

Ketaminaren eragin antidepresiboak. Ekintza mekanismo berriak farmako antidepresiboen bilaketarako

Antidepressant actions of ketamine. Nobel action mechanisms
in the search of antidepressant drugs

Leire Borrega¹, Miquell Saumell¹, Amaia Isasti¹, Xabier Aretxabala¹,
Imanol Gonzalez-Burguera¹, Maider López de Jesús^{1,2}, Gontzal Garcia del Caño¹,
Joan Sallés^{1,2}, Sergio Barrondo^{*1,2}

¹ Farmazia Fakultatea. UPV/EHU

² CIBERSAM. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental

LABURPENA: Beste Medikuntza-arloetan ez bezala, Psikiatrian gaixotasun psikiatrikoei buruzko hipotesi etiologikoak ebidentzia farmakologikoetan oinarritzen dira. Horrela, 1950eko hamarkadan depresioaren kontrako farmakoak garatzen hasi ziren, behin ikusita zer-nolako eraginak zituzten tuberkulosiaren kontrako farmako batzuek. Lehenengo antidepresiboek neurotransmisio monoaminergikoa bultzatzen zutenenez, hipotesi monoaminergikoa sortu zen, eta depresioari buruzko ikerkuntzak serotoninaren, noradrenalinaren eta dopaminaren (monoaminen) gutxiagotzea hartu zuen oinarri. Orduz geroztik hipotesi monoaminergikoa, eta bere bariazioek, farmako antidepresiboen garapena baldintzatu dute. Hala ere, azkeneko urteetan egindako ikerketek erakutsi dute estresak eta depresioak neuronon atrofia eta galera eragiten dituela, eta horrekin batera kortez eta sistema limbikoaren bolumena murrizten dela. Ebidentzia berri hauen arabera, depresioa ez litzateke izango garuneko gune zehatz bateko asaldura hutsa, baizik eta gogo aldartea, kognizioa eta oroimenak kontrolatzen dituzten zirkuitu neuronalen asaldura. Depresioari buruzko azkeneko ikerketa preklinikoek eta klinikoez agerian jarri dute ketaminak (anestesiko disoziatibo) eragin antidepresibo harrigarriak dituela, azkarrak eta iraunkorrak. Oinarritzko ikerketek ketaminak sinapsi konexioak oso azkar handitzen dituela frogatu dute, depresioan antzemandako neurona-atrofia lehenizatzen dituela. Ebidentzia hauek farmako antidepresibo berrien bilaketa berpiztu dute, eta hainbat mekanismo berri proposatu dira helburu horretarako.

HITZ GAKOAK: Ketamina, Depresio nagusia, antidepresiboen ekintza mekanismoak.

ABSTRACT: *Unlike in other areas of Medicine, in Psychiatry, etiological hypotheses are based on pharmacological evidences. In this way, the development of antidepressant drugs began in the 1950s, once the effects of several drugs against tuberculosis were observed. Since the first antidepressants potentiated monoaminergic neurotransmission, the monoaminergic hypothesis was generated, and the research on depression was based on the deficits of serotonin, noradrenaline and dopamine. Since then, the monoaminergic hypothesis and its variations have conditioned the development of antidepressant drugs. However, research performed in the last years has demonstrated that stress and depression produce neuronal atrophy and a loss of neurons, which is accompanied by a reduction in cortical and hippocampal volumes. According to these new findings, depression would not be a disorder of a specific area, but an alteration of the neural circuits that control mood, cognition and memory. The latest preclinical and clinical studies on depression show that ketamine (a dissociative anesthetic) produces amazing, fast and long-lasting antidepressant effects. Basic research shows that ketamine produces a rapid increase in synaptic connections, reversing the neuronal atrophy induced by depression. These evidences have stimulated the search for new antidepressant drugs, proposing new mechanism of action to achieve this objective.*

KEYWORDS: Ketamine, Major Depression, antidepressant action mechanisms.

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Sergio Barrondo, Farmakologia Saila. Farmazia Fakultatea. UPV/EHU, Unibertsitateko Ibilbidea 7, 01006, Vitoria-Gasteiz, Euskal Herria. – sergio.barrondo@ehu.eus – <http://orcid.org/0000-0001-8159-4872>.

Nola aipatu / How to cite: Borrega, Leire; Saumell, Miquell; Isasti, Amaia; Aretxabala, Xabier; Gonzalez-Burguera, Imanol; Maider López de Jesús, Garcia del Caño, Gontzal; Sallés, Joan; Barrondo, Sergio (2019). «Ketaminaren eragin antidepresiboak. Ekintza mekanismo berriak farmako antidepresiboen bilaketarako»; *Ekaia*, 35, 2019, 41-56. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.20145>).

Jasoa: 26 abuztua, 2018; Onartua: 09 urtarrila, 2019.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2019 UPV/EHU



Obra hau Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. SARRERA

Depresio nagusia asaldura konplexua eta heterogeneoa da, eta bere etiopatogenia guztiz argi ez dagoen arren, ohartzekoa da maila desberdinetan eragiten duten faktore anitzek zerikusia dutela. Hau da, maila biologiko, psikologiko, genetiko eta sozialetan eragina duten gertakari ugari daude inplikaturik asaldura honen sorreran nahiz garapenean [1]. Osasunaren Mundu Erakundearen (OME) datuen arabera, depresioak 350 milioi pertsona ingururi eragiten die mundu osoan, eta lan ezintasunaren lehenengo kausa da. Gainera, pazienteen erdiak (kasu batzuetan % 90era ere iristen da) ez du tratamendurik hartzen [2].

Nahiz eta paziente gehienak depresio-aldietatik errekuperatzen diren, gaixotasun errepikaria da eta kroniko bihurtu ohi da. Errekuperatzen diren pazienteetatik, % 80 inguruk beste depresio-aldiren bat jasango du bizitzan zehar [3]. Ikerketa prospektiboetan ikusi da, gaixo depresiboen 5 eta 10 urteko jarraipena egin zenean, % 12 eta % 7-k oraindik ere egoera depresiboa pairatzen jarraitzen zutela, hurrenez hurren [4].

Gaixoen artean, suizidioa heriotza kausa garrantzitsu bat da, bereziki 15 eta 24 urte arteko paziente gazteetan [4]. Psikiatrikoak ez diren beste gaixotasunak pairatzeko arriskua handitzearekin erlazionatu izan da; batez ere gaixotasun kardiobaskularrak agertzeko aukera handiagoa dela aurkitu da, eta gainera, pronostikoa gaixo ez-depresiboetan baino okerragoa dela ikusi da [5].

Nahiz eta depresioaren inpaktu ekonomiko eta soziala oso handia izan, azkeneko hamarkadetan ez da aurrerapen nabarmenik izan gaixotasunaren tratamendu farmakologikoan. Izan ere, 1950. hamarkadatik aurrera, hipotesi monoaminergikoa sortu zenetik, farmako antidepresiboen garapenak helburu izan du neurotransmisio monoaminergikoa bultzatzea, eta, ondorioz, egungo antidepresibo gehienek monoaminen (serotonina, noradrenalina eta dopamina) igoera eragiten dute garunean. Tamalez, klinikan erabiltzen diren farmakoek ez dute profil terapeutiko desiragarrikerik erakusten: eragin terapeutikoa igartzeko denbora luzeegia da (bizpahiru aste), eragin desiragaitz ugari dituzte eta kasuen heren batean ez dira eraginkorrak. Azken urteetan, farmako antidepresiboen garapenean ez bezala, depresioari buruzko ikerkuntzan aurrerapenak egon dira, eta egun badakigu depresioan zenbait aldaketa morfologiko gertatzen direla garunean, batez ere kognizioaz, gogo aldarkez eta oroimenaz arduratzen diren garun eremuetan. Beraz, depresioaren oinarrian dauden aldaketa morfologiko horiek zuzentzea izan beharko litzateke farmako berrien helburu nagusia. Testuinguru honetan, depresioari buruzko azkeneko ikerketa preklinikoek eta klinikoek ketamina proposatu dute etorkizun handiko farmako bezala, eragin antidepresibo azkarrak eta iraunkorrak eragiten baititu. Era berean, oinarriko ikerketetan deskribatu da ketaminak depresioan gertatutako al-

daketa morfologikoak zuzentzen dituela. Beraz, ketaminarekin lortutako emaitzek bide berria ireki dute etorkizunean farmako antidepresibo berrien garapenerako.

2. DEPRESIOARI BURUZKO ETIOLOGIA-HIPOTESIAK ETA GAUR EGUNGO EZAGUTZA

Psikiatria arloan gaixotasunei buruzko etiologia-hipotesiak ebidentzia farmakologikoetan oinarritu izan dira. Era honetan, farmako batek eragindako hobekuntza behin ikusita, uste zen farmako horren ekintza molekularrek gaixotasunaren desorekak zuzentzen zituztela, eta horren ondorioz gaixotasun psikiatriko batzuen etiologia-hipotesiak sortu ziren. Depresioaren kasuan horrela sortu zen teoria klasikoa, eta harrezkero teoria honek farmako antidepresiboen garapena baldintzatu eta zuzendu du. Tamalez, antidepresiboen eraginkortasun klinikoak ez du izan espero zen arrakasta, eta honek agerian jarri ditu teoria klasikoaren hutsuneak. Hala ere, gaur egun aurrerapauso handiak eman dira depresioaren inguruko ikerkuntzan eta gaixotasun horri buruz apur bat gehiago dakigunez, bide berriak ireki beharko lirateke antidepresiboak bilatzeko.

2.1. Teoria klasikoa eta farmako antidepresiboen garapena

Orain dela 50 urte inguru sortutako teoria monoaminergikoa da depresioaren fisiopatologia azaltzen saiatu den teoria nagusia [6]. Teoria horren arabera, depresioa garuneko neurotransmisore monoaminergikoen deplezioagatik gertatzen da; noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) eta dopamina (DA) hain zuzen ere. Klinikari ikusitako zenbait gertaerak, eta animaliekin egindako esperimenduetan behatutako ebidentziek bideratu zuten teoria honen sorrera. Alde batetik, ikusi zen antihipertentsibo moduan erabiltzen zen farmako batek, erreserpinak hain zuzen, depresioaren antzeko sintomatologia eragiten zuela pazienteetan, eta efektu depresiboak eragiteko gaitasuna zuela animalietan [7]. Aurkitu zuten, batetik erreserpinak, monoaminen garraiatzaile besikularrak inhibituz, NA, 5-HT eta DA-ren biltegi presinaptikoen deplezioa eragiten zuela aurkitu zuten, eta bestetik, horren ondorioz tarte sinaptikoan monoamina hauen kontzentrazioak jaisten zirela [8]. Bestalde, iproniazida agente antituberkulosoarekin tratatutako zenbait pazienteetan portaera euforiko eta hiperaktiboak agertzen zela behatu zuten, eta baita jateko gogo handitzen zela eta loaren kalitatea hobetzen zela [6]. Tuberkulosiaren kontrako farmako honek eragindako MAO (monoamina oxidasa) entzimaren inhibizioak garuneko NA eta 5-HT kontzentrazioak handitzen zituela ikusi zuten, eta horrek, erreserpinaren alderantzizko efektuak sortzen zituela monoaminen mailan eta pazienteen gogo-aldartean [8].

Iproniazidaren eraginak ikusita, zenbait ikerketa gauzatu ziren paziente depresiboetan zuen eragina ikusteko. Pazienteen % 70 inguruk hobekuntza izan zuela ohartu ondoren [9], fitxa teknikoz kanpoko erabilera ematen hasi zitzaion depresio nagusia zuten pazienteak tratatzeko. Dena den, bere eragin desiragaitzak (agitazioa, dardara, buruko mina...) eta segurtasun falta egiaztatuta, ez zen luzaroan erabili. Hala ere, ekintza mekanismo hau eredutzat hartuz, farmako espezifikoagoak garatu ziren ordutik aurrera, bereziki entzimaren MAO-A aldaera era itzulgarrian inhibitzen zutenak, eta profil egokiago bat aurkezten zutenak [8].

Bestalde, 50eko hamarkadaren bukaeran, agente antipsikotikoen garapenean ari zirela, eragin antidepresiboak zituen farmako bat aurkitu zuten, imipramina hain zuzen. Imipramina antidepresibo triziklikoko taldeko lehenengoa izan zen, izan ere, ordutik aurrera bere egitura kimikoan oinarrituz antidepresibo trizikliko gehiago garatu zituzten. Antidepresibo triziklikoek hiru eraztun ez osatutako egitura kimiko amankomuna dute, baina profil farmakologiko nahiko desberdina dute. NA edota 5-HT birxurgapena inhibituz lortzen dute monoaminen mailak handiagotzea, baina beren espezifikotasun falta dela eta, beste hartzaileetan eragiteko gaitasun handia dute, eragin desiragaitz garrantzitsuak sortuz [8,10].

Antidepresibo triziklikoen garapenetik zenbait urte igaro ondoren, 60ko hamarkadaren bukaeran, monoaminen artean 5-HT-k zuen garrantzia azpimarratzen hasi zen [11], eta serotoninaren birxurgapena selektiboki inhibitzen zuten antidepresiboak (SSRI) garatu ziren. Fluoxetina izan zen garatu zen lehen SSRI-a. Eli Lilly-k konpainiak aurkitu zuen 1974. urtean, nahiz eta ez zuten 1987ra arte komertzializatu. SSRI farmako ugari garatu dira geroztik, eta baita noradrenalinaren birxurgapena inhibitzen duten farmako antidepresiboak (SNRI) eta mistoak ere, hau da, serotonina era noradrenalinaren birkaptazioa inhibitzen dutenak (NSRI); farmako hauek, selektibitateari eta eragin desiragaitzen profilarri dagokionez hobekuntza handia ekarri zuten depresioaren tratamenduan [8].

Aipatutako MAO inhibitzailea, SNRI, NSRI eta SSRI antidepresibo taldeetatik kanpo geratzen diren zenbait farmako ere aurkitu daitezke merkatuan, bupropiona eta vortioxetina esaterako [8]. Dena den, farmako guztiek sistema monoaminergikoa dute itu terapeutiko moduan, eta lehenengo antidepresiboen garapenetik mende erdia igaro arren, ez da berrikuntza handirik eman arlo honetan.

Gaur egun klinikan erabiltzen diren tratamenduak sistema monoaminergikoa eragiten dutenak dira oraindik; SSRI taldeko farmakoak dira, hain zuzen, depresio nagusia tratatzeko gehien errezetatzen diren farmakoak. Hala ere, pazienteen heren batek ez du behar bezala erantzuten tratamendua jasotzean, eta TRD («Treatment Resistant Depression») edo tratamenduari erresistentea den depresioa arazo bihurtu da asaldura depresiboa

pairatzen dutenen artean, gaixo hauek ez baitute hobekuntzarik azaltzen tratamendu desberdinak probatu arren. Gainera, farmako hauen efektu antidepresiboa igartzeko zenbait aste behar izaten dira.

Depresioaren tratamenduaren eraginkortasun falta ikusita, argi geratzen da bere garaian planteatutako hipotesi monoaminergikoa ez dela nahikoa depresioan gertatzen diren prozesu fisiopatologikoak era egoki batean azaltzeko, eta teoria honek dituen hutsuneak ugariak direla. Esaterako, nahiz eta depresioa duten pazienteetan monoaminen maila baxuak ikusi, monoaminen gutxiagotzeak ez ditu sintoma depresiboak sortzen pertsona guztietan [12]; bestalde, garunean monoaminen mailen handitzea eragiten duten farmako guztiek ez dute eragin antidepresiborik aurkezten, hala nola, anfetaminak. Behatutako gertakari hauek ez datoz bat hasiera batean planteatutakoarekin, eta agerian uzten dute monoaminen mailak ez direla zuzenean egoera depresiboaren erantzule.

Hipotesiaren konplexutasun falta dela eta, ezin dira zenbait gertakari ulertu, esaterako, antidepresiboen eragina hasteko beharrezkoa den denbora tarte luzea. Eragin kliniko berantiar hori azaldu ahal izateko, monoaminen handitzea baino gehiago, honen ondorioz martxan jarritako zenbait egokitzapen prozesu izango lirarteke eragin antidepresiboaren erantzule.

Gainera, sistema monoaminergikoa gogo-aldartean duen garrantzia eztabaidaezina izan arren, nerbio sistema zentralak erakusten duen konplexutasuna eta beste faktoreek sistema honetan duten eragina kontuan hartu beharrekoak dira, hala nola, kortikotropinaren hormona askatzaileak, basopresinak, neuropeptidoak, zitokinak, edo faktore neurotrofikoak [13].

2.2. Depresioaren Neurobiologia

Depresioak erakusten duen heterogeneotasuna eta konplexutasuna direla eta, zaila izan da gaixotasunaren etiologia zein den argitzea, eta kausa bakarra bainoago, asalduraren garapena bultzatzen duten faktore multzo bat dagoela ikusi da. Dena dela, azken hamarkadetan burututako lanek, garuneko zenbait aldetan gertatzen diren aldaketa morfologiko eta funtzionalak nabarmendu dituzte, bereziki alde linbiko eta kortikaletan, gogo-aldartearen kontrolean inplikaturiko guneak hain zuzen, eta aldaketa hauek depresio zein estresarekin gordetzen duten erlazioa azpimarratu nahi izan dute. Halaber, aurkitutako aldaketa estruktural hauen azpitik egon daitezkeen aldaketa molekularrak identifikatzen saiatu dira, hala nola, aldaketa morfologikoak gertatzeko garrantzitsuak izan daitezkeen faktore neurotrofikoaren erregulazioan parte hartzen duten bideak [14].

Neuroirudi teknikekin lortutako datuek argi utzi dute, estresa nahiz depresioa pairatzen duten pertsonetan, garunaren zenbait aldetan bolumenaren murrizpena gertatzen dela. Esaterako, sistema linbikoaren parte den

hipokanpoan gertatzen den bolumen-murritzeta esanguratsua da gaixo depresiboetan; gainera, bolumen-galera handiagotu egiten da gaixotasuna denboran aurrera joan ahala eta tratamendurik jaso ezean [15]. Honekin batera, azaldutako atrofia hau itzulgarria izan daitekeela ikusi da, tratamendu antidepressiboek erakutsi baitute gaixoen bolumen hipokanpala handitzeko gaitasuna dutela [15, 16]. Honetaz gain, zenbait zona kortikaletan ere ikusi da bolumen galera, esaterako cortex prefrontalean, bereziki eremu zingulatuaren parte den *cortex subgenualisean* [17].

Hipokanpoan eta eremu kortikalean izaten den bolumen-galeraren azpitik zeuden aldaketa zelularrak zeintzuk diren azaldu nahian, post-mortem ikerketak egin dira. Emaitzek adierazi dutenez, zelulen kopuruan ez da aldaketa esanguraturik gertatzen, eta neuronon tamainaren murriztea da gertatzen den aldaketa nagusia [18, 19]. Hori ikusita, iradoki da zelulen txikitze horrek sinapsi eta prozesu neuronaletan eragina izan deza keela, eta garuneko konexio sinaptiko kopuruan murrizpena eragin deza keela.

Azaldutako aldaketa neuronalez gain, post-mortem ikerketek depresioak garuneko glia zeluletan ere baduela eragina adierazi dute, halakoan kopurua nabarmenki txikiagotzen baita, bereziki kortexeko zenbait eremutan [20].

Testuinguru honetan, garunaren plastikotasunak depresioan duen garrantzia ikusita, aldaketa morfologikoen atzetik egon daitezkeen faktore neurotrofikoak mailen aldaketak aztertu dira. Horrela, bada, ikusi da BDNFk (brain-derived neurotrophic factor), neuronon biziraupenean eta lotura sinaptikoen sendotzean eragina duen faktore neurotrofikoak, gaixotasun depresiboan rol garrantzitsu bat jokatzen duela. 1.500 gaixo depresibo baino gehiago kontuan hartzen dituen meta-analisi baten emaitzek adierazi dute, BDNF mailak baxuagoak direla depresioa jasaten duten pazienteetan, eta tratamendu antidepressiboen administrazioak maila hauen goiera dakarrela [21].

3. KETAMINA. EZUSTEKO ERAGIN ANTIDEPRESIBOAK

1950eko hamarkadan, Parke Davis konpainia (zeina gaur egun Pfizer taldearen barruan baitago) ziklohexaminen ikerkuntzan ari zen propietate analgesiko onak zituen anestesiko baten bilaketan. Beste anestesikoak ez bezala, efektu kardiobaskular edo arnas sisteman depresiorik eragiten ez zuten zenbait produktu garatu zituzten. Hala ere, garatutako produktuek amets gaiztoak edota haluzinazioak bezalako efektu psikodisleptiko gogorak eragiten zituzten pazienteengan. Konposatu hauetako bat (Fenziklidina (PCP)) komertzializatzea iritsi zen arren, bere erabilera errekreazionalak merkatutik kanporatzea eragin zuen 1978an [22].

Propietate egokiak zituen anestesiko egoki baten bilaketa prozesuan, Parke Davis konpainiak ketaminaren sintesi eta garapena burutu zuen 1960ko hamarkadaren hasieran Calvin Stevens-en eskutik, eta Ketalar® izen komertzialarekin merkaturatu zen. Konposatu berri honek, beste anestesikoak ez bezala, efektu hipnotiko, analgesiko, eta amnesikoak eragiten zituen aldi berean; gainera, arnas sisteman eta sistema kardiobaskularrean egonkortasuna mantentzen zuen anestesian, eta sortzen zituen efektu psiko-tropoak ziklohexaminenak baino ahulagoak ziren [23].

1965. urtean gauzatu ziren lehen entseguak gizakietan eta 1970. urtean praktika klinikoan hasi zen erabiltzen. Bere profil farmakologikoa dela eta, agente anestesiko egokia da bereziki asma edota desoreka hemodinamikoak dituzten pazienteetan, paziente pediatrikoetan, edo erredura zabalak dituzten pazienteetan erabiltzeko. Gainera, bere administrazioak laringe eta faringe erreflexuak mantentzen ditu, eta hau oso erabilgarria da larrialdi kasuetan. Azken aldian, gero eta gehiago erabiltzen da propofolarekin batera sedazioa eragiteko, «ketofol» esaten zaion nahasketa; bi farmakoak batera erabiltzean, batak bestearen aspektu negatiboak leuntzen dituelako. Propofolak sortzen duen hipotentsioa gutxitzen laguntzen du ketaminak, eta ketaminak eragin dezakeen emesia eta esnatze-agitazioa murrizten ditu propofolak. Bere propietate analgesikoek, ebakuntza ondoko mina tratatzeko agente aproposa bihurtzen dute, opioideek sor dezaketen hiperalgnesia edo «wind-up» izeneko fenomenoak eta arnas depresioa saihesten dutelako [23].

Gaur egun, Espainian, medikamendu moduan, Ketolar® izenarekin aurkitu dezakegu ketamina, anpulu injektagarri moduan, eta bere erabilera ospitale eremura mugatzen da. Bere fitxa teknikoan zehazten den moduan, onartuta duen indikazio bakarra da anestesiko bezala erabiltzea prozesu diagnostiko edota kirurgiko desberdinetan. Anestesia arloan era desberdinetan erabiltzen da, hala nola anesthesiaren indukzioarako, anestesiko nagusi bezala, edo ,dosi txikiagoetan, beste agente anestesiko ahulago batzuen ekintza indartzeko.

3.1. Depresioaren kontrako eraginkortasun klinikoa

90eko hamarkadan animalietan burutu ziren zenbait ikerkuntzak agerian jarri zuten ketaminak eta ketamina bezalako NMDA hartzaileen antagonistek sintoma depresiboen hobekuntza eragiten zutela. Azken urteetan, ketaminaren dosi subanestesikoek (0,5 mg/kg) egoera depresiboen hobekuntza azkarra eragiten dutela erakusten duten ebidentziak sendotu dira, bai ketamina lehen tratamendu bezala erabiltzen den kasuetan eta baita tratamendu-erresistenteak diren depresio egoeretan ere [24].

Ketaminaren efektu antidepresiboak eta segurtasuna ebaluatu nahian entsegu kliniko desberdinak gauzatu dira, administrazio bide eta jarraibide

desberdinak erabiliz. Alde batetik, zain barneko ketaminaren dosi bakarra administratzen den zenbait entsegutan, depresio nagusia zuten gaixoen % 50-70-ak erantzun zion tratamenduari. Entsegu hauetan, ketaminaren eragina oso azkarra zela ikusi zen, infusioa hasi eta 40 min-ra ikusi baitziren, eta orokorrean 3-7 eguneko iraupena zuen, nahiz eta zenbait pazienteek efektuen iraupen luzeagoa erakutsi zuten [25, 26].

Ketaminaren zain barneko dosi bakarra vs plazeboa egindako entsegu kontrolatu eta gurutzatuetan ikusi da depresio bipolarrean ere sintomen desagertze azkarra (40 min) ematen dela pazienteetan [26, 27], agerian jarriz NMDA hartzailen antagonistek depresio unipolar zein bipolarren tratamenduan paper garrantzitsua izan dezaketela. Honetaz gain, trauma osteko estres asaldurak eta nahasmendu obsesibo-konpulsiboa pairatzen duten pazienteekin ere burutu dira entseguak, eta hasierako datuek patologia hauen tratamendurako ere farmako eraginkorra izan daitekeela iradokitzen dute [28].

Aurreko entseguetan ketaminak depresio sintometan eragiten duen onura egiaztatu arren, dosi bakarrak duen iraupena nahiko mugatua da; izan ere, efektuak astebete inguru dirau. Lortutako datuak kontuan hartuz, ketaminaren dosi anitzak frogatu izan dira beste zenbait entsegutan. Murrrough *et al.*-ek dosi anitzak erabiliz burututako entsegutan, pazienteen % 70.8-k erantzuna azaldu zuen, eta sintoma depresiboen hobekuntzak azken infusioaren ondorengo 18 egunetan iraun zuela ikusi zen [29]. Dena den, dosi anitzekin beste entsegu batzuk ere burutu dira, eta zenbaitetan agertu den erantzun tasa baxuagoa izan da; esaterako, Diamond *et al.*-en taldeak burutu zuen entsegu ireki batean lortu zen erantzun tasa % 29koa izan zen [30]. Nahiz eta entseguen emaitzen artean aldakortasun nabaria dagoen, aipatu beharra dago haien diseinua oso desberdina izan zela; Murrrough *et al.*-en entsegua kontrol bezala midazolama erabiliz gauzatu zen [29], eta bere parte-hartzaileek beste tratamenduekiko erresistentea zen depresio unipolarra pairatzen zuten. Bestalde, Diamond *et al.*-en entseguan parte hartu zutenek depresio unipolarra zein bipolarra zuten, eta dosi desberdinak hartu zituzten taldeetan banatu ziren, hiru edo sei ketamina hartualdi eginez 3 asteko denbora tartean, beren ohiko tratamendu antidepressiboarekin jarraitzen zuten bitartean [30].

Nahiz eta entseguetan lortutako emaitzek erakutsi duten zain barneko ketaminak, efektibitateari begira, tratamendu antidepressiboa izateko potentziala baduela, hau ez da biderik erosoena. Hori dela eta, inbasio txikiagoko beste administrazio bideak bilatu beharko lirake. Ketaminaren aho bidezko bioerabilgarritasuna nahiko baxua denez (% 16-20), proposatutako bide alternatiboa sudurra izan da. Ketaminak sudur bidetik hartuta duen bioerabilgarritasuna % 25-50 ingurukoa da [31], horrela, erosotasuna eta erabilgarritasunaren arteko oreka gordetzen duen aukera egokia izan daitekeela pentsatu izan da.

Lapidus *et al*-en taldeak, sudur bideko ketaminaren eraginkortasuna nolakoa zen ikertzeko asmoz, 2014 urtean entsegu pilotu randomizatu eta kontrolatu bat burutu zuen; tratamendu-erresistentea den depresio pazienteetan % 44ko erantzuna lortu zen, plazebo taldean % 6 lortzen zelarik [31]. Entsegu honen parte hartzaileek, beren oinarritzko tratamenduekin jarraitu zuten nahiz eta hauek eraginkorrak ez izan. Entsegu honetan, ketamina ondo jasaten zela ikusi zen, eta agertu ziren efektu psikotomimetiko edota disoziatiboak mespretxagarriak zirela.

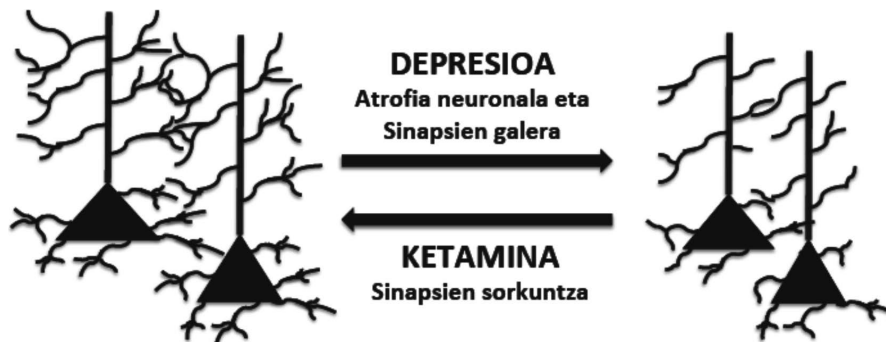
Aurretik aipatutako entseguetan behatu daitezkeen erantzun tasen arteko ezberdintasunak, administrazio bide desberdinak erabiltzearen ondorio izan litezke. Izan ere, zain barneko infusio ostean lortzen ziren batez besteko plasma kontzentrazioak 150 ng/ml eta 200 ng/ml-koak izan ziren 30 min-an eta 40 min-an, hurrenez hurren, eta sudurretik eman ostean lortzen zirenak askoz ere baxuagoak, 72ng/ml 20 min-an eta 84ng/ml 40 min-an, alegia [32, 33]. Nahiz eta orain arte lortu izan diren emaitzak positiboak izan, eta ketaminaren erabilgarritasuna nabaria dela azaldu depresio sintomen hobekuntzarako, beharrezkoa da administrazio bide desberdinen arteko bioerabilgarritasun eta eraginkortasunen baliokidetasuna zehazki aztertzen duten ikerketa gehiago egitea.

Azken urteetan, S-ketaminaren erabilera klinikoaren inguruko interesa sortu da. Nahiz eta egindako entsegu kliniko gehienetan nahaste errazemikoa erabili den, bi enantiomeroen arteko desberdintasun batzuk badaude. Horrela, S-ketaminak lau aldiz potentzia handiagoa du NMDA hartzaileetan finkatzeko R-ketaminak baino. Gainera, martxan jarritako entsegu klinikoek S-ketamina nahaste errazemikoa bezain eraginkorra izateaz gain, eragin desiragaitzen profil hobea duela iradokitzen dute [34]. Hala ere, eragin antidepresiboari dagokionez, etorkizunean entsegu kliniko gehiago egin beharko lirateke S-ketaminaren abantailak guztiz definitzeko [34, 35]. Izan ere, animalia ereduetan egindako ikerketa batean frogatu zen, R-ketaminaren eragin antidepresiboetarako potentzia handiagoa zela, eta sortutako eragin antidepresiboak S-ketaminarenak baino luzeagoak zirela [36].

3.2. Ketaminaren eragin antidepresiboak azaltzeko proposaturiko ekintza mekanismoak

Ketaminak eragin antidepresibo azkarrak (2 ordutan) eta iraunkorrak (7 egun) eragiten ditu. Oraingoz eragin antidepresiboaren ekintza mekanismo zehatzak argitzeke egon arren, ketaminak neuronetan aldaketa morfologiko azkarrak eragiten dituela ikusi da zenbait entsegutan. Zehazki, kortex prefrontaleko neurona piramidaletan ketaminak arantza dendritikoen kantitatearen igoera azkarra eragiten duela deskribatu da [37]. Egiaztatu denez depresioan badagoela atrofia neuronal eta eremu desberdinetako neuronen arteko komunikazioaren jaitsiera, ketaminaren eragin antidepre-

siboak maila zelularrean azaltzeko, sinaptogenesi azkarra bultzatzeko duen gaitasuna proposatu da ekintza mekanismo nagusi bezala (**1. irudia**).



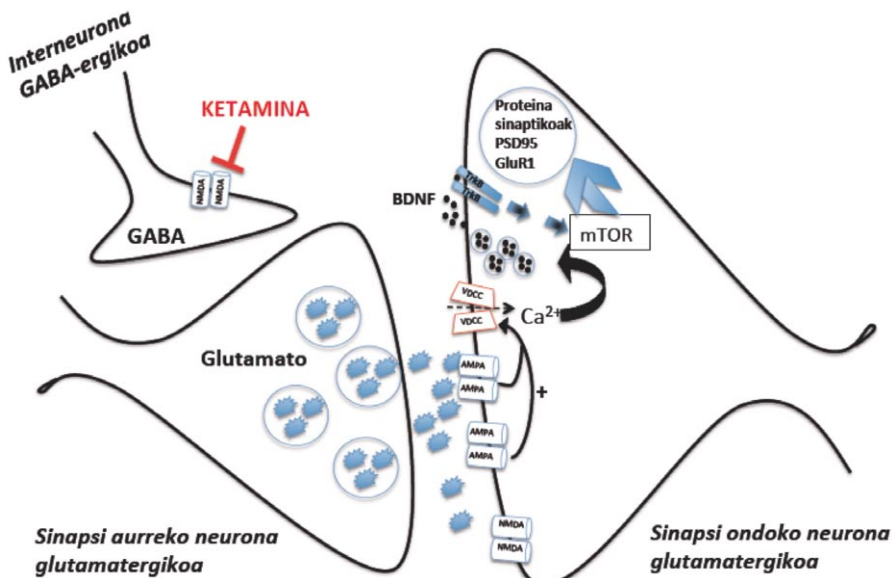
1. irudia. Ketaminak eragindako sinaptogenesi azkarra depresioaren kontrako ekintza mekanismo zelular nagusi bezala proposatu da.

Ketaminak eragindako efektu antidepresiboen mekanismo neurobiologikoak konplexuak dira, eta ezin dira azaldu NMDA hartzaileen blokeoaren bidez soilik. Izan ere, ketaminaren metabolismo azkarra dela eta, organismoan irauten duen denbora nahiko mugatua da. Hala ere, agertzen diren efektuak ketaminaren kontzentrazioak mespretxagarriak direnean ere mantentzen dira. Horren arrazoiak NMDA hartzaileen blokeoaren ondorioz martxan jartzen diren zenbait mekanismo eta egokitze-aldaketa izan daitezke.

Beraz, ketaminaren eragin akutuak martxan jarritako seinaleztapen bideak sinaptogenesiaren erantzuleak izan behar dira, eta zuzeneko eta zeharkako ebidentzia desberdinei esker hipotesi bat sortu da prozesu osoa urratsez urrats azaltzeko (**2. irudia**):

1. Ketaminak NMDA hartzaileak blokeatzen ditu batez ere interneurona GABAergikoetan. Horren ondorioz, neurona glutamatergikoek jasotzen duten inerbazio inhibitzailea murriztuko da eta glutamatoaren jariaketa handituko da kortexean. Atsedean egoeran, magnesioak NMDA hartzaileak blokeatzen ditu eta neuronen despolarizazioak magnesioaren irteera eragiten du. Interneurona GABAergikoek aktibitate tonikoa dutenez, NMDA hartzaileetatik magnesioaren irteera gertatuko da, eta ketaminak eragindako blokeoa errazten da. Horrexegatik ketaminaren dosi baxuek askoz errazago blokeatu ditzakete neurona hauetan espresatzen diren NMDA hartzaileak. Izan ere, glutamatoaren igoera ketaminaren dosi subanestesikoekin ikusten da, eta ez dosi handiagoekin [38, 39].

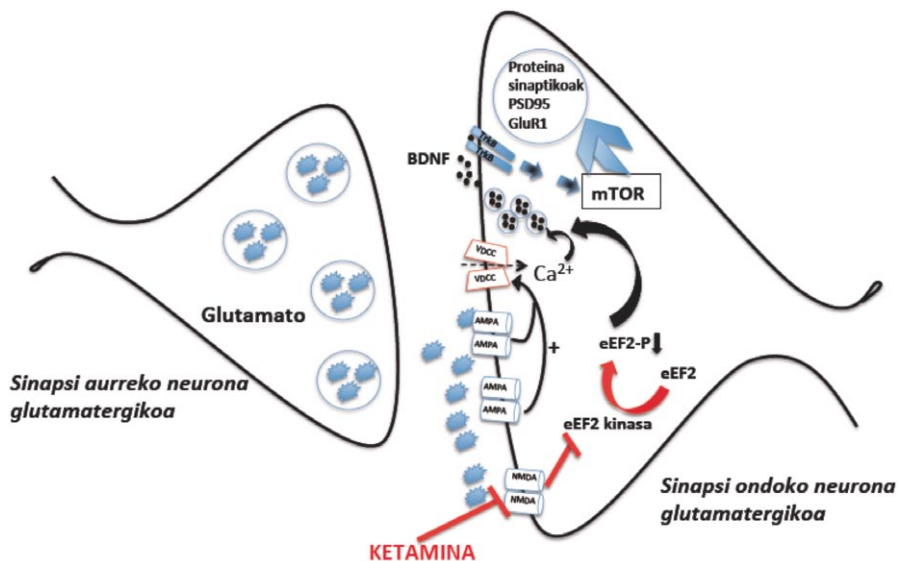
2. Neurona piramidalen desinhibizioak glutamatoaren igoera eragingo du kortex prefrontalean eta, ondorioz, despolarizazioa neurona postsinaptikoetan.
3. Glutamatoak sinapsi ondoko neuronetan AMPA hartzailleak kitzikatuko ditu, eta despolarizazioaren ondorioz boltai-menpeko L-motako kaltzio erretenak (VDCC) aktibatuko dira. AMPA hartzailleen antagonistak eta VDCC-en antagonistak erabiltzen direnean ez dira ketaminaren eragin antidepresiboak sortzen, eta honek bi elementu hauek duten garrantzia erakusten digu [40, 41].
4. Despolarizazioak eta ondoriozko kaltzioaren sarrerak BDNFaren askapena bultzatzen dute. BDNFak bere hartzailleak (trkB) kitzikatuko ditu eta mTORC1 seinaleztapen bidea aktibatuko du. mTORC1 seinaleztapen bidea proteina desberdinen translazioan inplikaturik dago, horien artean proteina sinaptikoenean Beraz, bide honen aktibazioak plastikotasun sinaptikoan eta ondoriozko neuronen aktibitatearen aldaketetan rol garrantzitsua jokatzen du. Testuinguru honetan, kortex prefrontalean ketaminak mTORC1-aren aktibazioa eragiten duela frogatu da, eta baita mTORC1-aren blokeoak ketaminaren eragin antidepresiboa desagerrarazten duela ere [37, 40].



2. irudia. Ketaminak NMDA hartzailleak interneurona GABAergikoetan blokeatzen ditu batez ere. Horren ondorioz, glutamatoaren transmisioaren igoerak sinapsi ondoko neuronetan sinaptogenesia bultzatuko luke (testuan pauso guztiak deskribatzen dira).

Deskribatutako hipotesiaren arabera, ketaminak eragindako aldaketa morfologikoak eta ondoriozko eragin terapeutikoak azaldu daitezke. Hala ere, beste ikerketa batzuek zalantzan jarri dute aurreko hipotesia. Izan ere, interneurona inhibitzaileen NMDAren ezinbesteko NR1 subunitatearen ezabatze genetikoak ez du ketaminaren eragina saihesten [42]. Aitzitik, kortexeko neurona kitzikatzailen NMDA-ren NR2B subunitatearen ezabatze genetikoak ketaminaren eragin antidepresiboa blokeatzen du [43].

Ebidentzia hauek kontuan izanik, beste hipotesi bat garatu da ketaminaren eraginak azaltzeko asmoz. Bigarren hipotesi honen arabera ketaminak eragindako NMDA-aren aktibitate basalaren blokeoak eukarioten elongazio faktorearen kinasa (eEF2K) inhibituko luke, eEF2 faktorearen fosforilazioa gutxituz eta proteinen sintesiaren supresioa inhibituz. Horren ondorioz, BDNFaren sintesia eta askapena handituko liriteke eta horrek AMPA hartzaileen eta beste proteina sinaptikoen mugimendua bultzatuko luke, plastikotasun sinaptikoaren prozesuak martxan jarritz. Hipotesi honen alde frogatu da ketaminak ez daukala eragin antidepresiborik eEF2 kinasaren knockout saguetan, ezta BDNFaren knockout saguetan edo AMPAren GluA2 subunitatearen knockout saguetan ere [41, 44] (**3. irudia**).



3. irudia. Ketaminak eragindako NMDA hartzailearen blokeoak eEF2 kinasaren aktibitatea murrizten du. Beraz, eEF2 fosforilazioa gutxituz, BDNFaren sintesia eta askapena piztuko litzateke. Azkenik, mTOR-aren aktibazioaren bidez sinaptogesia bultzatuko da.

Dena den, aipatutako bi hipotesiek BDNFaren aktibazioa eta ondo-riozko mTOR seinaleztapenaren aktibazioa azpimarratzen dute, eta ketaminaren eragin antidepresiboetan osagai horiek duten garrantzia adierazten dute. Etorkizunean seinaleztapen bide hauei buruz gehiago ikertu beharko litzateke ketaminaren antzeko eragin antidepresibo azkarrak eta iraunkor-rrak lortzeko, NMDAren antagonismoa saihestuz, eta horrekin batera, baita ketaminaren eragin desiragaitzak.

4. ONDORIOAK

Ketaminak eragin antidepresibo azkarrak eta iraunkorrek badituela age-rian utzi dute azken urteetako ikerketa prekliniko eta klinikoek. Oinarrizko ikerketetan, ketaminak sinapsi konexioak azkar handitzen dituela frogatu da, depresioan ikusitako neuronen atrofiaren kontrako mekanismoa izan litekeena. Ebidentzia hauek farmako antidepresibo berrien bilaketa berpiztu dute. Etorkizunean, ketaminaren ekintza mekanismoak sakontasun osoz aztertu beharko lirateke depresioaren kontrako itu terapeutiko berriak deskribatzeko, eta horrela farmako antidepresibo eraginkorragoak garatu ahal izateko.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] Pasquini M, Berardelli I, Biondi M. 2014 «Ethiopathogenesis of depressive disorders». *Clinical practice and epidemiology in mental health*, 10, 166-71.
- [2] <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Eguneratze data: 2018/03/22.
- [3] Otte C, Gold SM, Penninx BW *et al.* 2016 «Major depressive disorder». *Nature Reviews Disease Primers*, 2, article n° 16065.
- [4] Keller MB, Hirschfeld RM, Hanks .1997 «Double depression: A distinctive subtype of unipolar depression». *Journal of Affective Disorders*, 45, 65-73.
- [5] Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. 1998 «The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment». *Archives of General Psychiatry*, 55 (7), 580-592.
- [6] Schildkraut JJ. 1965 «The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence». *American Journal of Psychiatry*, 122 (5), 509-522.
- [7] Hirschfeld RM. 2000 «History and evolution of the monoamine hypothesis of depression». *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (Supl 6), 4-6.
- [8] Hillhouse TM, Porter JH. 2015 «A brief history of the development of anti-depressant drugs: From monoamines to glutamate». *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23(1), 1-21.

- [9] Loomer HP, Saunders JC, Kline NS. 1957 «A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer». *Psychiatric research reports of the American Psychiatric Association*, **8**, 129-141.
- [10] Domino EF. 1999 «History of modern psychopharmacology: a personal view with an emphasis on antidepressants». *Psychosomatic Medicine*, **61(5)**:591-598.
- [11] Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG. 1967 «5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides». *The British Journal of Psychiatry*, **113(505)**, 1407-1411.
- [12] Salomon RM, Miller HL, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS. 1997 «Lack of behavioral effects of monoamine depletion in healthy subjects». *Biological Psychiatry*, **41(1)**, 58-64.
- [13] Anand A, Charney DS. 2000 «Norepinephrine dysfunction in depression». *Journal of Clinical Psychiatry*, **61** (Suppl 10), 16-24.
- [14] Duman RS. 2014 «Neurobiology of stress, depression, and rapid acting antidepressants: remodeling synaptic connections». *Depression and anxiety*, **31(4)**, 291-296.
- [15] Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. 2003 «Untreated depression and hippocampal volume loss». *American journal of psychiatry*, **160(8)**, 1516-1518.
- [16] MacQueen G, Frodl T. 2011 «The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? » *Molecular Psychiatry*, **16(3)**, 252-264.
- [17] Drevets WC, Price JL, Furey ML. 2008 «Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression». *Brain Structure and Function*, **213(1-2)**, 93-118.
- [18] Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. 1999 «Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression». *Biological Psychiatry*, **45(9)**, 1085-1098.
- [19] Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, et al. 2004 «Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression». *Biological Psychiatry*, **56(9)**, 640-650.
- [20] Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. 2007 «Gliogenesis and glial pathology in depression». *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, **6(3)**, 219-233.
- [21] Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. 2008 «A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression». *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **11(8)**, 1169-1180.
- [22] Mion G, Villeveille T. 2013 «Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings)». *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **19(6)**, 370-380.
- [23] Gao M, Rejaei D, Liu H. 2016 «Ketamine use in current clinical practice». *Acta Pharmacologica Sinica*, **37(7)**, 865-72.

- [24] DeWilde KE, Levitch CF, Murrrough JW, Mathew SJ, Iosifescu DV. 2015 «The promise of ketamine for treatment-resistant depression: current evidence and future directions». *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1345**, 47-58.
- [25] Mathew SJ, Murrrough JW, aan het Rot M, Collins KA, Reich DL, Charney DS. 2010 «Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial». *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **13(1)**, 71-82.
- [26] 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». *Archives of General Psychiatry*, **63(8)**, 856-864.
- [27] Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, *et al.* 2000 «Antidepressant effects of ketamine in depressed patients». *Biological Psychiatry*, **47(4)**, 351-354.
- [28] Costi S, Van Dam NT, Murrrough JW. 2015 «Current Status of Ketamine and Related Therapies for Mood and Anxiety Disorders». *Current Behavioral Neuroscience Reports*, **2(4)**, 216-225.
- [29] Murrrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, aan het Rot M, *et al.* 2013 «Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression». *Biological Psychiatry*, **74(4)**, 250-256.
- [30] Diamond PR, Farmery AD, Atkinson S, Haldar J, Williams N, Cowen PJ, *et al.* 2014 «Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic». *Journal of Psychopharmacology* **28(6)**, 536-544.
- [31] 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». *Biological Psychiatry*, **76(12)**, 970-976.
- [32] Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, *et al.* 2010 «A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression». *Archives of General Psychiatry*, **67(8)**, 793-802.
- [33] Zarate CA Jr, Brutsche N, Laje G, Luckenbaugh DA, Venkata SL, Rammooorthy A, *et al.* 2012 «Relationship of ketamine's plasma metabolites with response, diagnosis, and side effects in major depression». *Biological Psychiatry*, **72(4)**, 331-338.
- [34] Zhang JC, Li SX, Hashimoto K. 2014 «R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine». *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, **116**, 137-41.
- [35] Artigas F1, Celada P, Bortolozzi A2., 2018. «Can we increase speed and efficacy of antidepressant treatments? Part II: Glutamatergic and RNA interference strategies». *European Neuropsychopharmacology*, **28**, 457-482.

- [36] Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martin-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana JJ. 2018. «Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review». *CNS Drugs*, **32**, 411-420.
- [37] Gerhard DM, Wohleb ES, Duman RS. 2016 «Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity». *Drug Discovery Today*, **21(3)**, 454-464.
- [38] Chowdhury GM, Behar KL, Cho W, Thomas MA, Rothman DL, Sanacora G. 2012 «(1)H-[(1)(3)C]-nuclear magnetic resonance spectroscopy measures of ketamine's effect on amino acid neurotransmitter metabolism». *Biological Psychiatry*, **71(11)**, 1022-1025.
- [39] Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. 1997 «Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex». *Journal of Neuroscience*, **17(8)**, 2921-2927.
- [40] 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(5994)**, 959-964.
- [41] Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, et al. 2011 «NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses». *Nature*, **475(7354)**, 91-95.
- [42] Pozzi L, Pollak Dorocic I, Wang X, Carlen M, Meletis K. 2014 «Mice lacking NMDA receptors in parvalbumin neurons display normal depression-related behavior and response to antidepressant action of NMDAR antagonists». *PLoS One*, **9(1)**, e83879.
- [43] Miller OH, Yang L, Wang CC, Hargroder EA, Zhang Y, Delpire E, et al. 2014 «GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine». *eLife*, **3**, e03581.
- [44] Nosyreva E, Szabla K, Autry AE, Ryazanov AG, Monteggia LM, Kavalali ET. 2013 «Acute suppression of spontaneous neurotransmission drives synaptic potentiation». *Journal of Neuroscience*, **33(16)**, 6990-7002.