



David Nutt FMedSci - Antidepresivos de acción oral: pasado, presente y posible futuro

Los fármacos antidepresivos, tal y como los conocemos hoy, se descubrieron en la década de 1950 fruto de dos casualidades. Los IMAO surgieron de los fármacos desarrollados para el tratamiento de la tuberculosis y los tricíclicos del derivado de la clorpromazina, la imipramina. En ambos casos, los médicos observadores vieron los beneficios de la mejora del estado de ánimo y los ensayos clínicos posteriores confirmaron su potencial clínico.

La siguiente etapa de la evolución de los antidepresivos fue el descubrimiento de sus modos de acción y, a continuación, el desarrollo de nuevos agentes para la misma farmacología, pero a menudo con menos efectos adversos. Se halló que la imipramina bloqueaba la recaptación de noradrenalina y luego de serotonina, y de ahí surgió una serie de nuevos agentes como los ISRS, los IRSN y el bupropión, que tenían perfiles de seguridad mucho mejores, especialmente en caso de sobredosis.

Se descubrió que los IMAO bloquean covalentemente las enzimas monoamino oxidasa A y B y, por tanto, elevan la noradrenalina, la serotonina y la dopamina en el cerebro. Los fármacos de la siguiente generación, sobre todo la moclobemida, eran selectivos para los IMAO y su actividad era reversible, por lo que el riesgo de interacciones era menor.

Posteriormente, los estudios sobre los efectos de estos antidepresivos en el cerebro condujeron a teorías sobre la actividad centrada en los receptores de serotonina y noradrenalina, a partir de los cuales se desarrolló una nueva clase de antidepresivos que actuaban en los receptores. Entre ellos se encuentran la mianserina, la mirtazapina, la trazodona y, más recientemente, la agomelatina. El antidepresivo autorizado más reciente es la vortioxetina, que puede considerarse un fármaco de diseño en el sentido de que toma las mejores propiedades de los ISRS y de los antidepresivos de acción sobre los receptores y las reúne en la misma molécula, con beneficios concretos en términos de cognición y un perfil de efectos adversos más bajo. La mejora de los antidepresivos actuales de acción oral es difícil, por lo que el interés de la investigación se centra ahora en los medicamentos iv, como la ketamina, pero todavía se están investigando algunos nuevos agentes orales que actúen sobre los sistemas de receptores opioides y dopaminérgicos.