

El futuro de la farmacoterapia antidepresiva*

César González Caro¹

Resumen

La depresión es una enfermedad altamente prevalente, que genera gran discapacidad. No se conocen con exactitud los factores etiopatogénicos, pero existen diversos tipos de tratamientos para aliviar este sufrimiento. La terapia farmacológica es uno de ellos, y es ampliamente usada. Sin embargo, la demora en su inicio de acción, los efectos indeseables, la interacción medicamentosa, así como las bajas tasas de remisión y respuesta se constituyen en dificultades para su uso exitoso. Los numerosos medicamentos actualmente disponibles no difieren de manera importante en su mecanismo de acción, que se basa principalmente en la transmisión monoaminérgica; pero gracias al avance de la neurociencia, se conocen y se plantean nuevos mecanismos de la enfermedad y, por ende, se proponen nuevos blancos de acción terapéutica, que buscan encontrar nuevas moléculas que puedan suplir los inconvenientes anteriores.

Palabras clave: depresión, neuropéptidos, psicofarmacología.

Title: Future of Antidepressive Pharmacotherapy.

Abstract

Depression is a highly prevalent disease that generates great disability. The exact etio-pathogenic factors are not known yet, but diverse treatment types are available to relieve this pathology. One of them is the widely used pharmacological therapy. However, its delayed initial action, undesirable effects, drug interaction, as well as low rates of remission and response have represented a difficulty for its successful application. The action mechanism, based principally on monoaminergic transmission, does not differ significantly among the numerous medicines available nowadays. But due to advances in neuroscience, new disease mechanisms are known and discussed, and for this reason, new targets for therapeutic action are proposed in search of new molecules that can compensate for the aforementioned disadvantages.

Key words: Depression, neuropeptides, psychopharmacology.

* Una versión preliminar de este artículo fue presentada como ponencia en el XLII Congreso Colombiano de Psiquiatría, dentro del Simposio de Depresión, Cali, 9 de octubre de 2003.

¹ Psiquiatra. Profesor asociado del Departamento de Psiquiatría de la Universidad del Valle, Cali. Ha sido *speaker* de los siguientes laboratorios farmacéuticos: Pfizer, Eli Lilly Interamerica Inc., Janssen-Cilag, Abbott, Glaxo Smith Kline, Tecnofarma, Tecnoquímicas, Wyeth Inc., Bussié, Organon, Bristol-Myers Squibb.

Introducción

La depresión es una entidad clínica ampliamente extendida y ocupa un lugar importante entre las causas de discapacidad en el mundo. Las personas afectadas tienen riesgos superiores de padecer otras enfermedades, generan grandes costos de salud y presentan una elevada tasa de mortalidad (1-3). Las entidades psiquiátricas son responsables del 1% de las tasas de mortalidad, pero representan aproximadamente el 11% de las cargas totales de salud alrededor del mundo. Se calcula, además, que la depresión será la segunda causa de discapacidad a escala mundial en el año 2020 (4).

Aunque actualmente se dispone de terapias somáticas (fármacos, terapia electroconvulsiva y estimulación magnética transcraneal, entre otras) y de diversos tipos de psicoterapias para el alivio de este sufrimiento, el recurso farmacológico es el más ampliamente usado; en ocasiones llega a ser la única intervención en pacientes afectados por esta enfermedad.

Sin embargo, desde las primeras sustancias antidepresivas descubiertas en la década de los sesenta hasta el importante número de ellas disponibles en el momento, no existen diferencias significativas en cuanto a su eficacia (5-9) y aún no logran mejorar las tasas de respuesta y remisión que se consideran inaceptablemente bajas (10).

Por otra parte, se carece de estudios que muestren los resultados

de la utilización de estos medicamentos a largo plazo, y tampoco podemos aseverar que los instrumentos y los parámetros utilizados en los estudios clínicos para evaluar estos resultados sean los más indicados. El número de medicamentos ha aumentado en los últimos años, pero su mecanismo de acción —basado principalmente en el proceso de recaptación de monoaminas— ha tenido pocas y relativas variaciones en este aspecto y todavía persisten algunas dificultades y limitaciones: demora en el inicio de su acción terapéutica, efectos colaterales, interacción medicamentosa y, aun una situación más compleja, se desconoce su exacto mecanismo de acción.

Buscando mejorar la efectividad de los medicamentos existentes se han planteado diversas estrategias; por ejemplo, modificar la estructura química de la sustancias (búsqueda de enantiómeros), cambiar la forma de liberación o combinar dos moléculas con diferente acción farmacológica en la misma presentación (11). En el primer caso se dispone, desde comienzos de la presente década, del enantiómero del Citalopran, el S-Citalopran, que generó inicialmente estudios que mostraron ventajas importantes en términos de comienzo de acción y eficacia (12), aunque luego otros mostraron que esta diferencia no es tan significativa (13).

La segunda posibilidad —modificar la forma de la liberación, por ejemplo una presentación de Mirta-

zapina que facilita su absorción oral y que es bioequivalente a su presentación original— carece de evidencia sobre una mayor efectividad y rapidez en su inicio de acción (14). El último mecanismo utiliza una combinación de Fluoxetina y Olanzapina disponible actualmente en Estados Unidos y que busca potenciar el efecto de un fármaco con la adición de otro. Al tiempo que se esperan resultados prometedores en pacientes con depresión resistente (15).

Las consideraciones anteriores muestran que estas alternativas no son suficientes para las necesidades de los clínicos. El avance de las neurociencias al tratar de comprender y dilucidar los mecanismos que subyacen a esta enfermedad obliga, a la vez, a desarrollar sustancias basadas en nuevos blancos de acción y, en consecuencia, permite la aparición de nuevas posibilidades para la inmensa población afectada. Este texto se centrará, precisamente, en estos aspectos, así como también en la pregunta de hacia dónde apuntan los nuevos antidepresivos. Finalmente, puntualizará las futuras direcciones en este campo.

Nuevos ‘blancos’ para el desarrollo de farmacoterapia antidepresiva

Neuropéptidos

Los neuropéptidos son aminoácidos de cadena corta que ejercen

su función como neurotransmisores y neuromoduladores; están localizados en las regiones cerebrales que median las conductas emocionales y la respuesta al estrés (16). Se constituyen en ‘blancos’ terapéuticos atractivos para el desarrollo de nuevos medicamentos antidepresivos y ansiolíticos. De estos neuropéptidos, las takininas (sustancia P y neurokinina A), el factor liberador de corticotropina (CRF, por sus iniciales en inglés), la vasopresina y el neuropéptido Y han sido estudiados extensamente y han recibido atención recientemente. Veamos:

Sustancia P: desde su descubrimiento en 1930, la sustancia P es uno de los neuropéptidos más estudiados. Pertenece a la familia de las takininas y median sus acciones biológicas a través de un receptor de takinina denominado NK_1 . Durante muchas décadas de investigación se especuló mucho sobre los papeles fisiológicos de esta sustancia y su importancia en inflamación, dolor, función respiratoria y gastrointestinal, respuesta al estrés y emésis. Sólo hasta el desarrollo de antagonistas selectivos del receptor NK_1 en la pasada década se pudieron comprobar algunas hipótesis. Hay evidencia preclínica que soporta un papel importante del sistema sustancia P-receptor NK_1 en conductas relacionadas con el estrés y ha guiado al desarrollo de antagonistas del receptor NK_1 .

La eficacia antidepresiva del primer antagonista de NK_1 desarro-

llado clínicamente, el compuesto denominado MK0869 Aprepitant, fue probado en un principio en pacientes con depresión mayor y elevados grados de ansiedad (17). Sin embargo, fue retirado de estudios clínicos de fase III porque no fue más efectivo que el placebo en el tratamiento de depresión (18). Los antagonistas del receptor NK_1 son, generalmente, bien tolerados y pueden producir menos náuseas y menos disfunción sexual que los medicamentos actualmente disponibles. Otro miembro de la familia de las taquikininas, la neurokinina A, que actúa a través de receptores NK_2 , está también bajo investigación por su potencial papel en el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad (19).

Factor liberador de corticotropina (CRF): el factor liberador de corticotropina activa varios subtipos de receptores y coordina efectos endocrinos, inmunes, autonómicos y conductuales del estrés. La hiperactividad de esta sustancia está bien documentada en depresión y en algunos problemas de ansiedad, como en el trastorno postestrés posttraumático. El CRF es sintetizado y liberado en muchas regiones del cerebro que modulan la memoria, el miedo, la ingesta de alimentos y el afecto, incluyendo la corteza frontal, la amígdala y el hipocampo (20).

El CRF es la señal que inicia la respuesta hormonal al estrés, pero la activación directa de circuitos que involucran esta sustancia puede producir muchos de los síntomas y sig-

nos prevalentes en depresión (ansiedad, insomnio, cambios psicomotores, anorexia, etc.). Hay pruebas abundantes que sugieren que el CRF es hipersecretado en depresión y que ejerce su acción por medio del receptor CRF_1 . Sobre la base de estas observaciones se han desarrollado drogas que bloquean este receptor y que teóricamente pueden producir un efecto antidepresivo o ansiolítico (21).

Las sustancias de este tipo generaron expectativas positivas en una etapa inicial. La denominada R121919 fue empleada en un estudio clínico con 24 pacientes, y éstos mostraron mejorías significativas relacionadas con la dosis (22) sin alterar el funcionamiento del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Posteriormente fueron suspendidos los ensayos debido a la probable hepatotoxicidad del producto (23).

La otra sustancia, denominada NBI34031, alcanzó estudios de fase I, pero fueron temporalmente suspendidos. El más novel compuesto (el CP-154,526) antagonista no péptido de receptores $CRF-R1$ y su análogo, la Antalarmina, que presentan efectos antidepresivos y ansiolíticos en modelos animales, ya se han comenzado a experimentar en humanos, pero los resultados aún no han sido publicados (24-25).

Más adelante serán necesarios otros estudios doble-ciegos y controlados para establecer la eficacia de estos compuestos en el tratamiento de trastornos de ansiedad y del estado de ánimo.

Vasopresina: aunque se consideró primariamente como un modulador de la presión sanguínea y del balance hídrico, la vasopresina está implicada en conductas relacionadas con ansiedad, y esto se ha visto especialmente en animales expuestos a repetidos estímulos estresantes. Se ha demostrado también en seres humanos que hay concentraciones elevadas de vasopresina cuando padecen depresión (26). La vasopresina también potencia los efectos del CRF en la pituitaria para producir liberación de ACTH.

Se han identificado tres tipos de receptores de vasopresina. Dos de los receptores V_{1a} y V_{1b} (también llamado V_3) determinan un patrón de expresión neuroanatómica que sugiere que la vasopresina puede incidir en la modulación de la conducta. Hay receptores V_{1a} presentes en la corteza, el tabique lateral, los núcleos supraquiasmáticos, la amígdala y el hipotálamo; los receptores V_{1b} , por su parte, se encuentran en la corteza, los ganglios basales, la amígdala, el hipocampo y el núcleo supraóptico. Ambos receptores son candidatos de interés para el desarrollo de nuevos fármacos. Recientes resultados mostraron que un antagonista de receptores V_{1b} de vasopresina (SSR149415) es efectivo en modelos animales de ansiedad y depresión, posiblemente por acciones que ocurren en estructuras límbicas (27).

Neuropéptido Y: el neuropéptido Y (NPY) pertenece a una familia de péptidos que en los mamíferos

incluye el polipéptido pancreático y el péptido YY. El NPY se expresa en numerosas áreas del cerebro, incluyendo el locus coeruleus, el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo, el núcleo *accumbens* y la neocorteza. Además, antagoniza las consecuencias conductuales que produce el estrés en el cerebro. Esto se ha comprobado en estudios del comportamiento en modelos animales genéticamente modificados. Las acciones del NPY son mediadas a través de receptores heterogéneos o acoplados a la proteína G, entre los cuales los receptores Y1, Y2 y Y5 son los más importantes.

Las acciones antiestrés del NPY son potenciadas por agonistas del receptor Y1 y bloqueadas por antagonistas de Y1. El bloqueo de receptores Y2 produce efectos antiestrés indistinguibles de los producidos por el agonismo Y1.

Otro papel crucial de estos elementos se ha demostrado en la regulación de la ingesta de alimentos, ritmos circadianos, cognición y actividad convulsiva. Algunos estudios han demostrado un enlace entre concentraciones bajas de NPY y un riesgo elevado de trastornos de ansiedad y depresión. Por esta razón se constituyen en un potencial blanco para el desarrollo de tratamientos farmacológicos en trastornos relacionados con el estrés, incluyendo, además, depresión y ansiedad. Actualmente el desarrollo de antagonistas de receptores Y2 parece ofrecer la más promisoría estrategia (28-29).

Galanina: este neuropéptido se ha encontrado como neuromodulador inhibitorio de noradrenalina y serotonina, así como de otros neurotransmisores en modelos animales. Su distribución varía con las diferentes especies animales, y se han identificado, al menos, tres subtipos de receptores de galanina acoplados a la proteína G. Los estudios preclínicos apuntan a la posible utilidad del uso de antagonistas de galanina, especialmente en trastornos de ansiedad, como el estrés postraumático y el trastorno de pánico, donde existe una hiperactividad del sistema noradrenérgico.

A la inversa —normalizando la deficiente neurotransmisión de monoaminas en los trastornos ansiosos y depresivos— la galanina podría ser un potencial blanco para la acción de los ligandos a los receptores de galanina. Esto podría minimizar o aumentar la efectividad de los antidepresivos, pero se requiere aún mucha investigación para determinar si estas sustancias ejercen acción antidepresiva o antiestrés en modelos preclínicos (28).

Otros compuestos

Inhibidores de síntesis y antagonistas de receptores de glucocorticoides: se acepta que un mecanismo esencial de la acción de los fármacos antidepresivos es la normalización de la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adre-

nal (HPA). Las concentraciones elevadas de cortisol pueden ser reducidas bloqueando la síntesis de éste al usar, por ejemplo, una sustancia denominada metirapona o, también con aminoglutetimida y ketoconazol, pero estos dos últimos son menos específicos y presentan muchos efectos adversos, así como gran interacción medicamentosa (30).

En cuanto a los antagonistas específicos de receptores de glucocorticoides no hay mucha información por la carencia de éstos. Hay datos clínicos preliminares con mifepristona (RU486), que ha sido evaluada en pacientes con depresión psicótica. Un pequeño estudio doble ciego y controlado con placebo sugiere que es eficaz, pero son necesarios ensayos más extensos (31).

Melatonina: un enfoque alternativo al desarrollo de drogas antidepresivas se visualiza en los agonistas de los receptores de melatonina. Los ritmos circadianos normales están alterados en ciertos grupos de pacientes deprimidos, por ejemplo en aquellos que padecen depresión estacional. Estos agonistas de melatonina pueden poseer actividades cronobióticas y antidepresivas. Un compuesto denominado Agomelatine, que también tiene propiedades antagonicas al receptor 5-HT_{2C}, ha demostrado efectos cronobióticos y antidepresivos en modelos animales de depresión y, por lo tanto, se investiga actualmente para el tratamiento de depresión mayor (32).

Sistemas serotoninérgicos: el sistema serotoninérgico está bien establecido como un 'blanco' para el desarrollo de sustancias, debido a la eficiencia demostrada de los inhibidores de recaptación de serotonina y de otros fármacos que tienen que ver con este neurotransmisor.

Se han identificado hasta la fecha un gran número de receptores, y los desarrollos apuntan a acciones más selectivas en subtipos más específicos, lo cual dará como resultado acciones antidepresivas más selectivas. Como ejemplo podemos mencionar los fármacos femoxetina, cericlamina y litoxetina. Como antagonistas de 5-HT_{1A} están el tandospirona y flesinoxan, y como agonista de 5-HT_{1A} y antagonista de 5-HT₂, la fibanserina (33-34).

Agentes que actúan sobre las vías intracelulares de señalización dependientes de AMPc: en la depresión hay una aparente alteración de las vías intracelulares de señalización del sistema AMPc. Así, algunos fármacos dirigidos a vías intracelulares específicas podrían servir como antidepresivos y, al actuar directamente sobre estos 'blancos', producirían efectos más rápidos que los fármacos que actúan extracelularmente.

Los nuevos agentes terapéuticos se dirigirían a modificar ya sea la traducción de las señales intracelulares—por ejemplo, mediante el aumento de la producción o la duración del AMPc o la afectación de proteincinasas (isoenzimas selectivas de inhibi-

dores de PKC), fosfodiesteras y fosfatasa (inhibidores de fosfatas MAP-kinase)— o bien los factores de transcripción o tróficos, mediante el aumento de la expresión del CREB, de fosforilación de CREB, de expresión de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), de también inhibidores de GSK-3, reguladores por lo alto de B-catenin y reguladores por lo alto de Bcl-2 (35).

La fosfodiesterasa 4, enzima que degrada el AMPc puede ser un 'blanco' terapéutico en la cascada de AMPc. En efecto, la regulación que ejerce esta enzima puede ser importante en la fisiopatología y terapéutica de la depresión (36). El Rolipram (inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4) ha sido probado en ensayos clínicos, pero su uso se ha limitado enormemente por los efectos secundarios.

Antagonistas de los receptores de glutamato: ya que hay evidencias sobre la participación de los sistemas glutamatérgicos cerebrales en la fisiopatología de la depresión y en el mecanismo de acción de los medicamentos convencionales, se ha probado la administración parenteral de ketamina, un antagonista del receptor NMDA en pacientes con depresión. Este fármaco produce una significativa mejoría de los síntomas, lo que sugiere un efecto antidepresivo potencial de los fármacos que modulan el receptor NMDA (37). El dimebón, un agente antihistamínico con una fuerte acción NMDA y anticolinesterasa, mejora la fun-

ción cognitiva y la depresión en pacientes con enfermedad de Alzheimer (38). También se ha logrado en animales un efecto antidepresivo con antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato, como el MPEP, un antagonista selectivo de mGlu5, descubierto recientemente (39).

Avances en el tratamiento antidepresivo basado en investigación farmacogenómica

La biología molecular se constituye en una herramienta para poder comprender los difíciles y complejos mecanismos cerebrales de la enfermedad mental y, de esta forma, cambiar las estrategias de investigación. El desarrollo de nuevos y mejores modelos animales podrá identificar determinantes genéticos del estado de ánimo normal y anormal y descubrirá nuevos 'blancos' y marcadores biológicos, para progresar en el conocimiento de la fisiopatología de los trastornos afectivos.

La *genómica funcional* (conocimiento de genes individuales y su interacción con otros genes) tendrá un profundo impacto en la medicina, particularmente en la investigación de la psiquiatría; además, requerirá el concurso de diferentes profesionales, como biólogos, químicos, físicos, genetistas, ingenieros y, por supuesto, profesionales de salud mental.

La detección de polimorfismos de nucleótidos simples, el descubri-

miento de patrones de expresión genética en relación con la localización anatómica y el análisis de proteínas, serán, entre otras, las técnicas empleadas en el futuro, pero la que probablemente genera más interés es la de poder identificar la función y los patrones de expresión de las proteínas codificadas por los genes.

El patrón cuantitativo y cualitativo de biosíntesis de proteínas, denominado *proteínómica*, se correlacionará con la causalidad, el curso y el tratamiento de las enfermedades, y para ello será necesario también el concurso de la genómica.

Se dispone actualmente de microarreglos de ADN que permiten analizar miles de genes a la vez y, de esta manera, detectar patrones de expresión genética, polimorfismos, genotipo del individuo, su fenotipo y su respuesta al tratamiento. Se podría pensar en un futuro en una "medicación personalizada" con grandes probabilidades de eficacia, pues entenderíamos la pobre efectividad de ciertos medicamentos en algunos pacientes y podríamos garantizar así un tratamiento exitoso (40-44).

Conclusiones

Los antidepresivos existentes están lejos de constituirse en los medicamentos ideales para tratar una afección tan prevalente y tan extendida de manera universal como lo es la depresión. A pesar de

los grandes avances en la neurociencia ocurridos en años recientes, el mecanismo de acción de los nuevos agentes no difiere demasiado de los que se han utilizado anteriormente.

Continúa sin esclarecerse completamente la neurobiología de las alteraciones afectivas, así como los mecanismos de acción terapéutica de los antidepresivos disponibles. El retraso de su acción benéfica, la pobre efectividad en algunos pacientes y la falta de remisión total de los síntomas motivan, entre otras cosas, el desarrollo de nuevos fármacos basados en el conocimiento preciso de las interrelaciones entre los sistemas nervioso, inmunitario y endocrino, con sus correspondientes cascadas de señales intracelulares y las consecuencias en la expresión genética y en la función proteica.

En un futuro se espera, con la ayuda de la psicogenómica y la proteínómica, conocer la expresión de los genes y las proteínas de un individuo en un momento determinado y en áreas cerebrales particulares. En consecuencia, sería posible diseñar tratamientos individualizados con herramientas que podrían predecir los resultados futuros según el genotipo del individuo y que ayudarían al clínico a tomar decisiones con mayor eficiencia y menor costo.

Un grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (45) identifica cuatro áreas prioritarias en relación con este tema y recomienda su aplicación:

1. Desarrollo de mejores modelos animales para el estudio de trastornos del ánimo.
2. Identificación de los determinantes genéticos de los trastornos afectivos.
3. Desarrollo de nuevos agentes con nuevos mecanismos de acción e identificación de marcadores biológicos en trastornos afectivos en humanos.
4. Reunión de neurocientíficos de diversas especialidades en el campo y aumento de la investigación básica de las enfermedades.

Referencias

1. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA*. 1992;267:1478-83.
2. Lesperance F, Frasere-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J Psychosom Res*. 2000;48:379-91.
3. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med*. 1999;61:6-17.
4. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
5. Anderson IM. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed in patients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998;7 (suppl 1):11-7.
6. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58:19-36.
7. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors meta-

- analysis of efficacy and acceptability. *BMJ*. 1993;306:683-7.
8. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD001851.
 9. Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*. 2000; 132:743-56.
 10. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001; 178:234-41.
 11. Baldwin D, Thompson C. The future of antidepressant pharmacotherapy. *World Psychiatry*. 2003;2:3-8.
 12. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopran and citalopran in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums*. 2002; 7(Suppl.1):S40-4.
 13. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopran in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:331-6.
 14. Thompson C. Onset of action of antidepressants: results of different analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2002; 17(Suppl 1):S27-32.
 15. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:131-4.
 16. Hokfelt, T, Broberger C, Xu ZQ, Sergeev V, Ubink R, Díez M. Neuropeptides an overview. *Neuropharmacology*. 2000;39, 1337-56.
 17. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998;281,1640-5.
 18. Adell A. Antidepressant properties of substance P antagonists: relationship to monoaminergic mechanisms? *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*. 2004;2:113-21.
 19. Steinberg R, Alonso R, Griebel G, Bert L, Jung M, Oury-Donat F, et al. Selective blockade of neurokinin-2 receptors produces antidepressant-like effects associated with reduced cortico-tropin-releasing factor function. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299:449-58.
 20. Nemeroff CB. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:577-9.
 21. Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to read depression and anxiety. *J Psychiatr Res*. 1999;33:181-214.
 22. Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, et al. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res*.2000;34:171-81.
 23. Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 7:5-13.
 24. Seymour PA, Schmidt AW, Schulz DW. The pharmacology of CP-154,526, a non-peptide antagonist of the CRH1 receptor: a review. *CNS Drug Rev*. 2003;9:57-96.
 25. Willenberg HS, Bornstein SR, Hiroi N, Path G, Goretzki PE, Scherbaum WA et al. Effects of a novel corticotropin-releasing-hormone receptor type I antagonist on human adrenal function. *Mol Psychiatry* 2000;5:137-41.
 26. Van Londen L, Goekoop JG, Zwinderman AH, Lanser JB, Wiegant VM, De Wied D. Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine, vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychol Med*. 1998; 28:275-84.
 27. Griebel G., Simiand J, Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Pascal M, Scatton B et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:6370-5.
 28. Holmes A, Heilig M, Rupniak Nadia MJ, Steckler T, Griebel G. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol Sciences* 2003;24:580-8.

29. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides*. 2004;38:213-24.
30. McQuade R, Young AH. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry*. 2000;177:390-5.
31. Belanoff JK, Flores BH, Kalezhan M, Sund B, Schatzberg AF. Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:516-21.
32. Redman JR, Guardiola-Lamitre B, Brown M, Delagrangre P, Armstrong SM. Dose-dependent effects of S-20098, a melatonin agonist on direction of reentrainment of rat circadian rhythms. *Psychopharmacology*. 1995;118:385-90.
33. Nemeroff CB. Psychopharmacology to affective disorders in the 21st Century. *Biol Psychiatry*. 1998;44:517-25.
34. Charney D. The biology of depression and the development of new medications. *J Clin Psychiatry*. *JCP Visuals*. 2004;6:7-10.
35. Manyi H, Quiroz J, Sporn J, Payne J, Denicoff K, Gray N, et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*. 2003;553:707-42.
36. Zhang HT, Huang Y, Yin SL, Frith SA, Suvarna N, Conti M, et al. Antidepressant-like profile and reduced sensitivity to rolipran in mice deficient in the PDE4D phosphodiesterase enzyme. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27:587-95.
37. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000; 47: 351-4.
38. Bachurin S, Bukatina E, Lermontova N, Tkachenko S, Afanasiev, Grigoriev V, et al. Antihistaminic agent dimebon as a novel neuroprotector and a cognition enhancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 939: 425-35.
39. Tararczynska E, Klodzinska A, Chojnacka-Wojcik E, Palucha A, Gasparini F, Kuhn R, et al. Potencial anxiolytic-and antidepressant-like effects of MPEP, a potent, selective, and systematically active mGlu5 receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 2001;132:1423-30.
40. Páez X, Hernández L, Baptista T. Avances en la terapéutica molecular de la depresión. *Rev Neurol*. 2003;37:459-70.
41. Holsboer F. Prospects for antidepressant drug discovery. *Biol Psicol*. 2001; 57:47-65.
42. Schena M. Genome analysis with gene expresión microarrays. *Bioessays*. 1996;18:427-31.
43. Steimer W, Muller B, Leucht S, Kissling W. Pharmacogenetics; a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clin Chim Acta*. 2001; 308: 33-41.
44. Sibille E, Hen R. Combining genetic and genomic approaches to study mood disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11:413-21.
45. Nestler EJ, Gould E, Manji H. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry*. 2002;52:503-28.

Recibido para evaluación: 4 de octubre de 2005
Aceptado para publicación: 20 de febrero de 2006

Correspondencia
César González
Carrera 38A N° 5A-100,
consultorio 901-A
Cali, Colombia
cesar.gonzalez@imbanaco.com.co