alterazioak (hipersomnia edo insomnia), pisu irabaztea eta disfuntzio sexuala. Azken hori oso ohikoa da, pazienteen ehuneko altu batek sufritzen baitute, eta ez dute tolerantziarik garatzen.

Noradrenalinaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboek (NRI) NAren garraiatzailea blokeatzen dute NSZean, eta, hartzaileekiko afinitate txikiari esker, eragin desiragaitz urriak eragiten dituzte. Erreboxetinak eraginkortasun kliniko nabarmena erakutsi du depresioaren tratamenduan, tratamenduarekiko erresistentea den depresioa barne (21). Esan bezala, eragin desiragaitzak eskasak dira, eta ez du efektu kardiobaskular kaltegarrikerik eragiten, ezta kognitibo edo motorrik ere. Erabilgarriak dira SSRIen kontraindikazioan edo pazienteek min neuropatikoa badute.

Serotonina eta noradrenalinaren birxurgapenaren inhibitzaileek (SNRI), edo inhibitzaile mistoek, duloxetina eta benlafaxina besteak beste, 5-HT eta NAren xurgapena blokeatzen dute tarte sinaptikotik. Benlafaxina da ezagunena eta erabiliena, baina kostu altua dela eta, erresistentzia kasuetan bakarrik erabiltzen da. SNRIen eraginkortasuna SSRIena baino hobea dela uste izan den arren, meta-analisi batek depresio nagusian duten eraginkortasun klinikoa parekoa dela aurkitu zuen (22).

3.1.4. Beste antidepressibo klasikoak

Triziklikoen eragin desiragaitzak saihestuz, haien eraginkortasuna berdintzeko farmakoen bilaketan hainbat antidepressibo garatu ziren XX. mendearen bigarren zatian.

Trazodona 1960ko hamarkadan garatu zen bigarren belaunaldiko antidepressiboa da. Haren ekintza-mekanismoa mistoa da: alde batetik, 5-HTaren birxurgapena blokeatzen du; bestetik, hartzaile serotoninergikoekin elkarrekintzak egiten ditu. Antagonista gisa jarduten du, 5-HT_{2A} hartzaileengan, baita 5-HT_{2B} eta 5-HT_{2C}-engan, eta agonista partzial gisa, 5-HT_{1A} hartzaileengan. Beste hartzaile batzuekin ere elkarrekintzak burutzen ditu, besteak beste, H₁ eta α_1 hartzaileekin, haiek blokeatzearen bidez efektu sedatzaile-hipnotikoa baitu. Trazodonaren eraginkortasuna depresio nagusiaren sintomen kontrolean TCA, SSRI eta SNRIenaren antzekoa da; aldiz, esan bezala eragin hipnotikoa duenez, sintoma jakin batzuk (insomnia) tratatzeko erabiltzen da, maiz beste antidepressibo batzuekin konbinatuta. Orokorrean ondo toleratzen den arren, farmako horren eragin desiragaitz ohikoenak logura, migraina, zorabioa eta aho-lehortasuna dira (23).

Mirtazapinak sistema serotoninergikoarengan nahiz noradrenergikoarengan eragiten du. Antidepressibo tetrazikliko honen profil farmakologikoa nahiko zabala da: sinapsi aurreko α_2 adrenohartzaile inhibitzaileak blokeatzen ditu (NAren askapena handitzen du tarte sinaptikoan), baita neurona serotoninergikoetako α_2 heterohartzaileak ere (5-HTaren askapena bultzatzen du). Beste alde batetik, 5-HT₂ eta 5-HT₃ hartzaileen antagonista da, eta 5-HT_{1A} eta H₁-en agonista. Eraginkortasun klinikoari dagokionez, mirtazapina eraginkorra da plazeboarekin alderatzen denean. Beste antidepressiboen alboan, aldiz, eraginkortasuna antzekoa da, bai SSRIekiko, bai TCAekiko. Horiekiko abantailarik erakusten ez duenez, ez da lehen aukerako farmakoa. Mirtazapinaren eragin desiragaitzik aipagarriena pisua hartzea da. Abantaila nagusien artean ditugu eragin desiragaitz sexualen falta, adineko pazienteen tolerantzia ona eta eragin kardiobaskular urriak (24).

3.2. Antidepressibo berriak

Antidepressibo klasikoaren eraginkortasuna orokorrean eskasa da, eta eragin desiragaitzak, aipagarriak. Hori hala izanik, azken hamarkadetan zientzialariak ekintza-mekanismo alternatiboak bilatzen eta proposatzen saiatu dira, gaixotasun horren neurobiologiaren inguruko ezagutzak hazten joan diren heinean, depresioaren aurkako tratamendua hobetzeko. Nolanahi ere, substantzia berri horien eraginkortasuna oso mugatua da, baita erabilera ere. **Agomelatinaren** profil farmakologikoa bereizgarria da beste antidepressiboaren aldean: melatonina neuro-hormonaren hartzaileen (MT₁ eta MT₂) agonista da. Afinitate ertaina du 5-HTaren hartzaile batzuekiko, eta 5-HT_{2C}-aren antagonista da. Ekintza antidepressiboa neurogenesia areagotzeko gaitasunari esker lortzen duela uste da, bereziki HCan, BDNFaren produkzioa bultzatzen baitu (25). Ikerketa batzuetan agomelatinaren eraginkortasuna antidepressibo arruntenen parekoa dela ikusi da, eta tolerantzia egokia duela depresio nagusia duten pazienteetan (26). Hala ere, oraindik ez dago emaitza arrakastatsu nahikorik lehen aukerako farmako gisa erabiltzea justifikatzen duenik, inondik inora.

Tianeptinak, nitrogeno eta sufre atomodun konposatu heteroziklikoa, propietate antsiolitiko eta antidepressiboak dauzka, eta ez du sedaziorik eragiten. Depresioaren sintoma kognitibo eta somatikoak hobetzen ditu, nahasmendu digestiboak barne (27). Haren profil farmakologikoa erabat ezberdina da; μ hartzaile opioideekin interakzionatzen du, glutamatoaren funtzioa modulatu eta HPA ardatzaren hiperaktibazioa murrizten du, estresak eragindako HC-ko neuronen atrofia geldiaraziz. Mekanismo bereizgarri horiek eta mekanismo klasikoaren absentiak azaldu lezake tianeptinaren eraginkortasuna SSRLei erantzun ez dieten pazienteengan (28), baina berriro ere, ebidentzia horiek ez dira nahikoak tratamendua bermatzeko.

Bortioxetina antidepressibo berriaren ekintza-mekanismoa guztiz argi ez dagoen arren, *in vitro* entseguen arabera, hartzaile serotoninergikoen antagonista eta agonista partzial gisa jarduten du, eta 5-HTaren garraiatzailea blokeatzen du (29). *In vivo* datuei dagokienez, 5-HT estrazelullarraren igoera eragiten du HCan, NArean PFCan eta HCan, eta azetilkolinarena PFCan. Proposatuta da azken mekanismo hori dela hobekuntza kognitiboaren erantzule. Epe laburreko eta epe luzeko entseguek bortioxetinaren arrakasta klinikoa erakutsi dute depresio nagusi ertaina edo larria duten pazienteetan, bereziki hobekuntzaren ondoren berriro okerrera egitea ekiditeko orduan (30). Dena den, 2017ko berrikuspen baten esanetan, bortioxetinak depresioaren tratamenduan duen lekua ez legoke argi: beste antidepressiboekin alderatuta ez duelako abantaila handirik aurkeztzen, ez delako SSRLekiko konparazio-azterketarik egin, eta gainerako konparazio-ikerketen kalitatea eskasa delako (31).

Azken urteetan depresioaren tratamenduan benetako iraultza eragin duen farmako bakarra **ketamina** izan dela esan genezake, haren berehalako eraginari esker bai depresio nagusian, bai tratamenduarekiko erresistentea den depresioan. Jatorrian anestesiko disoziatibo gisa garatu zen 60ko hamarkadan, eta ondoren aisialdiko erabilera zabaldu zen. Anestesiko gisa abantaila ugari ditu: efektu hipnotiko, analgesiko eta amnesikoak ditu aldi berean, eta arnasketa-sistemaren eta sistema kardiobaskularraren egonkortasuna mantentzen du (32). Bere kabuz, nahiz propofolarekin konbinatuta, anestesiko bezala erabiltzen da egun, fitxa teknikoak adierazten duen indikazio bakarra delako.

Bestalde, hainbat hamarkada beranduago, ketaminaren dosi subanestesikoek egoera depresiboaren hobekuntza bizkorra eragiten dutela frogatu zen. Bere eragin antidepressiboa ebaluatzeko lehen entseguan bertan, ketaminak sintomatologia depresiboaren hobetze izugarria erakutsi zuen (33). Ikerlan horretan zain bidezko dosi bakarrak pazienteen Depresiorako Hamilton Eskalaren (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) puntuazioa nabarmen murriztu zuen. Geroztik, itsuak ziren, ausazkotutako eta plazeboarekin kontrolatutako entsegu kliniko ugari haren antzeko emaitzak aurkeztu dituzte (34), eta substantzia horren eraginkortasuna frogatu dute. Bereziki nabarmena da

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

tratamendu farmakologikoarekiko erresistentzia eta terapia elektrokonbultsiboaren eraginkortasun eza erakutsi duten pazienteengan duen efektua. Horrez gain, portaera suizidaren murrizketa esanguratsua eragiten du ketaminak.

Ketamina *R*- eta *S*- enantiomeroen nahaste errazemikoa da. Bigarrena esketamina izenez ezagutzen da eta aktibitate analgesiko eta anestesiko handiagoa du ketaminak baino, baita efektu psikomimetiko gutxiago ere (35). Ketamina eta esketaminaren ekintza-mekanismoa NMDA hartzaille glutamatergikoaren antagonismoa da. Aldiz, ketaminaren eragin antidepresibo azkar eta iraunkorra ezin da NMDA hartzailen blokeoagatik soilik azaldu. Hartzailen blokeo horrek mekanismo eta egokitze-aldaketak martxan jartzen ditu, eta ketaminaren eragin akutuak aktibatutako seinaleztapen-bideek neurogenesia bultzatzen dute, BDNFaren ekoizpenaren bidez. Era horretan, ketamina eta esketaminaren efektu antidepresiboaren jatorria glutamatoaren askapenaren eta haren hartzailen interakzioaren modulazioan aurkitzen da; fenomeno horiek martxan jartzen dituzten eraldaketa morfologiko neuronalek, azkenean, gogo-aldartearen gaixotasunen estres-erantzun ezegokia normalizatuko lukete. Hori, beraz, depresioan agertzen den atrofiaren aurkako ekintza-mekanismoa izan liteke.

Administrazio-bide egokienaren bilaketan hainbat zailtasun sortu dira, eta zain bidezkoa edo aho bidezkoa albo batera utzi dira, infekzioak eta beste eratako konplikazioak eta bioerabilgarritasun txikia baitituzte, hurrenez hurren. Erosotasuna eta erabilgarritasunaren nahiz segurtasunaren arteko orekaren bila, sudur bidezko bidea proposatu da: zain bidezkoarekiko eraginkortasun parekoa du, tolerantzia-profil hobez gain. Sudur bidezko esketaminaren eraginkortasuna eta segurtasuna suizidio-arriskudun pazienteengan ikertu duen entsegu bat argitaratu da berriki. Horren emaitzen arabera, bere buruaz beste egiteko burutazioen murrizketa esanguratsua eta oso azkarra eragin zuen (lehen dosia eman eta 4 ordura), sintoma depresiboen murrizketa adierazgarria dosia eman eta 11 egun igaro ziren arte, eta tolerantzia ona erakutsi zuen (36).

Ketaminak eragin antidepresibo sendo eta azkarra, segurtasun onargarria eta tolerantzia-profil egokia erakutsi du entsegu klinikoetan. Tratamenduarekiko erresistentea den depresioan ere hobekuntzak eragiten ditu, suizidio-asmoak murrizteaz gainera. Emaitza horiek guztiek erabilgarritasun handia ematen diote farmakoari, baina zenbait alderdi eztabaidan eta argitzeke daude oraindik: badirudi dosi bakarraren efektuaren iraupena astebete ingurukoa dela, eta posologia egokiena zehazteko ikerketa gehiagoren beharra dago. Bi enantiomeroen potentzia eta efektua alderatzen duten entsegu batzuek emaitza kontrajarriak lortu dituzte (37), bai segurtasunari dagokionez, baita eraginaren iraupenari dagokionez ere; administrazio-bideen bioerabilgarritasuna eta eraginkortasunaren baliokidetasuna alderatzen dituzten ikerketak egitea ere komenigarria litzateke. Horrez guztiaz gain, *in vitro* eta animalia-entseguak ezinbestekoak izango dira ketaminaren ekintza-mekanismo zehatza argitzeko, sistema glutamatergikoan eta neurogenesian nola eragiten duen aurkitzeko xedez.

3.3. Etorkizuneko antidepresiboak

Berriki garatu diren farmako antidepresiboen emaitzak aldakorrek dira, aurreko atalean azaldu den bezala: batzuek potentzial handia izanik, etorkizun hurbilean erabilera zabaltzeko aukera emango dute (ketamina); beste batzuek, eraginkortasun ertaina eta aplikazio kliniko mugatua dute (agomelatina, tianeptina). Depresioaren neurobiologiak gehiago jakin dugun neurrian, erabat bestelako bideak proposatu dira haren tratamendurako. Arlo horretan substantzia haluzinogenoak gailentzen dira, eta psikiatrian aspalditik ezagutzen eta erabili izan diren arren, azken urteetan haienganako interesa eta ikerketarako finantziazioa berpiztu egin dira.

Psikodelikoak ere deituak, erabilera zabala izan zuten 40ko eta 60ko hamarkaden bitartean, neurologiaren eta psikiatriaren eremuetako ikerketa terapeutikoan. Zoritxarrez, 1960tik aurrerako

aisialdiko erabilerak eta legez kanpo saltzeak hondamendia ekarri zuen psikodelikoen ikerketara (38). 1970. urtetik aurrera azido lisergikoaren dietilamida (LSD), psilozibina, 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) eta beste hainbat substantzia haluzinogeno Amerikako Estatu Batuetako Drogen Kontrolerako Administrazioak (*Drug Enforcement Administration*, DEA) Kontrolpeko Substantzien Legearen I. Sailkapenean (*Schedule I, Controlled Substance Act*) sartu zituen, eta haien erabilera erabat legez kanpo utzi zuen. Sailkapen horren barne jasotzen diren substantziek ez dute erabilera mediko aitorturik, gaizki erabiltzeko arrisku potentzial handia dute eta haien erabilera arriskutsua kontsideratzen da.

Legearen murriztapenek ikerketa izugarri mugatu duten arren, debekuen aurretik egin ziren entseguek nahiz azken hamarkadetan eskuratu diren datuek psikodelikoen eragin terapeutikoen ebidentzia oparoa iradokitzen dute. Gaixotasun psikiatriko ugaritan frogatu da substantzia mota horien eraginkortasuna, kasurako, depresioan, antsietatean, asaldura obsesibo-konpultsiboan, adikzioan eta trauma-ondoko estres-asalduran (potentzial terapeutikoen berrikuspena: 38). Depresioan zentratuz, hainbat molekula aztertu dira entsegu klinikoetan. Paziente kopurua oso mugatua den arren, eta baldintza klinikoak murriztaileak, emaitza harrigarriak lortu dira konposatu horiekin.

3.3.1. Psilozibina

Psilozibina jatorri naturaleko substantzia haluzinogenoa da, *Psilocybe* generoko onddoek ekoiztua nagusiki. Alkaloide hau triptaminaren eratorria da, eta aho bidez kontsumitzean, berehalako metabolismo hepatikoaren bidez psilozina bilakatzen da, defosforilazio-erreakzioa dela medio. Kultura batzuetan gizakiek mendeetan zehar kontsumitu dute psilozibina testuinguru erlijiosoan eta giro espiritualean, Erdialdeko eta Hego Amerikan bereziki. Efectu akutuen artean pertzepzioaren (ikusmen-haluzinazioak, sinestesia), kognizioaren eta portaeraren aldaketak aipa daitezke. Eragin psikologiko garrantzitsuak ere baditu, esaterako, erlaxazioa, barregura, emozio-atariaren aldaketak (sugestio-mailaren jaitsiera) eta abar.

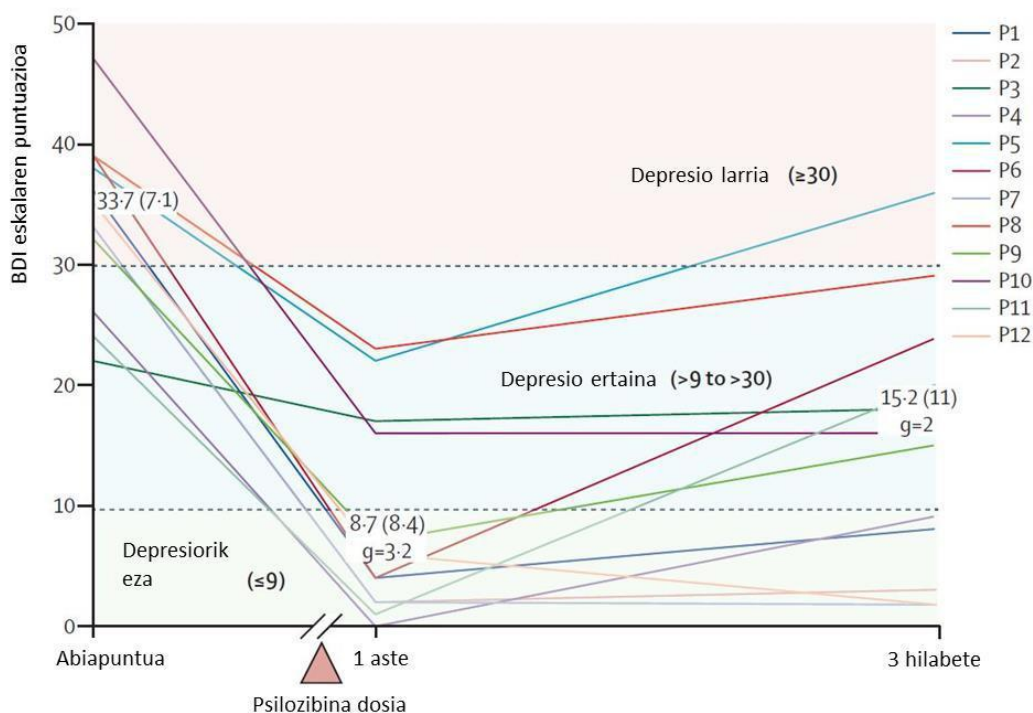
Psilozibinaren kontsumoak eragiten dituen onura psikologikoak behin eta berriro frogatu dira boluntario osasuntsuekin egindako ikerlanetan (39, 40, 41). Eragindako efektu psikologikoen artean afektu positiboen areagotzea eta negatiboen murriztea, esperientzia espiritual-mistikoak, esangura pertsonal handiko bizipenak, jarrera-aldaketa positiboak, gogo-aldartearen eta bizi-kalitatearen hobekuntza dira aipagarrienak. Subjektu osasuntsuetan psilozibina-dosi bakarrak edo bi dosik eragin ditzaketen efektu onuragarriak ikusita, zenbait nahasmendu psikiatrikoengan dituzten eraginak esploratu dira. Depresioaren tratamendurako psilozibinarekin egin diren entsegu klinikoak ebaluatzen dituen meta-analisi baten arabera, psilozibinak depresioaren eta antsietatearen murrizketa esanguratsua eragin zuen entsegu guztietan (42), eta epe luzeko jarraipena egin zen kasuetan, efektuak esanguratsuak mantendu ziren tratamendua burutu eta hiru hilabetera (2. irudia).

Psilozibinaren erabileraren alderdi oso garrantzitsu bat testuingurua da. Psikodeliko gehienekin gertatzen den moduan, ingurugiroak nahiz kontsumitzailearen egoera psikologikoak esperientzia psikodelikoan eragin izugarria dute (43). Horregatik, entsegu klinikoetan *psikodelikoez lagundutako psikoterapiak* hitz egiten da: psilozibinaren administrazioa aho bidez egiten da psikoterapia-sesio baten barnean, eta beti inguru klinikoan. Esan bezala, saio psikodeliko bakarra edo denboran banatutako bi aurrera eramaten dira kasu gehienetan, eta pazienteak euskarri psikologikoa jasotzen du saioaren aurretik, saioak irauten duen bitartean eta ondoren (44). Tratamendu antidepressibo klasikoaren alloan, psilozibinaren erabilerak eredu terapeutikoen erabateko aldaketa planteatzen

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

du, terapia psikologikoaren garrantzia nabarmentzen baitu, eta posologiaren sinplifikazioa, baina baita baliabide profesionalen beharra ere.

2. irudia. Depresioaren *Beck Depression Inventory* (BDI) eskalaren puntuazioak psilozibinarekin egindako entsegu baten 12 pazienteetan. Paziente bakoitzak BDI eskalan lortu zuen hasierako puntuazioa, psilozibina dosia jaso eta astebetera, eta 3 hilabetera lortutako puntuazioa adierazten dira. Puntuazioaren jaitsiera esanguratsua izan zen paziente guztietan, sintoma depresiboen hobekuntza azkarra adieraziz. Gainera, hobekuntza denboran mantendu zen kasu gehienetan. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, Bloomfield M, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Pilling S, Curran VH, Nutt DJ. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Uzt;3(7):619-627 (moldatua).



Psilozibinaren ekintza-mekanismoari dagokionez, 5-HT_{2A} hartzaileen afinitate handiko agonista da, eta garun-azaleko hartzaile horiek estimulatuz eragiten ditu haluzinazioak, gainerako haluzinogeno klasikoek bezala (45). Beste hartzaile serotoninergiko batzuekin ere elkarrekintzak ditu (5-HT_{1A}, 5-HT_{2c}), baina afinitate txikiagoz. Hartzaile neuroaletan eragitean, psikodelikoen eragin akutua azal daitezke, haien blokeo farmakologikoak (46) edo ezabapen transgenikoak (47) eragin haluzinogenoak saihesten dituzte eta. Hala ere, psilozibinaren eragin antidepresiboaren ekintza-mekanismoa ez dago guztiz argi, ezta denboran duen iraupenarena ere. Proposatu diren hipotesien arabera psikodelikoen plastikotasun neuronalaren eragitea, eta ildo horretatik, epe luzeko aldaketa morfologikoak eragin antidepresibo mantendua azalduko lukete. Aldaketa morfologikoetatik eratorritako aldaketa funtzionalen ebidentziak ere badaude: neuroirudi bidezko ikerketa ugari aldaketak aurkitu dituzte pazienteen zirkuitu neuroaletan, esaterako, konektibitate funtzionalaren murrizketa AMY eta PFCaren artean (48). Garuneko bi eremu horien arteko komunikazioaren murrizketa sintoma depresiboen hobekuntzarekin lotu da gainera. Hortaz, benetako erronka da gaur egungo zientziarentzat psilozibinaren efektu akutuen eta kronikoen arteko erlazioa argitzea.

3.3.2. Beste haluzinogeno batzuk

Psilozibinaren etorkizun handieneko substantzia dirudi haluzinogenoen artean, haren segurtasun-profil onari, tolerantzia egokiari eta farmakozinetika azkarrari esker, baina beste zenbait molekulak ere emaitza positiboak erakutsi dituzte depresioaren tratamendurako entseguetan. Esaterako, aiahuaska

edabe tradizionala, Amazoniako erritueta kontsumitzen dena, depresio erresistentearen tratamendurako frogatu da. Aiahuaskaren efektu psikoaktiboa haren osagai aktiboari, dimetil triptaminari (DMT), egozten zaio, 5-HT_{2A} hartzaileen agonista dena, hain zuzen (49). Aiahuaskak sintoma depresiboen murrizketa esanguratsua eragiteaz gain, eragin antsiolitikoa ere badu, denboran iraunkorra dena. Entsegu itsu bikoitz batean eraginkortasuna aurkeztu zuen aiahuaska-dosi bakarrak, plazeboarekin alderatuta (50).

Efektu horiek paziente deprimituetan frogatzeaz gain, entsegu aurreklinikoek animalia-ereduetan erreplikatzeko lortu dute. Animalien portaera-probetan sintomatologia depresiboaren adierazle diren jokabideak murrizten ditu, eta parametro neurokimikoak aldatu. Besteak beste, BDNFaren areagotzea behatu da saguen HCan. Horrez gain, depresioaren eredu diren primateetan egindako entseguetan aiahuaska-dosi bakarrak sintomen hobekuntza eragiten duela ikusi da (49). Ebidentzia horiek guztiek aiahuaskaren potentzial antidepresiboa agerian uzten dute, baina goiz da depresioaren tratamenduan izan dezakeen papera erabakitzeko.

4. Ondorioak

Depresioa ohiko gaixotasun psikiatrikoa da, haren intzidentzia geroz eta altuagoa da eta gizartearentzat dakarren zama sanitarioa, ekonomikoa eta soziala, larria. Badakigu haren garapenean faktore anitzek eragina dutela, baina ez dugu haren jatorriaren ezagutza zehatzik.

Depresioan agertzen diren alterazio neurobiologikoak deskribatu dira ikuspuntu ezberdinetatik. Teoria monoaminergikoaren arabera, monoamina-mailen jaitsierak depresioa eragiten du, eta hala demostratzen dute gaixoen garunen *postmortem* ikerketek, nahiz monoaminen aitzindarien faltak eragindako berrerortzeak deskribatzen dituzten entseguak. HPA ardatzaren estres-erregulazio funtzioa hondatuta dago paziente deprimituetan, eta haren hiperaktibitatea deskribatu da, glukokortikoideekiko erresistentziaren bidez mantentzen dena. Ardatz horren funtzionamenduan inplikaturako hartzaile zelularren espresioa ere aldatuta dago. Hipotesi neurotrofikoari dagokionez, depresioan agertzen diren neuroplastikotasunaren eta neurogenesiaren nahasmenduak deskribatzen ditu. Faktore neurotrofikoaren murrizketak garuneko anormaltasun morfofuntzionalak eragiten ditu, gaixoen garun-azterketek adierazten duten moduan, besteak beste, HCaren, PFCko gune batzuen eta AMYaren bolumenaren aldaketak ageri dira eta. Teoria neuroinflamatorioak pazienteen inflamazio-egoera eta sistema immunearen aktibazioa hartzen ditu depresioaren eragiletzat, periferiako zitokina proinflamatorioek hantura zentrala eragiten baitute. Maila zentrolean, hantura-erantzuna mikrogliaaren aktibazioari esker bideratzen da, estresak eta beste faktore batzuek induzituta. Mikrogliaaren aktibazioak dakarren zitokinen askapenak astrozitoen eta neuronen kaltea eragiten du. Azkenik, glutamatoaren hipotesiaren arabera, neurotransmisore kitzikatzaile horren askapena, metabolismoa eta birxurgapena kaltetuta egoteak sinapsi neuronalen endekapena ekarriko luke, portaerarekin, emozioekin eta kognizioarekin lotutako garun-eremuetan. Epe luzera sortutako aldaketa estruktural eta morfologikoak depresioaren sintoma gisa adierazten dira.

Antidepressiboek aipaturako nahasmendu gehien normalizazioa eragiten dute, eta bide batez sintomen kontrola ahalbidetzen dute, pazienteen ehuneko batean. Aldiz, haien eraginkortasun-tasa ez da bikaina, eta gehienetan, eragin desiragaitz ertain eta larriak agertzen dira tratamenduan zehar. Antidepressiboaren artean gehien erabiltzen dira klasikoak deiturikoak, haien aurkikuntza aspaldikoa izanagatik ere. TCA, MAOI eta monoaminen birxurgapenaren inhibitzaileak lehen edo bigarren aukerakoak dira depresioaren tratamenduan, baina maiz egiten dute porrot sintomen hobekuntzan. Bigarren belaunaldiko antidepressiboek, mirtazapina eta trazodona, tratamenduaren hobekuntza arina ekarri zuten, baita segurtasun-profilarena ere; hala ere, haien eragin desiragaitzak askotarikoak dira, eta larriak izan daitezke.

Farmako berritzaileagoen artean ekintza-mekanismo ezberdinak begiesten dituztenak aurki ditzakegu: agomelatina, tianeptina eta bortioxetina. Eraginkortasun mugatua dute, kasu askotan ez

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

dira plazeboa baino hobeak, eta haien erabilera ez dago oso hedatuta. Azken hamarkadan beste batzuen gaintik nabarmendu den farmakoa ketamina izan da, haren eragin antidepresibo azkarragatik, tolerantzia onari eta segurtasun egokiari esker, eta entsegu kliniko asko garatzen ari dira egun, dosien eta posologiaren diseinu egokirako bereziki.

Depresioaren tratamendu berrien ikerketaren ildoan aurrea hartu dute substantzia haluzinogenoek. Oso fase goiztiarretan daude, haien erabilera mugatzen duen legeria zorrotza dela medio, baina orain arte burututako entsegu klinikoek emaitza oparoak eman dituzte. Psikodelikoek potentzial izugarria dute gaixotasun psikiatrikoen tratamendurako, eta bereziki nabarmena da psilozibinaren eragina depresioa duten pazienteetan. Psilozibinaren nahiz beste haluzinogenoen mekanismoak argitza ezinbestekoa da haien erabilera eta segurtasun optimoa bermatzeko. Horretarako, *in vitro* nahiz *in vivo* entseguak, animalia ereduak eta beste tresna batzuk erabiltzen dituzten ikerketa-proiektuak garatu beharra dago. Gaixotasun psikiatrikoen tratamenduaren norabide berria markatu lezakete substantzia hauek eta pazienteen bizi-kalitatearen hobekuntzan lagundu.

5. Erreferentzia bibliografikoak

1. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization, c2020. Depression. Fact sheet: 2020 Urt 30 [Kontsulta: 2020-04-12]; [3 or.]. Eskuragarri: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 2018 Aza;392(10161):2299-2312.
3. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Mai;47(5):411-418.
4. Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 7:5-13.
5. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008 Ira;31(9):464-468.
6. López JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. A.E.Bennet Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*. 1998 Api 15;43(8):547-573.
7. Pariante CM, Pearce BD, Pisell TL, Owens MJ, Miller AH. Steroid-independent translocation of the glucocorticoid receptor by the antidepressant desipramine. *Mol Pharmacol*. 1997 Urr;52(4):571-581.
8. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Abu;60(8):804-815.
9. Sterner EY, Kalynchuk LE. Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: relevance to depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Eka 30;34(5):777-790.
10. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:105-122.
11. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis*. 2010 Mar;37(3):519-533.
12. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009 Mai 1;65(9):732-741.
13. Musazzi L, Treccani G, Popoli M. Glutamate hypothesis of depression and its consequences for antidepressant treatments. *Expert Rev Neurother*. 2012 Urr;12(10):1169-1172.
14. Yüksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2010 Aza 1;68(9):785-794.
15. Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, Woolwine BJ, Patel T, Hu XP, Miller AH. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. Version 2. *Mol Psychiatry*. 2016 Urr;21(10):1351-1357.

16. Chockalingam R, Gott BM, Conway CR. Tricyclic Antidepressants and Monoamine Oxidase Inhibitors: Are They Too Old for a New Look? *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:37-48.
17. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Api;7(4):295-309.
18. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. 1995 Mai;12(3):185-219.
19. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007 Uzt;151(6):737-748.
20. Lochmann D, Richardson T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:135-144.
21. Page ME. The promises and pitfalls of reboxetine. *CNS Drug Rev*. 2003 Winter;9(4):327-342.
22. Machado M, Einarson TR. Comparison of SSRIs and SNRIs in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Api;35(2):177-188.
23. Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, Decina P, Di Sciascio G, Fiorentini A, Scaglione F, Vampini C, Fagiolini A. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. *Riv Psichiatr*. 2019 Uzt;54(4):137-149.
24. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249-264.
25. Calabrese F, Molteni R, Gabriel C, Mocaer E, Racagni G, Riva MA. Modulation of neuroplastic molecules in selected brain regions after chronic administration of the novel antidepressant agomelatine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Mai;215(2):267-275.
26. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Api 7;391(10128):1357-1366.
27. Alamo C, García-García P, Lopez-Muñoz F, Zaragozá C. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019 Uzt;12(3):170-186.
28. Woo YS, Bahk WM, Jeong JH, Lee SH, Sung HM, Pae CU, Koo BH, Kim W. Tianeptine combination for partial or non-response to selective serotonin re-uptake inhibitor monotherapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Mai;67(4):219-227.
29. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015 Urt;145:43-57.
30. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2012 Urr;28(10):1717-1724.
31. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Uzt 5;7(7):CD011520.
32. Borrega L, Saumell M, Isasti A, Aretxabala X, Gonzalez-Burguera I, López de Jesús M, García del Caño G, Sallés J, Barrondo S. Ketaminaren eragin antidepresiboak. Ekintza mekanismo berriak farmako antidepresiboen bilaketarako. *Ekaia*. 2019;35:41-56.
33. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Ots 15;47(4):351-354.
34. Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martin-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs*. 2018 Mai;32(5):411-420.
35. Muller J, Pentylala S, Dilger J, Pentylala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016 Eka;6(3):185-192.
36. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P, Pinter C, Hough D, Sanacora G, Manji H, Drevets WC. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2019 Urt;17(1):55-65.

Ines Erkizia-Santamaría, Jorge E. Ortega, Igor Horrillo

37. Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, Ren Q, Yao W, Ma M, Dong C, Hashimoto K. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Transl Psychiatry*. 2015 Ira 1;5(9):e632.
38. Chi T, Gold JA. A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses. *J Neurol Sci*. 2020 Api 15;411:116715.
39. Griffiths R, Richards W, Johnson M, McCann U, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol*. 2008 Abu;22(6):621-632.
40. Barrett FS, Doss MK, Sepeda ND, Pekar JJ, Griffiths RR. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep*. 2020 Ots 10;10(1):2214.
41. Madsen MK, Fisher PM, Stenbæk DS, Kristiansen S, Burmester D, Lehel S, Páleníček T, Kuchař M, Svarer C, Ozenne B, Knudsen GM. A single psilocybin dose is associated with long-term increased mindfulness, preceded by a proportional change in neocortical 5-HT_{2A} receptor binding. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020 Api;33:71-80.
42. Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, Raison CL, Hutson PR. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020 Ots;284:112749.
43. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008 Abu;22(6):603-620.
44. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, Kaelen M, Giribaldi B, Bloomfield M, Pilling S, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Curran HV, Nutt DJ. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Ots;235(2):399-408.
45. González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, Lira A, Bradley-Moore M, Ge Y, Zhou Q, Sealton SC, Gingrich JA. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT_{2A} receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*. 2007 Ots 1;53(3):439-452.
46. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1998 Abe 1;9(17):3897-3902.
47. Halberstadt AL, Koedood L, Powell SB, Geyer MA. Differential contributions of serotonin receptors to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens in mice. *J Psychopharmacol*. 2011 Aza;25(11):1548-1561.
48. Mertens LJ, Wall MB, Roseman L, Demetriou L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol*. 2020 Ots;34(2):167-180.
49. Dos Santos RG, Hallak JEC. Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Urt;108:423-434.
50. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, Mota-Rolim SA, Osório FL, Sanches R, Dos Santos RG, Tófoli LF, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, Riba J, Santos FR, Silva-Junior AA, Alchieri JC, Galvão-Coelho NL, Lobão-Soares B, Hallak JEC, Arcoverde E, Maia-de-Oliveira JP, Araújo DB. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2019 Mar;49(4):655-663.