



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesi doctoral

Receptor 5-HT_{1A} i ISRS: Escurçament de la resposta antidepressiva

Autora: Sílvia Oller Canet

Directors: Dr. Victor Pérez Sola i Dra. Maria J. Portella

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal. Facultat de Medicina.

UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA. 2017

Programa de doctorat de Psiquiatria

A la meva família i a tots els pacients que pateixen depressió

*Cuando yo era pequeño
estaba siempre triste
y mi padre decía
mirándome y moviendo
la cabeza: hijo mío
no sirves para nada.*

*Después me fui a la escuela
con pan y con adioses
pero me acompañaba
la tristeza. El maestro
graznó: pequeño niño
no sirves para nada.*

*Vino luego la guerra
la muerte -yo la ví-
y cuando hubo pasado
y todos la olvidaron
yo triste seguí oyendo
no sirves para nada.*

*Y cuando me pusieron
los pantalones largos
la tristeza en seguida
mudó de pantalones.
Mis amigos dijeron:
no sirves para nada.*

*De tristeza en tristeza
caí por los peldaños
de la vida. Y un día
la muchacha que amo
me dijo -y era alegre-
no sirves para nada.*

*Ahora vivo con ella
voy limpio y bien peinado.
Tenemos una niña
a la que siempre digo
-también con alegría-
no sirves para nada.*

José Agustín Goytisolo

Tinc agraïments per repartir a molts llocs!

Vull agrair a la meva família tot el suport que m'han donat al llarg de tot aquest temps d'elaboració de la tesi. A en Josep Maria per repassar (moltes vegades) la tesi, a en Miquel per ajudar-me en la confecció i fer-ne el disseny, als meus fills per tenir paciència i als meus pares per tot l'amor que m'han donat i pels viatges a portar papers al Departament!

També vull donar les gràcies a l'equip de psiquiatria de l'H. De Sant Pau per donar-me l'oportunitat de treballar en aquesta recerca. Al cap de servei, l'Enric Alvarez, a la Dolors Puigdemont per ser-ne l'ànima, als meus dos directors de tesi, i als companys que vam treballar junts en aquests assajos clínics.

No puc oblidar la Pau Celada, que amb paciència m'ha anat ajudant amb consells, lectures, articles i múltiples explicacions a anar desgranant aquest treball i el Paco Artigas, artífex d'aquesta recerca.

Tinc agraïments també al Parc de Salut Mar, que m'ha posat moltes facilitats perquè pugui finalitzar la tesi, donant-me un temps preciós per treballar-hi.

També vull donar les gràcies als meus companys de feina del Centre de Salut Mental Martí Julià que m'aguanten cada dia i m'han animat durant aquest temps a acabar aquesta tesi.

Per finalitzar, he de donar les gràcies a tots els pacients que desinteressadament i amb un vot de confiança infinit van decidir participar en aquests assajos clínics. El seu patiment ens encoratja a seguir treballant i investigant.

ÍNDEX

RESUM	5
ABSTRACT	5
ABREVIACIONS	7
1. INTRODUCCIÓ	9
1.1 ORIGEN I DEFINICIÓ DE LA DEPRESSIÓ.....	9
1.2 ÈPIDEMIOLOGIA DE LA DEPRESSIÓ.....	13
1.3 IMPACTE SOCIOECONÒMIC.....	13
1.4 MORTALITAT I IMPACTE MÈDIC.....	14
1.5 SUÏCIDI.....	15
2. NEUROBIOLOGIA DE LA DEPRESSIÓ	17
2.1 INTRODUCCIÓ.....	17
2.2 LA HIPÒTESI MONOAMINÈRGICA.....	18
2.3 ALTERACIONS EN L'EIX HIPOTALÀMIC-HIPOFISARI-ADRENAL (HHA).....	23
2.4 ALTERACIONS EN LA NEUROPLASTICITAT I NEUROTROFINES.....	24
2.5 HIPÒTESI NEUROINFLAMATÒRIA.....	25
2.6 IMPLICACIÓ DELS CIRCUITS NEURALS EN LA DEPRESSIÓ.....	25
2.7 EL GLUTAMAT.....	27
3. EL SISTEMA SEROTONINÈRGIC	29
3.1 INTRODUCCIÓ.....	29
3.2 SÍNTESI I DEGRADACIÓ.....	30
3.3 ANATOMIA DEL SISTEMA SEROTONINÈRGIC.....	33
3.4 CONNECTIVITAT DELS NUCLIS DEL RAPE.....	36
3.5 FISIOLOGIA DE LES NEURONES SEROTONINÈRGIQUES.....	38
3.6 AUTOREGULACIÓ DE LA NEURONA SEROTONINÈRGICA.....	38
3.7 LES FUNCIONS FISIOLÒGIQUES DEL SISTEMA SEROTONINÈRGIC:.....	38
4. ELS RECEPTORS SEROTONINÈRGICS (R-HT)	41
4.1 INTRODUCCIÓ.....	41
4.2 ELS RECEPTORS 5-HT1.....	41
4.2.1 Receptor 5-HT1A.....	41
4.2.2 Receptor serotoninèrgic 5HT1B.....	55
4.2.3 Altres receptors de la família dels 5-HT1.....	55

4.3	ELS RECEPTORS 5-HT2	56
4.4	EL RECEPTOR 5-HT3	57
4.5	EL RECEPTOR 5-HT4	58
4.6	EL RECEPTOR 5-HT5	58
4.7	EL RECEPTOR 5-HT6	58
4.8	EL RECEPTOR 5-HT7	59
5.	EL TRACTAMENT ANTIDEPRESSIU	63
5.1	LIMITACIONS DEL TRACTAMENT ANTIDEPRESSIU ACTUAL	63
5.1.1	<i>Adequació del tractament.....</i>	63
5.1.2	<i>Eficàcia del tractament antidepressiu.....</i>	64
5.1.3	<i>Persistència de símptomes depressius.....</i>	64
5.1.4	<i>Latència de resposta.....</i>	65
5.1.5	<i>Hipòtesis que intenten explicar la latència de resposta dels antidepressius.....</i>	65
5.2	EFFECTE DELS ANTIDEPRESSIUS EN LES NEURONES SEROTONINÈRGIQUES.....	66
5.3	FARMACOGENÈTICA DE LA RESPOSTA ANTIDEPRESSIVA	70
6.	EL PINDOLOL.....	75
6.1	EL BLOCATGE DELS AUTORECEPTORS 5-HT1A.....	75
6.2	EL PINDOLOL	75
6.2.1	<i>Característiques del pindolol.....</i>	75
6.2.2	<i>Afinitat pels receptors 5-HT1A pre i postsinàptics.....</i>	76
6.2.3	<i>Preferència del pindolol pels receptors 5-HT1A presinàptics.....</i>	77
6.2.4	<i>L'antagonisme parcial dels receptors 5-HT1A.....</i>	78
6.2.5	<i>L'antagonisme parcial dels receptors 5-HT1B.....</i>	78
6.3	DADES CLÍNiques	79
6.3.1	<i>Primers estudis.....</i>	79
6.3.2	<i>Descripció dels estudis publicats fins el moment actual</i>	80
6.3.3	<i>La dosi de pindolol utilitzada.....</i>	86
6.3.4	<i>La resistència al tractament antidepressiu</i>	86
6.3.5	<i>Factors farmacocinètics.....</i>	87
6.3.5	<i>La tolerància del tractament.....</i>	88
6.3.6	<i>Manteniment de l'efecte més enllà de l'assaig clínic.....</i>	88
6.3.7	<i>La gravetat del quadre depressiu</i>	89
6.3.8	<i>El tipus de tractament antidepressiu</i>	89
6.3.9	<i>L'acció del pindolol sobre els receptors β-adrenèrgics.....</i>	89

6.3.10 Afectacions de polimorfismes genètics en la resposta al pindolol	90
6.3.11 Altres indicacions del pindolol estudiades.....	90
7. EL DU125530	93
7.1 CARACTERÍSTIQUES DEL DU125530.....	93
7.2 ESTUDI DE NEUROIMATGE.....	94
7.3 CARACTERITZACIÓ PRECLÍNICA DEL DU125530	94
8. ALTRES FÀRMACS AMB AFINITAT PEL RECEPTOR SEROTONINÈRGIC 5-HT1A.....	95
8.1 VILAZODONA.....	95
8.2 VORTIOXETINA.....	96
8.3 ANTIPSICÒTICS AMB ACCIÓ SOBRE EL RECEPTOR 5-HT1A.....	102
8.4 ALTRES ANTIDEPRESSIUS AMB AFINITAT PEL RECEPTOR 5-HT1A	104
8.5 AZAPIRONES.....	104
9. HIPÒTESI I OBJECTIUS DE LA TESI. MATERIAL I MÈTODE	107
9.1 HIPÒTESI.....	107
9.2 OBJECTIUS DE LA TESI	107
9.3 MATERIAL I MÈTODE	108
9.6 VARIABLES DELS ESTUDIS CLÍNICS	110
9.7 DISSENY DELS ASSAJOS CLINICS.....	110
9.8 ANÀLISI ESTADÍSTICA	113
9.9 MATERIAL I MÈTODE DE L'ESTUDI DE METAANÀLISI:.....	114
9.10 MATERIAL I MÈTODE DE LA REVISIÓ SOBRE ELS TRACTAMENTS QUE TENEN UNA ACCIÓ SOBRE EL RECEPTORS SEROTONINÈRGIC 5-HT1A:	114
10. RESULTATS	115
10.1 TREBALL 1	115
10.2 TREBALL 2.	125
10.3 TREBALL 3	141
11. DISCUSSIÓ.....	177
12. CONCLUSIONS.....	197
ANNEX	199
BIBLIOGRAFIA.....	207

Resum

Els fàrmacs antidepressius necessiten unes quantes setmanes per aconseguir una resposta clínica (Trivedi et al., 2006). Una possible explicació és que l'augment de la concentració de serotonina (5-HT) extracel·lular produïda pels inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS) estigui limitada per l'activació dels autoreceptors 5-HT1A (Artigas et al., 1996a). La utilització de molècules que antagonitzin el receptor 5-HT1A i el dessensibilitzin podria escurçar la resposta antidepressiva i/o augmentar-ne l'efecte (Artigas et al., 1994). Es realitzen dos assajos clínics utilitzant dues molècules amb acció sobre el 5-HT1A: el Pindolol, un fàrmac amb acció antagonista parcial del receptor 5-HT1A i el DU125530 un nou fàrmac amb acció antagonista completa del receptor 5-HT1A. Es revisa la rellevància del receptor 5-HT1A en el tractament antidepressiu que s'exposa al llarg de la introducció. També es realitza un estudi de metaanàlisi dels assajos clínics controlats realitzats amb pindolol afegit al tractament antidepressiu amb ISRS per l'escurçament i potenciació de la resposta antidepressiva en pacients amb depressió no resistent.

Abstract

Antidepressant drugs require several weeks to achieve a clinically meaningful improvement of depression. One explanation is that the extracellular serotonin (5-HT) concentration produced by reuptake blockade of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) is limited by the activation of autoreceptors (5-HT1A). Molecules with an antagonism action on 5-HT1A may be useful to enhance or accelerate antidepressive response of SSRI. Two clinical trial are conducted: one with pindolol, a partial 5-HT1A antagonist and one with DU125530 a new full 5-HT1A antagonist. A review about the relevance of 5-HT1A receptor in the SSRI response is also done exposed too in the introduction part of the thesis. A meta-analysis of randomized controlled trials of pindolol augmentation in patients with nonresistant depression is also performed.

Abreviacions

5-HT: 5-Hidroxitriptamina o serotonina

5-HTTLPR: *Serotonin transporter linked polymorphic region*, (regió polimòrfica lligada al transportador de serotonina produït en la regió promotora del gen)

AD: Antidepressius

AP: Àrea postrema

ATC: Antidepressius tricíclics

AVC: Accident vascular cerebral

BA: Àrea de Brodmann

BAR: Receptors β -adrenèrgic

BDNF: *Brain derived neurotrophic factor*

BP: *Binding potential*: llocs potencials d'unió

CA: Cingulat anterior

CRF: Factor d'alliberació de corticotropines

DA: Dopamina

DBS: *Deep brain stimulation* - estimulació cerebral profunda

DLPFC: Còrtex prefrontal dorsolateral

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

GWAS: *Genome wide association study* (estudi d'associació del genoma complet)

HDRS: Hamilton depression rating scale

HHA: Eix hipotalàmic-hipofisari-adrenal

HTA: Hipertensió arterial

IAM: Infart agut de miocardi

IMAO: Inhibidor de la monoaminooxidasa

IRNA: Inhibidors de la recaptació de noradrenalina

IRSN: inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina

ISRS: Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina

LCR: Líquid cefaloraquidi

L-Trp: L-triptòfan

MA: Monoamines

MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MAO: Monoaminooxidasa

mPFC: Còrtex prefrontal medial

mRNA: Àcid ribonucleic missatger

MVL: Neurones de la medul·la ventrolateral

NA: Noradrenalina

NaSSA: Antidepressius amb acció noradrenèrgica i serotoninèrgica específica (*noradrenergic and specific serotonergic antidepressant*)

NCL: Nucli linial caudal del rafe

NDR: Nucli dorsal del rafe

NGF: *Nerve growth factor*

NMR: Nucli medial del rafe o nucli central superior

NP: Nivells plasmàtics.

NRMa: Nucli del rafe Magnus

NRO: Nucli del rafe obscurus

NRPa: Nucli del rafe pallidus

NSL: Nucli del rafe supralemniscal

OFC: Còrtex orbitofrontal

PET: Tomografia per emissió de positrons

PFC: Còrtex prefrontal

R: Receptor

R-5-HT₃: Receptor serotoninèrgic 5-HT₃

R-HT: Receptor serotoninèrgic

RMN: Ressonància nuclear magnètica

SCC: Regió subgenua o subcallosa del còrtex cingulat

SERT: Transportador de serotonina

SNC: Sistema nerviós central

SNP: *Single Nucleotide polymorphism* (polimorfisme d'un únic nucleòtid)

TEC: Teràpia electroconvulsiva

TNF: *Tumor necrosis factor*

TPH: Triptòfan hidroxilasa

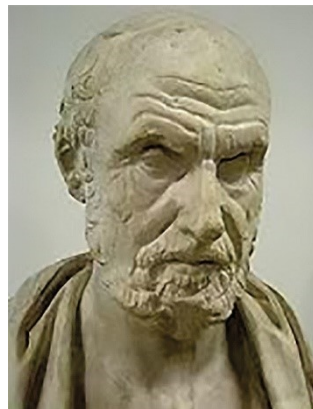
1. Introducció

1.1 Origen i definició de la depressió

La depressió és una malaltia que acompanya la humanitat gairebé des dels seus inicis i probablement sigui tan antiga com la pròpia condició humana. Es troben descripcions de possibles quadres depressius en nombrosos relats històrics.

Ja en l'Antic Testament, fa uns 3.000 anys, hi ha una narració que descriu un possible quadre depressiu: narra la història del rei Saúl que quan va ser derrotat pels filisteus va demanar a un escuder que el matés; quan l'home s'hi va negar, Saúl va decidir suïcidar-se (1 Sam. 18:11).

Altres cultures i en altres continents també es descriuen possibles episodis depressius, com aquest relat sorgit a l'Índia durant l'època de Buda (s. VI aC): hi havia la llegenda d'una princesa que no podia acceptar la mort del seu nadó. Portava el seu fill mort d'un lloc a altre suplicant desesperada que l'ajudessin a curar el nadó. Quan va contactar amb Buda, aquest li va explicar que per curar-lo havia de portar llavors de rosella d'aquelles cases que no haguessin estat mai tocades per la mort. Quan la princesa es va adonar del significat d'aquesta petició va recuperar el seny i va enterrar el cos del seu fill mort.



Figures 1-2. Bust d'Hipòcrates.

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/18/Hippocrates_pushkin02.jpg. Imatge del rei Saúl i David

(arpista). https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Julius_Kronberg_David_och_Saul_1885.jpg

Aquests relats descriuen probablement episodis depressius dels seus personatges lligats a pèrdues personals significatives.

A Egipte s'han trobat papirs que daten del 1500 a. C (paper d'Ebers) en els quals es reconeixen les malalties mentals com la depressió i la demència i es proposen tractaments com cures de repòs en un temple diví, massatges o banys de sol (<http://www.arabworldbooks.com/articles8c.htm>).

També en la cultura xinesa hi ha referències antigues a la depressió: en el llibre de medicina xinesa Huangdi Neijing, Cànon de Medicina de l'Emperador Groc (475-221 a. C.) s'atribueixen els estats depressius a l'obstrucció del *Qi* i s'hi proposen remeis.

En el nostre entorn, al voltant del segle IV aC va ser quan el metge grec Hipòcrates va medicalitzar la depressió usant el terme de melancolia, provinent del termes grecs melano – negre i chole – bilis, i definint-la com una malaltia més, postulant que aquestes es generaven pels excessos en la combinació d'algun dels elements dels quals estava compost el cos.

Areteu de Capadòcia i Galè de Pèrgam en el s I-II dC desenvolupen els conceptes de melancolia i mania descrivint-ne una íntima relació i formant part de la mateixa malaltia, com dues cares de la mateixa moneda, concepte que es manté fins pràcticament l'època de la psiquiatria moderna. A continuació es reproduïx una descripció que va fer el metge Galè sobre el cas d'un pacient: "Vaig conèixer un home de Capadòcia a qui se li va ficar una idea absurda al cap, i un cop que això va ocórrer, va caure en un estat de melancolia. La idea era realment descabellada: la seva família el va veure plorar i li van preguntar perquè estava tant trist. Ell els va dir, mentre sospirava profusament, que temia que el món sencer estigués apunt d'esfondrar-se. La seva tristesa, provenia del rei (de qui parlen els poetes), que suporta el pes del món anomenat Atlas. Atlas s'estava cansant de suportar el món durant tant de temps. D'aquí el risc que els cels caiguessin a la terra i ho destruïssin tot". Sembla que el metge grec relata el patiment d'un pacient afectat d'una depressió psicòtica (Stein et al., 2006).

Aquesta concepció de la malaltia fruit d'alteracions en els humors interns de l'organisme es manté amb petites variacions durant segles, passant per l'obscurantisme de l'edat mitjana en la qual les malalties mentals eren atribuïdes a causes demoníques.

La psiquiatria comença adoptar els termes moderns a mitjans del segle XIX. Griesinger, professor d'Emil Kraepelin, és considerat el pare de la psiquiatria biològica degut a que va defensar que hi havia d'haver alteracions cerebrals responsables dels trastorns mentals i va dirigir els seus esforços a descobrir aquestes alteracions orgàniques. També per la mateixa època alguns autors a Paris van començar a utilitzar el terme depressió enlloc de melancolia per referir-se a estats de tristesa i abatiment.

Inicialment les diverses malalties mentals eren concebudes com un únic trastorn que es podia manifestar de diverses maneres: era el concepte de psicosis única. Emil Kraepelin (1899) (Kraepelin, 1899) recollint el coneixement d'autors anteriors a ell, va introduir l'evolució de la malaltia com a part fonamental del diagnòstic. Va diferenciar la demència precoç (posteriorment esquizofrènia) de la psicosis maníaco-depressiva i de la depressió involutiva per la simptomatologia i el curs evolutiu que presentaven.

A mitjans del segle XX sorgeix la proposta de distingir entre la malaltia maníaco-depressiva i aquella que només presentava un pol. Leonhard el 1957 en proposa la distinció posant èmfasi

en la importància evolutiva del trastorn pel diagnòstic (Leonhard, 1957). Si un pacient presentava episodis maníacs i depressius al llarg de la seva vida llavors patia una malaltia bipolar. Si únicament patien depressió presentava depressió unipolar. Aquesta distinció va venir posteriorment corroborada pels estudis genealògics que mostraven càrregues genètiques diferenciades entre pacients bipolars i unipolars (Perris, 1992).

Durant el s. XX diversos autors van proposar la distinció entre depressió neuròtica versus depressió psicòtica i entre depressió reactiva versus depressió endògena. El 1980 apareix la tercera versió del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III) (American Psychiatric Association, 1980) que agrupa en una sola categoria les depressions. S'elimina el diagnòstic de depressió neuròtica i sorgeixen els diagnòstics dels trastorns afectius similars a com estan definits actualment: el trastorn bipolar, equivalent a la psicosi maníaca depressiva, el trastorn depressiu major (episodi únic o recurrent, amb símptomes psicòtics o no i amb símptomes de melancolia o no) i la distímia. Els diagnòstics dels trastorns afectius s'han anat mantenint amb discretes variacions fins el recent DSM-5 el 2014 (American Psychiatric Association, 2014). Amb l'aparició d'aquest darrer manual diagnòstic, es manté el concepte de trastorn depressiu major però s'elimina la distímia i s'unifica en un únic concepte, la depressió crònica (veure la taula 1).

En aquests moments la depressió en la nostra realitat clínica, és un quadre heterogeni quant a presentació, genètica, neurobiologia, curs clínic i resposta al tractament. No obeeix al model mèdic clàssic en el qual es coneix una etiologia, una fisiopatologia i una evolució, si no que és més complex i difícil d'estudiar. Es una malaltia en la qual intervenen factors biològics, genètics i altres aspectes més difícils de valorar, com aquells lligats a la pròpia condició humana i vinculats a la pròpia percepció d'un mateix, del món i a la mateixa cognició.

- A.** Presència de cinc (o més) dels següents símptomes durant el mateix període de 2 setmanes i representen un canvi respecte l'activitat prèvia; un dels símptomes ha de ser (1) estat deprimit o (2) pèrdua d'interès o de la capacitat pel plaer.

Nota: no s'inclouen els símptomes que són clarament deguts a malaltia mèdica.

1. Estat d'ànim depressiu la major part del dia, quasi tot el dia segons ho indica el propi subjecte (p. ex. Se sent trist o buit) o l'observació realitzada per altres (p. ex. Plor). En els nens i adolescents l'estat d'ànim pot ser irritable.
 2. Disminució acusada de l'interès o de la capacitat pel plaer en totes o gairebé totes les activitats, la major part del dia, gairebé cada dia (segons refereix el propi subjecte o ho observen els altres)
 3. Pèrdua important de pes sense fer règim o augment de pes (p. Ex. Un canvi de més del 5% del pes corporal en 1 mes) o pèrdua o augment de la gana casi cada dia.
 4. Insomni o hipersòmia casi cada dia
 5. Agitació o alentiment psicomotrius casi cada dia (observable pels altres, no simples sensacions d'inquietud o d'estar alentit)
 6. Fatiga o pèrdua d'energia casi cada dia
 7. Sentiments d'inutilitat o de culpa excessius o inapropiats (que poden ser delirants) casi cada dia (no simples autoretrets o culpabilitat pel fet d'estar malalt)
 8. Disminució de la capacitat per pensar o concentrar-se o indecisió casi cada dia (ja sigui una atribució subjectiva o una observació aliena)
 9. Pensaments recurrents de mort (no només temor a la mort), ideació suïcida recurrent sense un pla específic o una temptativa de suïcidi o un pla específic per suïcidar-se.
- B.** Els símptomes provoquen un malestar clínicament significatiu o deteriorament social, laboral o d'altres àrees importants de l'activitat de l'individu.
- C.** Els símptomes no són deguts als efectes fisiològics directes d'una substància o una malaltia mèdica.
- D.** L'episodi de depressió major no s'explica millor per un trastorn esquizoafectiu, esquizofrènia, un trastorn esquizofreniforme, un trastorn delirant, o un altre trastorn especificat o no especificat de l'espectre de l'esquizofrènia i altres trastorns psicòtics.
- E.** Mai ha existit un episodi maníac o hipomaníac.

Taula 1. Criteris diagnòstics DSM-5 per la depressió major.

1.2 Epidemiologia de la depressió

La depressió major és una malaltia freqüent i amb un impacte psicosocial molt important en la nostra societat. En els estudis epidemiològics es calcula una prevalença a l'any del 8,3% i al llarg de la vida del 19.2% (Kessler et al., 2010). Les dades sobre Espanya, recollides en l'estudi ESEMeD (Gabilondo et al., 2010), estimen una prevalença de la depressió al llarg de la vida del 10,6% i del 4% a l'any, xifres de prevalença inferiors a les detectades a Europa o EEUU. Afecta el doble a les dones que als homes, amb una prevalença en dones del 14,4% i en homes del 4,3% (Haro et al., 2006). La possibilitat de presentar un episodi depressiu els darrers 12 mesos és superior en adults joves al voltant dels 30 anys, en dones i en persones per sota el llindar de la pobresa (Kessler et al., 2003). La prevalença al llarg de l'edat va disminuint, disminució que no és el resultat d'una menor detecció de la simptomatologia depressiva degut a l'aparició de malalties somàtiques (Kessler et al., 2010).

Els trastorns depressius en adolescents també són una malaltia molt prevalent. Els estudis realitzats mostren una prevalença de trastorns afectius al llarg de l'adolescència del 14.3%, essent els més importants els trastorns depressius (11.7%) respecte al 2.9% del trastorn bipolar. A l'adolescència la prevalença de la depressió augmenta uniformement amb l'edat, detectant-se que en la franja d'edat de 16-17 anys casi duplica la de 13-14 anys. Com també passa en la població adulta, les noies presenten major prevalença de trastorns depressius. En aquesta franja d'edat els diagnòstics afectius són la principal causa de discapacitat i deteriorament per malaltia mental (Merikangas et al., 2010).

1.3 Impacte socioeconòmic

La depressió comporta un cost econòmic, personal i mèdic important. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha calculat l'impacte de la depressió estimant que afecta a 98,7 milions de persones de totes les edats (World Health Organization, 2008). L'OMS estima a nivell mundial l'impacte en la salut de les persones utilitzant com a mesura els anys de vida viscuts amb discapacitat (YDL) i amb aquesta mesura, la depressió ocupa ja el primer lloc en la classificació de les malalties causants de discapacitat (World Health Organization, 2012).

Quan s'intenta determinar l'impacte en la qualitat de vida dels pacients, s'observa que la depressió és un factor determinant i que produeix un deteriorament similar o superior al que presenten altres malalties cròniques com la diabetis, la HTA o la cardiopatia isquèmica i que aquest deterior es manté i no varia en funció de la cultura (Simon, 2003).

El fet d'estar afectat de depressió comporta un augment del cost del tractament d'una altra malaltia somàtica (Katon, 2003). S'ha estimat que en la gent gran els símptomes depressius generen un augment de la despesa sanitària que casi duplica la despesa d'aquells individus que no estan deprimits (Bock et al., 2016a, Bock et al., 2016b)

A nivell laboral s'ha observat que el trastorn depressiu major causa descens del rendiment que afecta fins a un terç del temps dedicat a feina. També es relaciona amb una major incidència d'accidents laborals (Wang et al., 2003). Diversos estudis transversals i longitudinals detecten que la depressió s'associa a una major proporció de manca de feina, arribant a presentar fins a un 20-40% més d'atur que les persones sense depressió (Lerner and Henke, 2008) i amb un major impacte entre les dones. Les persones amb depressió perden més sovint la feina que les no deprimides i tenen més dificultats per tornar a treballar (Lerner et al., 2004). En un estudi epidemiològic als EEUU es va estimar que un pacient amb depressió estava cada any pràcticament un mes de baixa laboral sense poder treballar (Kessler et al., 2006). En un altre estudi sobre afectació del rendiment laboral per la depressió realitzat a Europa, també es van estimar xifres similars en relació a la depressió major, les persones afectades presentaven una mitjana de 35 dies laborals perduts, que representava 22 dies més que els treballadors que no presentaven depressió (de Graaf et al., 2012). Aquest grau de deterior laboral és comparable o més gran als que s'ha referit en anteriors estudis en condicions mèdiques cròniques (Wang et al., 2003). La recuperació completa d'un episodi depressiu sembla ser la clau per assegurar també la restitució de la funcionalitat a nivell laboral (Sarfati et al., 2017).

1.4 Mortalitat i impacte mèdic

La depressió major s'associa a major mortalitat i es calcula que escurça l'expectativa de vida 14 anys en els homes i 10 anys en les dones. Les persones afectades de depressió presenten una taxa de mortalitat de 2,07 per sobre de la població general. Les causes d'aquesta mortalitat més elevada s'atribueixen al suïcidi, accidents i també causes naturals (Laursen et al., 2016).

La importància de la depressió com a factor de risc de morbi-mortalitat es manifesta quan s'observa l'alta prevalença de depressió major en pacients amb altres malalties somàtiques (Gabilondo et al., 2012). Per exemple en pacients amb infarts aguts de miocardi la prevalença de la depressió és del 20% (Rudisch and Nemeroff, 2003), en pacients amb accidents vasculars cerebrals (AVC) del 20% (Robinson and Spalletta, 2010) i en els pacients diabètics del 12% (Barnard et al., 2006).

És conegut que la depressió també s'associa a un empitjorament d'altres malalties mèdiques coexistents, sobretot altres malalties cròniques (Evans et al., 2005, Gildengers et al., 2008) i també n'augmenta la mortalitat (Cuijpers and Schoevers, 2004). S'ha observat que si els pacients diabètics tenen depressió augmenta la mortalitat 2,3 vegades. En un estudi de cohorts, les dones amb diabetis i depressió presentaven el doble de risc de mortalitat que les dones que no tenien depressió o que no tenien diabetis (Pan et al., 2011). La comorbiditat amb la depressió s'ha observat que augmenta la mortalitat fins a 2,6 vegades a pacients amb malaltia

cardiovascular (Barth et al., 2004) i també s'ha detectat un augment de la mortalitat en pacients afectats de càncer quan aquesta s'hi associa (Satin et al., 2009, Pinguart and Duberstein, 2010). Els darrers anys s'ha evidenciat la relació entre la depressió i els infarts de miocardi i els accidents vasculars cerebrals. La depressió incrementa el risc de patir un infart de miocardi (IAM) i la seva presència després d'un IAM s'associa a un augment del risc de presentar un nou incident cardiovascular (van Melle et al., 2004). També augmenta el risc de patir un accident cerebrovascular o de desenvolupar diabetis entre 1,5 i 2 vegades (Golden et al., 2004, Williams, 2005). La depressió després d'un accident cerebrovascular implica un pitjor pronòstic en quan a funcionalitat i n'augmenta de la mortalitat (Robinson and Spalletta, 2010). També la presència de depressió abans del AVC augmenta la mortalitat (Naess et al., 2010).

També existeix una elevada comorbiditat amb malalties neurològiques com la malaltia d'Alzheimer, de Parkinson, l'epilèpsia o l'esclerosi múltiple. Pràcticament la meitat dels pacients amb malaltia de Parkinson presenten un trastorn depressiu i la seva presència s'associa a un major deteriorament i pitjor qualitat de vida (McDonald et al., 2003). Un terç dels pacients amb malaltia d'Alzheimer presenten també depressió i aquests tenen una major mortalitat i un deteriorament cognitiu més important (Benton et al., 2007). En els pacients amb esclerosi múltiple gairebé la meitat arriben a presentar un episodi depressiu al llarg de la malaltia (Benton et al., 2007).

Els pacients amb depressió solen tenir menys cura de la seva salut (Sobel and Markov, 2005) i compleixen fins a tres vegades menys les recomanacions mèdiques en comparació amb els pacients no deprimits (DiMatteo et al., 2000)

El mecanisme d'interacció entre les malalties somàtiques i la depressió sembla ser bidireccional i complex (Benton et al., 2007). Probablement inclou diversos fenòmens fisiopatològics observats en la depressió com l'alteració de circuits cerebrals, processos inflamatoris que impliquen citoquines i el BDNF i alteracions del cortisol.

1.5 Suïcidi

Està ben establerta la relació entre la depressió i el suïcidi (Kessler et al., 1999). S'estima que el risc de morir per suïcidi al llarg de la vida és al voltant del 15% en un pacient que té depressió. El risc segons els estudis realitzats pot variar del 2% fins al 20%, en funció de les mostres de pacients, el sexe, la presència o no d'alcoholisme, la presència de temptatives de suïcidi prèvies (Malone et al., 1995, Brådvik et al., 2008), o de si han requerit ingrés hospitalari o no (Guze and Robins, 1970, Goodwin and Jamison, 1990, Bostwick and Pankratz, 2000). En estudis realitzats amb pacients que havien consumat el suïcidi s'estima que la depressió és present en el 60% dels casos (Lesage et al., 1994, Cavanagh et al., 2003) i s'estima que la depressió s'associa a un increment de 20 vegades del risc de suïcidi (Osby et al., 2001).

El sexe del pacient modula el risc de suïcidi, essent una conducta més prevalent en els homes (Holmstrand et al., 2015). També altres factors propis de la depressió com la severitat de la depressió (Lim et al., 2014, Sachs-Ericsson et al., 2014) i la durada de l'episodi depressiu semblen influir en risc de suïcidi (Lewinsohn et al., 1994, Sokero et al., 2005). La comorbiditat amb altres trastorns psiquiàtrics com trastorn de personalitat coexistent (Newton-Howes et al., 2014) o un trastorn per ús d'alcohol (Maser et al., 2002) també augmenta el risc de suïcidi. La presència de simptomatologia ansiosa juntament a la clínica depressiva sembla augmentar també el risc de temptatives de suïcidi (Bolton et al., 2008)

La depressió és una malaltia molt prevalent, que sembla tan antiga com la pròpia condició humana. Presenta un important impacte psicosocial i en la salut física dels pacients, augmenta la mortalitat i s'associa a risc de mort per suïcidi. D'aquestes característiques es desprèn la necessitat de tenir tractaments eficaços i ràpids per tractar-la.

2. Neurobiologia de la depressió

2.1 Introducció

Els mecanismes biològics subjacents al trastorn depressiu encara estan per aclarir i són objecte d'estudi permanent.

Durant la dècada dels anys 60 va sorgir la primera hipòtesi neurobiològica explicativa de la fisiopatologia del trastorn depressiu. A partir de l'observació de l'efecte que produïen els primers antidepressius descoberts i de l'efecte depressògen d'alguns medicaments es va formular la hipòtesi monoaminèrgica (Copen, 1967). Posteriorment a partir de l'observació d'una hiperreactivitat en l'eix hipotalàmic-hipofisari-adrenal (HHA) en alguns pacients depressius es va generar una nova hipòtesi fisiopatològica (Binder and Nemeroff, 2010). Tot i que aquestes dues hipòtesis han centrat la recerca des dels anys 50, no expliquen del tot la fisiopatologia de la depressió ni el mecanisme d'acció dels antidepressius. Arrel dels dubtes sorgits i de noves troballes en neuroimatge i neuroquímica, es va formular noves hipòtesis que implicaven altres sistemes i mecanismes: presència d'alteracions en la plasticitat cel·lular i afectació de l'hipocamp en particular (Kempermann and Kronenberg, 2003), alteracions del senyal neurotròfic (Voleti and Duman, 2012), alteracions en els processos de neuroinflamació (Maes, 2008, Kronenberg et al., 2014) i alteracions en l'estructura dels circuits neuronals del processament emocional (Mayberg et al., 2005). Més recentment, l'observació d'un efecte antidepressiu ràpid amb dosis baixes de ketamina ha suggerit la implicació d'una disfunció del sistema glutamatèrgic en la fisiopatologia de la depressió (Machado-Vieira et al., 2015).

Tot i això, la hipòtesi monoaminèrgica que parla d'una disfunció d'aquest sistema sembla ser el nucli de la dimensió biològica de la depressió (Nutt, 2008) i encara és la base dels tractaments antidepressius actuals.

Les diverses hipòtesis que s'han anat proposant sobre la fisiopatologia de la depressió no són excloents entre sí, sinó que es complementen i enriqueixen el coneixement sobre aquesta malaltia complexa.

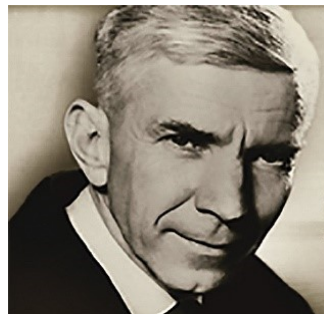
A continuació es revisen les diverses hipòtesis descrites sobre la fisiopatologia de la depressió i la seva relació amb el mecanisme d'acció dels tractaments antidepressius.

2.2 La hipòtesi monoaminèrgica

Els antidepressius van ser descoberts per serendipitat a la dècada dels anys 50 del segle XX, quan es van observar efectes antidepressius en la iproniazida, un antituberculós amb propietats IMAO (inhibidors de la monoaminoxidasa) (Kline, 1958). De manera casi paral·lela Kuhn el 1957 a Suïssa va descobrir les propietats antidepressives d'un anàleg de la clorpromazina. Va néixer així la imipramina i amb ella els antidepressius tricíclics (ATC) (Kuhn, 1957). Figura 1.



(1)



Dr Kline (2)



Dr Kuhn (3)

Figura 1. 1) Pagina publicada a la revista Life sobre els efectes del Marsilid (iproniazida) en els pacients amb tuberculosi. El 1952 a EEUU es va observar un estat d'ànim excessivament elevat en els pacients que prenen un nou antituberculós, la iproniazida.

Posteriorment el Dr Kline (2) va provar el fàrmac en pacients depressius observant-ne els seus efectes antidepressius publicant els resultats el 1958 (<https://archives.med.nyu.edu/islandora/object/nyumed%3A568>). L'any anterior el Dr Kuhn (3) a Suïssa publicava els resultats sobre el tractament de la depressió amb un nou fàrmac, la imipramina. S'inicia a finals dels anys 50 el tractament farmacològic de la depressió (Cahn, 2006).

Aquests dos grups de fàrmacs, els IMAO i els ATC actuen sobre el sistema de les monoamines (MA): serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) i dopamina (DA). Això va portar a formular la hipòtesi monoaminèrgica que es basa en estudis preclínics i clínics sobre la implicació de la

serotonina i noradrenalina en el tractament de la depressió. La recerca s'ha centrat principalment en els nivells en sang de les monoamines i en l'estudi dels seus receptors corresponents (serotoninèrgics, monoaminèrgics i dopaminèrgics). S'han desenvolupat diverses teories per explicar la relació entre aquests neurotransmissors i la depressió, que inclouen principalment hipòtesis de depleció de monoamines i canvis en la sensibilitat dels receptors.

Durant els anys 60 s'observa que els fàrmacs que promouen la transmissió de MA milloren la depressió i els fàrmacs com la reserpina, que generen una depleció de MA, poden generar depressió en algunes persones. D'aquí es formula la hipòtesi que una menor disponibilitat sinàptica de serotonina o noradrenalina és l'origen de la depressió (Bunney and Davis, 1965, Schildkraut, 1965, Coppen, 1967). Troballes posteriors que detecten descens de metabòlits de les monoamines en el LCR de pacients deprimits fan pensar que un dèficit en NA, 5-HT i també dopamina poden estar implicats en la fisiopatologia de la depressió (Ferrari and Villa, 2016a).

Posteriorment es realitzen estudis en els quals s'administren dietes amb absència d'aminoàcids essencials per la síntesi de diverses monoamines (estudis de depleció) que matisen la hipòtesi i suggereixen una relació molt més complexa. En subjectes sans l'administració d'una dieta sense triptòfan (aminoàcid essencial en la síntesi de 5-HT) no generava una depressió major, tot i que alguns estudis mostraven que poden causar baix ànim (Young et al., 1985). En els pacients que havien respost al tractament antidepressiu, la depleció d'aminoàcids essencials provocava en canvi una recaiguda depressiva. Això era així en pacients amb depressió que havien respost al tractament amb un ISRS (Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina) o IMAO que, quan es produïa una depleció de triptòfan, presentaven una recaiguda depressiva. Per contra, en aquells que havien respost adequadament a un inhibidor de la recaptació de NA (IRNA) no es presentava la recaiguda quan se'ls causava la depleció de triptòfan. En canvi, si s'inhibia la síntesi de NA, sí que requeien. En pacients que havien presentat una depressió però que ja no estaven en tractament, la depleció d'aminoàcids essencials no generava una recaiguda depressiva (Delgado et al., 1990a, Delgado et al., 1994, Delgado et al., 1999).

L'observació que els pacients tractats tant amb ISRS com amb IRNA són vulnerables a la depleció de les monoamines corresponents suggereix que la 5-HT i la NA estan involucrades en la resposta antidepressiva i el seu manteniment, si bé no explica de manera suficient que un dèficit monoaminèrgic provoqui la depressió.

Així la hipòtesi monoaminèrgica va anar evolucionant cap a l'estudi de la regulació dels receptors monoaminèrgics i el senyal intracel·lular del segon missatger, és a dir més enllà de la quantitat de neurotransmissor i cap a l'estudi de la sensibilitat dels receptors monoaminèrgics.

L'alliberament de 5-HT i NA a les sinapsis porta a una activació dels receptors postsinàptics. Quan s'augmenta l'alliberació de MA amb el tractament antidepressiu, es genera una activació continuada d'aquests receptors. Aquest fet provoca canvis adaptatius en els receptors, que es

regulen a la baixa (down regulation) o en disminueix la sensibilitat (Ferrari and Villa, 2016a). S'ha descrit que els antidepressius regulen a la baixa diversos subtipus de receptors serotoninèrgics i noradrenèrgics.

Els receptors β -adrenèrgics

El tractament crònic amb antidepressius regula a la baixa el receptors β 1-adrenèrgic (BAR) en l'escorça límbica i l'hipocamp (Vetulani and Sulser, 1975). Això va portar a la hipòtesi que l'acció terapèutica dels antidepressius podia ser mediada per la regulació a la baixa d'aquests receptors i que, inversament, la regulació a l'alça d'aquests podia ser una causa de depressió (Charney et al., 1981). Però aquesta hipòtesi té força dades en contra, com per exemple que els nivells de BAR no estan regulats a la baixa per tots els antidepressius (Charney et al., 1981). Això pot significar que l'acció de diferents antidepressius pot ser mediada per diferents receptors o que altres receptors són més rellevants per l'acció dels antidepressius. Per altra banda el temps de regulació a la baixa dels BAR és més ràpid que l'inici de la resposta terapèutica (Riva and Creese, 1989). Potser l'argument més contrari a aquesta hipòtesi és que els fàrmacs antagonistes BAR s'ha descrit que causen depressió (Avorn et al., 1986). En canvi, sembla ser que activar la funció dels BAR per l'administració d'hormona tiroïdal o d'un agonista específic pot tenir efectes antidepressius en alguns pacients (Goodwin et al., 1982). Aquests resultats semblen indicar doncs que la regulació a la baixa dels receptors BAR no intervenen en l'efecte antidepressiu; de fet sembla que just el contrari, que la inhibició o la regulació a la baixa d'aquests receptors pot contribuir algun tipus de fenotip depressiu (Charney, 2004).

La sensibilitat dels receptor 5-HT_{1A}

Aquest receptor s'ha vist implicat en l'acció dels antidepressius i la fisiopatologia de la depressió segons mostren els estudis *post mortem* i de neuroimatge (veure més endavant en el capítol 4). S'ha detectat una regulació a la baixa a nivell cortical en els pacients amb depressió i morts per suïcidi. Els estudis neuroendocrinològics aporten més evidència ja que els pacients deprimits presenten una resposta disminuïda quan s'administren agonistes 5-HT_{1A} fet que recolza també que es tracti d'una regulació a la baixa o un descens de la sensibilitat dels receptors 5-HT_{1A} (Savitz et al., 2009).

Per altra banda els estudis electrofisiològics mostren que el tractament crònic amb antidepressius incrementa la transmissió postsinàptica del 5-HT_{1A} a nivell hipocampal (Haddjeri et al., 1998), fet que sembla indicar que la seva activació és necessària per la resposta antidepressiva. Els fàrmacs agonistes 5-HT_{1A} desenvolupats fins ara però no han resultat tractaments massa eficaços en el tractament de la depressió. Cal tenir en compte però, que són fàrmacs agonistes parcials, que competeixen amb la serotonina endògena pels receptors i ahora

actuen sobre els receptors presinàptics essent difícil l'avaluació dels resultats. Ho veurem més endavant amb detall.

Una altra qüestió és el retard en l'acció dels antidepressius. La majoria de fàrmacs antidepressius triguen de quatre a sis setmanes en presentar un efecte clínic. Tot i que els antidepressius augmenten ràpidament els nivells de monoamines, els efectes terapèutics no es detecten fins unes quantes setmanes després i es requereix l'administració continuada per aconseguir una acció terapèutica. Els estudis electrofisiològics amb ratolins van fer pensar que aquest retard en l'acció dels antidepressius era degut a que els receptors 5-HT_{1A} presinàptics inhibien la neurona serotoninèrgica al rafe i inicialment es produïa un descens de l'alliberació de MA a nivell cortical (Blier and de Montigny, 1994). La dessensibilització d'aquests receptors causada per l'administració crònica de l'antidepressiu permetia augmentar l'alliberació de MA a nivell de còrtex on es produiria l'acció antidepressiva. Per tant l'acció antidepressiva requeriria la dessensibilització del receptor serotoninèrgic 1A presinàptic. Més endavant s'exposen els resultats preclínics en aquesta línia de recerca ja que és part de la hipòtesi de treball de la tesi (Capítol 3. Sistema serotoninèrgic).

Una altra possibilitat és que l'activació dels receptors 5-HT_{1A} corticals i l'augment de la neurotransmissió a través dels 5-HT_{1A} sigui una condició necessària però no suficient per l'acció antidepressiva, mostrant la necessitat de l'activació d'altres receptors o altres senyals perquè es produeixi.

Estudis més recents van ampliant el coneixement sobre la implicació dels altres receptors serotoninèrgics com es descriurà més endavant. (Capítol 3. Sistema serotoninèrgic)

Per altra banda també s'han observat alteracions en la neurotransmissió noradrenèrgica i dopaminèrgica implicades en la fisiopatologia de la depressió, com per exemple una regulació a la baixa dels receptors noradrenèrgics postsinàptics alfa₂. A continuació hi ha un quadre resum de les alteracions més destacades que s'han observat en els sistemes serotoninèrgic, noradrenèrgic i dopaminèrgic (figura 2).

Per tot l'exposat prèviament sembla clara la implicació de la neurotransmissió monoaminèrgica en el tractament de la depressió i en la seva fisiopatologia.

Serotonina	Noradrenalina	Dopamina
Descens dels metabòlits de 5-HT al LCR de pacients deprimits i mostres <i>post mortem</i> de suïcidi	Descens dels metabòlits de la NA en orina en pacients deprimits (Fiori and Davis, 1984)	Augment dels llocs d'unió als R dopaminèrgics D1 en estudis de PET i reducció del transportador de dopamina en pacients deprimits (Savitz and Drevets, 2013)
Augment dels llocs d'unió dels receptors 5-HT ₂ en plaquetes i cervell de pacients deprimits	Alteració de la sensibilitat dels receptors alfa 2 amb hipersensibilitat (Ressler and Nemeroff, 2000). Estudis neuroendocrins mostren resposta reduïda a l'hormona del creixement quan s'administra l'agonista alfa 2- clonidina (Ansseau et al., 1988) en pacients deprimits	Millores de l'estat d'ànim quan s'administren psicoestimulants (que produeixen una augment de l'alliberació de dopamina) en alguns estudis (Abbasowa et al., 2013)
Regulació a la baixa dels 5-HT _{1A} en depressió. Possible necessitat d'activació dels 5-HT _{1A} per l'acció antidepressiva. Implicació dels 5-HT _{1A} presinàptic en la latència de resposta antidepressiva	Possible menor sensibilitat dels receptors beta en alguns tipus de depressió (Redwine et al., 2014)	Possible efecte antidepressiu mediat pel bloqueig dels autoreceptors dopaminèrgics a dosis baixes que augmentarien l'alliberació de dopamina (Perrault et al., 1997)
Recaigudes depressives induïdes per la depleció de triptòfan en pacients tractats amb ISRS i en pacients ja remesos	Recaigudes quan s'administra un inhibidor de la síntesis de la NA en pacients tractats amb inhibidors de la recaptació de NA	Estudis preclínic impliquen la dopamina en els circuits de recompensa i d'hedònia. (Wise, 2008)

Figura 2. Quadre resum adaptat de **Fundamentals of Clinical Psychopharmacology** (Anderson and McAllister-Williams, 2016)

2.3 Alteracions en l'eix hipotalàmic-hipofisari-adrenal (HHA)

L'estrès està íntimament relacionat amb el desenvolupament de la depressió en l'ésser humà (Mazure, 1998). Quan apareix un estressor, aquest genera una resposta en l'organisme i es posen en marxa mecanismes neuroendocrins i senyals cel·lulars per intentar donar una resposta compensatòria que restableixi l'homeòstasi. Un cop efectuada la resposta, aquests mecanismes s'aturen i es restableix l'equilibri. Així, les alteracions que generarien la fisiopatologia apareixerien quan aquests mecanismes estan hiperactivats o no es regulen adequadament (Ferrari and Villa, 2016b). Quan una persona percep un estressor es genera una activació de l'eix HHA. Es produeix un augment del CRF (factor d'alliberació de corticotropines) que estimula la hipòfisi a generar ACTH (hormona adrenocorticotròpa) i alhora aquesta estimula les glàndules suprarenals per secretar cortisol. Els glucocorticoides s'uneixen als receptors corresponents per fer les seves accions i alhora regulen l'eix HHA amb un mecanisme de feed-back negatiu (Pariante and Lightman, 2008).

Els glucocorticoides actuen a nivell perifèric sobre el metabolisme (gluconeogènesi, lipòlisi..) i la immunitat (activitat immunosupressora) (Thompson and Lippman, 1974). També regulen la supervivència neuronal, la neurogènesi, la mida de l'hipocamp (nivells elevats de glucocorticoides danyen l'hipocamp) i la formació de la memòria (Pariante and Lightman, 2008). A l'escorça límbica hi ha una alta densitat de receptors pel CRF.

La hiperactivitat de l'eix HHA en pacients deprimits s'ha demostrat en diversos estudis (Pariante and Lightman, 2008). S'ha detectat augment de cortisol en saliva, plasma i orina; augment de la presència de CRF en líquid cefaloraquídi així com en àrees límbiques; augment de la mida i l'activitat de la hipòfisi així com de les glàndules adrenals (Nemeroff and Vale, 2005). També s'han detectat alteracions en la capacitat de generar *feedback* negatiu dels glucocorticoides endògens (Herbert et al., 2006).

S'ha utilitzat el test de supressió amb dexametasona en pacients deprimits per determinar la sensibilitat de l'hipotàlem al *feedback* negatiu dels corticoides. La dexametasona és un corticoide exogen, que quan s'administra sistèmicament passa la barrera hematoencefàlica i produeix una inhibició de la secreció d'ACTH. Aquesta inhibició, en subjectes sans, genera un descens de l'alliberació de glucocorticoides endògens per la glàndula suprarenal. En els pacients deprimits quan es realitza aquest test, s'observa una absència de supressió en l'alliberació de glucocorticoides en la meitat dels casos (Carroll et al., 2007). S'ha observat també que els pacients que responien al tractament antidepressiu normalitzaven l'eix HHA (Pariante, 2006). Per altra banda l'ús d'antagonistes dels receptors de CRF ha donat resultats dispars tot i que pot ser una via prometedora de recerca de nous tractaments (Sanders and Nemeroff, 2016)

Les alteracions en l'eix HHA es van observar inicialment en grups de pacients més greus i amb símptomes psicòtics (Sachar et al., 1973). Estudis posteriors suggereixen que una relació entre

els estressors viscuts en etapes inicials de la infància i una vulnerabilitat genètica podrien influir en la regulació de l'eix. S'ha postulat llavors que la hiperreactivitat de l'eix HHA podria representar un fenotip de major vulnerabilitat a la depressió amb una resposta amplificada a l'estrès (Heim et al., 2008, Binder and Nemeroff, 2010).

2.4 Alteracions en la neuroplasticitat i neurotrofines

En diversos estudis experimentals amb animals s'ha demostrat que l'estrès causa atrofia neuronal, principalment de les neurones CA3 de l'hipocamp i disminució de la neurogènesi en el gir dentat. Aquestes alteracions s'han relacionat amb la fisiopatologia de la depressió.

Els estudis de neuroimatge en pacients amb depressió van observar canvis estructurals i del metabolisme en el còrtex cingulat, amb reducció de volum i del metabolisme i també atrofia hipocampal (Gould et al., 2000, Manji et al., 2001). En estudis *post mortem* es va detectar també una disminució de la densitat glial en algunes àrees límbiques (Rajkowska, 2000). Aquestes troballes van fer pensar que en la depressió podia haver-hi una disminució de la plasticitat neuronal i de la resiliència cel·lular que resultarien en processos d'atrofia neuronal i que els antidepressius potser actuarien normalitzant aquest deterior (Manji et al., 2001). Es va postular llavors que el retard en l'inici de la resposta antidepressiva podria ser deguda a la necessitat de que es produís aquesta neurogènesi. En aquest context s'han estat estudiant els factors neurotròfics com el BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), el NGF (*nerve growth factor*) i la neurotrofina 3. Son factors que s'expressen al llarg del sistema nerviós central i tenen diversos efectes sobre la funció neuronal (McAllister et al., 1999). El BDNF és el més abundant i el que està distribuït de manera més àmplia, juga un paper en la diferenciació i desenvolupament del sistema nerviós, així com en la supervivència i funcionalitat neuronal en l'adult (Charney, 2004). S'ha detectat disminució de l'expressió del BDNF en l'exposició a l'estrès en regions cerebrals com el gir dentat i en neurones piramidals CA3 i CA4. La seva disminució pot contribuir a l'atrofia i disminució de la neurogènesi (Duman and Monteggia, 2006). Per altra banda s'ha observat que l'administració d'antidepressius augmenta l'expressió de BDNF en l'hipocamp i el còrtex frontal (Duman and Monteggia, 2006) i s'han realitzat alguns estudis experimentals amb ratolins amb infusió de BDNF en els quals s'observa un efecte antidepressiu (Charney, 2004).

L'activitat del gen del BDNF està regulada per un factor de transcripció (CREB), l'expressió del qual és estimulada pels antidepressius serotoninèrgics i noradrenèrgics. Els glucocorticoides disminueixen l'expressió del BDNF (Smith et al., 1995).

La hipòtesis neurotròfica i de la neuroplasticitat proposa que en la depressió hi ha implicats processos d'atrofia neuronal i alteracions de la neuroplasticitat mediat principalment pel BDNF. El sistema serotoninèrgic i l'estrès modularien aquesta neuroplasticitat i l'expressió del BDNF i la resposta antidepressiva s'aconseguiria quan es revertissin els processos d'atrofia.

2.5 Hipòtesi neuroinflamatòria

Als anys 90 es va formular la hipòtesi de la implicació de les citocines i altres mediadors inflamatoris en la fisiopatologia de la depressió (Maes, 2008). Des de llavors s'han fet diversos treballs que han detectat signes d'inflamació en mostres de pacients amb depressió, trobant-se nivells elevats de proteïna C reactiva, Interleuquina 1, 6 i TNF (tumor necrosis factor) (Howren et al., 2009, Haapakoski et al., 2015).

La hipòtesi proposaria que l'estrès causa inflamació i aquesta afectaria el cervell generant una neuroinflamació amb un augment de la proliferació de la micròglia i de mediadors proinflamatoris crònics com el TNF. Aquesta neuroinflamació seria la responsable de símptomes com debilitat, hiporèxia, descens de l'activitat motriu, anhedònia i alteracions cognitives (Maes, 2008). La inflamació causaria també un augment dels radicals d'oxigen responsables de generar dany al DNA i es relacionaria amb la pèrdua de la regeneració neuronal i processos d'atròfia observats en la depressió (Furtado and Katzman, 2015)

S'ha observat la presència de depressió comòrbida en moltes malalties que tenen com a base una alteració immunitària i una desregulació de les vies inflamatòries, tals com la malaltia coronària, l'AVC, l'esclerosi múltiple, la infecció per VIH, l'artritis reumatoide i la malaltia inflamatòria intestinal (Graff et al., 2009, Kronenberg et al., 2014). També s'ha observat que quan s'administren citocines proinflamatòries a pacients pel tractament del càncer o l'hepatitis C aquests presenten més risc de patir depressió (Amodio et al., 2005). Per altra banda s'ha trobat normalització de paràmetres inflamatoris després del tractament amb antidepressius (Hiles et al., 2012) i també existeixen estudis positius en el tractament de la depressió amb els celecoxibs, agents antiinflamatoris (Na et al., 2014).

Aquestes dades fan pensar que la inflamació estaria vinculada tant amb l'eix HHA com amb les neurotrofines i relacionada amb els estressors tant interns (ACV, Infarts de miocardi) com externs (psicosocials).

2.6 Implicació dels circuits neurals en la depressió

S'ha observat la presència d'alteracions morfològiques i funcionals en diverses estructures cerebrals, entre elles el sistema límbic i l'hipocamp. Aquestes troballes es van detectar inicialment en mostres de cervells *post mortem* de pacients afectats de depressió, en models animals de depressió i més recentment en diversos estudis de neuroimatge.

Els estudis de neuroimatge estudien tant el volum com l'activitat de diverses regions cerebrals a partir de l'índex de metabolització de la glucosa i el flux sanguini que contenen. En els pacients deprimits s'ha trobat una activitat disminuïda al còrtex prefrontal regió dorsomedial, lateral i dorsolateral i en canvi un augment en l'amígdala i la regió subgenua o subcallosa del còrtex

cingulat o àrea 25 de Brodmann (abreviat SCC) (veure la figura 3) (Ferrari and Villa, 2016a, Mi, 2016).

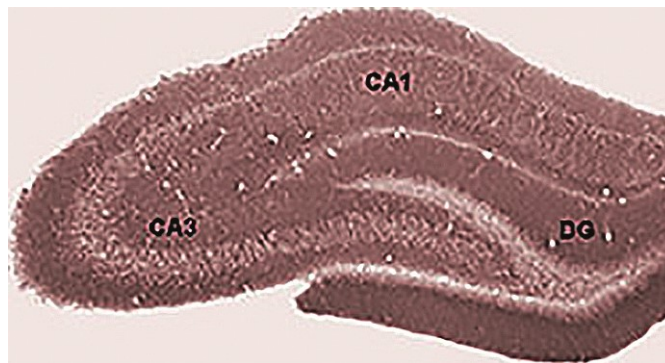
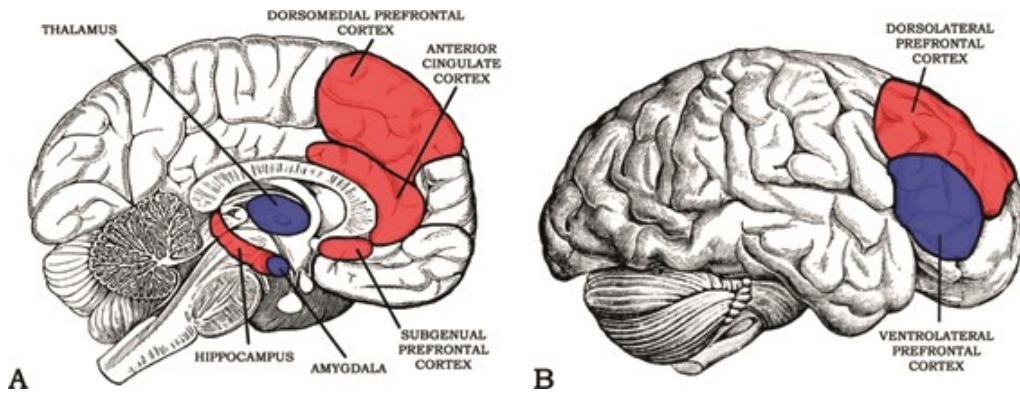


Figura 3. A i B: Dibuix del cervell: localització de les àrees implicades en els circuits de processament emocional (Ferrari and Villa, 2016b). La imatge inferior correspon a l'hipocamp. El girus dentatus és una part de l'hipocamp, les neurones piramidals de l'hipocamp s'agrupen en CA1 i CA3.

(https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus_anatomy#/media/File:HippocampalRegions.jpg)

Es va proposar que una desregulació dels circuits que afecten el processament emocional podria ser el responsable de la depressió. Es va observar que la regió SCC estava hiperactivada quan s'evocaven records tristos i en canvi l'activitat del còrtex prefrontal disminuïa (Price and Drevets, 2012). Semblaria que aquesta regió seria un lloc on es processa la tristesa i a més es un punt d'intersecció de moltes connexions cerebrals. També s'ha observat una reducció del seu volum en pacients deprimits i que aquest es recupera amb la remissió de la clínica depressiva (Mi, 2016). Partint de la implicació d'aquesta àrea, Mayberg (Mayberg et al., 2005) va usar l'estimulació cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation*- DBS), una tècnica invasiva que implica

introduir un neuroestimulador al cervell mitjançant cirurgia estereotàctica per inactivar regions cerebrals específiques. Va utilitzar-la per tractar pacients amb depressió resistent i en va obtenir resultats positius. Va comprovar que la millora clínica dels pacients correlacionava amb una disminució de l'activitat d'aquesta regió. Posteriorment s'han replicat aquests resultats (Puigdemont et al., 2015) i han anat apareixent altres estudis que han provat diverses regions implicades en els circuits de la depressió com la càpsula ventral / estriat ventral o el nucli accumbens (Mosley et al., 2015).

2.7 El glutamat

Els darrers anys ha crescut l'interès pel glutamat en la fisiopatologia de la depressió i el tractament antidepressiu (Machado-Vieira et al., 2015).

El glutamat és el neurotransmissor excitatori principal del sistema nerviós central dels mamífers i està present en una tercera part de les neurones del sistema nerviós central humà. En combinació amb altres neurotransmissors cerebrals juga un paper important en la memòria, l'aprenentatge i la neuroplasticitat (Machado-Vieira et al., 2009). El glutamat també és crucial pel remodelatge de les dendrites. El còrtex cerebral i també estructures subcorticals com cerebel, hipocamp, nuclis talàmics i nucli caudat presenten una alta densitat de neurones glutamatèrgiques.

El glutamat és alliberat a l'espai sinàptic on actua sobre els receptors ionotròpics i metabotròpics, que es troben en les neurones tant post com presinàpticament i en els astròcits. Els subtipus de receptors inclouen canals de ions (NMDA, AMPA i kinate receptors) i 8 receptors metabotròpics lligats a la proteïna G. Els receptors metabotròpics i ionotròpics interaccionen i tenen un ampli rang d'efecte sobre enzims i dianes creant un sistema molt més complex que el monoaminèrgic.

Els estudis preclínic suggereixen que els sistema glutamatèrgic en general i en particular el receptors NMDA poden ser part important de la fisiopatologia de la depressió i del seu tractament (Skolnick, 2002). S'ha observat augment de glutamat a nivell perifèric i en el cervell en pacients deprimits (Zarate et al., 2010) i també nivells alts de glutamat induïts per estrès en depressió major i que estaven associats a disminució del volum cerebral i dels processos de plasticitat neuronal (Sanacora et al., 2012).

Alguns investigadors han postulat que els receptors NMDA podrien ser el mecanisme convergent de l'acció dels antidepressius, ja que s'ha trobat en estudis que el tractament crònic amb antidepressius afectava (principalment antagonitzant) la funció dels NMDA (Skolnick, 1999). També en models preclínic animals els antagonistes del receptors NMDA indueixen efectes antidepressius (Machado-Vieira et al., 2015).

La ketamina actua com un antagonista no competitiu NMDA, augmentant la transmissió glutamatèrgica a través de facilitar-la a través de l'AMPA i actuaria millorant la neuroplasticitat i la sinaptogènesi. A partir d'una primera observació en la qual dosis subanestèsiques de ketamina produïen efectes antidepressius en unes poques hores (Zhao et al., 2012c) amb resultats revolucionaris per la rapidesa de l'acció, diversos estudis ho han replicat amb resultats robustos i metaanàlisis positius (Newport et al., 2015). El problema clínic d'aquests estudis radica en una dificultat per mantenir l'efecte més a llarg termini, els efectes secundaris neurotòxics que presenta la ketamina així com el risc d'abús. També resulta decebedora la manca de resultats positius amb altres antagonistes NMDA (Newport et al., 2015)

En aquests moments el coneixement que tenim de la neurobiologia de la depressió ens permet dir que la depressió comporta una disfunció de múltiples àrees cerebrals i vies neuronals, i que implica diversos neurotransmissors (monoamines i glutamat), processos inflamatoris i també neurotròfics. Tots aquests factors interaccionen amb una base genètica que predisposa i modula i amb uns factors ambientals que faciliten o desencadenen la depressió, amb particular influència dels successos traumàtics a la infància.

Els tractaments farmacològics actuals però continuen actuant sobre els sistema monoaminèrgic. Els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina, el grup farmacològic més prescrit, actua modulant la transmissió serotoninèrgica. A continuació es fa una revisió breu del sistema serotoninèrgic.

3. El sistema serotoninèrgic

3.1 Introducció

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) és una amina sintetitzada a partir de l'aminoàcid triptòfan. És un neurotransmissor filogenèticament molt antic, present en estadis primitius de vida a la Terra. Probablement la seva existència es remunta a més de 800 milions d'anys en l'escala evolutiva (Hay-Schmidt, 2000). El triptòfan, el seu precursor, és un aminoàcid essencial amb una capacitat única d'absorbir la llum.

En les plantes, les molècules derivades del triptòfan capturen la llum per usar-la en el metabolisme de la glucosa i l'obtenció d'oxigen i cofactors. La combinació de triptòfan, oxigen i cofactors formen la serotonina i les molècules *serotonine-like* dirigeixen el creixement de les plantes cap a les fonts de llum (Azmitia, 2001).

En les cèl·lules animals també s'observa aquesta capacitat morfogènica en la serotonina. Aquesta, modula el citoesquelet cel·lular afavorint el contacte entre cèl·lules, així com també influeix en la proliferació, migració i maduració de diverses cèl·lules com pulmó, ronyó, endoteli, mastòcits, astròcits i neurones (Azmitia, 2001).

En l'ésser humà és el neurotransmissor més àmpliament distribuït per tot el SNC i està implicat en un elevat nombre de funcions fisiològiques: regulació cardiovascular, secreció hormonal, funcions immunitàries, termoregulació, funcions conductuals com el ritme de son-vigília, gana, agressivitat, conducta sexual, reactivitat sensori-motriu, dolor i aprenentatge (Lucki, 1998). Observant la influència que té en tantes funcions de l'organisme és fàcil imaginar que la seva disfunció estigui implicada en múltiples trastorns psiquiàtrics.

A mitjans del segle XX la 5-HT va ser identificada inicialment com una substància provinent d'extractes del cervell que produïa vasoconstricció perifèrica, d'aquí el nom que van donar-li (de sèrum i tonus, pel fet de causar un augment del to als vasos sanguinis). Posteriorment aquesta substància es va identificar com la mateixa a una altra que ja havia estat identificada prèviament (enteramina) i que tenia funcions contràctils en les cèl·lules enterocromafins de la mucosa intestinal (Lucki, 1998).

La seva presència es va detectar en diferents regions del SNC de mamífers i es va proposar com a neurotransmissor. Es van localitzar els cossos neuronals al nucli del rafe, ja descrits per Ramon i Cajal, i es va observar que presentaven una àmplia extensió pel SNC a través de les seves projeccions amb una àmplia arborització (Jacobs and Azmitia, 1992). Els seus axons arriben a innervar algunes àrees cerebrals amb una elevada densitat (per exemple $1-4 \times 10^6$ varicositats serotoninèrgiques/mm³ en l'hipocamp de la rata (Jacobs and Azmitia, 1992)). Aquesta característica implica que aquest sistema té una gran capacitat de transmetre senyals i la possibilitat de regular les funcions de diverses regions cerebrals alhora (Audet et al., 1989, Lucki, 1998).

Únicament un 1-2% de la serotonina que hi ha al cos humà es troba formant part del sistema nerviós central (SNC) i tot i així, degut a l'àmplia arborització de les seves neurones, és el neurotransmissor més àmpliament distribuït pel cervell (Dahlstroem and Fuxe, 1964). La resta de serotonina es troba principalment a les cèl·lules enterocromafins del tracte gastrointestinal (en un 90%) i a les plaquetes.

El número de neurones serotoninèrgiques és molt baix en relació a la totalitat de les neurones del SNC: s'estima que en el cervell humà hi ha unes 250 000 neurones 5-HT d'un total de 10^{11} neurones (Jacobs and Azmitia, 1992). Les neurones serotoninèrgiques tenen un patró lent i regular de descàrrega amb una activitat tipus marcapàs durant la vigília però la seva activitat s'atura durant la fase de moviments ràpids oculars del son (REM). La connexió d'aquestes neurones és variada: pot fer contactes sinàptics, però principalment s'allibera la serotonina d'una manera paracrina o per volum (Jacobs and Azmitia, 1992, Smythies, 2005).

El sistema serotoninèrgic alhora, és l'objectiu de molts altres mecanismes moduladors com gens de transcripció, neuropèptids i esteroides (Lesch and Waider, 2012, Celada et al., 2013, Bortolozzi et al., 2014).

3.2 Síntesi i degradació

No totes les cèl·lules que contenen serotonina la sintetitzen, per exemple les plaquetes no poden sintetitzar-la i la recapten a través d'un transportador. La serotonina sintetitzada a nivell perifèric no pot entrar a dins del SNC. Per tant tota la 5-HT que hi ha en el SNC és creada per les neurones serotoninèrgiques.

La serotonina és sintetitzada a partir de l'aminoàcid essencial triptòfan. El primer pas en la seva síntesi el realitza l'enzim triptòfan hidroxilasa (TPH), que és el pas limitant de la via. L'activitat d'aquest enzim (modulat per variacions en polimorfismes genètics) i la disponibilitat de triptòfan intervenen en la regulació d'aquesta via.

En condicions fisiològiques la concentració de triptòfan en el cervell és similar a la de TPH i per tant no està saturada pel substrat. Com a conseqüència, la formació de 5-HT al cervell es veu directament afectada per canvis en la disponibilitat del triptòfan. Aquest fet ha resultat en la realització del test de depleció de triptòfan per demostrar la implicació de la serotonina en l'acció dels antidepressius (Delgado et al., 1990b, Delgado et al., 1994, Smith et al., 1997). L'activitat de la TPH està regulada per altres molècules com la calmodulina quinasa II i la proteïna quinasa A. L'enzim necessita oxigen i tetrahidrobiopterina com a cofactors per dur a terme la seva activitat.

Hi ha un altre enzim que està implicat en la síntesi de la serotonina, la descarboxilasa dels L-aminoàcids aromàtics (DLAA), que es troba també a les neurones catecolaminèrgiques on converteix la DOPA en dopamina. Veure figura 1.

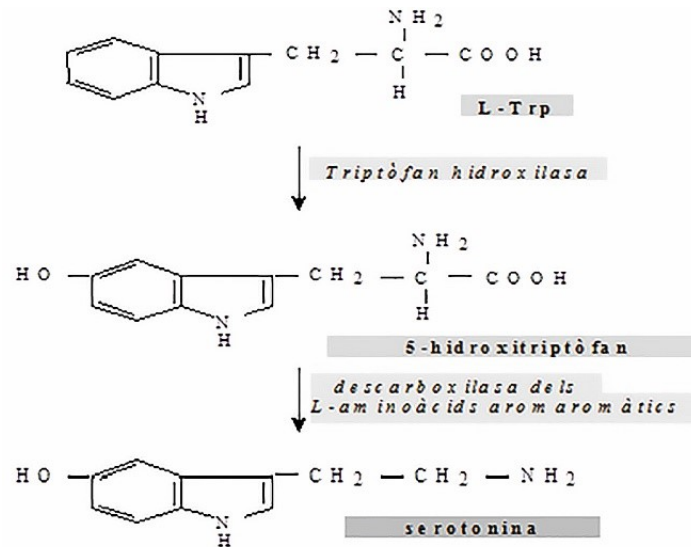


Figura 1. Esquema de la formació de la serotonina.

Un cop sintetitzada la 5-HT en el citoplasma de la neurona (tant a nivell somàtic com terminal), aquesta és captada pel transportador de monoamines vesicular i s'emmagatzema en les vesícules. Quan arriba l'impuls elèctric a la neurona serotoninèrgica, la cèl·lula es despolaritza per l'entrada de calci al terminal sinàptic i es produeix l'alliberació de serotonina a l'espai sinàptic.

La 5-HT que no està dins les vesícules es degrada mitjançant l'enzim monoaminoxidasa (MAO) que juntament amb l'enzim aldehid-deshidrogenasa la transformen en 5-HIAA (acid 5-hidroxiindolacètic) que n'és el metabòlit inactiu que s'elimina de la cèl·lula i s'acaba excretant per via urinària (Müller and Jacobs, 2010). S'han identificat dos isoenzims de la MAO, la MAO A i la MAO B. Ambdues tenen característiques diferents en relació a la base genètica, regulació de la transcripció, preferència de substrat i distribució.

Un cop alliberada la serotonina a l'espai extracel·lular, aquesta actua sobre els receptors serotoninèrgics presinàptic i postsinàptics.

Part de la 5-HT alliberada és recaptada per les neurones serotoninèrgiques mitjançant el transportador de serotonina (SERT) que té la finalitat de reciclar i optimitzar el neurotransmissor i també finalitzar l'acció del neurotransmissor ja que limiten el temps d'exposició dels receptors al neurotransmissors. La part de la serotonina no recaptada també és degradada per la MAO. Veure la figura 2.

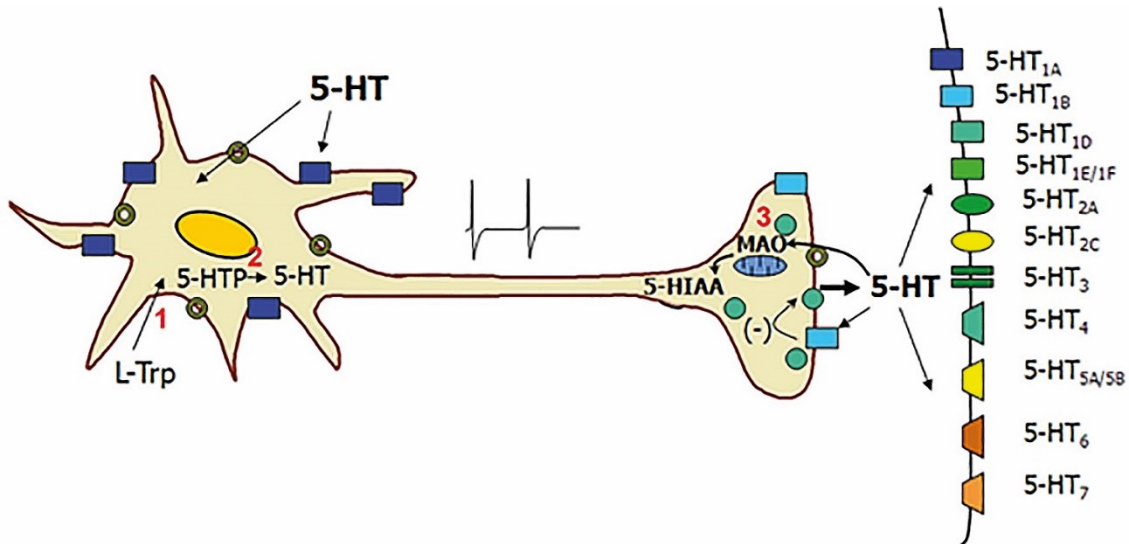


Figura 2: Model de neurona serotoninèrgica. La 5-HT es sintetitzada a partir de l'aminoàcid L-Trp. La síntesi es realitza tant a nivell del cos neuronal com a nivell terminal. Posteriorment la 5-HT es emmagatzemada en les vesícules després de ser recaptada pel transportador vesicular. Amb l'arribada de l'impuls nerviós la 5-HT és alliberada a l'espai extracel·lular on pot actuar sobre 13 tipus de receptors segons l'àrea diana. La 5-HT és degradada per la MAO o recaptada a través del transportador de 5-HT. 1. Triptòfan hidroxilasa; 2. L aminoàcid descarboxilasa. 3. Monoamino oxidasa i aldehyd-deshidrogenasa. ● Transportador de 5-HT. Dibuix cedit per Pau Celada.

El transportador de serotonina (SERT) és el principal limitador de l'acció del neurotransmissor ja que la major part de serotonina alliberada és recaptada per ell i esdevé una diana clau en la modulació del sistema serotoninèrgic. Els fàrmacs que actuen inhibint la recaptació han mostrat efectes antidepressius. El bloqueig del SERT incrementa la concentració extracel·lular de 5-HT, fet que genera un augment del to serotoninèrgic que s'ha vist relacionat amb l'acció antidepressiva. Existeixen diversos polimorfismes genètics d'aquest transportador que correspondrien a diversos nivells de funcionalitat i que s'han associat a múltiples trastorns psiquiàtrics i resposta a fàrmacs antidepressius (Sharpley et al., 2014, Helton and Lohoff, 2015).

El transportador de serotonina és una proteïna similar a la descrita pel transportador de dopamina, noradrenalina i GABA. Es una proteïna de 69 KDa que consta de 12 dominis transmembrana distribuïts tridimensionalment conformant un por o canal a través del qual es produeix la internalització de la 5-HT contra el gradient de concentració (figura 3).

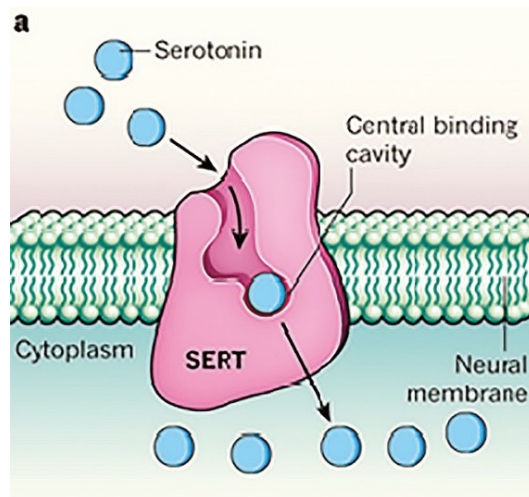


Figura 3. Adaptada de la web www.salvanet.cl

El transportador internalitza la serotonina consumint energia mitjançant la hidròlisi d'una molècula d'ATP (adenosina trifosfat). Es troba distribuït de manera similar a la 5-HT, en cèl·lules endotelials, glàndules adrenals i plaquetes on regula la concentració lliure de 5-HT en la sang i en processos de coagulació i la seva estructura és idèntica al transportador neuronal (Lesch et al., 1993)

3.3 Anatomia del sistema serotoninèrgic

Al SNC, les neurones serotoninèrgiques tenen els seus cossos neuronals concentrats en els nuclis del rafe (NR). Aquests nuclis són concentracions de somes neuronals al llarg del tronc de l'encèfal que es troben al voltant de la formació reticular. En la figura 4 es mostra una representació dels grups cel·lulars serotoninèrgics i les seves principals vies de projecció i en la taula 1 es relacionen les regions anatòmiques amb els seus corresponents nuclis serotoninèrgics.

La disposició del sistema serotoninèrgic és molt similar en diferents espècies de mamífers, el que fa pensar que realitza funcions similars. Aquest fet ajuda a generalitzar els resultats obtinguts en les estudis amb animals (Green, 1989).

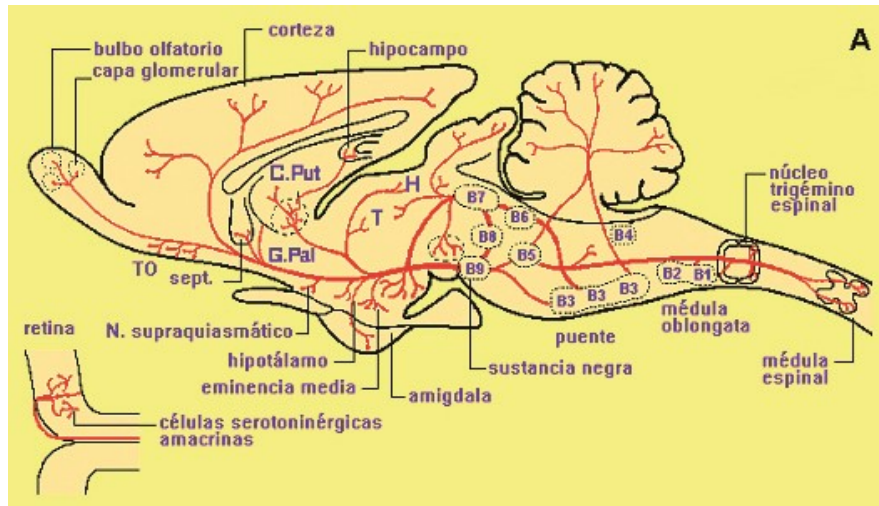


Figura 4. Esquema de la localització dels nuclis del rafe. Nomenclatura alfanumèrica segons Dalström i Fuxe (Dahlstroem and Fuxe, 1964). Distribució de les seves principals vies de projecció en el cervell de la rata, els terminals axònics d'aquests cúmuls cel·lulars innerven pràcticament totes les regions del SNC. (TO): tubercle olfatori, (Sept) septum, (C. Put) nucli caudat-putamen, (G. Pal) globus pàl·lid, (T) tàlem, (H) habènula. Modificat de Consolazione i Cuello 1982 (Consolazione and Cuello, 1982); Azmitia i Gannon, 1986 (Azmitia and Gannon, 1985). Reproduït amb permís de V. Pérez.

Classificació alfa numèrica	Regions anatòmiques
B1	Nucleus raphe pallidus i medul·la ventrolateral caudal
B2	Nucleus raphe obscurus
B3	Nucleus raphe magnus, medul·la ventrolateral rostral, nucli reticular paragigantocelular lateral
B4	Substància gris periependimària de la medul·la oblongata
B5	Nucli medial del rafe pontí
B6	Nucli dorsal del rafe pontí
B7	Nucli dorsal del rafe del mesencèfal
B8	Nucli medial i caudal linial del rafe del mesencèfal
B9	Lemnisc medial

Taula 1. Nomenclatura assignada a les neurones serotoninèrgiques (Dahlstroem and Fuxe, 1964, Steinbusch, 1981, Törk, 1990).

La morfologia cel·lular i la distribució anatòmica de les neurones 5-HT indiquen que els cossos de les neurones es localitzen principalment en els nuclis del rafe del mesencèfal. Però no comprenen un grup homogeni de neurones organitzats en nuclis específics. Els diversos nuclis serotoninèrgics contenen moltes altres neurones no serotoninèrgiques tot i que la majoria de projeccions sí són serotoninèrgiques i la proporció de neurones serotoninèrgiques a cada nucli varia considerablement (Tork and Hornung, 1990). En els primats i en l'ésser humà, els nuclis del rafe es poden classificar en dos grups: el grup rostral o superior (situat entre el cervell mig i la protuberància) i el grup caudal o inferior que s'estén des de la protuberància caudal fins a la medul·la espinal (Schatzberg and Nemeroff, 2006).

Els nuclis del rafe rostral proporcionen la major part de les projeccions axonals ascendents al còrtex i altres estructures cerebrals i els nuclis del rafe caudal donen lloc a eferències cap a la part inferior del tronc de l'encèfal i medul·la espinal (Tork and Hornung, 1990).

A nivell del **rafe rostral** hi ha quatre nuclis principals (figura 5):

- Nucli lineal caudal (NCL; B8)
- Nucli medial del rafe o nucli central superior (NMR; B8 y B5)
- Nucli supralemniscal (NSL; B9)
- Nucli dorsal del rafe (NDR; B7 y B6). És el nucli productor de 5-HT més gran i conté aproximadament el 50% de la quantitat total de neurones productores de 5-HT en el SNC dels mamífers (Schatzberg and Nemeroff, 2006).

A nivell del **rafe caudal** hi ha cinc nuclis principals:

- Nucleus raphe obscurus (NRO; B2)
- Nucleus raphe pallidus (NRPa; B1 i B4)
- Nucleus raphe Magnus (NRMa; B3)
- Neurones de la medul·la ventrolateral (MVL)
- Neurones de l'àrea postrema (AP)

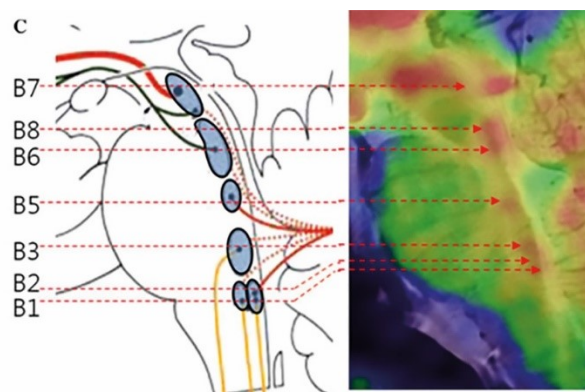


Figura 5. Reproducció de Son et al. (Son et al., 2012): neuroimatge fusionada de PET i RMN dels nuclis del raphe identificats en l'atles de Naidichi et al (Naidichi, 2009).

3.4 Connectivitat dels nuclis del rafe

Des del rafe, les neurones envien els seus axons àmpliament arboritzats cap a la major part del SNC. Les neurones 5-HT es projecten àmpliament per tot el SNC i no a localitzacions anatòmiques concretes (figura 6).

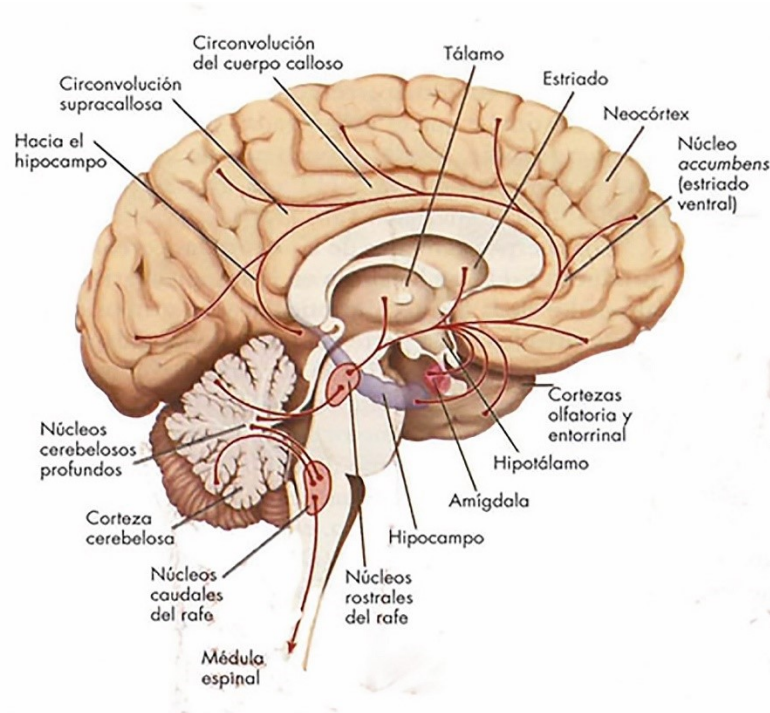


Figura 6. Projeccions serotoninèrgiques procedents dels nuclis del rafe en el cervell humà. (Schatzberg and Nemeroff, 2006)

En condicions normals, l'activitat de les neurones serotoninèrgiques és finament controlada per diferents vies mitjançant **aferències** de diverses àrees del sistema nerviós central que impliquen diversos neurotransmissors:

- Aferències glutamatèrgiques: provinents del còrtex prefrontal i altres zones corticals de tipus excitatori. S'ha descrit com una de les aferències majoritàries al NDR (Fink et al., 1995, Celada et al., 2001, Martin-Ruiz et al., 2001a)
- Aferències inhibidores mediades per l'àcid gamma-aminobutíric (GABA) d'interneurons locals (Bagdy et al., 2000, Gervasoni et al., 2000, Varga et al., 2001, Adell et al., 2002) i aferències de vies gabaèrgiques directes procedents de l'hipotàlem ventral i del bulb que es projecten al NDR (Peyron et al., 1998) així com semblen existir-

ne de neurones gabaèrgiques procedents de la substància gris periaqüeductal (Jolas and Aghajanian, 1997)

- Aferències noradrenèrgiques de tipus tònic provinent de nuclis de la protuberància (locus ceruli i altres) (Vandermaelen and Aghajanian, 1983, Imai et al., 1986, Peyron et al., 1996, O'Leary et al., 2007)
- Altres aferències: dopaminèrgiques provinents d'altres nuclis subcorticals (Martin-Ruiz et al., 2001b), adrenèrgiques (Aghajanian and Wang, 1977, Sakai et al., 1977), neuropeptídiques provinents de la substància gris periaqüeductal (Krieger, 1983), histaminèrgiques provinents de l'hipotàlem (W., 1984, P., 1986) i d'acetilcolina (Kawasaki and Sato, 1981, McGeer P.L., 1986)

En estudis realitzats en cervells animals, s'ha observat que les projeccions del rafe cap a l'escorça són diferents en funció del nucli del rafe del qual s'originen: els axons 5-HT que s'originen al NMR es caracteritzen per grans varicositats esfèriques, amb fins segments entre elles, que fan que els axons mielinitzats semblin rosaris, els axons són gruixuts i presenten un menor número de terminals. Quant als axons originats a partir del NDR, són fins i tortuosos amb petites varicositats irregularment espaciades, no són mielinitzats i estan àmpliament ramificats i amb gran nombre de terminacions. La major part de regions corticals tenen ambdós tipus d'axons tot i que la distribució intracortical dels axons no és uniforme (Azmitia and Gannon, 1983, Kosofsky and Molliver, 1987, Wilson and Molliver, 1991a, b).

Igual que en la resta de sistemes de neurotransmissió, els terminals serotoninèrgics estableixen contactes sinàptics específics amb les cèl·lules diana. En el cervell dels primats però, més de tres quartes parts de varicositats de 5-HT no formen especialitzacions sinàptiques identificables. Per exemple, en el còrtex prefrontal del mico hi ha moltes connexions serotoninèrgiques i només el 23% dels axons serotoninèrgics formen sinapsis (Smythies, 2005). La 5-HT és alliberada i el neurotransmissor actua de manera paracrina o per volum, difonent-se a través de l'espai intersticial (Descarries et al., 1982); per tant, l'alliberació i l'acció de la 5-HT pot tenir lloc en localitzacions diferents de les sinapsis identificades.

La presència de contactes sinàptics específics suggereix una relació entre la neurona pre i postsinàptica estable i forta. L'absència d'aquests contactes, com passa amb el sistema serotoninèrgic, implica una interacció més dinàmica i segurament menys específica amb la cèl·lula diana (Jacobs and Azmitia, 1992).

3.5 Fisiologia de les neurones serotoninèrgiques

La fisiologia de les neurones serotoninèrgiques ha estat objecte d'estudi des de la dècada dels anys 60 (Jacobs and Azmitia, 1992)(Smythies, 2005).

Les neurones serotoninèrgiques estan tònicament actives mostrant un ritme constant i regular tipus marcapàs amb una forta homeòstasi (Vandermaelen and Aghajanian, 1983). Aquest ritme de descàrregues és modificat pel ritme son-vigília i activitat-repòs (Smythies, 2005). S'alenteix progressivament en la fase d'ones lentes del son fins arribar a un mínim a la fase de moviments oculars ràpids (REM) del son.

Les característiques de les neurones serotoninèrgiques, la seva projecció per tota l'escorça i múltiples parts del SNC, el tipus de contactes sinàptics que genera, el ritme regular de descàrregues que presenten i la relació amb l'estat d'activació de l'animal ha dut a pensar que la 5-HT produeix un efecte modulador important en tot el SNC. La 5-HT mantindria un to basal d'activació del cervell durant els períodes de vigília, per tant, petits canvis en l'activitat d'aquestes neurones tindrien un impacte molt important (Jacobs and Azmitia, 1992, Frazer and Hensler, 1994).

3.6 Autoregulació de la neurona serotoninèrgica.

La neurona serotoninèrgica disposa d'un sistema d'autoregulació mediat principalment pels **autoreceptors serotoninèrgics 5-HT_{1A}** (Artigas et al., 1996a). Aquest mecanisme serà abordat en el següent capítol a l'apartat del receptor serotoninèrgic 1A.

3.7 Les funcions fisiològiques del sistema serotoninèrgic:

La serotonina juga nombrosos papers en diverses funcions fisiològiques. Els estudis experimentals però, semblen mostrar que el sistema serotoninèrgic no és imprescindible perquè aquestes funcions es desenvolupin, reforçant la idea que la transmissió serotoninèrgica té un paper modulador (Lucki, 1998).

Algunes funcions vitals en què participa el sistema serotoninèrgic són: cicle son-vigília; regulació central de la temperatura; percepció del dolor; funcions neuroendocrines (amb un paper en la secreció del CRH i l'ACTH, la prolactina, la renina); control de la funció cardiovascular i contracció muscular; memòria i aprenentatge (Lucki, 1998, Olivier, 2015)

També exerceix un paper en la regulació de diverses funcions conductuals: ingesta d'aliments i beguda, control del vòmit, conducta sexual i agressivitat i regulació de l'activitat motora.

A nivell psiquiàtric s'ha trobat que la funció serotoninèrgica està implicada el control de l'estat emocional i dels processos cognitius (Jacobs *et al.*, 1990; Murphy, 1990) i es relaciona amb multitud de trastorns: depressió, ansietat, trastorn de control d'impulsos, agressivitat, suïcidi,

trastorn de conducta alimentaria, esquizofrènia i trastorn obsessivcompulsiu. Més endavant s'abordarà la implicació del sistema serotoninèrgic en la fisiopatologia de la depressió. A nivell perifèric, la 5-HT juga un paper important en l'homeòstasi plaquetar i en la motilitat de tracte gastrointestinal.

4. Els receptors serotoninèrgics (R-HT)

4.1 Introducció

El sistema serotoninèrgic disposa 13 tipus de receptors. Es troben localitzats tant a nivell presinàptic, on actuen com a autoreceptors, com a nivell postsinàptic, on actuen com a heteroreceptors. Com a heteroreceptors s'han trobat en diversos grups neuronals, com per exemple en neurones gabaèrgiques i glutamatèrgiques (de Almeida and Mengod, 2008). El fet que hi hagi tants receptors, en localitzacions i funcions tan variades, fa pensar que és un sistema d'alta complexitat amb un important grau d'interacció.

A la dècada dels 50 l'acció de la 5-HT va ser atribuïda a l'existència de dos receptors serotoninèrgics principals (Gaddum and Picarelli, 1957). Posteriorment Peroutka and Snyder (Peroutka and Snyder, 1979), amb els estudis de radiolligands, van presentar la primera evidència de l'existència de diversos subtipus de receptors 5-HT. Amb l'aparició de la biologia molecular que va permetre la clonació de gens dels receptors, es van anar descrivint més receptors serotoninèrgics. Finalment Hoyer el 1994 (Hoyer et al., 1994), els va classificar en famílies i ordenà els diversos subtipus de receptors que s'havien anat descobrint.

Actualment estan descrites 7 famílies de R-HT (5-HT1 - 5-HT7). Algunes d'aquestes famílies presenta diferents subtipus de receptor i diverses variants genètiques, arribant a un total de 13 (Raymond et al., 2001). Tots els receptors estan acoblats a proteïnes G a excepció del receptor 5-HT3 que està lligat a un canal iònic. Alguns d'aquests receptors presenten diferents formes moleculars (Palacios, 2016). La transducció del senyal acoblat a proteïna G és molt variada i pot variar en funció de la regió cerebral, de les interaccions amb altres receptors i moduladors i segons les diverses condicions (fisiològiques, patològiques o de tractament) (Millan et al., 2008). A continuació es descriuen els diversos subtipus de receptors 5-HT centrant la informació en els subtipus relacionats amb el tractament antidepressiu (Hoyer et al., 1994, Raymond et al., 2001) (Artigas, 2013). Veure la taula 1 resum al final del capítol

4.2 Els Receptors 5-HT1

Aquesta família de receptors té 5 membres: 1A, 1B, 1D, 1E, 1F. Aquest grup de receptors s'acoblen primàriament a través de proteïnes G a la inhibició de l'adenilat ciclasa i altres senyals intracel·lulars.

4.2.1 Receptor 5-HT1A

Es el receptor serotoninèrgic més estudiat de tots (figura 1). És un receptor molt semblant al receptors β_2 -adrenèrgics. Això explica l'alta afinitat que tenen alguns antagonistes (β -blocants) com el pindolol o el tetratolol per ambdós receptors (Guan et al., 1992, Zifa and Fillion, 1992).

El receptor està constituït per 422 aminoàcids i posseeix totes les característiques dels receptors acoblats a proteïnes G (Dohlman et al., 1987).

Principalment es troba acoblat negativament a l'adenilat ciclasa i a l'obertura de canals de potassi generant una hiperpolarització de la neurona (Raymond et al., 2001, Hannon and Hoyer, 2008). També s'ha descrit que pot activar i inhibir diferents enzims, canals, quinases i estimular o inhibir la producció de diversos segons missatgers (Barnes and Sharp, 1999, Raymond et al., 2001).

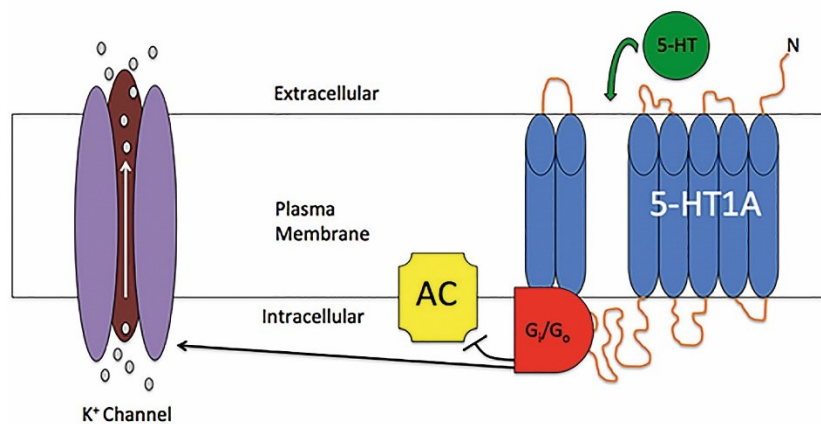


Figura 1. Dibuix del Receptor 5-HT1A. adaptat de Kaufman et al. (Kaufman et al., 2016). El Receptor 5-HT1A, tant a nivell presinàptic com postsinàptic, està acoblat l'obertura de canals de K i a la inhibició de l'adenilat ciclasa. Aquestes accions, mediades a través de proteïnes G, generen una hiperpolarització de la cèl·lula i redueixen la seva freqüència de descàrrega.

En els cervells dels mamífers els receptors 5-HT1A es troben localitzats a nivell pre i postsinàptic en localització somatodendrítica (Celada and Artigas, 1993, Sharp et al., 2007). La detecció s'ha realitzat mitjançant autoradiografia quantitativa utilitzant diversos radio-ligands específics. Es localitzen a nivell presinàptic en les neurones serotoninèrgiques del rafe (com a autoreceptor), principalment en els nuclis NDR i NMR. A nivell postsinàptic (com a heteroreceptor), està present entre altres, en estructures córticolímbiques: hipocamp, còrtex cingulat (especialment a la part subgenual del cingulat anterior), còrtex orbitofrontal, ínsula, amígdala, septum i còrtex entorrinal (Hornung, 2010). Es troba en les neurones glutamatèrgiques i també en les gabaèrgiques (Santana et al., 2004, Sharp et al., 2007). La seva distribució postsinàptica fa pensar en la seva implicació en funcions cerebrals complexes com la cognició i els processos emocionals, i es creu que juga un paper cabdal en la migració neuronal, el creixement de neurites i la formació de sinapsis, processos inherents al neurodesenvolupament (Whitaker-Azmitia et al., 1996). Per aquest motiu ha estat objecte de diversos estudis en la recerca sobre els trastorns afectius. A nivell presinàptic està

implicat en els mecanismes d'autoregulació de la neurona serotoninèrgica i a nivell postsinàptic sembla necessària la seva activació per obtenir una resposta antidepressiva.

A continuació es descriu la informació que hi ha sobre el receptor 5-HT1A distribuïda de la següent manera:

- 1) Funcions del receptor 5-HT1A segons la seva localització
- 2) Resultats dels estudis *post mortem*
- 3) Estudis de neuroimatge del receptor 5-HT1A
- 4) Polimorfisme genètic del receptor 5-HT1A
- 5) Estudis farmacològics sobre la funció del receptor 5-HT1A. Estudis amb animals. Estudis neuroendocrinològics.

1) Funcions del receptor 5-HT1A segons la seva localització

Funcions del receptor 5-HT1A en localització presinàptica (com a autoreceptor)

Les neurones serotoninèrgiques actuen com un marcapàs del SNC amb un ritme de descàrrega lent i regular i presenten una àmplia arborització pel SNC. Aquestes característiques fan que els mecanismes que les regulin tinguin una importància cabdal en la resposta antidepressiva. El sistema serotoninèrgic disposa de diversos mecanismes a nivell pre i postsinàptic implicats en la autoregulació amb la finalitat que l'activitat d'aquestes neurones es mantingui regular.

El receptor 5-HT1A té un paper fonamental en el mecanisme de control de les neurones serotoninèrgiques. En la seva localització presinàptica i somatodendrítica en les neurones 5-HT del rafe participa en el sistema d'autoregulació - autoinhibició.

En els estudis experimentals, l'activació del receptor 5-HT1A presinàptic mitjançant la serotonina endògena produeix una obertura dels canals de potassi i una hiperpolarització de la neurona 5-HT. Això comporta que l'activitat elèctrica de la cèl·lula s'aturi o es redueixi de manera important (Blier and de Montigny, 1987, Sprouse and Aghajanian, 1987) i en conseqüència es produeix una inhibició de l'alliberació de 5-HT a nivell de l'axó terminal (Araneda and Andrade, 1991, Ashby et al., 1994, Craven et al., 2001). El receptor 5-HT1A actua per tant com un modulador de l'activitat de les neurones 5-HT. Funciona com un mecanisme de retroalimentació negativa que impedeix que la cèl·lula s'estimuli en excés, permetent que mantingui un ritme de descàrregues lent i regular (activitat de tipus marcapàs) (Celada et al., 2004). Així el receptor 5-HT1A en localització presinàptica és un mecanisme que ajuda a mantenir l'homeòstasi del sistema serotoninèrgic. Actua com una vàlvula de seguretat davant situacions en els quals hi ha un input excitatori excessiu, com per exemple el causat per l'estrès, que produiria un augment de l'alliberació de serotonina (Artigas, 2013). Veure esquema a la figura 2.

S'ha observat que la majoria d'antidepressius (IMAOs, ISRS, antidepressius tricíclics, IRSN) produeixen un augment de la serotonina extracel·lular, ja sigui inhibint el transportador de serotonina o interferint en la seva metabolització. Aquest augment de serotonina afectaria de manera important al rafe, que és on es troben els somes de les neurones i hi ha la major concentració de transportador (Bel and Artigas, 1992, Invernizzi et al., 1992). L'antidepressiu produeix llavors un augment brusc no fisiològic de serotonina disponible en l'espai extracel·lular i aquest fet produiria una activació dels mecanismes d'autoregulació mediat pel receptor 5-HT1A (Artigas, 1993). L'antidepressiu interferiria l'homeòstasi del sistema serotoninèrgic produint una hiperactivació i per compensar-ho s'activarien els mecanismes adaptatius de la neurona 5-HT que causarien un alentiment o una disminució de l'augment de transmissió serotoninèrgica a nivell cortical (Artigas et al., 2006). Quan s'administra de manera repetida l'ISRS, és a dir amb el tractament prolongat amb antidepressiu, es produiria una dessensibilització dels autoreceptors 5-HT1A del rafe que disminuiria l'eficàcia del circuit de feedback negatiu permetent un augment de serotonina extracel·lular superior a nivell cortical (Blier and de Montigny, 1994, Hervas et al., 2001, El Mansari et al., 2005) i produint-se llavors l'efecte clínic antidepressiu. També existeixen dades obtingudes a través d'estudis amb tomografia per emissió de positrons (PET) en primats i humans realitzats amb un radiolligand sensible al desplaçament de la serotonina endògena que suggereixen l'existència d'un mecanisme de feedback similar en la nostra espècie. En aquest estudi una única dosi d'escitalopram augmentava l'alliberament de 5-HT als nuclis del rafe i en canvi es reduïa a les àrees de projecció serotoninèrgica cortical (Nord et al., 2013).

Un altre mecanisme d'autoregulació de la neurona 5-HT és a través del receptor 5-HT1B, situat a nivell presinàptic en els axons 5-HT, que sembla que també actuaria generant una autoinhibició de la neurona serotoninèrgica disminuint l'alliberació de serotonina (Sari, 2004). Veure esquema a la figura 2.

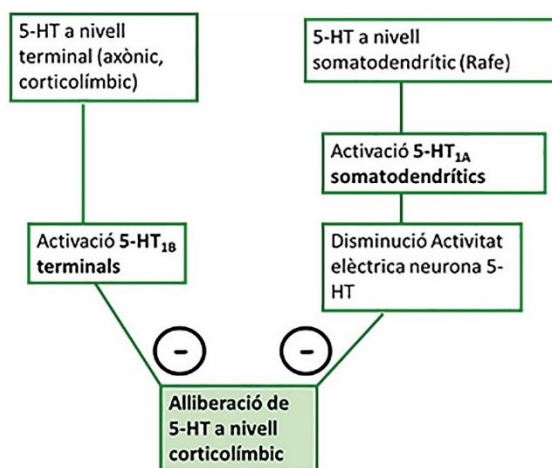


Figura 2. Esquema del mecanisme d'autoregulació de la neurona serotoninèrgica: Mitjançant la serotonina alliberada al rafe (causada per exemple per l'estrès), provinent d'axons colaterals, s'activen els receptors 5-HT1A somatodendrític. Aquests causen una hiperpolarització de neurona 5-HT que resulta en una disminució de la freqüència de descàrrega i en una disminució de l'alliberament de 5-HT a nivell còrticolímbic. Per altra banda a nivell d'axó terminal, a regions corticals, la serotonina activa els receptors 5-HT1B situats a nivell del terminal axònic. Allà també genera una disminució de l'alliberació de serotonina.

També s'ha detectat que el receptor 5-HT1A com a **heteroreceptor** mediarà un efecte indirecte de *feedback* al inhibir les neurones piramidals corticals que projecten cap al rafe (Celada et al., 2004).

El receptor 5-HT1A a nivell postsinàptic està àmpliament distribuït en estructures límbiques, en especial en còrtex infralímbic, hipocamp (específicament CA1) i còrtex cingulat, localitzacions relacionades amb la fisiopatologia de la depressió (Kaufman et al., 2016). S'ha trobat implicat en la resposta antidepressiva i en la fisiopatologia de la depressió (Celada et al., 2004, Savitz et al., 2009). En diversos estudis d'experimentació preclínics s'ha detectat l'activació d'aquest receptor lligada a l'acció antidepressiva dels fàrmacs (Haddjeri et al., 1998, Blier and Ward, 2003, Scorza et al., 2012). En els estudis de neuroimatge i *post mortem* es detecta principalment un descens de l'expressió del receptor 5-HT1A a nivell cortical en pacients amb depressió i víctimes de suïcidi. Informació ampliada en els següents apartats, ja que els resultats no són homogenis.

2) Resultats dels estudis *post mortem*

Quan es van començar a estudiar el cervell de víctimes de suïcidi afectades de depressió es van trobar alteracions en l'expressió del receptor 5-HT1A (veure taula 2). En diversos estudis s'ha detectat una reducció dels llocs d'unió al receptor 5-HT1A i per tant una reducció de la seva expressió en diverses regions corticals com hipocamp (Cheetham et al., 1990, Lopez et al., 1998), regions prefrontal (Lopez-Figueroa et al., 2004, Szewczyk et al., 2009) i orbitofrontal (Anisman et al., 2008). Altres han detectat el resultat contrari, augment de l'expressió a l'àrea de Brodman (BA) 9 (dorsal PFC) (Underwood et al., 2012) i la regió ventrolateral del PFC (Arango et al., 1995), tot i que semblaria que aquests darrers resultats podrien atribuir-se a la submostra de pacients amb

alcoholisme (Savitz et al., 2009). També s'ha detectat un augment de l'expressió del receptor 5-HT1A en una mostra de pacients morts per suïcidi de causa no violenta, però aquesta mostra no presentava una bona caracterització psiquiàtrica (Matsubara et al., 1991). En altres estudis *post mortem* de pacients deprimits que la causa de mort no era el suïcidi també s'observa un descens de l'expressió del 5-HT1A a nivell cortical (Bowen et al., 1989, Stockmeier et al., 2009).

A nivell del tronc de l'encèfal també s'han trobat diferències entre pacients deprimits morts per suïcidi i controls sans. Les diferències s'han detectat principalment en el rafe dorsal amb canvis específics segons els subnuclis. En dos estudis es detecta augment de l'expressió del receptor 5HT1A al nucli dorsal del rafe, particularment en els subnuclis dorsals i ventrolaterals (Stockmeier et al., 1998) i subnuclis més rostrals del rafe dorsal (Boldrini et al., 2008). Un altre estudi, però, mostra descens de l'expressió del receptor al rafe dorsal (Arango et al., 2001) i Boldrini et al. detecten també descens als subnuclis més caudals del rafe dorsal (Boldrini et al., 2008).

Existeixen també estudis amb resultats negatius, que no han trobat diferències en l'expressió del receptor 5-HT1A entre víctimes de suïcidi de pacients deprimits i els controls (Arranz et al., 1994, Lowther et al., 1997a, Stockmeier et al., 1997, Anisman et al., 2008).

La interpretació dels resultats és complicada donat que factors com el tractament farmacològic, la comorbiditat amb abús d'alcohol, variacions tècniques, el radiolligand utilitzat en la neuroimatge i també les hores *post mortem*, podrien influir en els resultats (Stockmeier, 2003). Tot i aquestes dificultats, sembla que hi ha un descens de l'expressió del receptor 5-HT1A a nivell cortical en el cervell de víctimes de suïcidi amb depressió i un augment de l'expressió a nivell del rafe dorsal.

	Augment de l'expressió del RECEPTOR 5-HT1A	Descens de l'expressió del RECEPTOR 5-HT1A
Còrtex	<p>Arango et al. (Arango et al., 1995). Augment de l'expressió a còrtex prefrontal ventrolateral</p> <p>Matsubara et al. (Matsubara et al., 1991). Augment de l'expressió a l'àrea de Brodmann 8 i 9 del PFC.</p> <p>Underwood et al. (Underwood et al., 2012). Augment de l'expressió a l'àrea de Brodmann 9 (dorsal PFC)</p>	<p>Cheetham et al. (Cheetham et al., 1990) Pacients deprimits morts per suïcidi (n=19. 6 medicats amb antidepressius). Descens a hipocamp i amígdala.</p> <p>Bowen et al. (Bowen et al., 1989) Pacients deprimits no morts per suïcidi. Tots havien rebut tractament antidepressiu, tranquil·litzant o TEC</p> <p>Stockmeier et al. (Stockmeier et al., 2009). Pacients deprimits no morts per suïcidi</p> <p>Lopez-Figueroa et al. (Lopez-Figueroa et al., 2004) DLPFC i hipocamp, submostra de pacients en tractament al moment de la mort.</p> <p>Szewczyk et al. (Szewczyk et al., 2009) Descens de l'expressió en BA 10 del PFC en dones (descens de l'expressió mesurada a través del factor de transcripció del 5-HT1A). Cap en tractament antidepressiu en el moment de la mort.</p> <p>Lopez et al. (Lopez et al., 1998). Descens a hipocamp en pacients no medicats crònicament.</p> <p>Anisman et al. (Anisman et al., 2008) Descens a OFC, mesurat per l'expressió del mRNA del 5-HT1A i es detecta augment a nivell del frontal polar còrtex i hipotàlem, es mesura la immunoreactivitat de les neurones pel 5-HT1A en pacients deprimits víctimes de suïcidi que no estaven prenent AD els 2 darrers mesos</p>
Nuclis del Rafe (Rafe dorsal)	<p>Stockmeier et al. (Stockmeier et al., 1998)</p> <p>Boldrini et al. (Boldrini et al., 2008), augment de l'expressió en subnuclis més rostrals i descens en subnuclis més caudals</p>	<p>Arango et al. (Arango et al., 2001)</p>

Taula 2. Resum dels estudis del receptor 5-HT1A en mostres de teixit *post mortem* de pacients afectats de depressió (majoria víctimes de suïcidi si no es descriu el contrari).

3) Estudis de neuroimatge del receptor 5-HT1A

S'han realitzat diversos estudis de PET per estudiar el receptor 5-HT1A en pacients depressius. Per fer-ho s'ha utilitzat majoritàriament el radio-traçador [carbonil-¹¹C]WAY-100635, que és una molècula antagonista del 5-HT1A, que permet la visualització in vivo del receptor 5-HT1A en els subjectes estudiats. Es compara la captació del traçador en pacients depressius en diferents zones del cervell en comparació amb una regió de referència i es compara amb controls sans (veure figura 3).

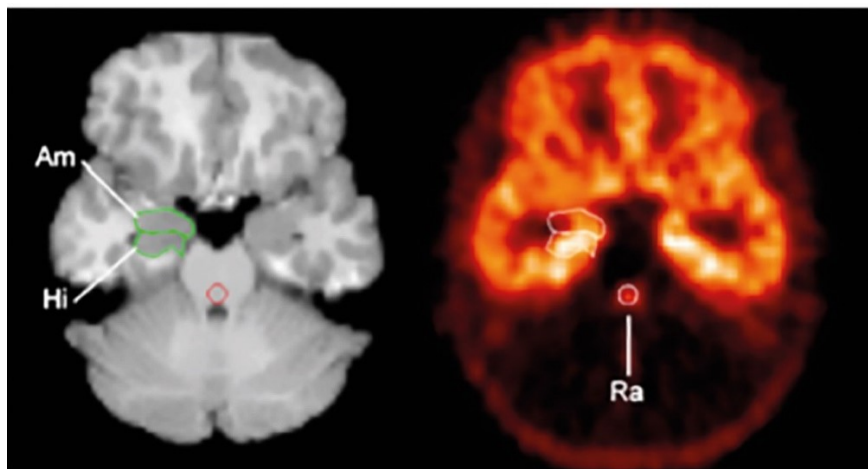


Figura 3. Imatge realitzada per Drevets et al (Drevets et al., 1999), en la qual es pot veure el co-registre de la imatge de PET realitzat amb [carbonil-¹¹C]WAY-100635 i de RMN a través del còrtex mesiotemporal i tronc de l'encèfal. Es poden observar àrees d'alta densitat en receptors 5-HT1A (hipocamp - Hi) i àrees de densitat moderada (amígdala - Am i còrtex periamigdalari). També es poden observar els nuclis del Rafe (Ra).

En molts dels estudis de PET realitzats en pacients depressius es detecta una disminució de l'expressió del receptor (mesurat amb un descens del llocs potencials d'unió en el PET, abreviat a partir d'ara com a *BP-binding potential*) en diverses zones corticals (Savitz et al., 2009) tot i que en funció del mètode utilitzat pel càlcul del BP i de submostres de pacients també hi ha resultats dispars (veure la taula 3).

En dos treballs del mateix autor (Drevets et al., 1999, Drevets et al., 2000) en els quals s'estudien pacients depressius unipolars i bipolars sense tractar, amb una càrrega important d'antecedents familiars, es detecta una reducció del BP en el còrtex medial temporal i l'hipocamp en un 23% i al rafe mig (42%). Posteriorment el mateix autor replica els mateixos resultats en una mostra de pacients amb depressió recurrent i no medicats (Drevets et al., 2007). Els resultats van ser replicats per un altre estudi en pacients medicats i no medicats amb depressió major en el qual també es va detectar una reducció dels BP en diferents regions corticals (Sargent et al., 2000) i

en un altre estudi amb pacients amb depressió bipolar (Nugent et al., 2013). Arriben a resultats similars Hirvonen et al, que refereixen reduccions del receptor al llarg de grans regions cerebrals però no al rafe en pacients naïfs de tractament (Hirvonen et al., 2008). En una mostra de pacients ancians deprimits es detecten també reduccions del BP en el nucli dorsal del rafe (Meltzer et al., 2004). En una altra mostra de pacients amb depressió postpart unipolar i depressió bipolar també es troben reduccions del BP del receptor a la regió subgenua i pregenual del cingulat anterior, al còrtex orbital lateral i al medial temporal (Moses-Kolko et al., 2008).

Existeixen però estudis amb resultats contraris, en els quals es detecta un augment del BP del receptor 5-HT_{1A}. Els estudis realitzats per Parsey et al. detecten un augment del PB del receptor 5-HT_{1A} en totes les regions cerebrals en pacients deprimits que no han estat recentment exposats al tractament, però en canvi no detecten l'augment en aquells pacients que sí havien rebut tractament antidepressiu (Parsey et al., 2006b, Parsey et al., 2010, Hesselgrave and Parsey, 2013), relacionant el tractament amb variacions en l'expressió del receptor. Un altre autor d'aquest mateix grup descriu també augment dels BP en homes deprimits, essent el rafe la principal regió afectada, proposant aquesta alteració com un marcador de la depressió en homes (Sullivan et al., 2009, Kaufman et al., 2015). En un altre estudi realitzat en pacients amb depressió que han presentat temptatives de suïcidi es troba un major BP del receptor 5-HT_{1A} al rafe en aquells pacients que han fet temptatives de més letalitat (Sullivan et al., 2015)

També s'ha avaluat la relació entre l'expressió del receptor 5-HT_{1A} i la resposta al tractament antidepressiu. En un primer estudi en el qual es va comparar pacients amb tractament i sense tractament amb ISRS i amb una submostra de pacients pre i post tractament, no es van observar diferències entre ambdós grups, detectant-se un descens del BP en diverses regions corticals tant en els pacients lliures de tractament com en els que rebien tractament antidepressiu (Sargent et al., 2000). En un altre estudi realitzat en pacients en remissió de símptomes depressius i amb antecedents d'haver presentat depressions en el passat es va observar que, tot i la remissió dels símptomes, la disminució de l'expressió del receptor 5-HT_{1A} persistia en comparació amb els controls sans (Bhagwagar et al., 2004). Es va fer també un estudi pre i post tractament en pacients que van ser seguits una mitjana de 9 setmanes, no es va trobar variacions en el receptor 5-HT_{1A} en comparació a abans i després del tractament i tampoc relació amb la resposta al tractament antidepressiu (Moses-Kolko et al., 2007). Un altre estudi conclou el mateix però en sentit contrari, una persistència d'augment del BP en pacients en remissió de la depressió en comparació amb controls sans (Miller et al., 2009).

S'han realitzat dos estudis en pacients depressius resistents al tractament que van rebre tractament amb teràpia electroconvulsiva. En un no es detecta cap canvi després del tractament (Saijo et al., 2010) i en canvi en l'altre sí s'observa un descens del BP en regions corticals

principalment de les regions implicades en la depressió: regió subgenual del CA, còrtex orbito frontal, amígdala, hipocamp i ínsula (Lanzenberger et al., 2013).

Per altra banda sí hi ha dos estudis que mostren diferències en el BP del receptor 5-HT1A i el tractament farmacològic: en un es detecta un augment del BP en pacients amb depressió no medicats versus pacients que han rebut tractament i controls sans i en l'altre -estudi pre post tractament- es detecta un increment del BP (Lothe et al., 2012, Hesselgrave and Parsey, 2013). En un tercer treball en el qual estudien pacients deprimits que reben psicoteràpia vs fluoxetina, hi detecten un augment dels BP en diverses regions corticals només en aquells que reben psicoteràpia (Karlsson et al., 2010).

El BP es un quocient que depèn de la quantitat de receptor disponible i de l'afinitat del receptor pel lligand. La majoria d'estudis s'han realitzat amb WAY-100634 que és un antagonista del receptor 5-HT1A. Els antagonistes s'uneixen igual als receptors sense distingir entre estats de major afinitat i de menor afinitat, en canvi els agonistes s'uneixen als receptors que tenen un estat de major afinitat. Per tant el descens del BP en molts dels estudis de PET amb WAY indicarien teòricament una reducció en la densitat del receptor més que no pas una dessensibilització del receptor 5-HT1A (Savitz et al., 2009) ja que no indicaria un descens de l'afinitat. La variabilitat en els subtipus de depressió estudiats i les diferències metodològiques (per exemple la regió de referència) podrien explicar part dels resultats contradictoris. També és cert que la tècnica de PET no té suficient potència per distingir entre els diversos subnuclis del rafe com sí s'ha pogut observar en els estudis *post mortem*.

Les discrepàncies observades entre els resultats no permeten extreure conclusions definitives de la neuroimatge del receptor 5-HT1A.

Estudi	Descripció de la mostra	Troballes (BP)
Drevets et al. (Drevets et al., 1999)	12 pacients amb depressió recurrent(8) i depressió bipolar (4) sense tractament amb Ant familiars +++	↓ BP al Rafe ↓BP a medial temporal còrtex i altres regions corticals
Drevets et al. (Drevets et al., 2000)	12 pacients amb depressió recurrent(8) i depressió bipolar (4) sense tractament amb Ant familiars +++	↓ BP al Rafe ↓BP a medial temporal còrtex i altres regions corticals
Sargent et al. (Sargent et al., 2000)	25 pacients amb depressió major, 15 sense tractament (dels quals 10 se n'obté imatge després de tractar-los) i 10 amb tractament actiu	↓ BP a diverses regions corticals: frontals, temporals, límbiques en pacients medicats i no medicats
Meltzer et al. (Meltzer et al., 2004)	17 pacients amb depressió d'edat avançada, no tractats. Estudi de tractament	↓ BP al Dorso raphe nuclei (i augment amb la resposta amb resultat que quasi és significatiu)
Drevets et al (Drevets et al., 2007)	16 pacient amb depressió unipolar o bipolar que s'inicia abans del 40 anys	↓ BP a medial temporal còrtex
Moses-Kolko et al (Moses-Kolko et al., 2008)	9 Pacients amb depressió postpart, unipolar (5) i bipolars (4). Els Controls també eren dones postpart	↓ BP en cingulat anterior i medial temporal còrtex
Hirvonen et al (Hirvonen et al., 2008)	21 pacients naïfs de tractament amb depressió reclutats des de la primària.	↓ BP a nivell cortical generalitzat
Parsey et al (Parsey et al., 2006a)	22 pacients amb depressió major sense tractament. Seguiment naturalístic i avaluació a l'any	↑ BP en pacients que no havien respost al tractament. ↑ BP en pacients no recentment exposats al tractament antidepressiu però no en els que sí han estat exposats en diverses regions
Parsey et al (Parsey et al., 2010)	22 pacients amb depressió sense tractament.	↑ BP en pacients no recentment exposats al tractament antidepressiu però no en els que sí han estat exposats en diverses regions
Kauffman et al (Kaufman et al., 2015)	50 pacients amb depressió (34 dones i 16 homes)	↑ BP a diverses regions cerebrals només en els homes amb depressió, l'augment més important es detecta al Rafe (132%)
Sullivan et al (Sullivan et al., 2015)	62 pacients deprimits no han fet temptatives autolítiques i 29 pacients que sí han fet temptatives autolítiques (16 de baixa letalitat i 13 d'alta letalitat)	↑ BP al rafe en aquells pacients que han realitzat temptatives autolítiques de major letalitat. No diferències en regions prefrontals.

Taula 3. Resum dels resultats dels estudis de neuroimatge realitzats amb WAY-100635 per l'estudi del receptor 5-HT1A en diverses mostres de pacients deprimits: pacients amb depressió unipolar, bipolar, amb antecedents familiars, amb i sense tractament, joves, ancians, que han presentat temptatives autolítiques de major o menor letalitat. Els estudis son comparatius amb controls sans.

4) Polimorfisme genètic del receptor 5-HT1A

S'ha descrit l'existència d'un polimorfisme d'un únic nucleòtid a la regió promotora del gen que codifica el receptor 5-HT1A que regula l'expressió del gen (5HT1AR rs6295 (-1019C/G) single nucleotide polymorphism) (Lemondé et al., 2003). L'al·lel G augmentaria l'expressió del receptor 5-HT1A (Lemondé et al., 2003). El genotip G/G s'ha trobat associat a un augment de l'expressió dels receptors 5-HT1A al rafe (David et al., 2005, Parsey et al., 2006b) i aquest fet podria ser responsable d'un descens de la freqüència de descàrrega d'aquestes cèl·lules i la disminució de la projecció serotoninèrgica en àrees corticals. Veure la figura 4. S'ha detectat augment de la freqüència de l'al·lel G i del genotip G/G en diverses mostres de pacients depressius (Neff et al., 2009, Hesselgrave and Parsey, 2013, Kishi et al., 2013), pacients depressius amb temptativa de suïcidi i pacients en tractament amb interferó que pateixen quadres depressius (Lemondé et al., 2003, Parsey et al., 2006b, Kraus et al., 2007). Tot i això aquesta associació no s'ha trobat en altres estudis (Serretti et al., 2007, Wasserman et al., 2007, Videtic et al., 2009, Gonzalez-Castro et al., 2013). S'ha intentat relacionar aquest polimorfisme amb al resposta al tractament antidepressiu però quan les dades s'analitzen en una metaanàlisi, el resultat final no sembla mostrar associació (Zhao et al., 2012a).

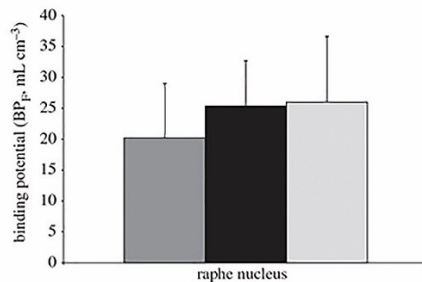


Figura 4. Gràfic de Hesselgrave et al (Hesselgrave and Parsey, 2013) que mostra els polimorfismes del gen promotor de 5-HT1AR (C(-1019)G) en controls sans i pacients depressius que no han estat recentment tractats. El BP mostra un increment gradual en el rafe en relació amb la freqüència de l'al·lel G: CC (barra gris fosc)<CG (barra negra)<GG (barra gris clar)

5) Estudis farmacològics sobre la funció del receptor 5-HT1A

Els estudis farmacològics intenten investigar el paper del receptor 1A presinàptic i postsinàptic en la depressió i en la resposta antidepressiva, determinar si hi ha dessensibilització dels receptors o regulació a la baixa i si aquesta és deguda al tractament o a la pròpia depressió.

Al exercir dues funcions diferents en funció de la localització en la transmissió serotoninèrgica, és difícil avaluar els resultats que s'obtenen a vegades dels experiments. Sobretot quan els diversos compostos (agonistes i antagonistes) són administrats sistèmicament i no de manera local al rafe.

També depèn del grau d'agonisme o antagonisme o de les propietats intrínseques del compost, així com de la dosi del lligand administrada que pot influir en l'afinitat per un receptor o un altre.

Dit això, s'intenta resumir les troballes més significatives.

Estudis amb ratolins

Naudon et al., va sotmetre un grup de ratolins a un model conductual de depressió i a un altre no, i en va realitzar una autoradiografia post mortem per mesurar l'expressió del receptors 5-HT1A (Naudon et al., 2002). L'autoradiografia permet detectar els receptors que han estat marcats amb un traçador radioactiu amb una emulsió sensible o una pel·lícula fotogràfica. En aquest treball es va observar que aquells que havien estat sotmesos al model conductual de depressió presentaven un augment de l'expressió del receptor 5-HT1A en diverses regions corticals i límbiques, i en canvi els ratolins no sotmesos al model no ho presentaven. Alhora també va observar que el tractament amb fluoxetina normalitzava i reduïa la sobreexpressió del receptor 5-HT1A.

S'han realitzat també estudis amb ratolins modificats genèticament en els quals no s'expressa el receptor 5-HT1A (knock out) i es compara la resposta a antidepressius en relació als congèneres no modificats. S'ha observat que els ratolins sense receptor 5-HT1A mostraven un augment de l'alliberament de serotonina a nivell cortical superior que els no modificats quan se'ls administrava fluoxetina (Knobelman et al., 2001, Bortolozzi et al., 2004) i que responien pitjor al tractament antidepressiu (Santarelli et al., 2003). També Richardson-Jones el 2010 va mostrar amb aquest tipus de ratolins la relació entre els autoreceptors 5-HT1A, la vulnerabilitat a l'estrès i la resposta antidepressiva. Va trobar que els ratolins amb major expressió d'autoreceptors 5-HT1A tenien una menor resiliència a l'estrès i presentaven un augment del fenotip depressiu. Va establir també una relació entre la taxa de descàrrega del rafe, l'activitat dels autoreceptors 5-HT1A i el desenvolupament del fenotip depressiu. També va detectar que ratolins que tenien una expressió reduïda de autoreceptors 5-HT1A presentaven una resposta antidepressiva-like (Richardson-Jones et al., 2010).

Per altra banda hi ha els estudis en ratolins realitzats amb siRNA (small-interfering RNA). Són fragments de RNA que s'administren conjuntament amb un ISRS que actua com a vehicle. Aquestes sondes de RNA van fins al rafe perquè allí és on hi ha major concentració de transportador de 5-HT (Cortes et al., 1988) i l'associació amb un ISRS el dirigeix cap allí. Al rafe el siRNA causa un bloqueig de l'expressió dels receptor 5-HT1A en les neurones serotoninèrgiques en localització somatodendrítica i s'obtenen respostes antidepressives augmentades en models animals de depressió (Bortolozzi et al., 2012b, a, Ferres-Coy et al., 2012). Aquest mètode permet augmentar la resposta antidepressiva amb un bloqueig selectiu dels autoreceptors 5-HT1A sense interferir en la transmissió postsinàptica dels 5-HT1A.

Estudis neuroendocrinològics

El sistema serotoninèrgic facilita l'alliberació d'ACTH, cortisol i prolactina i també regula la temperatura. S'han realitzat nombrosos estudis avaluant la funció del receptor 5-HT1A en depressió a través d'observar els canvis en paràmetres endocrins després de l'administració d'un agonista o un antagonista del receptor 5-HT1A. La interpretació dels resultats és complexa, ja que els agonistes i antagonistes s'uneixen de manera similar als receptors presinàptic i als postsinàptics on els receptors 5-HT1A tenen funcions ben diferents (Savitz et al., 2009). També les dosis del lligand administrat i les propietats del compost poden influir en els resultats observats així com el subtipus de depressió. Com ja he descrit anteriorment, a nivell presinàptic sembla ben establert el paper del receptor 5-HT1A com a mecanisme d'autoinhibició de la neurona serotoninèrgica.

En quant a la regulació de la temperatura hi ha dubtes de si es pot atribuir la hipotèrmia induïda per agonistes 5-HT1A als receptors 5-HT1A presinàptics i no es pot descartar que sigui parcialment deguda a l'augment del senyal causat pels postsinàptics. Per tant sembla ser d'ajuda dubtosa a l'hora de discernir el paper diferencial entre el presinàptic i postsinàptics.

Hi ha més consens en que l'alliberament d'ACTH que apareix després d'administrar un agonista 5-HT1A és indicatiu d'activació dels postsinàptics. Els estudis fets en base a aquest model utilitzant ipsapirona (un agonista parcial) o el flesinoxan (agonista complet) semblen indicar, en els pacients deprimits i que presenten intents de suïcidi, respostes atenuades segurament indicatives de disminució de la sensibilitat dels receptors postsinàptics (Lesch et al., 1990, Pitchot et al., 2005). També existeixen però alguns resultats contradictoris realitzats amb buspirona i ipsapirona que qüestionen que el receptor 5-HT1A estigui realment dessensibilitzat en pacients amb depressió (Navines et al., 2007).

També existeixen diferents estudis que relacionen la desregulació de l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal i el receptor 5-HT1A. Semblaria que els estudis realitzats tant en humans com en animals mostrarien una resposta fisiològica al 5-HT1A atenuada després del tractament amb glucocorticoides. Aquest fet indicaria una dessensibilització o un regulació a la baixa dels receptors 5-HT1A presinàptics (Savitz et al., 2009).

Altres estudis realitzats amb ratolins han mostrat que els receptors postsinàptics 5-HT1A estan dessensibilitzats o regulats a la baixa en diverses regions corticals després de l'estrès crònic o de l'administració de corticosteroides (Chalmers et al., 1994, Vicentic et al., 2006).

Com a resum dels apartats anteriors: els receptors 5-HT1A tenen funcions diferents segons que la seva localització sigui presinàptica o postsinàptica. A nivell presinàptic, amb localització principal a nivell dels nuclis del rafe, estan implicats en mecanismes d'autoregulació de la neurona serotoninèrgica i en la preservació de la seva homeòstasi; la seva upregulation suposaria un major risc de depressió i suïcidi. Els receptors postsinàptics tenen una funció diferent, que els fa ser necessaris per a que es produeixi una acció antidepressiva; la seva downregulation podria associar-se a major risc de depressió i conducta suïcida.

4.2.2 Receptor serotoninèrgic 5HT1B

Està localitzat a nivell pre i postsinàptic. A nivell dels axons serotoninèrgics actua com a autoreceptor (presinàptic), allí regula la síntesi de serotonina i l'alliberació local generant una autoinhibició de la neurona serotoninèrgica. A nivell postsinàptic (heteroreceptors) es localitza principalment en els ganglis basals on tenen un paper de regulació sinàptica sobre els nuclis motors (Castro et al., 1998, Sari, 2004). S'ha observat en models preclínics de depressió que els antagonistes 5-HT1B sols o en combinació amb antidepressius poden ser útils pel tractament de la depressió (Artigas, 2013).

També s'ha observat, com en el cas del receptors 5-HT1A, que una dosi aguda d'ISRS administrada en ratolins activa el 5-HT1B terminal i es redueix la síntesi i alliberació de serotonina i que l'administració crònica de ISRS també acaba realitzant una dessensibilització dels autoreceptors 5-HT1B terminals (Blier and de Montigny, 1994).

4.2.3 Altres receptors de la família dels 5-HT1

El paper dels altres receptors del grup 1 és menys clar, tot i que hi ha diversos estudis que els relacionen amb diversos aspectes de la depressió:

5-HT1D: Es difícil d'establir amb precisió la localització d'aquest receptor. S'ha trobat localitzat a substància negra, globus pallidus i caudat i en menor grau en còrtex, hipocamp i putamen (Raymond et al., 2001).

És la diana dels triptans, els tractaments antimigranyosos. Quant a la seva relació amb al patologia psiquiàtrica, hi ha estudis que mostren que pacients amb depressió melancòlica tenen una sensibilitat disminuïda del receptors postsinàptics 5-HT1D (Cleare et al., 1998, Whale et al., 2001). En un estudi *post mortem* amb una mostra de pacients morts per suïcidi violent amb història de depressió i sense tractament antidepressiu, es va trobar una alta densitat dels receptors 5HT1D en el globus pàl·lid (Lowther et al., 1997b). També existeixen uns altres estudis que suggereixen la presència d'alteracions en l'expressió del gen que codifica aquest receptor en pacients afectats d'anorèxia nerviosa (Kiezebrink et al., 2010, Wang et al., 2011).

5-HT1E: Es troba expressat abundantment al còrtex frontal i a l'hipocamp i aquesta distribució ha suggerit que podria tenir un paper en la regulació de l'activitat hipocampal així com estar vinculat a processos de cognició i memòria (Klein and Teitler, 2012).

5-HT1F: Aquest receptor s'ha trobat localitzat en vasos sanguinis, al gangli del trigemin i al nucli caudal de trigemin (Mitsikostas and Tfelt-Hansen, 2012). És la diana de nous fàrmacs antimigranyosos i sembla que podria tenir un paper important en la nocicepció (Granados-Soto et al., 2010, Schuster et al., 2015).

4.3 Els receptors 5-HT2

5-HT2A: Està àmpliament distribuït en el cervell humà, es troba al còrtex, nucli caudat, bulb olfatori, nucli accumbens i hipocamp (Raymond et al., 2001). La major densitat de 5-HT2A es concentra al neocòrtex (Burnet et al., 1995). Sembla que els diversos estudis fets en animals (rosegadors i micos) mostren que la distribució és principalment a nivell postsinàptic en neurones no serotoninèrgiques (Lopez-Gimenez et al., 2001, Zhang and Stackman, 2015). Hi ha estudis que mostren que s'expressa en neurones piramidals, interneurons, cèl·lules glials de neocòrtex, amígdala i hipocamp (Willins et al., 1997, Bombardi, 2012, 2014). Per altra banda també s'ha trobat expressat en interneurons gabaèrgiques, neurones glutamatèrgiques (Santana et al., 2004, de Almeida and Mengod, 2007) i colinèrgiques (Quirion et al., 1985). Per tant predir l'acció dels R-5-HT2A resulta difícil, ja que poden tenir un paper alhora excitatori i inhibitori a través de la seva participació en mecanismes de feed-back i circuits còrtico-subcorticals. Sembla que està implicat en processos com la cognició i la memòria. S'ha detectat activitat anòmla del R-5-HT2A en molts trastorns psiquiàtrics com la depressió, esquizofrènia i addiccions (Zhang and Stackman, 2015)

Diversos tractaments antipsicòtics i antidepressius s'uneixen amb elevada afinitat als receptors 5-HT2A. Diversos antipsicòtics atípics han demostrat eficàcia en el tractament de la depressió resistent com estratègia de potenciació (Tundo et al., 2015) així com la mirtazapina, un antidepressiu que té afinitat pels alfa-2 adrenoreceptors i també pels receptors 5-HT2A, també ha mostrat eficàcia com a potenciadora en casos de depressió resistent (Carpenter et al., 2002). Aquests fàrmacs ocupen el receptors 5-HT2A i podria ser que realitzessin aquest efecte potenciador antidepressiu a través del bloqueig d'aquest receptor. Semblaria doncs que bloquejar els receptors 5-HT2A conjuntament amb altres receptors serotoninèrgics a nivell còrticolímbic generaria una major resposta antidepressiva. A més s'ha trobat que el receptors 5-HT1A i el 5-HT2A es coexpressen a nivell del neocòrtex (Amargos-Bosch et al., 2004), per tant seria lògic pensar que el bloqueig del 5-HT2A podria resultar en un augment de la transmissió a través del 1A postsinàptic a nivell còrticolímbic (un efecte que sembla necessari per la resposta

antidepressiva (Haddjeri et al., 1998)) i s'hipotetitza que aquest mecanisme podria ser el responsable de la millora en l'efecte antidepressiu.

5-HT2B: Està àmpliament expressat en homes al fetge i al ronyó i en menor grau en altres teixits perifèrics. La presència del receptor en el cervell dels mamífers és limitada (Kursar et al., 1994, Duxon et al., 1997). S'ha descrit la presència d'aquest receptor al nucli dorsal del rafe, suggerint un possible paper com a autoreceptor (Bonaventure et al., 2002). En un estudi amb ratolins s'ha detectat una possible implicació en les accions mediatades pels ISRS, ja que els agonistes selectius 5HT2B mimetitzaven les accions antidepressives d'aquests (Diaz et al., 2012)

5-HT2C: Està expressat en el plexe coroïdal, còrtex cerebral, hipocamp, substància negra i cerebel (Abramowski et al., 1995). Està implicat en múltiples processos com l'estat d'ànim, control del moviment i la gana (Millan, 2005). El seu paper també es important en l'acció de diversos antidepressius (Artigas, 2013) i estan implicats en la modulació tònica de l'activitat dopaminèrgica (Invernizzi et al., 2007). En el nucli anterior del rafe, el receptor 5-HT2C s'expressa en interneurons gabaèrgiques (no en serotoninèrgiques) i a través d'aquest receptor s'inhibiria per tant l'activitat elèctrica de les neurones serotoninèrgiques (Serrats et al., 2005). En el còrtex prefrontal de víctimes de suïcidi que patien depressió s'ha descrit una possible funció anormal d'aquest tipus de receptors en estudis realitzats amb RNA (Gurevich et al., 2002). Estudis preclínic mostren que els fàrmacs antagonistes 5-HT2C augmenten l'efecte dels ISRS en models animals de depressió (Cremers et al., 2004). Però per altra banda hi ha diverses molècules amb propietats agonistes del receptors 5-HT2C que semblen suggerir un efecte antidepressiu en altres tests animals, aportant resultats contraris (Cryan and Lucki, 2000).

4.4 El receptor 5-HT3

Es l'únic receptor que la seva acció no va unida a una proteïna G si no a que actua directament sobre un canal iònic, induint una despolarització ràpida i per tant una transmissió ràpida del senyal neuronal (Thompson and Lummis, 2006). Es localitza a tot el sistema nerviós central i en elevades concentracions en la medul·la espinal i a l'àrea postrema (al tronc de l'encèfal) on regula el vòmit (Artigas, 2013). S'han desenvolupat diferents fàrmacs antagonistes 5-HT3 com a antiemètics, com per exemple l'ondansetron. A nivell cortical, el receptor 5-HT3 s'ha localitzat al còrtex entorrinal, frontal i cingulat, a l'hipocamp i a l'amígdala (Thompson and Lummis, 2006). Hi ha una localització diferent del receptor en regions centrals cerebrals en les rates (Miquel et al., 2002).

Els receptors 5-HT3 modulen l'alliberació de dopamina i acetilcolina i controlen el sistema gabaèrgic. Aquest receptor s'expressa principalment en neurones gabaèrgiques (Puig et al., 2004) i probablement l'acció dels diversos fàrmacs que actuen sobre el receptor 5-HT3 sigui mitjançant la modulació de l'activitat de neurones gabaèrgiques. Aquestes inhibirien les seves neurones veïnes a nivell cortical, podent ser aquest el principal mecanisme d'acció dels fàrmacs que actuen sobre el

receptor 5-HT₃ (Artigas, 2013). Per tant els fàrmacs amb acció sobre el receptor 5-HT₃ actuarien com a modulador de l'activitat de les neurones piramidals no actuant sobre elles si no sobre les neurones veïnes que les regulen.

Existeix una evidència limitada del paper del receptor HT₃ en diferents trastorns psiquiàtrics com la depressió, el trastorn per ús de substàncies (Engleman et al., 2008) i altres patologies com la fibromiàlgia (Seidel and Muller, 2011). Diversos antidepressius amb diferent mecanisme d'acció tenen afinitat pels R-5-HT₃ (Lucchelli et al., 1995) i es comporten com a antagonistes (Eisensamer et al., 2003). De fet el nou antidepressiu vortioxetina posseeix afinitat pel R-5-HT₃. A nivell preclínic hi ha diversos estudis que apuntarien a un bloqueig d'aquest receptor relacionat amb un efecte ansiolític i antidepressiu (Artigas, 2013) i que aquesta acció implicaria llargs circuits que anirien des del còrtex prefrontal cap a les neurones del tronc de l'encèfal.

4.5 El receptor 5-HT₄

La seva distribució es localitza principalment a putamen, nucli caudat, hipocamp, nucli accumbens, globus pàl·lid i substància negra (Varnas et al., 2003) i no es troben al rafe. Es troba àmpliament expressat en el tracte gastro- intestinal (Raymond et al., 2001). Està implicat en l'expressió de gens de plasticitat sinàptica (Vidal et al., 2011). Estudis en ratolins suggereixen que els receptors 5-HT₄ estan implicats en el manteniment de l'activitat elèctrica de les neurones serotoninèrgiques quan s'administra un ISRS i s'inhibeix el transportador de serotonina. Podrien ser un mecanisme de control descendent del còrtex prefrontal cap a les neurones serotoninèrgiques del rafe, al no trobar-se receptors d'aquest tipus al rafe (Lucas et al., 2005). En estudis amb models de depressió amb ratolins s'observa que l'activació dels receptors 5-HT₄ produeix una resposta antidepressiva ràpida (Lucas et al., 2007).

4.6 El receptor 5-HT₅

Aquest receptor no s'ha trobat vinculat a cap efecte fisiològic o a una transducció de senyals clara en mamífers.

4.7 El receptor 5-HT₆

S'expressa principalment a zones límbiques i àrees corticals: estriat, nucli accumbens, bulb olfatori, còrtex. S'expressa amb moderada densitat a l'amígdala, hipocamp, hipotàlem, tàlem i cerebel (Branchek and Blackburn, 2000). Estan localitzats a nivell postsinàptic i implicats en els processos de memòria i aprenentatge (Rosse and Schaffhauser, 2010) així com en el control central de la gana (Heal et al., 2008). Diversos antidepressius tricíclics i altres antidepressius atípics com la mianserina tenen una acció agonista sobre el receptors 5-HT₆ (Monsma et al., 1993).

Els estudis preclínic mostren que tant el paper agonista com antagonista d'aquest receptors pot tenir implicacions en el tractament antidepressiu. Per una banda hi ha estudis que mostren que un antagonista 5-HT6 té efectes que mimetitzen els antidepressius en models de depressió en ratolins (Wesolowska and Nikiforuk, 2007). També s'ha observat que dosis subòptimes de l'antagonista, administrades amb dosis inefectives d'alguns antidepressius tenen acció antidepressiva (Wesolowska and Nikiforuk, 2008) mostrant doncs un efecte sinèrgic. Aquests estudis suggereixen que la inhibició del 5-HT6 tindria una acció potenciadora i sinèrgica de l'efecte dels antidepressius. En sentit contrari, altres estudis preclínic han observat que els agonistes 5-HT6 també poden ser útils en el tractament de la depressió. S'ha suggerit que l'estimulació del 5-HT6 pot ser el mecanisme pel qual s'inicien alguns canvis bioquímics i conductuals d'alguns antidepressius (Svenningsson et al., 2007). També s'ha observat que un agonista del receptor augmenta l'expressió del BDNF a l'hipocamp (marcador cel·lular d'acció antidepressiva) (de Foubert et al., 2007). El mecanisme d'acció dels lligands del 5-HT6 és encara desconegut i probablement impliqui altres sistemes de neurotransmissió (Wesolowska, 2007).

4.8 El receptor 5-HT7

Està àmpliament expressat en el tàlem, hipotàlem, hipocamp i còrtex (Hedlund and Sutcliffe, 2004) amb una localització somatodendrítica predominant. El receptor 5-HT7 té un paper ben establert en la regulació dels ritmes circadians, el son i l'estat d'ànim (Hedlund, 2009). Diferents antidepressius i antipsicòtics han mostrat afinitat per aquest receptor (Monsma et al., 1993, Roth et al., 1994, Mullins et al., 1999). Diversos estudis preclínic mostren la seva implicació en el tractament antidepressiu: un estudi observa com alguns antidepressius indueixen l'expressió del c-fos (marcador indirecte d'activitat neuronal) d'una manera consistent amb l'activació del 5-HT7 així com el tractament crònic amb antidepressius tendeix a generar una regulació de l'expressió a la baixa dels receptors 5-HT7 (Mullins et al., 1999). En un estudi realitzat amb un antagonista 5-HT7 es van detectar efectes antidepressius i ansiolítics en rosegadors (Wesolowska et al., 2006), així com una interacció sinèrgica entre dosis subòptimes de l'antagonista i els antidepressius (Bonaventure et al., 2007, Wesolowska et al., 2007). Per altra banda l'aripirazol, un antipsicòtic usat com a potenciador del tractament antidepressiu a nivell clínic té afinitat pel receptor 5-HT7 (Lenze et al., 2015). També s'ha proposat l'antagonisme 5-HT7 com a principal mecanisme d'acció per explicar la resposta antidepressiva que presenta l'amisulpride en comptes de l'antagonisme D2/D3 (Abbas et al., 2009).

RECEPTOR 5-HT	DISTRIBUCIÓ	LOCALITZACIÓ NEURONAL	FUNCIONS
5-HT1A	Nuclis del Rafe Estructures còrtico-límbiques	Presinàptic i postsinàptic.	Implicat en els mecanismes d'autoregulació de la neurona 5-HT i en la latència del tractament antidepressiu en localització presinàptica Fisiopatologia de la depressió Múltiples funcions neuroendocrines
5-HT1B	Ganglis basals	Presinàptic i postsinàptic	Regulació de la transmissió serotoninèrgica Agonistes acció antimigranyosa
5-HT1D	Globus Pàl·lid S. negra. Caudat		Antimigranyosos Fisiopatologia de la depressió (menys sensibilització en pacients melancòlics i augment de densitat en depressius morts per suïcidi)
5-HT1E	Còrtex Frontal Hipocamp		Possiblement implicat en cognició i memòria
5-HT1F	Vasos sanguinis i trigemin		Antimigranyós. Paper en la nocicepció
5-HT2A	Alta densitat a neocòrtex en diverses poblacions neuronals	Postsinàptic	Relacionat amb l'acció antidepressiva d'antipsicòtics atípics i mianserina/mirtazapina
5-HT2B	Principalment distribuït en teixit perifèric i al nucli dorsal del rafe	Possiblement presinàptic actuant com a autoreceptor	Possible implicació en els mecanismes d'acció dels ISRS
5-HT2C	Plexe coroïdal, còrtex cerebral, hipocamp, substància negra, cerebel i nuclis del rafe	Postsinàptic. Trobat en neurones gabaèrgiques del rafe anterior	Regulació del estat d'ànim, conducta motriu, gana. Implicat en l'acció dels antidepressius Modulació de l'activitat dopaminèrgica
5-HT3	Tot el Sistema nerviós central. Alta densitat a medul·la espinal i àrea postrema al tronc de l'encèfal.	Expressat en neurones gabaèrgiques	Regula el vòmit (àrea postrema) Modula l'alliberació de dopamina, acetilcolina i controla el sistema gabaèrgic Diversos antidepressius en mostren afinitat Paper en la resposta del tractament antidepressiu
5-HT4	Putamen, Nucli caudat, hipocamp, nucli accumbens, globus pàl·lid, substància negra i tracte gastrointestinal		Implicat en la plasticitat sinàptica Regulació de la freqüència de descàrrega de les neurones 5-HT Paper en la resposta antidepressiva

5-HT6	Zones límbiques i corticals. Alta densitat en estriat, nucli accumbens, tubercle olfactori i còrtex. Moderada densitat en amígdala, hipocamp, hipotàlem, tàlem i cerebel.	Postsinàptic	Aprenentatge, memòria i conducta alimentària. Diversos antidepressius en mostren afinitat Paper en la resposta del tractament antidepressiu
5-HT7	Tàlem, hipotàlem, hipocamp i còrtex.	Somatodendrític	Regula els ritmes circadians, el son i l'estat d'ànim Diversos antidepressius i antipsicòtics mostren afinitat per aquest receptor Paper en la resposta dels antidepressius

Taula 1. Resum de la informació sobre els receptors serotoninèrgics: localització i funcions principals.

5. El tractament antidepressiu

5.1 Limitacions del tractament antidepressiu actual

Actualment el tractament farmacològic de la depressió es realitza principalment amb antidepressius que augmenten la transmissió de monoamines (5-HT, NA, DA). Des dels anys 50, quan es van descriure els primers fàrmacs amb efecte antidepressiu, han anat apareixent diversos antidepressius: inhibidors de la monoaminooxidasa (IMAO); antidepressius tricíclics; inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS); inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN); inhibidors selectius de la recaptació de noradrenalina (IRNA) i dopamina; NaSSA (*noradrenergic and specific serotonergic antidepressant*). La majoria de fàrmacs actuals actuen augmentant, d'una manera o altra, la transmissió d'una o més monoamines: serotonina, noradrenalina i dopamina. La majoria d'ells actuen augmentant la disponibilitat de serotonina i noradrenalina en l'espai sinàptic, afavorint la transmissió serotoninèrgica i noradrenèrgica mitjançant la inhibició del transportador. Alguns antidepressius actuen directament sobre els receptors monoaminèrgics pre i postsinàptics.

5.1.1 Adequació del tractament

Els ISRS són el principal grup d'antidepressius prescrit a nivell mundial (Bauer et al., 2008, Abbing-Karahagopian et al., 2014, Chee et al., 2015). L'aparició dels ISRS, els quals presenten un millor perfil d'efectes secundaris i de maneig, va permetre que la depressió fos tractada no només per especialistes si no en diversos nivells assistencials. Aquest fet va permetre que els pacients accedissin més fàcilment als tractaments antidepressius i que un major nombre de pacients rebessin un tractament adequat de la depressió, marcant un punt d'inflexió en l'evolució del tractament de la malaltia. Actualment els metges d'atenció primària són els principals prescriptors d'antidepressius. L'augment de la prescripció d'antidepressius, principalment ISRS, ha suposat en termes generals una disminució de les taxes de suïcidi (Gibbons et al., 2005, Kalmar et al., 2008), probablement associat a la millora del tractament de la depressió i l'accessibilitat als antidepressius per part dels pacients (Zalsman et al., 2016). Aquest fet ha impulsat l'inici de polítiques de programes de sensibilització i tractament de la depressió a nivell d'atenció primària i de prevenció de la conducta suïcida.

Tot i aquests avenços en el tractament de la depressió, diversos estudis detecten que els pacients no solen rebre un tractament adequat pel seu trastorn depressiu. Als EEUU només el 41% dels pacients van rebre tractament pel seu trastorn (Wang et al., 2005b). A Europa les xifres són similars: només els 45% dels pacients que estan tractats en entorns clínics especialitzats reben tractament adequat i la xifra disminueix fins el 23% en aquells que són atesos a atenció primària (Fernandez et al., 2007). Recentment hi ha estudis que mostren millores en l'adequació del tractament però tot i això el nivell encara és lluny de ser òptim (Kasteenpohja et al., 2015).

També es detecten dificultats a l'hora d'iniciar els tractaments havent-hi una demora d'entre 6-8 anys entre l'inici del trastorn afectiu i l'inici del tractament (Wang et al., 2005a). Per altra banda l'adherència al tractament en entorns clínics és baix (veure annex de la tesi) i aquest baix compliment del tractament té un impacte molt negatiu en l'evolució de la malaltia depressiva (Lingam and Scott, 2002) havent-se relacionat amb major risc de recurrències, ingressos hospitalaris, ús d'urgències i menors taxes de remissió dels quadres depressius (Ho et al., 2016). Per altra banda els fàrmacs antidepressius actuals tenen importants limitacions, principalment l'eficàcia, la **persistència de símptomes** i la **latència de resposta** del tractament.

5.1.2 Eficàcia del tractament antidepressiu

Les dades obtingudes dels assajos clínics informen sobre taxes de resposta del 60-70% i de remissió del 25-40% (Stahl, 2000, Thase et al., 2001, Undurraga and Baldessarini, 2012). Si les condicions per parlar de remissió son més estrictes i es demana una remissió de símptomes depressius i una recuperació funcional completa, llavors les taxes de remissió es redueixen més encara fins arribar al 12-18% (Israel, 2010b). En entorns més clínics i propers a la pràctica real, les dades sobre resposta i sobre remissió de símptomes encara són més baixes. Les dades de l'estudi STAR*D, mostra que només el 55% de pacients responen al primer tractament i la remissió només s'aconsegueix inicialment en el 27,5% de pacients (Trivedi et al., 2006). Al cap d'un any i després de diversos esglaons de tractament les taxes de remissió milloren i augmenten fins al 67% (Rush et al., 2006).

5.1.3 Persistència de símptomes depressius

Aproximadament el 30% dels pacients amb depressió no aconseguen una remissió completa de símptomes tot i els tractaments assajats, persistint la simptomatologia depressiva (Paykel et al., 1995, Sinyor et al., 2010). El fet que es mantinguin símptomes depressius s'ha associat amb major nombre de recaigudes depressives, de recurrències i a més discapacitat (Judd et al., 1998, Mojtabai, 2001). La persistència de símptomes residuals suposa un risc de recaiguda tant pel tractament farmacològic com psicològic (Thase et al., 1992). Poden persistir diferents tipus de símptomes, més pròpiament depressius o altres de tipus cognitiu, i tots s'associen a major risc de recurrència (Israel, 2010a). Els pacients amb clínica depressiva residual presenten major risc de mort per suïcidi i també de mort per altres causes (Trivedi et al., 2008). També s'associa com hem vist anteriorment, a una major morbiditat de malalties coexistents, a un augment de mortalitat, a un pitjor rendiment laboral amb un major absentisme i menor productivitat laboral (Mintz et al., 1992).

5.1.4 Latència de resposta

Els tractaments antidepressius triguen entre 2 i 3 setmanes en començar a fer efecte i no aconsegueixen la remissió de símptomes fins molt més tard. En l'estudi STAR*D, que inclou gairebé 3000 pacients, la remissió de símptomes amb el primer tractament antidepressiu no apareixia fins que no passaven entre 10 i 14 setmanes i només en el 27% de pacients (Trivedi et al., 2006).

Mentre el tractament no fa efecte el pacient continua patint i les conseqüències negatives de la depressió persisteixen: patiment personal, deterior social, mèdic, risc de suïcidi. Per tant escurçar la latència del tractament antidepressiu és un dels principals objectius terapèutics. Es d'esperar que aconseguir una recuperació completa del pacient més ràpid comporti un menor risc de complicacions de la depressió i un menor grau de pèrdues psicosocials associades i de productivitat laboral. De fet s'ha observat que aquells pacients que responen més ràpidament al tractament i de manera consistent són aquells que presenten menys impacte a nivell laboral (Jha et al., 2016)

Per altra banda, sembla ser que el temps que el pacient està deprimat pot influir en la resposta al tractament: els pacients amb depressió crònica semblen respondre pitjor als tractaments antidepressius (Keller et al., 1998), i en canvi aquells que triguen menys temps a ser tractats obtenen resultats contraris, amb una major resposta sostinguda (de Diego-Adelino et al., 2010). Altres estudis realitzats amb diversos antidepressius observen resultats similars, apuntant a una millor resposta antidepressiva en aquells pacients que estan menys temps sense tractar (Okuda et al., 2010, Ciudad et al., 2012, Ghio et al., 2015).

5.1.5 Hipòtesis que intenten explicar la latència de resposta dels antidepressius

S'ha associat la latència de resposta al tractament amb antidepressius, especialment dels ISRS, als fenòmens d'autoinhibició que presenta la neurona serotoninèrgica i que explicaré més endavant. També s'ha atribuït la latència en la resposta antidepressiva a la necessitat que es produeixin canvis a nivell postsinàptic, mecanismes adaptatius que implicarien les vies de senyal intracel·lular.

Per altra banda, al observar-se que els antidepressius causen una neurogènesi i canvis en la neuroplasticitat, s'ha formulat la hipòtesi que el temps de latència de resposta era degut a la necessitat de realitzar aquests canvis. Aquests canvis neuroadaptatius serien necessaris per modificar les vies de senyal neuronal i remodelar els circuits de les emocions que serien responsables de la millora de la depressió.

Tot i això ja des de fa anys existeixen evidències que el cervell és capaç de fer canvis bruscs de l'estat d'ànim: els tractaments com la privació de son (Wu and Bunney, 1990) o la teràpia electroconvulsiva (Williams et al., 1997, Kho et al., 2003) produeixen millores ràpides de l'estat

d'ànim. També els estudis de depleció de triptòfan (Benedetti and Colombo, 2011) en pacients amb depressió, en els quals s'observava un empitjorament anímic ràpid al fer la dieta restrictiva en triptòfan i restabliment de l'estat d'ànim al tornar a administrar-lo (Delgado et al., 1990a, Smith et al., 1997). Més recentment, els estudis publicats sobre l'efecte de la ketamina mostren que produeix una millora de la clínica depressiva al cap d'unes hores d'haver-la administrada (Berman et al., 2000, Romeo et al., 2015). També hi ha els estudis d'estimulació cerebral profunda en el tractament de la malaltia de Parkinson, que quan s'aplica en determinades zones cerebrals pot provocar canvis d'ànim sobtats (Bejjani et al., 1999).

Aquests tractaments i estudis demostren que el cervell és capaç de realitzar canvis ràpids d'estat d'ànim i que per tant hi ha d'haver maneres per accelerar la resposta dels antidepressius monoaminèrgics.

Tots aquests tractaments que indueixen canvis ràpids de l'estat d'ànim tenen el problema del manteniment de la resposta antidepressiva. La privació de son es practica poc a nivell clínic per aquest motiu, la TEC requereix sovint la repetició de la tècnica per aconseguir mantenir la resposta (Kellner et al., 2006), la ketamina no mostra manteniment de l'efecte més enllà d'una setmana (Romeo et al., 2015). Per tant el tractament amb antidepressius que actuen augmentant la transmissió monoaminèrgica continua essent actualment el principal tractament biològic de la depressió (Bauer et al., 2008, Abbing-Karahagopian et al., 2014, Chee et al., 2015).

5.2 Efecte dels antidepressius en les neurones serotoninèrgiques

L'efecte dels antidepressius en les neurones serotoninèrgiques s'ha estudiat principalment en animals d'experimentació. S'utilitzen tècniques de microdiàlisi, en les quals es mesura la concentració de neurotransmissors, i tècniques electrofisiològiques, en les quals s'administren agonistes i antagonistes de receptors serotoninèrgics i es mesura l'activitat elèctrica de les neurones. S'han utilitzat aquestes tècniques en ratolins silvestres (no modificats) i en animals modificats genèticament ometent l'expressió d'un gen que codifica un receptor serotoninèrgic (ratolí knockout).

Administració aguda (d'una dosi d'antidepressiu)

Quan s'administra un antidepressiu, ja sigui inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina (ISRS), inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) o alguns antidepressius tricíclics (ADT), augmenta el nivell de serotonina al rafe. Tot i aquest augment de serotonina a nivell del rafe, no es produeix un augment similar a nivell cortical (Artigas et al., 1996b).

Els estudis de microdiàlisi han confirmat que després d'una única administració d'un antidepressiu, l'augment de serotonina extracel·lular en les àrees de projecció del rafe, a nivell cortical, és nul·la o molt petita. Per tant els ISRS, alguns ADT i els IMAO augmenten la 5-HT

extracel·lular a nivell del rafe però no a nivell de les àrees de projecció (com la regió frontal) o en produeixen un increment molt petit (Adell and Artigas, 1991, Bel and Artigas, 1992, Invernizzi et al., 1992, Celada and Artigas, 1993). Als nuclis del rafe és on hi ha major concentració de transportador de serotonina per tant els ISRS fan gran part de la seva acció al rafe (Fujita et al., 1993, Newberg et al., 2004).

Els estudis electrofisiològics també mostren que quan s'administra una única dosi d'ISRS es redueix la freqüència de descàrrega de les neurones serotoninèrgiques del nucli dorsal del rafe en els ratolins (figura 1), aportant més evidència que l'administració inicial d'un antidepressiu el que fa és disminuir l'activitat de les neurones serotoninèrgiques en comptes d'augmentar-la. Aquest fenomen seria degut a que l'augment de serotonina detectada al rafe estimularia els 5-HT_{1A} somatodendrítics que inhibirien la neurona serotoninèrgica i causaria un descens en l'activitat elèctrica d'aquestes neurones (Blier and de Montigny, 1994). Donada l'amplia arborització de les neurones serotoninèrgiques pel cervell això causaria un descens en la transmissió serotoninèrgica i per tant un descens en l'alliberació de serotonina a nivell cortical i s'atenuaria l'augment de 5-HT produït pels ISRS a aquest nivell (Adell and Artigas, 1991, Artigas et al., 1996b, Artigas et al., 2001). En conseqüència l'activació dels receptors postsinàptics a nivell del còrtex és menor i per tant l'efecte dels antidepressius que actuen augmentant la serotonina extracel·lular es menor (figura 2).

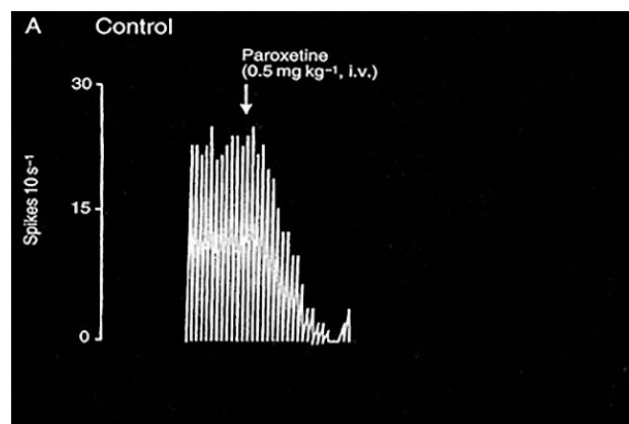


Figura 1. En la rata, l'administració sistèmica de paroxetina endovenosa causa una supressió de la descàrrega de neurones serotoninèrgiques identificades en el nucli dorsal del rafe. Reproduït d'Artigas et al. (Artigas et al., 1996b)

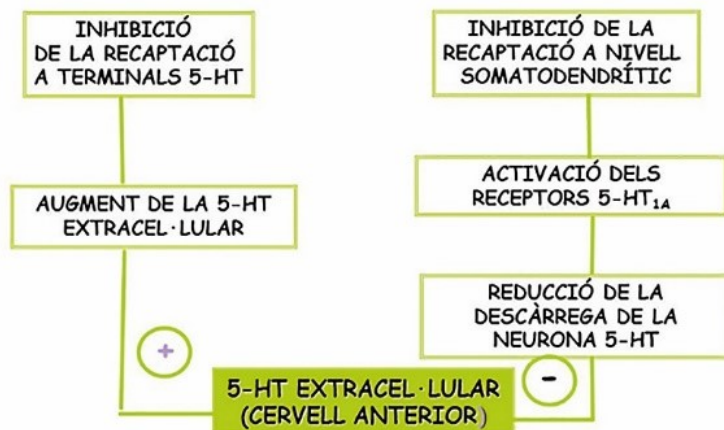


Figura 2. Esquema del mecanisme de feed-back mediat pels autoreceptors 5-HT1A. Modificat d'Artigas et al. (2001) (Artigas et al., 2001)

La co-administració de l'antagonista selectiu WAY-100635 reverteix la reducció de concentració de 5-HT extracel·lular al còrtex induïda per l'aplicació local de citalopram al NDR (Artigas et al., 1996b). També potencia els efectes de la paroxetina a nivell cortical (Gartside et al., 1995). Els experiments amb microdiàlisi amb ratolins mostren que es redueix l'alliberació de 5-HT extracel·lular quan s'afegeix un agonista 5-HT1A en ratolins silvestres (5-HT1A +/+) però aquest efecte no es produeix en els *knockout* (5-HT1A -/-). També es detecta que l'augment de serotonina extracel·lular és igual entre ratolins silvestres als quals s'ha administrat un antagonista 5-HT1A i els ratolins *knockout* (Gartside et al., 1995, Knobelmann et al., 2001, Bortolozzi et al., 2004).

L'augment brusc de serotonina causat per l'administració de l'ISRS provocaria l'activació dels mecanismes que té la neurona serotoninèrgica per evitar la sobre-estimulació i preservar l'homeòstasi. S'activaria el receptor 5-HT1A per impedir una sobreexcitació, actuant com una vàlvula de seguretat inhibint la neurona inicialment.

Aquest mecanisme conservador de l'homeòstasi també s'ha observat en humans gràcies a la neuroimatge. Nord et al, utilitzen un radiolligand sensible als nivells de serotonina endògena amb afinitat pels receptors 5-HT1B i observen un descens del BP al rafe després de l'administració d'una dosi d'escitalopram. Així demostren l'existència del mecanisme de feed back negatiu no només en ratolins i rates si no també en primats i humans (Nord et al., 2013).

Administració crònica d'un antidepressiu

L'administració crònica de ISRS, és a dir, dosis repetides en el temps, sí produeix un augment de la concentració basal de serotonina en les àrees de projecció (figura 3) (Bel and Artigas, 1992, Ferrer and Artigas, 1994, Kreiss and Lucki, 1995).

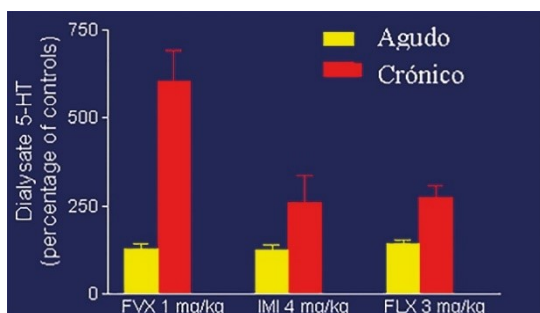


Figura 3. Efectes del tractament amb ISRS (FVX) o imipramina (IMI) administrats de manera aguda o crònica en la concentració de serotonina extracel·lular (Bel and Artigas, 1993)

Aquest fenomen el causaria la dessensibilització dels autoreceptors 5-HT_{1A}, que després d'un temps prolongat de tractament amb ISRS deixen d'inhibir la neurona serotoninèrgica. Així es recupera la taxa de descàrrega i llavors es produeix un augment de la serotonina extracel·lular a nivell cortical molt més superior (Bel and Artigas, 1993, Blier and de Montigny, 1994). El temps que triga a dessensibilitzar-se l'autoreceptor és congruent amb el temps que tarden els ISRS en fer l'efecte antidepressiu i per tant el retard en l'acció dels ISRS pot ésser en part causada pel descens de la freqüència de descàrrega de les neurones 5-HT a l'inici del tractament mitjançant la interacció amb els receptors serotoninèrgics presinàptic 5-HT_{1A} (Artigas, 1993). És a dir, amb el tractament mantingut amb ISRS es dessensibilitza el circuit de retroacció negatiu i es produeix l'augment de serotonina suficient per poder començar a fer l'efecte terapèutic.

Una altra evidència que dona suport a aquesta hipòtesi és que els ratolins transgènics modificats, amb una reducció moderada dels autoreceptors 5-HT_{1A}, mostren una resposta augmentada als antidepressius a nivell neuroquímic i a nivell de conducta (Richardson-Jones et al., 2010).

L'atenuació de la freqüència de descàrrega de les neurones serotoninèrgiques i per tant la reducció en l'alliberació de 5-HT podria ser responsable en part del retard en l'inici de l'efecte terapèutic d'aquells antidepressius que actuen sobre el sistema serotoninèrgic, com la majoria d'ADT, ISRS i els inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN). Per tant els antidepressius serotoninèrgics actuen dessensibilitzant el receptor 5-HT_{1A} presinàptic.

Efectes dels antidepressius sobre el receptor 5-HT_{1A} postsinàptic

La majoria d'antidepressius tendeixen a dessensibilitzar els autoreceptors 5-HT_{1A} del rafe però en canvi aquest fenomen no s'ha descrit que es produeixi a nivell dels receptors postsinàptics límbics. Per tant, l'efecte que produeix l'administració d'un antidepressiu en el cervell és un augment del to serotoninèrgic a nivell cortical postsinàptic (Blier and de Montigny, 1987).

En diversos experiments preclínic s'ha detectat que és necessari que els receptors 5-HT_{1A} postsinàptics estiguin activats perquè es produeixi la resposta antidepressiva (Hadjjeri et al., 1998,

Blier and Ward, 2003). Aquests receptors situats en neurones piramidals i gabaèrgiques a nivell cortical, i particularment a nivell del còrtex prefrontal (PFC), podrien estar implicats en la regulació de la seva funció. S'observa com el PFC envia projeccions a diverses àrees subcorticals i exerceix un control de la seva activitat. El CPF podria modular la funció dels nuclis monoaminèrgics de manera distal mitjançant els receptors 5-HT1A postsinàptics (Celada et al., 2013).

S'ha postulat que els antidepressius tricíclics actuarien augmentant directament l'activació de les proteïnes G a través del receptor postsinàptic 5-HT1A, per tant augmentant el senyal del receptor postsinàptic a més de dessensibilitzar el presinàptic. També s'ha observat un augment de la sensibilitat del receptor postsinàptic en estructures límbiques després dels TECS o de l'administració de reboxetina (Celada et al., 2004, Savitz et al., 2009)

Per altra banda, s'ha observat que l'activació crònica dels receptors postsinàptics 5-HT1A pot estimular el creixement de neurites a l'hipocamp tot i que l'efecte sembla dependent de l'eix HHA (Huang and Herbert, 2005). En altres estudis es va mostrar que l'administració d'un agonista 5-HT1A augmentava la proliferació cel·lular en el girus dentat en ratolins silvestres però no en ratolins knockout de 5-HT1A, indicant que el receptor hi estava implicat (Santarelli et al., 2003). De manera similar un altre estudi reporta que les cèl·lules hipocampals sobreviuen més amb l'administració d'agonistes 5-HT1A, un efecte bloquejat per l'antagonista WAY100635 (Fricker et al., 2005).

L'estimulació dels receptors 5-HT1A alhora també sembla protegir de l'apoptosi mediada per glutamat. Ho realitzaria a través de la fosforilació del receptor NMDA, reduint-ne el senyal glutamatèrgic, i també a través de l'increment de l'expressió del BDNF (Salazar-Colocho et al., 2008). Aquest podria ser un altre mecanisme implicat en la resposta antidepressiva.

Degut a la implicació del receptor 5-HT1A postsinàptic en la resposta antidepressiva s'ha intentat l'ús d'agonistes 5-HT1A pel tractament de la depressió. Es van desenvolupar les azapirones, que són fàrmacs agonistes parcials. El seu ús es veu limitat pels efectes secundaris i per una eficàcia baixa (veure més endavant). Alhora l'avaluació de l'efecte d'aquests fàrmacs es fa difícil, ja que són fàrmacs no selectius i tant actuen a nivell dels receptors presinàptics com dels postsinàptics i per tant el balanç net del resultat és confús i difícil d'interpretar.

5.3 Farmacogenètica de la resposta antidepressiva

Un altre element que influeix en la resposta al tractament antidepressiu és l'existència dels polimorfismes genètics. S'ha observat que la resposta antidepressiva presenta una agregació familiar (Pare et al., 1962, O'Reilly et al., 1994) i s'estima que variacions genètiques comunes expliquen fins el 42% de les diferències individuals a la resposta al tractament.

Els estudis de farmacogenètica s'inicien als anys 90 intentant estudiar la relació entre els gens involucrats en el mecanisme d'acció dels antidepressius i la resposta als tractaments antidepressius. Fins al moment actual, els principals gens que s'ha observat que poden influir en

la resposta antidepressiva s'agrupen en tres categories: gens que participen del sistema serotoninèrgic, gens implicats amb el BDNF i gens que influeixen en la farmacocinètica dels antidepressius (Fabbri and Serretti, 2015). A partir del 2009 s'inicien els estudis de GWAS en els quals s'estudia el genotipat de centenars de polimorfismes (Polimorfismes d'un únic nucleòtid-*single nucleòtid polimorfism*-SNP) i de variacions en el numero de còpies a través de tot el genoma i que permeten diferents nivells d'anàlisi.

El **gen que codifica el receptor 5-HT1A** presenta un SNP que en condiciona una major expressió del receptor (Lemondet et al., 2003). Hi ha estudis que mostren relació entre polimorfismes d'aquest gen i variacions en la resposta antidepressiva. Per altra banda també hi ha estudis en els quals no es troba aquesta associació (veure taula 1). Existeix un metaanàlisi realitzat el 2010 (Kato and Serretti, 2010) que refereix una associació positiva i un metaanàlisi posterior el 2012 en el qual s'inclouen més pacients en els qual no es detecta associació (Zhao et al., 2012a). Per tant no es pot concloure una associació clara entre la resposta antidepressiva i variacions genètiques del receptor 5HT1A.

Estudi	Raça	Resultats	Antidepressiu
Serretti et al. (Serretti et al., 2004)	Blanca	No associació	Paroxetina
Lemonde et al (Lemonde et al., 2004)	Blanca	No associació	Fluoxetina, nefazodona
Arias et al (Arias et al., 2005)	Blanca	G associat a resposta	citalopram
Hong et al (Hong et al., 2006)	Xinesa	G/G associat a resposta	Fluoxetina
Parsey et al (Parsey et al., 2006a)	Blanca	G/G associat a pitjor resposta	Diversos ATD i TEC
Levin et al (Levin et al., 2007)	Blancs	No associació	ISRS
Anttila et al (Anttila et al., 2007)	Blancs	G/G associat a pacients amb depressió resistent al tractament que anaven a fer TEC	Diversos antidepressius prèviament
Baune et al (Baune et al., 2008)	Blanca	CC pitjor resposta en melancòlics	Diversos ATD
Kato et al (Kato et al., 2009)	Japonesos	G/G associat a resposta	Fluvoxamina, paroxetina, minalcipran
Illi et al (Illi et al., 2009)	Blanca	No associació	Citalopram, fluoxetina, paroxetina
Lin et al (Lin et al., 2009)	Xinesa	No associació	Venlafaxina i diversos ISRS
Noro et al (Noro et al., 2010)	Blanca	No associació	Diversos ATD
Bukh et al (Bukh et al.)	Blanca	No associació	Diversos ATD
Zhao et al (Zhao et al., 2012b)	Xinesos	No associació. Tampoc associació en altres polimorfismes del 5-HT1AR	Sertralina
Chang et al (Chang et al., 2014)	Coreans	Associació amb una altra variant genètica del 5-HT1A (HTR1A+272GG) associat a millora	Mirtazapina
Basu et al (Basu et al., 2015)	Indis	No associació	Escitalopram

Taula 1. Resum dels estudis publicats que estudien el polimorfisme d'un SNP (5HT1AR rs6295 (-1019C/G) del receptor 5-HT1AR. L'al·lel G s'associa a major expressió del receptor.

Un dels gens que s'ha estudiat més i que s'ha trobat implicat en la modulació de la resposta antidepressiva és **el gen que codifica el transportador de serotonina: SLC6A4**. Especialment la variant S (curta) del 5-HTTLPR (promotor del transportador) s'ha associat a una pitjor resposta als ISRS en diversos estudis i s'ha vist confirmat en un estudi de metaanàlisi (Porcelli et al., 2012).

El gen que codifica el receptor 5-HT2A també s'ha vist implicat en la resposta als ISRS però amb resultats més heterogenis que el gen anterior (Lin et al., 2014, Fabbri and Serretti, 2015).

Altres gens afectant altres vies també s'han trobat implicats en la resposta antidepressiva. Polimorfismes del **gen que codifica el BDNF** (heterozigot pel genotip rs6265) s'han associat a millor resposta al tractament en diversos estudis i confirmat en una metaanàlisi (Niitsu et al., 2013).

El **gen GNB3** codifica una proteïna G implicada en la generació de segons missatgers en la resposta a diverses senyals, s'ha observat que l'al·lel T s'associa amb una millor resposta però amb variacions segons l'etnicitat de les mostres estudiades (Niitsu et al., 2013, Hu et al., 2015). També s'ha trobat implicat en la resposta antidepressiva **el gen FKBP5** que modula l'expressió dels receptors de glucocorticoides jugant un paper en la resposta a l'estrès. Diversos polimorfismes d'aquest gen poden modular al resposta antidepressiva en individus d'origen caucàsic (Niitsu et al., 2013) i una de les variants s'ha associat a una resposta més ràpida i a la recurrència de la depressió presentant un restabliment més ràpid de l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal (Binder et al., 2004).

La glicoproteïna G, codificada pel **gen ABCB1** limita l'entrada de fàrmacs a dins del cervell i altres òrgans, entre ells alguns antidepressius. Sembla que hi ha una millor resposta als antidepressius en portadors de la variant TT (Fabbri and Serretti, 2015) però hi ha un estudi amb volum mostral important que aporta resultats negatius (Peters et al., 2008).

Un altre grup de **gens** estudiats són els **que codifiquen els enzims del citocrom P450** que afectarien la resposta antidepressiva influint en la farmacocinètica dels antidepressius afectant-ne la metabolització. En funció de l'activitat d'aquests gens tindriem individus metabolitzadors pobres, ràpids, intermitjos. Aquests gens tenen una influència demostrada en la farmacocinètica de diversos antidepressius, sobretot els **gens del CYP2D6** que és el que més evidència presenta de la influència sobre la resposta antidepressiva a determinats fàrmacs antidepressius i grups ètnics (Fabbri and Serretti, 2015).

Per altra banda els estudis de GWAS han assenyalat diverses vies en la patofisiologia de la depressió i la implicació en la resposta antidepressiva, per una banda mecanismes immunològics i de resposta inflamatòria i també gens implicats en la neuroplasticitat (Fabbri and Serretti, 2015).

6. El pindolol

6.1 El blocatge dels autoreceptors 5-HT1A

El 1993, el Dr. Artigas va proposar que el blocatge dels receptors 5-HT1A podria accelerar i augmentar els efectes terapèutics dels antidepressius ISRS, evitant el mecanisme de *feedback* que originen els autoreceptors 5-HT1A (Artigas, 1993).

El blocatge d'aquests autoreceptors o la seva dessensibilització hauria d'ésser capaç de produir un augment de la 5-HT sinàptica i prevenir la inhibició de l'alliberació de 5-HT observada en els estudis de microdiàlisi i amb un efecte similar a la dessensibilització que s'originaria amb el tractament crònic amb ISRS (Blier and de Montigny, 1994). La figura 1 mostra l'augment de serotonina extracel·lular potenciada per antagonistes dels receptors 5-HT1A.

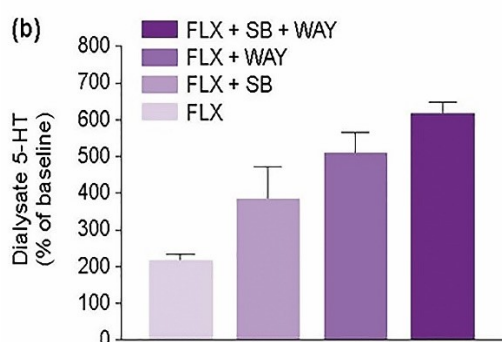


Figura 1. En experiments amb microdiàlisi, es comprova que els diversos antagonistes dels receptors 5-HT1A i/o 5-HT1B potencia l'efecte de l'administració de fluoxetina sola, augmentant la serotonina a nivell de còrtex frontal en les rates (Artigas et al., 2001). WAY=WAY-100635. SB= SB224289. FLX=fluoxetina.

6.2 El pindolol

6.2.1 Característiques del pindolol

Un cop establerta la hipòtesi en animals d'experimentació, es va decidir comprovar-la a nivell clínic. No hi havia en aquells moments cap molècula apta per l'ús humà que fos un antagonista complet del receptor 5-HT1A. L'únic compost que es podia utilitzar en persones i que tenia afinitat pel receptor 5-HT1A va ser el pindolol, que és un fàrmac antagonista parcial del receptor 5-HT1A (Artigas et al., 1994).

El pindolol és un fàrmac antagonista dels β -adrenoreceptors, un β -blocant adrenèrgic, comercialitzat des de fa més de 30 anys com a antiarítmic i antihipertensiu, retirat del mercat per manca d'ús i per escassa potència com a antihipertensiu.

Presenta una alta afinitat pels receptors serotoninèrgics 5-HT1A i 5-HT1B (en l'ésser humà no presenta afinitat pel receptor 5-HT1B (Artigas et al., 2001)) i antagonitza les accions mediades a

través del receptor 5-HT_{1A} en rates i humans, com la hipotèrmia o la secreció hormonal (Middlemiss and Tricklebank, 1992, Raurich et al., 1999). L'afinitat del pindolol pels autoreceptors 5-HT_{1A} pot ser deguda a que presenta una estructura similar a la serotonina. Els antagonistes 5-HT_{1A} no selectius com el pindolol i altres de selectius com el WAY-100635, augmenten l'alliberació de 5-HT produïda pels ISRS en les àrees de projecció cel·lulars en els estudis de microdiàlisi (Bel and Artigas, 1993, Artigas et al., 1996b, Dreshfield et al., 1996, Romero and Artigas, 1997). Bloquejant els receptors 5-HT_{1A}, el pindolol emularia l'efecte de dessensibilització dels receptors 5-HT_{1A} que causen els antidepressius administrats de manera prolongada i que sembla ser necessari perquè es produeixi l'augment de serotonina a nivell cortical i el posterior efecte antidepressiu (Blier and de Montigny, 1994) (Figura 2).

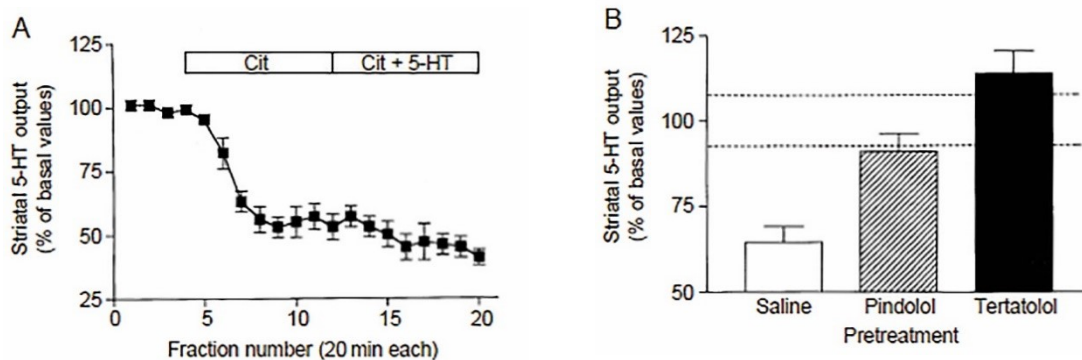


Figura 2. Experiment en el qual es mesura l'alliberament de serotonina en aquelles àrees innervades pel NDR (nucli dorsal del rafe) quan s'administra un ISRS. **A.** S'observa que quan s'aplica citalopram directament al rafe, disminueix l'alliberament de serotonina. **B.** S'observa que la reducció en l'alliberament de serotonina en les àrees de projecció es pot prevenir si es fa un pretractament amb pindolol o tertatolol (un altre antagonista dels receptors β -adrenèrgics). Reproduït d'Artigas et al (Artigas et al., 1996b).

En un estudi de PET amb el radio-ligand α -[¹¹C]metil-L-tryptofan, usant la captació del triptòfan com un índex de la síntesi de serotonina, detecten que el grup de pacients tractats amb pindolol i citalopram versus citalopram i placebo tenen una síntesi de serotonina augmentada a nivell del còrtex prefrontal. Aquest fet dóna suport a que el pindolol augmenta la transmissió serotoninèrgica produïda no només en models animals de depressió si no també en humans (Berney et al., 2008).

6.2.2 Afinitat pels receptors 5-HT_{1A} pre i postsinàptics

Un aspecte important en quant a l'ús del pindolol és el possible bloqueig dels receptors 5-HT_{1A} postsinàptics i el paper que aquest bloqueig pogués tenir en la potenciació de l'acció dels

antidepressius. Els receptors postsinàptics 5-HT1A són particularment abundants en estructures límbiques i la seva participació en l'acció antidepressiva sembla important com hem vist en capítols anteriors (Celada et al., 2004, Savitz et al., 2009, Celada et al., 2013). El pindolol, quant a antagonista parcial dels receptors 5-HT1A, en condicions de tractament amb ISRS podria competir amb la serotonina endògena i resultar en una menor activació dels receptors 5-HT1A. Alhora el bloqueig dels 5-HT1A a nivell hipocampal podria disminuir l'activitat serotoninèrgica a nivell del rafe, ja que el receptor 5-HT1A a nivell d'escorça es troba en cèl·lules glutamatèrgiques (piramidals) i també gabaèrgiques (de Almeida and Mengod, 2008). La seva activació provoca que s'obrin els canals de k^+ i s'hiperpolaritzi la neurona inhibint-ne la taxa de descàrrega i aquest fet originaria una inhibició de l'activitat de les neurones serotoninèrgiques del rafe. Aquest circuit mediat pel receptor 5-HT1A postsinàptic formaria part d'un control cortical cap a estructures cerebrals més inferiors (Celada et al., 2013).

En rates s'ha observat que el bloqueig complet postsinàptic pot anul·lar l'increment de la transmissió serotoninèrgica causada pels antidepressius i que es realitza a través dels 5-HT1A hipocampals (Haddjeri et al., 1998) tot i que no es pot descartar que hi hagin altres receptors serotoninèrgics implicats. Per tant, un bloqueig postsinàptic produït pel pindolol podria anul·lar l'efecte beneficiós produït per aquest a nivell del rafe.

6.2.3 Preferència del pindolol pels receptors 5-HT1A presinàptics

S'han realitzat diversos estudis de PET en voluntaris sans per estudiar la capacitat d'ocupació del pindolol del receptor 5-HT1A en el cervell (Andree et al., 1999). En tres estudis realitzats amb [^{11}C]WAY-100635 (antagonista 5-HT1A) en voluntaris sans, es mostra que el pindolol a les dosis utilitzades en els assaigs clínics té una major ocupació dels receptors 5-HT1A presinàptics que dels postsinàptics i que la ocupació de receptors és dosi dependent (Rabiner et al., 2000a, Rabiner et al., 2000b, Martínez et al., 2001). En l'estudi amb PET realitzat per Martínez et al (Martínez et al., 2000) mostra com en voluntaris sans, el pindolol produeix un descens en l'ocupació del [^{11}C]WAY-100635, i que és molt més important en el rafe dorsal (40%) que a nivell cortical (18%). Aquests resultats són similars als obtinguts per Rabiner (Rabiner et al., 2000b). Per tant no sembla que el paper del pindolol en la seva interacció amb els antidepressius tingui gran influència a nivell postsinàptic sinó més aviat que la seva acció es centra a nivell presinàptic, és a dir a nivell del rafe.

Els resultats del PET són compatibles amb altres estudis electrofisiològics i histològics amb autoradiografia (Rabiner et al., 2000a, Serrats et al., 2004), que mostren una preferència d'ocupació del pindolol dels receptors 5-HT1A presinàptics versus els postsinàptics.

En canvi existeixen estudis funcionals experimentals que estudien la selectivitat pre o postsinàptica del pindolol i mostren resultats contradictoris en funció de les condicions de

l'estudi, com per exemple la via d'administració, rapidesa de l'administració del fàrmac o la regió cerebral observada (Artigas et al., 2001).

6.2.4 L'antagonisme parcial dels receptors 5-HT1A

S'ha descrit que el pindolol presenta una acció agonista parcial intrínseca dels receptors 5-HT1A en diferents models animals experimentals i això comporta un grau més de complexitat a l'hora d'interpretar resultats, tant a nivell d'experimentació amb animals com a l'hora dels assaigs clínics en humans. S'ha detectat una activitat intrínseca d'un 20% de la produïda per la serotonina en cèl·lules a les quals s'han transferit receptors humans 5-HT1A (Newman-Tancredi et al., 1998). El pindolol també produeix una hipotèrmia, alhora que reverteix la produïda pels agonistes 5-HT1A, per tant a nivell funcional es comportaria com un antagonista parcial.

Diversos estudis electrofisiològics en ratolins mostren resultats contradictoris a l'hora de mesurar si el pindolol administrat amb un ISRS causa augment o descens de la descàrrega de les neurones serotoninèrgiques (Artigas, 2001). En aquests resultats influeix com s'administra el pindolol als animals, si de manera aguda, subaguda, si endovenosa, la dosi utilitzada, el mètode de mesura i la regió cortical estudiada.

Per altra banda la majoria d'estudis de microdiàlisi mostren que el pindolol prevé la inhibició de l'alliberació de serotonina resultant de l'activació dels receptors 5-HT1A o potencia l'efecte dels ISRS en algunes àrees cerebrals (Hjorth and Auerbach, 1994, Artigas et al., 1996b, Dawson and Nguyen, 2000). A més la bupiriona que és un agonista parcial dels 5-HT1A no potencia l'augment de la serotonina extracel·lular causada pel citalopram (Hjorth, 1996).

Totes aquestes dades posen de manifest com el pindolol presenta diferent activitat (antagonista o agonista) depenent de la regió cerebral, espècie animal, via d'administració, dosi, etc. La majoria d'observacions en animals d'experimentació indiquen que quan s'administra amb un ISRS, el pindolol es comporta fonamentalment com un antagonista dels receptors 5-HT1A.

6.2.5 L'antagonisme parcial dels receptors 5-HT1B

El pindolol també presenta una acció antagonista parcial dels autoreceptors terminals 5-HT1B en rates, no en humans, i per tant és possible que hi hagi una potenciació de l'efecte del pindolol sobre la serotonina extracel·lular en els models animals. Els receptors 5-HT1B estan en els axons terminals de neurones serotoninèrgiques i no serotoninèrgiques i actuen com a autoreceptors i heteroreceptors amb una funció inhibidòria (Clark and Neumaier, 2001). Per tant, en els models animals, l'afinitat del pindolol per aquests receptors podria estar magnificant l'acció sobre la serotonina extracel·lular i que l'efecte observat del pindolol fos degut tant a l'acció sobre els receptors 5-HT1A com sobre els receptors 5-HT1B.

6.3 Dades clíniques

6.3.1 Primers estudis

El 1994 es va decidir provar la hipòtesi formulada pel Dr. Francesc Artigas que postulava que afegir pindolol al tractament antidepressiu amb un ISRS acceleraria i/o augmentaria la resposta antidepressiva. En afegir pindolol s'aconseguiria el mateix efecte que amb el tractament crònic amb ISRS però ja des de l'inici, ja que es bloquejarien els mecanismes adaptatius que frenen la neurona serotoninèrgica davant augments de serotonina.

Es va realitzar un estudi pilot amb un assaig clínic obert no controlat (Artigas et al., 1994). En aquest estudi s'afegia pindolol 2,5 mg tres vegades al dia en dos grups de pacients: un primer grup en pacients amb depressió que iniciaven el tractament amb paroxetina 20 mg/dia i un segon grup en pacients resistents al tractament amb antidepressius. El resultat va ésser encoratjador, quatre dels 7 pacients del primer grup van remetre en menys d'una setmana i 5 pacients de 8 del segon grup també es van recuperar en una setmana. El Dr. Blier també obtingué resultats similars en estudis oberts amb pacients amb depressió que iniciaven tractament i pacients amb resistència al tractament en una mostra de 28 subjectes (Blier and Bergeron, 1995).

Arrel d'aquests resultats es va decidir provar la hipòtesi en un assaig clínic controlat amb placebo, aleatoritzat i doble-cec, comparant l'eficàcia d'administrar fluoxetina 20 mg/dia i pindolol 7,5 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia i placebo en **pacients amb depressió**. Els resultats, publicats a la revista The Lancet (Perez et al., 1997) mostraven com el grup de pindolol tenia una resposta més gran que el grup placebo. També la proporció de pacients que aconseguien una resposta sostinguda era més gran en el grup de fluoxetina i pindolol i l'aconseguien més ràpidament que en el grup de fluoxetina i placebo (figura 3 A i B). Per tant el pindolol afegit al tractament amb un ISRS augmentava la resposta i escurçava el temps de latència de l'antidepressiu.

Posteriorment es va realitzar un segon assaig clínic per tal de comprovar si el pindolol també podia millorar la resposta antidepressiva en un grup de **pacients depressius resistents** al tractament (Perez et al., 1999). En una mostra de 80 pacients que no responien com a mínim a un tractament antidepressiu es va afegir pindolol 2,5 mg 3 vegades/dia o placebo durant 10 dies. Els resultats van ésser negatius. No es van trobar diferències entre els dos grups de tractament en la proporció de responedors, que era del 12,5 %.

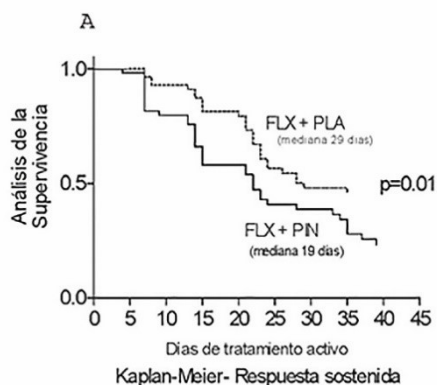
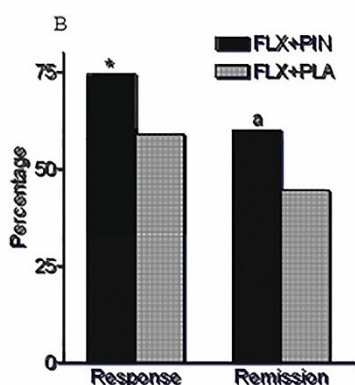


Figura 3A. Anàlisi de la supervivència del temps per arribar a la resposta sostinguda en els dos grups de tractament. Es defineix resposta sostinguda com la resposta que es manté fins al final de l'estudi amb una variació inferior al 10% en la puntuació de la HDRS (Hamilton depression rating scale).

Figura 3B. Percentatge de responedors, definit com a descens en l'escala de HDRS de més del 50% i de pacients amb remissió definida com a puntuació en la HDRS inferior o igual a 8 (Perez et al., 1997). FLX=fluoxetina. PLA=placebo, PIN=pindolol.



6.3.2 Descripció dels estudis publicats fins el moment actual

A partir d'aquells primers estudis es van realitzar diversos assajos clínics en els quals s'afegia pindolol o placebo a diversos tractaments antidepressius farmacològics i no farmacològics. Fins l'actualitat, s'han publicat un total de 20 assaigs clínics comparats amb placebo (veure la taula 1 de resum al final de l'apartat).

En aquests estudis hi havia dos aspectes estudiats i en dues condicions clíniques diferenciades: 1) La capacitat

del pindolol per **accelerar** la resposta antidepressiva, és a dir per escurçar el temps de latència antidepressiva. 2) La capacitat del pindolol per **augmentar** la resposta antidepressiva en dos tipus de poblacions clíniques: en pacients depressius sense tractament i pacients depressius resistents al tractament antidepressiu.

Els assaigs on es va estudiar la capacitat del pindolol per **accelerar la resposta** van ser clarament positius (taula 2), mostrant un clar efecte del pindolol sobre l'inici de la resposta. En vuit dels 11 estudis es mostrava una acceleració de l'inici de la resposta (Perez et al., 1997, Tome et al., 1997, Zanardi et al., 1997b, Bordet et al., 1998, Zanardi et al., 1998, Shiah et al., 2000, Isaac et al., 2003, Geretsegger et al., 2008). En un estudi únicament es va detectar aquest efecte en un dels centres participants (Tome et al., 1997) i en tres estudis el resultat va ser negatiu (Berman et al., 1997, Berman et al., 1999, Whale et al., 2010). En dos dels estudis amb resultats negatius, els autors descriuen que a la mostra hi havia molts pacients amb tendència a presentar cronicitat i recurrències (Tome et al., 1997, Berman et al., 1999) i apunten que aquestes característiques clíniques no afavoririen la resposta al pindolol.

Estudi	Objectiu	Antidepressiu i dosi de pindolol	Pacients. Nombre	Durada	Eficàcia final estudi	Inici de resposta
Perez et al. (Perez et al., 1997)	Accelerar	fluoxetina 20 mg + PIN 7.5 vs PBO	111 pacients ambulatoris sense ttm	6 setmanes	PIN>PBO	PIN>PBO
Berman et al (Berman et al., 1997)	Accelerar	Fluoxetina 20 mg + PIN 10 or 7.5 vs PBO	43 pacients ambulatoris	6 setmanes	PIN=PBO	PIN=PBO
Tome et al (Tome et al., 1997)	Accelerar	paroxetina 20 + PIN 7.5 vs PBO	80 pacients ambulatoris sense tractament	6 setmanes	PIN=PBO	PIN>PBO*
Zanardi et al (Zanardi et al., 1997a)	Accelerar	paroxetina 20 + PIN 7.5 x 1 setmana. paroxetina 20 + PBO x 4 setmanes. paroxetina 20 + PIN 7.5x4 setmanes	63 pacients sense ttm	1-4 setmanes	PIN>PBO PINx4 setm> PINx1 setm	PIN>PBO
Whale et al (Whale et al., 2010)	Accelerar	Paroxetina 20 + PIN 7.5 vs PBO	164 pacients amb depressió no psicòtica ambulatoris	6 setmanes	PIN=PBO	PIN=PBO
Zanardi et al (Zanardi et al., 1998)	Accelerar	fluvoxamina 300 + PIN 7.5 vs PBO	72 pacients amb depressió psicòtica sense ttm	6 setmanes	PIN=PBO	PIN>PBO
Bordet et al (Bordet et al., 1998)	Accelerar	paroxetina 20 + PIN 15 vs PBO	100 pacients sense ttm	4 setmanes	PIN=PBO	PIN>PBO
Berman et al (Berman et al., 1999)	Accelerar	fluoxetina 20 + PIN 7.5 o 10 vs PBO	86 pacients ambulatoris sense ttm amb depressió crònica i recurrent la majoria.	6 setmanes	PIN=PBO	PIN=PBO
Shiah et al (Shiah et al., 2000)	Accelerar	TEC (6 sessions) + PIN 7.5 vs PBO	20 pacients amb depressió amb indicació de TEC (per resistència al ttm, depressió psicòtica o ideació suïcida)	2 setmanes	PIN>PBO	PIN>PBO
Isaac et al (Isaac et al., 2003)	Accelerar	minalcipram 100 + PIN 7.5 vs PBO	78 pacients sense ttm ambulatoris o ingressats	6 setmanes	PIN>PBO	PIN>PBO
Geretsegger et al (Geretsegger et al., 2008)	Augmentar	paroxetina 20 + PIN 7.5 vs PBO	50 pacients amb depressió unipolar i bipolar ingressats	4 setmanes	PIN>PBO#	PIN>PBO

Taula 2. Estudis en els quals un dels objectius és **accelerar la resposta antidepressiva**. Ressaltats en verd els estudis amb resultat favorable al pindolol. PIN=pindolol. PBO=placebo. ttm= tractament. NE: no avaluat. Les dosi d'antidepressiu es donen en mg/dia. S'indica la dosi total de pindolol, en mg/dia habitualment repartida en tres dosi durant el dia. *en un dels centres de realització de l'estudi. En l'altre: PIN=PBO. # només en pacients que no havien pres mai tractament antidepressiu prèviament i en pacients amb depressió bipolar. ## només accelera la resposta en pacients amb depressió bipolar.

La capacitat del pindolol per **augmentar la resposta** antidepressiva va donar resultats més controvertits. En les mostres de **pacients resistents** al tractament antidepressiu, els resultats eren clarament negatius (Moreno et al., 1997, Perez et al., 1999, Perry et al., 2004). Únicament hi ha un estudi amb una mostra petita (9 pacients) que obté resultats positius al tractar amb paroxetina i afegir pindolol 7.5 mg en una única dosi diària (Sokolski et al., 2004). També s'ha realitzat un estudi de metanàlisi que conclou que el pindolol no és superior al placebo en pacients amb depressió resistent (Liu et al., 2015).

En els estudis fets en població de pacients afectats per depressió major **no resistent** els resultats són un xic més heterogenis. Hi ha 16 assajos clínics realitzats i alguns inclouen pacients resistents en la seva mostra (veure taula 1). D'aquests, 8 estudis mostren un resultat positiu a favor del pindolol (augment de la resposta antidepressiva enfront el placebo) (Maes et al., 1996, Perez et al., 1997, Zanardi et al., 1997a, Maes et al., 1999, Smeraldi et al., 1999, Shiah et al., 2000, Zanardi et al., 2001, Isaac et al., 2003). Un estudi detecta augment de la resposta amb el pindolol únicament en pacients amb primer episodi depressiu (Geretsegger et al., 2008). Hi ha 7 assajos clínics que no aconsegueixen trobar diferències entre el pindolol i el placebo (Berman et al., 1997, Tome et al., 1997, Bordet et al., 1998, Zanardi et al., 1998, Berman et al., 1999, Whale et al., 2010, Martiny et al., 2012).

El 1999 es va publicar un estudi realitzat a Finlàndia (Rasanen et al., 1999) en el qual es va observar que la prescripció de pindolol respecte altres β -blocants, sobretot amb el propranolol, s'associava a una disminució en la prescripció d'antidepressius i a menys pensions d'invalidesa per trastorns afectius, augmentant l'evidència dels beneficis que aporta el pindolol sobre la depressió i el seu tractament.

S'han realitzat dos **estudis de metaanàlisi** de l'estratègia de potenciació del tractament antidepressiu amb el pindolol analitzant les dades dels estudis doble cec realitzats en pacients amb depressió que prenen ISRS: la metaanàlisi de Ballesteros (Ballesteros and Callado, 2004) que incloua un total de 9 assajos clínics conclou que els pacients que reben pindolol tenen una resposta antidepressiva augmentada a la setmana 2 però no a la setmana 4-6. També descriu que la tolerabilitat i els efectes secundaris son similars entre els pacients que reben placebo i els que reben pindolol. La metaanàlisi de Whale (Whale et al., 2010) inclou dades de 11 estudis (inclou un assaig clínic no publicat) analitzant la resposta al llarg de les setmanes fins arribar a la setmana 6. Conclou que hi ha un efecte beneficiós del pindolol en aquells pacients que el reben i que aquest efecte es manté fins la setmana 4 com a mínim. Tots dos autors conclouen que la combinació d'un antidepressiu amb el pindolol té clar avantatge respecte al tractament amb antidepressiu sol. El pindolol augmenta la resposta antidepressiva sobretot les primeres setmanes de tractament (fins la quarta setmana), a la sisena setmana, sembla que aquest efecte es perd.

Un dels aspectes controvertits que han sorgit al llarg dels anys a mesura que es publicaven nous estudis és la variabilitat en els resultats, ja que no tots els assaigs clínics donen resultats positius a favor del pindolol. Hi ha dos factors principalment a tenir en compte que podrien explicar la variabilitat en els resultats: la dosi de pindolol utilitzada i la resistència al tractament antidepressiu.

Estudi	Objectiu	Antidepressiu i dosi de pindolol	Pacients. Nombre	Variable principal de resposta	Durada	Eficàcia final estudi	Inici de resposta
Maes et al (Maes et al., 1996)	Augmentar	trazodona 100+PIN 7.5 vs trazodona 100 + PBO vs trazodona 100 + fluoxetina 20	33 pacients ingressats. 3 pacients Sense ttm, la resta resistents	HDRS≤50%	4 setmanes	PIN>PBO	NE
Perez et al (Perez et al., 1997)	Accelerar	fluoxetina 20 mg + PIN 7.5 vs PBO	111 pacients ambulatoris sense ttm	HDRS, dies fins resposta i resposta sostinguda	6 setmanes	PIN>PBO	PIN>PBO
Berman et al (Berman et al., 1997)	Accelerar	Fluoxetina 20 mg + PIN 10 or 7.5 vs PBO	43 pacients ambulatoris	HDRS≤50% o HDRS <10	6 setmanes	PIN=PBO	PIN=PBO
Tome et al (Tome et al., 1997)	Accelerar	paroxetina 20 + PIN 7.5 vs PBO	80 pacients ambulatoris sense tractament	MADRS ≤ 50%	6 setmanes	PIN=PBO	PIN>PBO*
Zanardi et al (Zanardi et al., 1997a)	Accelerar	paroxetina 20 + PIN 7.5 x 1 setmana. paroxetina 20 + PBO x 4 setmanes. paroxetina 20 + PIN 7.5 x 4 setmanes	63 pacients sense ttm	HDRS< 8	1-4 setmanes	PIN>PBO PINx4 setm> PINx1 setm	PIN>PBO
Moreno et al (Moreno et al., 1997)	Augmentar	Fluoxetina, bupropion, desipramina + PIN 7.5 vs PBO	10 pacients amb depressió resistent	HDRS <10 o HDRS ≤50%	2 setmanes	PIN=PBO	NE
Whale et al (Whale et al., 2010)	Accelerar	Paroxetina 20 + PIN 7.5 vs PBO	164 pacients amb depressió no psicòtica ambulatoris	MADRS	6 setmanes	PIN=PBO	PIN=PBO
Zanardi et al (Zanardi et al., 1998)	Accelerar	fluvoxamina 300 +PIN 7.5 vs PBO	72 pacients amb depressió psicòtica sense ttm	HDRS ≤ 8	6 setmanes	PIN=PBO	PIN>PBO
Bordet et al (Bordet et al., 1998)	Accelerar	paroxetina 20 + PIN 15 vs PBO	100 pacients sense ttm	HDRS ≤ 10	4 setmanes	PIN=PBO	PIN>PBO
Berman et al. (Berman et al., 1999)	Accelerar	fluoxetina 20+PIN 7.5 o 10 vs PBO	86 pacients ambulatoris sense ttm amb depressió crònica i recurrent la majoria.	HDRS ≤50% o HDRS <10	6 setmanes	PIN=PBO	PIN=PBO
Smeraldi et al (Smeraldi et al., 1999)	Augmentar	deprivació de son + PIN 7.5 vs PBO	40 pacients amb depressió bipolar ingressats	HDRS ≤ 8	9 dies	PIN>PBO	NE
Maes et al (Maes et al., 1999)	Augmentar	fluoxetina 20 + PIN 7.5 vs fluoxetina 20 vs fluoxetina 20 + mianserina30	31 pacients ingressats amb depressió resistent i no resistent	HDRS ≤50%	5 setmanes	PIN>PBO	NE

Perez et al (Perez et al., 1999)	Augmentar	clomipramina 150, fluoxetina 40, fluvoxamina 200, paroxetina 40 + PIN 7.5 vs PBO	80 pacients ambulatoris amb depressió resistent	HDRS \leq 8 o HDRS $<$ 50%	10 dies	PIN=PBO	NE
Shiah et al (Shiah et al., 2000)	Accelerar	TEC (6 sessions) + PIN 7.5 vs PBO	20 pacients amb depressió amb indicació de TEC (per resistència al ttm, depressió psicòtica o ideació suïcida)	HDRS (29) $<$ 12	2 setmanes	PIN>PBO	PIN>PBO
Zanardi et al (Zanardi et al., 2001)	Augmentar	Fluvoxamina 300+Pin 7.5 vs PBO	155 pacients ingressats amb depressió major o depressió bipolar amb i sense psicòtics	HAM-D \leq 8	6 setmanes	PIN>PBO	NE
Isaac et al (Isaac et al., 2003)	Accelerar	minalcipram 100 + PIN 7.5 vs PBO	78 pacients sense ttm ambulatoris o ingressats	Canvi en el MADRS	6 setmanes	PIN>PBO	PIN>PBO
Perry et al (Perry et al., 2004)	Augmentar	ISRS(fluoxetina, paroxetina o sertralina) + PIN 7.5 vs PBO en disseny creuat	42 pacients ambulatoris amb depressió resistent	HDRS \leq 50% i com a mínim HDRS $<$ 15	6 setmanes	PIN=PBO	NE
Sokolski et al (Sokolski et al., 2004)	Augmentar	paroxetina 40 + PIN 7.5 (dosi única) vs PBO	9 pacients amb depressió resistent	Canvi en la HDRS	4 setmanes	PIN>PBO	NE
Geretsegger et al (Geretsegger et al., 2008)	Augmentar	paroxetina 20 +PIN 7.5 vs PBO	50 pacients amb depressió unipolar i bipolar ingressats	HDRS(17) \leq 50% HDRS \leq 8. Resposta sostinguda fins al final de l'estudi	4 setmanes	PIN>PBO#	PIN>PBO#
Martiny et al (Martiny et al., 2012)	Augmentar	Venlafaxina 150 + PIN 20 (dosi única) vs PBO	31 pacients amb depressió	HDRS(17) \leq 50% HDRS(17) \leq 8.	19 dies	PIN=PBO	NE

Taula 1. Resum dels assaigs clínics realitzats amb pindolol i controlats amb placebo del tractament de la depressió major. PIN=pindolol. PBO=placebo. ttm= tractament. NE: no avaluat. Les dosi d'antidepressiu es donen en mg/dia. S'indica la dosi total de pindolol, en mg/dia habitualment repartida en tres dosi durant el dia.

*en un dels centres de realització de l'estudi. En l'altre: PIN=PBO.

només en pacients que no havien pres mai tractament antidepressiu prèviament i en pacients amb depressió bipolar. ## només accelera la resposta en pacients amb depressió bipolar.

Abreviacions: HDRS: Hamilton depression rating scale (usualment 21) si no s'indica el contrari, \leq 50% indica descens del 50% o més en la puntuació de l'escala. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

6.3.3 La dosi de pindolol utilitzada

La dosi utilitzada pot ésser un dels factors que podria explicar la variabilitat dels resultats. La dosi habitualment utilitzada en els assajos clínics era de 7.5 mg/dia. En els estudis de neuroimatge realitzats amb PET amb [¹¹C]WAY-100635, un antagonista dels receptors 5-HT_{1A}, en voluntaris sans, s'observa que l'ocupació és dosi dependent i que a la dosi habitualment utilitzada de 7,5 mg/dia genera una ocupació molt discreta, clarament subòptima (Martinez et al., 2000, Rabiner et al., 2000a). En un altre estudi de neuroimatge realitzat amb 8 pacients deprimits i pindolol a diferents dosi, torna a comprovar que les dosis utilitzades a nivell clínic fins ara (7.5 mg/dia) causen una ocupació no significativa i en canvi la dosi de 5 mg 3 vegades/dia origina una ocupació dels 5-HT_{1A} del 19% (Rabiner et al., 2001). Per tant, caldria que en futurs assaigs clínics s'augmentés la dosi de pindolol per aconseguir un blocatge significatiu dels receptors 5-HT_{1A}.

6.3.4 La resistència al tractament antidepressiu

Sembla que la resistència al tractament antidepressiu fa que l'estratègia de potenciació amb pindolol sigui ineficaç, donat que la majoria d'estudis on s'inclouen només pacients resistents no han presentat resultats positius. En la resistència hi podrien haver múltiples factors a tenir en compte: genètics, psicosocials, de comorbiditat i és difícil en l'actualitat definir un criteri unitari de resistència. En aquest sentit hi ha l'estudi realitzat per Zanardi et al (Zanardi et al., 2001), en el qual es descriu l'associació de la variant curta del gen promotor del transportador de serotonina (5-HTLPR) a una pitjor resposta al pindolol.

El temps d'evolució de l'episodi depressiu podria tenir relació amb la resposta al tractament antidepressiu i ésser un factor de resistència. En un estudi es detecta que els pacients depressius de més de 8 setmanes d'evolució presenten una pitjor resposta al tractament antidepressiu (de Diego-Adelino et al., 2010). Cal tenir en compte que en la majoria d'assaigs clínics hi ha diversitat de pacients, amb una durada variable de l'episodi depressiu actual. Per tant aquest també podria ésser un factor que podria explicar en part la variabilitat de resultats en l'estratègia de potenciació del pindolol.

Quant a la resposta al pindolol, Geretsegger et al. (Geretsegger et al., 2008) detecten que els pacients que no han estat mai medicats amb antidepressius responen millor a la potenciació amb pindolol i que aquells pacients amb primers episodis depressius també presenten una millor resposta sostinguda al tractament. També Portella et al (Portella et al., 2009), reanalitzant les dades de Pérez et al. (Perez et al., 1997) de 111 pacients, troben que els pacients amb un primer episodi depressiu que reben tractament amb pindolol presenten una resposta sostinguda superior al grup de placebo (70.3 % vs 44%) i en la corba de supervivència una resposta més ràpida (19 dies pindolol vs 35 dies placebo). Cap d'aquests efectes no es va detectar en el grup

de depressió recurrent. Aquestes dades són congruents amb les idees exposades per Segrave et al (Segrave and Nathan, 2005) que en una revisió sobre els assaigs clínics esbossen el perfil dels pacients que es beneficiarien més de l'estratègia de potenciació amb el pindolol: pacients mai tractats, amb pocs episodis previs, amb una menor durada de l'episodi i sense comorbiditat. La resistència al tractament antidepressiu, la duració de l'episodi o la recurrència podrien ésser factors que modulessin la resposta a la potenciació amb pindolol.

6.3.5 Factors farmacocinètics

Un dels factors en discussió és si els **nivells plasmàtics de l'antidepressiu** podrien tenir algun efecte sobre la resposta al tractament. En l'estudi de Pérez et al (Perez et al., 1997) s'estudien els nivells plasmàtics (NP) de fluoxetina i el seu metabòlit, la norfluoxetina. Inicialment els NP de fluoxetina són baixos però van augmentant progressivament fins a arribar a unes concentracions plasmàtiques estables cap a la quarta setmana de tractament (Perez et al., 2001). Tot i que no hi havia diferències en quant als NP entre els dos grups de tractament (pindolol i placebo) i que els NP de diversos antidepressius no s'han relacionat amb la resposta al tractament, no es pot descartar que aquest factor pogués tenir algun tipus d'influència en la resposta al tractament. Els nivells plasmàtics d'antidepressius també es van determinar en altres tres estudis realitzats amb el pindolol sense trobar relació amb la resposta antidepressiva (Zanardi et al., 1998, Zanardi et al., 2001); només en un estudi es va detectar que sí hi ha un efecte positiu del pindolol en el grup de pacients que són metabolitzadors pobres, amb una baixa relació entre ODV/V -que és un quocient entre un metabòlit actiu de la venlafaxina amb afinitat pel transportador de serotonina i noradrenalina i la venlafaxina- sense saber explicar-ne el motiu (Martiny et al., 2012).

Es realitzen determinacions de **nivells plasmàtics de pindolol** en tres estudis (Zanardi et al., 1998, Perez et al., 2001, Martiny et al., 2012) i en cap dels tres estudis es trobava relació entre els nivells i la resposta clínica antidepressiva al pindolol. En un dels estudis (Perez et al., 2001) es van realitzar 6 determinacions dels nivells plasmàtics (NP) i la concentració ja era màxima als tres dies de l'inici del tractament i es mantenia estable fins al final de l'estudi. Les mitjanes que van trobar-se en els diversos estudis eren de 9 i 6-7 ng/ml amb dosi de pindolol de 7,5 mg/dia (Perez et al., 1999, Perez et al., 2001) i eren més elevats en l'estudi que utilitza dosis de pindolol de 20 mg/dia: 29,8 ng/ml (Martiny et al., 2012).

Per tant, no sembla que factors farmacocinètics puguin estar influïent en la resposta al pindolol.

6.3.5 La tolerància del tractament

El tractament amb pindolol va ser en la majoria d'estudis ben tolerat, a excepció d'un estudi que es va fer amb nens i TDAH en el qual es van usar dosis de pindolol de 40 mg/dia i que es va haver d'aturar per aparició en els nens de parestèsies, malsons i al·lucinacions (Buitelaar et al., 1996). En la resta d'estudis realitzats, el tractament era ben tolerat i la freqüència d'efectes secundaris similars en ambdues branques de tractament (pindolol i placebo) i segurament atribuïbles al tractament amb l'antidepressiu. En la majoria d'estudis les dosis de pindolol utilitzades eren inferiors a les usades per les seves indicacions cardiològiques i hipotensores (entre 10 i 45 mg/dia) i no és un fàrmac massa eficaç per la regulació de la tensió arterial (Wong et al., 2014). Aquest fet hauria afavorit la bona tolerància al tractament.

En diversos estudis es comunicaven modificacions de la tensió arterial (Berman et al., 1997, Smeraldi et al., 1999, Sokolski et al., 2004) o de la freqüència cardíaca (Perez et al., 1997, Berman et al., 1999, Perez et al., 1999, Perry et al., 2004). En canvi altres estudis comuniquen que no hi ha canvis en les constants vitals dels pacients en relació al pindolol (Tome et al., 1997, Zanardi et al., 1997b, Zanardi et al., 1998, Zanardi et al., 2001, Isaac et al., 2003, Geretsegger et al., 2008). Quan hi havia abandons del tractament per efectes secundaris no hi solia haver diferència entre la branca que rebia placebo i la que rebia pindolol, essent probablement atribuïbles a efectes secundaris del propi antidepressiu. En l'estudi d'Smeraldi (Smeraldi et al., 1999) en el qual afegeix pindolol o placebo a la deprivació de son en pacients amb depressió bipolar, destaquen 6 pacients del grup de pindolol que van presentar hipotensió tot i que aquesta no va motivar l'abandonament de l'estudi.

6.3.6 Manteniment de l'efecte més enllà de l'assaig clínic

S'ha intentat estudiar quant temps ha d'administrar-se el pindolol per obtenir efectes beneficiosos. Els estudis semblen mostrar que el pindolol s'ha d'usar fins que s'aconsegueix la millora clínica (aproximadament fins a la setmana 4) i que el fet que es retiri després no té un impacte en la resposta antidepressiva (Zanardi et al., 1997a, Bordet et al., 1998). També els resultats de les metaanàlisis aporten informació que el pindolol és beneficiós sobretot les primeres setmanes de tractament.

Per altra banda, Tome i Isaac realitzen un estudi d'extensió en aquells pacients que participen en un estudi doble cec amb paroxetina i pindolol vs placebo. Observen una millor evolució en aquells pacients que han rebut tractament amb pindolol en l'assaig clínic, amb menor risc de recurrències al cap d'un any, millor compliment del tractament i menys símptomes depressius als 6 mesos (Tome and Isaac, 1998b), essent els pacients que responen abans aquells que tenen una millor evolució.

6.3.7 La gravetat del quadre depressiu

La gravetat del quadre depressiu no sembla influir en la resposta al pindolol. Els estudis realitzats fins ara s'han dut a terme amb pacients molt greus: hi ha mostres de pacients ingressats, pacients amb depressions psicòtiques, que tenien indicació de TEC per risc autolític. Tots ells han mostrat millora amb el tractament amb pindolol (veure la taula 1 resum dels estudis). També s'ha provat en pacients amb depressió bipolar sense trobar diferències per aquest motiu en relació a la resposta. De fet Zanardi et al (Zanardi et al., 1998) analitza si hi ha diferent resposta en funció de si és una depressió unipolar o bipolar en la seva mostra de depressius amb símptomes psicòtics i no hi troba relació; però en un segon estudi sí que detecta que els pacients amb símptomes psicòtics responen millor a l'estratègia de potenciació amb el pindolol (Zanardi et al., 2001).

6.3.8 El tipus de tractament antidepressiu

El pindolol ha estat utilitzat com a tractament coadjuvant de diversos antidepressius i teràpies no farmacològiques: diversos ISRS (fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina), tricíclics (desipramina, clomipramina), altres antidepressius (mianserina, trazodona, minalcipram, venlafaxina). També amb la teràpia electroconvulsiva i la deprivació de son. Després de revisar els diversos estudis, no sembla que el tipus de tractament antidepressiu influeixi en l'estratègia de potenciació del pindolol. Aquest fet fa pensar, de passada, que el mecanisme d'acció de la TEC i de la deprivació de son (tots dos amb resultats positius a favor del pindolol) pugui presentar algun tipus de relació o interacció amb el receptor serotoninèrgic 5-HT_{1A}.

6.3.9 L'acció del pindolol sobre els receptors β -adrenèrgics

Els β -blocants s'han usat en psiquiatria en diverses patologies, per exemple per millorar l'acatisia induïda per antipsicòtics i per la fòbia social al disminuir l'expressió somàtica de l'ansietat (Duman et al., 1992, Bailly, 1996). Els β -blocants podrien mimetitzar un efecte ansiolític i enterbolir la interpretació de resultats quan s'avalua la resposta antidepressiva del pindolol (Bailly, 1996).

S'ha observat que molts antidepressius regulen a la baixa l'expressió de receptors β -adrenèrgics (Byerley et al., 1987, 1988), però per altra banda els β -blocants indueixen més aviat símptomes depressius (Willner, 1984, Avorn et al., 1986) i s'ha descartat que una dessensibilització d'aquests receptors sigui necessària per l'acció antidepressiva. En un estudi es va detectar que l'ús de pindolol en comparació a altres β -blocants s'associava a menor nombre de pensions d'invalidesa per depressió i menor ús d'antidepressius (Rasanen et al., 1999) atribuint-se aquest efecte diferencial a l'afinitat pel receptor serotoninèrgic per part del pindolol. Per altra banda alguns dels estudis realitzats amb pindolol analitzen les sub-escala de la Hamilton per

determinar si hi ha un descens en la puntuació de les sub-escala de símptomes ansiosos però el que detecten és el contrari, que la millora es dona en les sub-escala més depressives, en els ítems més característics de la depressió de l'escala (Bordet et al., 1998, Maes et al., 1999).

Revisant els estudis en depressió que comuniquen afectació de les constants vitals que equivaldrien a un efecte simpaticolític del pindolol, veiem que no té cap relació amb la resposta clínica antidepressiva: d' 11 estudis amb resultats positius només 3 comuniquen alteració de la FC o TA (Perez et al., 1999, Smeraldi et al., 1999, Sokolski et al., 2004), 3 comuniquen que no es modifiquen (Zanardi et al., 1997a, Isaac et al., 2003, Geretsegger et al., 2008) i la resta no comuniquen aquest resultat. Dels 5 estudis negatius, 3 sí modifiquen les constants vitals (Berman et al., 1997, Perez et al., 1999, Perry et al., 2004) i 2 no ho comuniquen. Per tant la interferència del possible efecte β -bloquejant per valorar la resposta antidepressiva sembla poc probable.

6.3.10 Afectacions de polimorfismes genètics en la resposta al pindolol

El grup de Serretti-Zanardi realitza diversos estudis d'associació genètica en els pacients inclosos en els assajos de pindolol i fluvoxamina. En un estudi s'observa una resposta diferent a la fluvoxamina en funció de variacions del gen promotor del transportador de serotonina i del gen A218C de l'enzim triptòfan hidroxilasa. Les diferències en la resposta antidepressiva desapareixen quan s'administra el pindolol, i proposen aquest tractament com a una possible estratègia per minimitzar l'efecte de la genètica en la resposta al tractament (Serretti et al., 2001, Zanardi et al., 2001). Per altra banda estudien variacions en el gen que codifica la proteïna G β 3 subunitat (G β 3) C825T i del receptor 5-HT_{2A} i observen que es relaciona amb una diferent resposta al tractament però en aquest cas no es modifica si s'administra el pindolol (Cusin et al., 2002, Serretti et al., 2003)

6.3.11 Altres indicacions del pindolol estudiades

S'ha estudiat l'eficàcia del pindolol en altres patologies en les quals una potenciació de la transmissió serotoninèrgica podria ser una manera de millorar la resposta al tractament, o bé el seu perfil mixt β -bloquejant i antagonista 5-HT_{1A} podria oferir algun avantatge.

En pacients amb **trastorn per crisi de pànic** resistent al tractament hi ha un estudi publicat amb 25 pacients, en els quals s'afegeix pindolol 7,5 mg/dia al tractament amb fluoxetina i s'observa com milloren en les escales d'ansietat i pànic (Hirschmann et al., 2000).

En el **trastorn obsessivocompulsiu** resistent al tractament, hi ha 4 estudis realitzats, dos assajos clínics oberts (Blier and Bergeron, 1996, Koran et al., 1996) i dos aleatoritzats comparats amb placebo que inclouen un total de 50 pacients. D'aquests darrers un té resultats a favor del pindolol (mostra de 14 pacients als quals es potencia amb pindolol el tractament amb

paroxetina) (Dannon et al., 2000) i un té resultats negatius (mostra de 15 pacients en tractament amb fluvoxamina als quals s'afegeix el pindolol) (Mundo et al., 1998). Quan s'avaluen les dades en conjunt, la metaanàlisi dona resultats a favor del pindolol (Freire et al., 2016). En canvi, en un estudi realitzat amb pacients afectats de **fòbia social**, el resultat és negatiu, no obtenint-se cap benefici de la potenciació amb pindolol (Stein et al., 2001).

També hi ha estudis realitzats per determinar l'eficàcia del pindolol per reduir l'**agressivitat i trastorns de conducta**. En un estudi amb pacients afectats d'**esquizofrènia** ingressats en un hospital d'alta contenció, s'observa una millora de l'agressivitat en aquells pacients que reben pindolol, sense afectar altres símptomes de l'esquizofrènia (l'escala PANSS no es veu modificada) (Caspi et al., 2001). Hi ha dos estudis realitzats en pacients afectats de **dany cerebral** que presenten conductes disruptives, imprevistes i explosives. Tots dos estudis mostren beneficis del tractament amb pindolol amb reducció d'aquest tipus de conducta (Greendyke et al., Greendyke and Kanter, 1986). Hi ha un darrer estudi en pacients amb **malaltia d'Alzheimer** en el qual els pacients que reben pindolol també tenen una millora en l'agressivitat (Herrmann et al., 2004).

Existeix un estudi en el qual s'utilitza el pindolol per potenciar la paroxetina en pacients amb **ejaculació precoç** amb una disminució dels símptomes a favor del pindolol (Safarinejad, 2008). En **nens** hi ha un estudi publicat en el qual es prova l'eficàcia del pindolol versus el metilfenidat i el placebo en pacients amb **TDAH**. El pindolol resulta moderadament eficaç però destaquen l'aparició d'importants efectes secundaris com malsons, parestèsies i al·lucinacions, el qual va obligar a aturar el reclutament de pacients (Buitelaar et al., 1996).

En pacients afectats de **fibromiàlgia** hi ha un estudi obert amb el pindolol en monoteràpia, en el qual s'observa que el pindolol millora la percepció dolorosa però no millora l'estat d'ànim ni l'ansietat (Wood et al., 2005).

7. El DU125530

7.1 Característiques del DU125530

Una de les limitacions que tenia el pindolol a l'hora de validar la hipòtesi que la dessensibilització del receptors 5-HT_{1A} podia millorar la latència de resposta antidepressiva, era que el pindolol era un antagonista parcial. Aquest fet dificultava la interpretació de resultats. Si existís un antagonista complet apte per l'ús en humans es podria determinar si el bloqueig del receptor presinàptic podria augmentar l'efecte antidepressiu. Per altra banda el pindolol és un fàrmac un β -blocant i a dosis altes també podria donar problemes de tolerància o interferir també en la interpretació dels resultats.

En la recerca d'un antagonista complet, el laboratori Solvay va desenvolupar la molècula DU125530, provada en humans amb dades de seguretat. Els estudis preliminars preclínics mostraven una caracterització adequada com a antagonista del receptor 5-HT_{1A} in vitro i en receptors clonats, així com in vivo en animals en tests de discriminació de fàrmacs (Mos et al., 1997). També es va observar la seva capacitat d'antagonitzar el receptor 5-HT_{1A} en diversos models animals de resposta mediada pel 5-HT_{1A}: en el tests de vocalització ultrasònica (Olivier et al., 1998a), el test de resposta de sobresalt potenciat per la por (Joordens et al., 1998) i en el paradigma de la hipertèrmia induïda per estrès (Olivier et al., 1998b). El DU125530 es un antagonista 5-HT_{1A} amb alta afinitat per aquest receptor (Mos et al., 1997) i baixa afinitat per la resta de receptors serotoninèrgics. També mostra baixa afinitat pel receptor alfa 1, D₂ i D₃ in vitro (veure la taula 1).

Receptor	Affinity (nM)
5-HT _{1A}	0,7
5-HT _{1B}	890
5-HT _{1D}	1200
5-HT _{2A}	240
5-HT _{2C}	750
5-HT ₃	1.100
α_1 -adrenoceptor	6,4
D ₂	5,2
D ₃	11

Taula 1. Perfil receptorial in vitro del DU125530 pels receptors monaminèrgics (Mos et al., 1997).

7.2 Estudi de neuroimatge

En un estudi de PET en voluntaris sans i DU125530, usant el WAY-100635 com a radiolligand, que és el prototipus d'antagonista del receptor 5-HT1A, es va observar que el nivell d'ocupació dels receptors 5-HT1A era del 70% a dosis de 10-40 mg/dia. Igualment, el DU125530 tenia la mateixa afinitat pels 5-HT1A presinàptic i pels postsinàptics. La tolerància al fàrmac va ser bona a totes les dosis usades i es podia administrar una vegada al dia perquè mantenia l'ocupació suficient de receptor 5-HT1A (Rabiner et al., 2002).

7.3 Caracterització preclínica del DU125530

En el nostre estudi, que és part d'aquesta tesi, hi ha les dades de la caracterització preclínica del DU125530. Es va realitzar per part de l'equip del Dr. Artigas usant les tècniques d'autoradiografia, electrofisiologia i de microdiàlisi en mostres de cervell humà i ratolins per tal de caracteritzar millor l'acció del DU125530 sobre els receptors serotoninèrgics 5-HT1A a nivell presinàptic i postsinàptic.

Els resultats d'aquests experiments permeten concloure que el DU125530 es un fàrmac amb una alta afinitat pels receptors 5-HT1A amb propietats d'antagonisme complet tant a nivell presinàptic com postsinàptic i sense activitat intrínseca en rosegadors. Reverteix les accions de la serotonina i dels agonistes a nivell pre i postsinàptic i antagonitza les accions de l'agonista 5-OH-DPAT i dels ISRS en estudis electrofisiològics i en paradigmes experimentals de microdiàlisi. El DU125530 augmenta l'elevació de serotonina extracel·lular a nivell cortical produïda pels ISRS prevenint el feed-back negatiu evocat per aquests agents i mediat pel receptor 5-HT1A presinàptic.

8. Altres fàrmacs amb afinitat pel receptor serotoninèrgic 5-HT1A

A partir dels estudis realitzats amb pindolol i el coneixement creixent sobre el paper del receptor 5-HT1A en la resposta antidepressiva es van anar desenvolupant nous fàrmacs. Primer van sorgir les azapirones, agonistes del receptor 5-HT1A que no van resultar massa eficaces pel tractament de la depressió. Posteriorment es van desenvolupar dos nous antidepressius, la vilazodona i la vortioxetina, fàrmacs que tenen acció inhibidora del SERT i alhora tenen afinitat pel receptor 5-HT1A.

A continuació es descriuen els diversos fàrmacs que presenten una acció sobre el receptor 5-HT1A, responsable en part del seu mecanisme d'acció antidepressiu.

Es fa una revisió de les característiques de cada fàrmac i de l'evidència clínica que hi ha publicada fins el moment actual en el tractament de la depressió. Es revisa la **vilazodona**, la **vortioxetina**, **altres antidepressius** i **antipsicòtics** amb acció sobre el receptor 5-HT1A i les **azapirones**.

8.1 Vilazodona

La vilazodona és un potent inhibidor de la recaptació de serotonina (Bartoszyk et al., 1997) i també mostra una elevada afinitat pels receptor 5-HT1A (Bartoszyk et al., 1997) amb una acció agonista parcial (Page et al., 2002).

En els estudis de microdiàlisi, quan s'administra vilazodona de manera sistèmica s'observa un augment més gran de serotonina extracel·lular que amb la fluoxetina a nivell de hipocamp i còrtex frontal (Page et al., 2002) sense originar canvis en els nivells de noradrenalina o dopamina (Hughes et al., 2005).

En estudis d'experimentació, quan s'administra un ISRS amb un agonista complet 5-HT1A no es produeix un increment de serotonina extracel·lular, en canvi sí es produeix un augment quan s'afegeix un antagonista a un ISRS i també quan s'administra la vilazodona, indicant que té una acció antagonista funcional a nivell dels 5-HT1A presinàptics (Hughes et al., 2005). L'agonisme parcial 1A dessensibilitza el receptor i permet un augment més ràpid de la transmissió serotoninèrgica cap al còrtex, alhora que permet una activació dels receptors 1A postsinàptics, que s'han trobat necessaris per l'acció antidepressiva (Blier et al., 1997, Blier and Ward, 2003). Té efectes antidepressius en models animals experimentals essent les dosis més altes menys eficaces (Page et al., 2002). Probablement aquesta observació sigui deguda a que a dosis més altes la vilazodona ocupa els receptors postsinàptics 5-HT1A amb menor eficàcia que la serotonina endògena i això anul·laria l'efecte beneficiós de desensibilitzar els 5-HT1A presinàptics.

En un estudi de neuroimatge amb PET en humans es confirma que vilazodona, a nivells plasmàtics adequats, ocupa els receptors 5-HT_{1A} amb un predomini d'afinitat del receptor presinàptic versus postsinàptic, tal i com succeeix també amb el pindolol (Rabiner et al., 2000b).

Dades clíniques: s'han realitzat tres assajos clínics amb pacients amb depressió major comparant l'eficàcia de vilazodona amb el placebo que inclouen un total de 1396 pacients (Rickels et al., 2009, Khan et al., 2011, Croft et al., 2014). Tots tres obtenen resultats positius a favor de l'antidepressiu. En un dels estudis es detecta millora dels símptomes depressius des de la setmana 1 (Rickels et al., 2009) i en un altre a partir de la setmana 2 (Croft et al., 2014). En un dels assajos però no hi ha diferències respecte a la taxa de remissió de la clínica depressiva al final de l'estudi (Khan et al., 2011). Hi ha un únic estudi que inclou un comparador actiu en el qual la vilazodona obté una resposta superior al placebo però sense diferències en quant a la resposta sostinguda (Mathews et al., 2015). També hi ha un estudi amb comparador actiu amb citalopram, del qual només s'explica part dels resultats (no publicat encara), on no s'observen diferències entre la vilazodona i el placebo (NCT01742832). S'ha realitzat també un estudi obert d'un any de seguiment en el qual les puntuacions en l'escala de la MADRS anaven disminuint progressivament fins a la setmana 52 (Robinson et al., 2011).

A nivell d'efectes secundaris s'ha observat que és un fàrmac segur a nivell cardíac (Edwards et al., 2013), presenta una afectació poc important sobre el pes (Robinson et al., 2011) i poc impacte sobre la funció sexual (Robinson et al., 2011, Clayton et al., 2015). Els efectes secundaris més freqüents són les diarrees, nàusees i cefalea (Khan et al., 2011, Robinson et al., 2011) i la majoria són d'intensitat lleu-moderada.

8.2 Vortioxetina

La vortioxetina és un antidepressiu que presenta importants novetats respecte els altres que hi ha actualment disponibles. Té una acció inhibidora de la recaptació de serotonina així com diferents graus d'afinitat per diversos receptors serotoninèrgics (Sanchez et al., 2015). Aquesta afinitat modula la resposta antidepressiva i dona nous matisos al fàrmac que el diferencien dels altres antidepressius amb acció exclusivament inhibidora del **SERT**. De fet, l'administració aguda de vortioxetina en els estudis preclínics, genera un augment de nivells de serotonina el doble del que causa l'administració d'un ISRS sol (Pehrson et al., 2013).

La vortioxetina presenta in vitro acció inhibidora sobre la recaptació de serotonina i ocupa el transportador en un rang del 50 al 80% a dosis clíniques (de 5 a 20 mg/dia) (Mork et al., 2012, Sanchez et al., 2015). Aquesta ocupació és inferior a les necessàries pels ISRS, que solen ser del 80% per aconseguir resposta clínica (Meyer et al., 2004). També actua com agonista parcial del **receptor 5-HT1A** competint amb la serotonina endògena i causant una dessensibilització del receptor (Sanchez et al., 2015), amb el qual s'interfereix en els mecanismes homeostàtics de la neurona serotoninèrgica i s'acaba generant un augment de serotonina a nivell cortical. S'ha observat que la mínima dosi eficaç de vortioxetina es correspon amb aquella que genera un 40% aproximadament d'ocupació dels receptors 5-HT1A (Betry et al., 2015).

També presenta afinitat com a agonista parcial pel **receptor 5-HT1B** que es troba alhora implicat en els mecanismes d'autoinhibició de la neurona serotoninèrgica a nivell de l'axó. La vortioxetina s'ha trobat que en condicions d'hiperactivació (com quan hi ha un augment de serotonina extracel·lular important per l'administració d'un bloquejant del SERT) actua com a antagonista del receptor 5-HT1B i per tant disminueix l'autoinhibició de la neurona serotoninèrgica produïda per aquest receptor (M. Lecours, 2012)

La vortioxetina presenta una acció antagonista dels **receptors 5-HT3** i aquesta afinitat podria ser responsable en part també de l'augment de serotonina a nivell cortical superior. Quan s'administra un ISRS i un antagonista del receptor 5-HT3, l'augment de serotonina a nivell d'hipocamp i còrtex prefrontal (PFC) és superior al que es produeix amb un ISRS sol (Mork et al., 2012). El receptor 5-HT3 està present en les interneurons gabaèrgiques del PFC i de l'hipocamp. En el PFC, la serotonina en condicions fisiològiques produeix un augment de l'activitat de les interneurons gabaèrgiques (Puig et al., 2004). Aquest efecte resultaria en l'activació dels receptors gabaèrgics de les neurones corticals i en una subseqüent reducció de l'excitació de les neurones piramidals. Per tant un fàrmac amb acció antagonista del receptor 5-HT3 reduiria el to de la transmissió gabaèrgica d'aquestes interneurons que resultaria en una major activitat de les neurones piramidals. Aquestes, generarien una desinhibició de les projeccions del PFC que van cap al tronc de l'encèfal i es produiria un augment de l'activitat de les neurones serotoninèrgiques i noradrenèrgiques (Riga et al., 2016). Aquest efecte excitatori observat en la vortioxetina, no s'observa en canvi en els ISRS i per tant sembla que podria ser causat per la interacció amb aquest receptor (Sanchez et al., 2015). Per altra banda s'ha observat que la vortioxetina induïx la neurogènesi a l'hipocamp en animals d'experimentació (Betry et al., 2015) i el creixement i la formació de dendrites (Guilloux et al., 2013).

Els estudis electrofisiològics mostren que la vortioxetina administrada de manera aguda causa un descens en l'activitat de les neurones serotoninèrgiques del NDR, de la mateixa manera que ho produeix un ISRS. Tot i això, la vortioxetina produeix una recuperació molt més ràpida de la taxa de descàrrega que la causada per la fluoxetina (Betry et al., 2013), i això seria degut a les diverses afinitats que presenta la vortioxetina pels receptors serotoninèrgics.

La vortioxetina també té acció antagonista sobre el **receptor 5-HT1D presinàptic**. Aquesta acció ha mostrat que potencia l'augment de serotonina extracel·lular causada per un ISRS (Pullar et al., 2004). Així mateix presenta una acció **antagonista 5-HT7** que també podria contribuir a l'augment de serotonina extracel·lular (Bonaventure et al., 2007)

La vortioxetina no té accions sobre la recaptació de noradrenalina o sobre la recaptació de dopamina, però sí actua sobre aquests dos sistemes de neurotransmissió a través de la interacció amb els receptors serotoninèrgics. S'ha observat que augmenta la transmissió de noradrenalina a PFC i hipocamp, i aquesta acció podria ser produïda en part, per l'antagonisme del receptor 5-HT3 (Betry et al., 2015) i per l'agonisme 5HT1A (Suzuki et al., 1995, Suwabe et al., 2000).

També s'ha observat que la vortioxetina augmenta la dopamina (DA) a nivell del mPFC (còrtex prefrontal medial) però no per acció sobre la recaptació si no per altres mecanismes que podrien implicar el 5-HT1A postsinàptic (Rasmusson et al., 1994, Diaz-Mataix et al., 2005). La vortioxetina té aquests efectes en la DA extracel·lular només a dosis en els quals el R-5-HT1A està ocupat, el qual reafirma el paper d'aquest receptor en el mecanisme d'acció de la vortioxetina. En canvi, la vilazodona que també presenta afinitat pel receptor 5-HT1A, no causa augment de la DA ni noradrenalina a nivell cortical, fet que indicaria que probablement hi hagi altres mecanismes implicats més enllà del receptor 5-HT1A.

La vortioxetina també augmenta l'alliberació d'acetilcolina i histamina al mPFC (Mork et al., 2012) però no té casi afinitat pels receptors d'acetilcolina ni histamina. Per tant l'acció sobre aquests dos neurotransmissors és a través de la seva acció sobre els receptors serotoninèrgics (Bang-Andersen et al., 2011). Els receptors que s'han trobat implicats en l'alliberació d'acetilcolina són el 5-HT1A, el 5-HT1B i el 5-HT3. Aquests actuarien de manera directa o indirecta a través de les interneurons (Fink and Gothert, 2007) i contribuirien als efectes beneficiosos de la vortioxetina sobre la cognició. La majoria d'accions sobre la cognició en models preclínic apareixen en relació a l'acció dels receptors 5-HT1A i 5-HT3 i no apareixen amb altres antidepressius com els ISRS o la duloxetina (Sanchez et al., 2015). La modulació de l'alliberació d'histamina és poc compresa i podria implicar els receptors 5-HT4 (Betry et al., 2015).

Per tant l'acció de la vortioxetina seria el resultat de l'acció inhibidòria sobre el SERT, la modulació dels mecanismes d'autoregulació de la neurona serotoninèrgica mediats

principalment pel receptor 5-HT1A i l'acció sobre altres receptors serotoninèrgics que repercuteixen també sobre els nivells de serotonina i modulen altres sistemes de neurotransmissió. Es desconeix però quina es la contribució neta de cada receptor a l'efecte final del fàrmac (Betry et al., 2015) (veure taula 1 de resum).

Accions de la vortioxetina	Mecanisme d'acció - Receptor implicat
Augmenta transmissió serotoninèrgica	Inhibició del SERT Altres receptors implicats: 5-HT1A, 5-HT3, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT7
Augmenta la NE a nivell cortical	Antagonisme 5- HT3 Agonisme 5-HT1A
Augmenta dopamina a nivell de mPFC	5-HT1A
Augmenta histamina a nivell cortical	5-HT4?
Augmenta acetilcolina a nivell cortical	5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT3

Taula 1. Resum de les accions de la vortioxetina, neurotransmissió i receptors implicats.

Resultats clínics en el tractament de la depressió major: S'han realitzat diversos estudis per determinar l'eficàcia de la vortioxetina en el tractament de la depressió major: dels 13 assajos clínics comparats amb placebo a curt termini (6-12 setmanes), n'hi ha 9 amb resultats a favor de l'antidepressiu (veure taula 2) (Alvarez et al., 2012, Baldwin et al., 2012b, Henigsberg et al., 2012, Katona et al., 2012, Jain et al., 2013, Mahableshwarkar et al., 2013, Boulenger et al., 2014, McIntyre et al., 2014, Jacobsen et al., 2015b, Mahableshwarkar et al., 2015a, Mahableshwarkar et al., 2015b, Mahableshwarkar et al., 2015c, Wang et al., 2015). Un dels estudis s'ha realitzat en població de més de 65 anys amb resultats favorables a la vortioxetina (Katona et al., 2012). Hi ha també un assaig en pacients que no responien a un primer tractament antidepressiu, amb resultats favorables a la vortioxetina (Montgomery et al., 2014). En l'estudi de prevenció de recaigudes la vortioxetina es va mostrar més eficaç que el placebo (Boulenger et al., 2012). També s'han publicat tres estudis oberts d'extensió, continuïtat d'altres tres assajos clínics, per avaluar la tolerabilitat i eficàcia a llarg termini (Baldwin et al., 2012a, Alam et al., 2014, Jacobsen et al., 2015a).

Estudi	disseny	Durada	Població	Grup intervenció	Grup control	Variable principal de resultat	Resultat
Alvarez et al (Alvarez et al., 2012)	Amb control actiu	6	429 pacients with MADRS \geq 30	Vortioxetina 5 mg, 10 mg	PBO Venlafaxina 225 mg	Canvi des de la basal de MADRS	V 5 i 10 > PBO
Baldwin et al (Baldwin et al., 2012b)	Amb control actiu	8	766 pacients amb MADRS \geq 26	Vortioxetina 2.5 mg; 5 mg; 10 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Canvi des de la basal de MADRS	V=PBO *
Henigsberg et al (Henigsberg et al., 2012)	Sense control actiu	8	560 pacients amb MADRS \geq 26	Vortioxetina 1 mg; 5 mg; 10 mg	PBO	Canvi des de la basal en HDRS-24	V 10 mg >PBO
Katona et al (Katona et al., 2012)	Amb control actiu	8	453 pacients > 65 anys	Vortioxetina 5 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Canvi des de la basal en HDRS-24	V >PBO
Jain et al (Jain et al., 2013)	Sense control actiu	6	600 pacients amb MADRS \geq 30	Vortioxetina 5 mg	PBO	Canvi des de la basal en HDRS-24	V=PBO
Mahableshwarkar et al (Mahableshwarkar et al., 2013)	Amb control actiu	8	611 pacients amb MADRS \geq 22	Vortioxetina 2.5 mg; 5 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Canvi des de la basal en HDRS-24	V=PBO
Boulenger et al (Boulenger et al., 2014)	Amb control actiu	8	608 pacients amb MADRS \geq 26	Vortioxetina 15 mg; 20 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Canvi des de la basal de MADRS	V> PBO
Mahableshwarkar et al (Mahableshwarkar et al., 2015a)	Amb control actiu	8	614 pacients amb MADRS \geq 26	Vortioxetina 15 mg; 20 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Canvi des de la basal de MADRS	V 20 mg > PBO
Jacobsen et al (Jacobsen et al., 2015b)	Sense control actiu	8	462 pacients amb MADRS \geq 26	Vortioxetina 10 mg; 20 mg	PBO	Canvi des de la basal de MADRS	V 20 mg> PBO
Mahableshwarkar et al 2015 (Mahableshwarkar et al., 2015b)	Sense control actiu	8	469 pacients amb MADRS \geq 26	Vortioxetina 10 mg; 15 mg	PBO	Canvi des de la basal de MADRS	V= PBO
McIntyre et al (McIntyre et al., 2014)	Sense control actiu	8	602 pacients amb depressió major	Vortioxetina 10 mg; 20 mg	PBO	Com a variable secundària es determinava el Canvi des de la basal de MADRS	V> PBO

Mahableshwarkar et al 2015 (Mahableshwarkar et al., 2015c)	Amb control actiu	8	602 pacients amb depressió major	Vortioxetina 10 mg to 20 mg	PBO i Duloxetina 60	Com a variable secundària es determinava Canvi des de la basal de MADRS	V> PBO
Montgomery et al (Montgomery et al., 2014)	Control actiu	12	501 pacients sense resposta adequada a ISRS	Vortioxetina 10 to 20 mg	Agomelatina 25 mg to 50 mg	Canvi des de la basal de MADRS	V> agomelatine
Wang et al (Wang et al., 2015)	Control actiu	8	443 pacients amb MADRS \geq 26 Població asiàtica	Vortioxetina 10 mg	Venlafaxina 150 mg	Estudi de no inferioritat. Canvi des de la basal de MADRS	V no inferior a venlafaxina

Taula 2: Taula resum dels assajos clínics publicats, controlats amb placebo a curt termini de 6-12 setmanes, de l'eficàcia de la vortioxetina en el tractament de la depressió major.

*Estudi fallit (el comparador actiu tampoc es diferenciava del placebo).

Hi ha tres metaanàlisis publicades que inclouen els estudis realitzats en comparació amb el placebo i les tres mostren una superioritat de la resposta antidepressiva de la vortioxetina respecte el placebo (Meeker et al., 2015, Pae et al., 2015, Thase et al., 2016). La metaanàlisi de Thase et al (Thase et al., 2016) mostra que l'efecte terapèutic augmenta en funció de la dosi, amb resultats favorables en les dosis de 5, 10 i 20 mg/dia. També hi ha una altra metanàlisi que estudia l'eficàcia de la vortioxetina pel tractament de la depressió que presenta més simptomatologia ansiosa amb resultats positius a favor de la vortioxetina respecte al placebo (Baldwin et al., 2016b).

Per altra banda la vortioxetina ha mostrat millorar aspectes cognitius associats a la depressió major i aquest efecte no sembla atribuït a la millora únicament de la clínica depressiva (McIntyre et al., 2016) si no que tindria una acció afegida (Sanchez et al., 2015). En l'estudi realitzat en població de més de 65 anys que va incloure 453 pacients i sense deteriorament cognitiu (Katona et al., 2012), es va avaluar com a variable secundària la funció cognitiva mitjançant l'escala RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) i l'escala DSST (Digit symbol substitution test). La vortioxetina va ser superior en ambdues escales i duloxetina només ho va ser amb la RAVLT. Posteriorment es van realitzar dos estudis en què la variable principal de l'estudi era la funció cognitiva en pacients amb depressió major. En ells es va mostrar que la vortioxetina era superior al placebo en alguns dominis cognitius i es diferenciava del comparador actiu amb duloxetina (McIntyre et al., 2014, Mahableshwarkar et al., 2015c). Caldrà segurament estudiar quina repercussió clínica tenen aquests resultats i realitzar més estudis amb comparadors actius.

Les dades de seguretat es basen en les dades dels 3018 pacients que van rebre tractament amb vortioxetina inclosos en tots els assajos clínics i estudis d'extensió (Baldwin et al., 2016a). Els efectes secundaris en la majoria de casos van ser lleu-moderats i es van produir en les dues primeres setmanes de tractament. L'efecte advers més freqüent va ser les nàusees (en presenten al voltant del 30% de pacients) i els vòmits (2.9-6.5%). No es van detectar efectes sobre la son i es va detectar molt baixa incidència d'efectes secundaris a nivell sexual (1.6–1.8% versus 1.0% del placebo). La taxa de síndrome de discontinuació era similar a la del placebo degut segurament a la semivida llarga (66h) (Sanchez et al., 2015). No es van detectar alteracions en els paràmetres analítics, constants vitals, ECG i QTc (Baldwin et al., 2016a).

La vortioxetina es metabolitza per diferents enzims del citocrom CYP450 (principalment el CYP2D6) i no s'ha observat que tingui un efecte inductor o inhibidor dels isoenzims del P450 i els metabòlits no són actius. Es preveu per tant que presenti una escassa interacció amb altres fàrmacs.

8.3 Antipsicòtics amb acció sobre el receptor 5-HT1A

Els antipsicòtics atípics fa temps que s'utilitzen pel tractament de la depressió major, amb evidència de resposta per alguns d'ells. El mecanisme pel qual aquests antipsicòtics actuen com a antidepressius o com a potenciadors del tractament antidepressiu és complex. Aquests antipsicòtics atípics presenten menor afinitat per antagonitzar els receptors dopaminèrgics D2 que els típics i en canvi presenten afinitat per diversos receptors serotoninèrgics. Sobretot tenen activitat principalment com a antagonistes dels receptors 5-HT2A i també pel 5-HT2C. Alguns antipsicòtics també presenten afinitat pel receptor 5-HT1A (Shelton and Papakostas, 2008) com a agonistes i aquest fet també podria contribuir a la capacitat d'incrementar la dopamina a nivell cortical (Masana et al., 2012). Aquesta modulació sobre els receptors serotoninèrgics causaria un augment d'alliberació de norepinefrina, serotonina i dopamina a nivell de còrtex prefrontal i nucli accumbens que podria resultar en una millora de símptomes depressius (Meltzer, 1991, Blier and Szabo, 2005).

Hi ha diversos antipsicòtics atípics que presenten afinitat pel receptor 5-HT1A. L'aripiprazol, brexipiprazol i ziprasidona són els que tenen més afinitat. La clozapina i l'olanzapina tot i presentar una baixa afinitat pel receptor 5-HT1A in vitro, es comporten com agonistes en els estudis in vivo, ja que mostren una alta afinitat pel receptor (Diaz-Mataix et al., 2005, Masana et al., 2012). També els antipsicòtics atípics com la quetiapina, la risperidona (Masana et al., 2012) i la cariprazina (Kiss et al., 2010) mostren afinitat en menor grau pel receptor 5-HT1A així com la iloperidona (Kalkman et al., 2003) i la lurasidona (Ishibashi et al., 2010).

L'aripiprazol és un fàrmac amb el qual s'han realitzat diversos assajos clínics com a tractament potenciador o coadjuvant del tractament antidepressiu i fins i tot se n'ha realitzat un amb

població d'edat avançada. Tots han donat resultats positius a favor del tractament amb aripiprazol (Berman et al., 2007, Marcus et al., 2008, Berman et al., 2009, Kamijima et al., 2013, Lenze et al., 2015, Cheon et al., 2017).

El **brexipiprazol** és un agonista parcial dels receptors 5-HT1A i D2 i és antagonista dels receptors 5-HT2A (Eaves and Rey, 2016). La seva acció és més potent a nivell dels receptors 5-HT1A que l'aripiprazol. A nivell clínic s'han realitzat tres assajos clínics randomitzats i controlats amb placebo que mostren eficàcia com a tractament adjuvant a diversos antidepressius en pacients que no havien respost a un primer tractament antidepressiu (Thase et al., 2015a, Thase et al., 2015b) i l'estudi NCT00797966 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00797966>).

La **cariprazina** es un nou antipsicòtic que té una acció agonista parcial dels receptors dopaminèrgics D2 i D3, amb preferència pels D3. També es agonista parcial dèbil del receptor 5-HT1A i antagonista dels receptor 5-HT2B amb elevada afinitat. Presenta també una baixa afinitat pels receptors 5-HT2A, 5-HT2C, alfa1 adrenèrgic i receptor histaminèrgic H1 (Kiss et al., 2010). És un fàrmac que ha resultat d'utilitat pel tractament de l'esquizofrènia i del trastorn bipolar. S'ha realitzat un únic estudi controlat amb placebo com a tractament coadjuvant de la depressió en pacients que no responien adequadament a un antidepressiu amb resultats positius a favor del fàrmac (Durgam et al., 2016).

La **quetiapina** també ha estat àmpliament provada com a tractament per la depressió tant en monoteràpia amb resultats positius (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01725282>, Cutler et al., 2009, Weisler et al., 2009, Bortnick et al., 2011, Locklear et al., 2013) com utilitzada com a tractament potenciador del tractament antidepressiu amb la majoria de resultats a favor de antipsicòtic (McIntyre et al., 2007, Chaput et al., 2008, Bauer et al., 2009, El-Khalili et al., 2010, Wijkstra et al., 2010).

S'han realitzat dos estudis amb **ziprasidona**: un en el tractament amb monoteràpia comparat amb placebo en un disseny seqüencial paral·lel, que va donar resultats negatius (Papakostas et al., 2012). En canvi hi ha un segon estudi publicat en el qual la ziprasidona s'administra com a potenciador del tractament amb escitalopram amb resultats a favor de l'antipsicòtic enfront el placebo (Papakostas et al., 2015).

Hi ha un únic estudi publicat i un encara no publicat, sobre la **lurasidona** en el tractament de la depressió unipolar. Són estudis realitzats en pacients depressius que presentaven característiques mixtes (algun símptoma hipomaniac) en comparació amb placebo amb resultats favorables a la lurasidona (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01421134>, Suppes et al., 2016).

8.4 Altres antidepressius amb afinitat pel receptor 5-HT1A

La **mirtazapina** és un antidepressiu que realitza la seva acció principalment antagonitzant els autoreceptors alfa 2 causant un augment de la disponibilitat de norepinefrina i per tant augmentant la disponibilitat del neurotransmissor a nivell postsinàptic. També antagonitza els receptors alfa 2 heteroreceptors (situats en les neurones serotoninèrgiques) generant un augment de la transmissió serotoninèrgica. Per altra banda és antagonista dels receptors 5-HT2 i 5-HT3 i per tant augmentaria la transmissió serotoninèrgica mediada pel receptors 5-HT1A postsinàptic. Per altra banda també té afinitat baixa pels receptors 5-HT1A, 5-HT1B i 5-HT1D, implicats en els mecanismes de l'autoinhibició de la neurona serotoninèrgica. També presenta alta afinitat pels H1 i acció dèbil antimuscarínica (Anttila and Leinonen, 2001).

A nivell clínic, la mirtazapina sembla actuar de manera més ràpida que els ISRS (Watanabe et al., 2011). Aquest efecte observat podria ser degut en part a l'afinitat pel receptor 5-HT1A. Per altra banda és un fàrmac que s'ha usat en pacients depressius en combinació amb altres antidepressius com a potenciador, amb resultats satisfactoris en dos estudis randomitzats (Carpenter et al., 2002, Blier et al., 2010). Existeix en un tercer estudi, l'estudi CO-MED, que no va trobar diferències en relació a la resposta entre dues combinacions d'antidepressius (una de les quals era venlafaxina + mirtazapina) i la monoteràpia amb escitalopram (Morris et al., 2012). La **flibanserina** és un nou fàrmac recentment comercialitzat pel tractament de la manca de desig sexual en dones, que ha resultat tenir una baixa eficàcia (0,5 relacions sexuals més al mes) i en canvi efectes secundaris importants: marejos, somnolència, fatiga (Jaspers et al., 2016). És una molècula que té una acció agonista 5-HT1A i antagonista 5-HT2A, així com moderada acció antagonista pel 5-HT2B, 5-HT2C i el receptor dopaminèrgic D4 i no sembla causar una activació dels receptors 5-HT1A presinàptics (Deeks, 2015). El laboratori que va desenvolupar la molècula també va avaluar la flibanserina pel tractament de la depressió però va obtenir un resultat molt pobre i el desenvolupament de la molècula per aquesta indicació es va aturar (Deeks, 2015).

8.5 Azapirones

Són una família de fàrmacs que tenen una acció agonista sobre els receptors 5-HT1A. Comprenen les següents molècules: buspirona, gepirona, ipsapirona i zalopsirona. L'afinitat pel receptor 5-HT1A és diferent segons la localització d'aquest. Són agonistes complets dels receptors 5-HT1A del rafe (en localització presinàptica) i agonistes parcials dels receptors 5-HT1A postsinàptics (a hipocamp) (Sprouse and Aghajanian, 1988) i per tant tenen una preferència d'ocupació del receptor presinàptic per sobre del postsinàptic. Per una part l'agonisme del receptor 5-HT1A causaria un descens de la freqüència de descàrrega de les neurones serotoninèrgiques del rafe resultant en un descens de l'alliberació de serotonina a nivell cortical. Per altra banda els receptors 5-HT1A postsinàptics a nivell cortical cal que estiguin

tònicament actius per aconseguir l'acció antidepressiva (Haddjeri et al., 1998) i les azapirones en són agonistes parcials. Per tant en el tractament agut amb azapirones, el fàrmac substituiria o desplaçaria la serotonina endògena dels receptors postsinàptics resultant en un descens de l'activació dels 5-HT_{1A} postsinàptics i per tant produint-se un efecte no desitjat de cara a l'eficàcia com a tractament antidepressiu. En els models animals de depressió, les dosis utilitzades d'azapirones són molt elevades i han resultat eficaces com a antidepressiu, en canvi en humans sembla que l'ocupació del receptor és menor (Rabiner et al., 2000b). Això pot ser degut a que al usar-se dosis més altes, es generari una activació més intensa dels receptors postsinàptics fet que explicaria els resultats positius a nivell preclínic i més dubtosos a nivell clínic (Artigas, 2013).

Eficàcia clínica: S'ha descrit que les azapirones presenten efectes ansiolítics, antidepressius, antiagressius (de Boer and Koolhaas, 2005), i efectes dubtosos com a anticraving. Així com els efectes ansiolítics, antidepressius i antiagressius semblen mediat per l'agonisme del receptor 5-HT_{1A}, sembla ser que les possibles propietats anticraving siguin mediades per la capacitat de la buspirona de bloquejar els receptors dopaminèrgics D₂ i D₃ (Le Foll and Boileau, 2013), tot i que els darrers estudis publicats en el tractament de l'addicció al cànnabis i cocaïna no han donat resultats gaire esperançadors (McRae-Clark et al., 2009, Langleben, 2014, Winhusen et al., 2014, McRae-Clark et al., 2015).

Com a fàrmac ansiolític les azapirones han resultat eficaces en el tractament del trastorn d'ansietat generalitzada, mostrant eficàcia superior a placebo i similar a antidepressius i psicoteràpia, tot i que semblen ser menys eficaces que les benzodiazepines pel control de l'ansietat (Chessick et al., 2006).

Com a antidepressius el seu ús no s'ha estès, tot i que existeixen estudis a favor de la seva eficàcia com a antidepressius quan es comparen al placebo (Kishi et al., 2014). Però l'abundància d'efectes secundaris (gastrointestinals, marejos, insomni, palpitations, parestèsies) i els abandons per falta d'eficàcia n'haurien limitat la utilització.

Com a potenciadors del tractament antidepressiu els resultats observats són negatius sense aconseguir diferenciar-se del placebo (Kishi et al., 2014). En l'estudi naturalístic del tractament de la depressió STAR*D, en el qual es mirava l'eficàcia de diversos tractaments i combinacions d'antidepressius inclosa la potenciació de citalopram amb buspirona, no es detectaven diferències entre ells, essent tots d'eficàcia similar. Tot i això la potenciació amb bupropion obtenia un avantatge respecte a la potenciació amb buspirona ja que els pacients presentaven una millora de símptomes depressius superior i menys abandonaments per efectes secundaris (Warden et al., 2007). Per tant no sembla que la potenciació amb buspirona sigui una estratègia de tractament massa eficaç.

9. Hipòtesi i objectius de la tesi. Material i mètode

9.1 Hipòtesi

Quan s'administra un ISRS es bloqueja el transportador de serotonina (SERT) i es produeix un augment brusc de serotonina en l'espai intersticial. Aquest augment genera l'estimulació dels receptors 5-HT1A presinàptics que participen en els mecanismes d'homeòstasis de la neurona serotoninèrgica impedit que s'estimuli en excés. Com a conseqüència de l'activació d'aquests mecanismes es produeix una inhibició de la neurona serotoninèrgica que comporta un descens de l'alliberament de serotonina a nivell cortical. Després de dosis repetides de tractament, el receptor 5-HT1A es dessensibilitza augmentant la transmissió serotoninèrgica produint-se llavors l'efecte antidepressiu desitjat.

Si s'aconsegüís dessensibilitzar o bloquejar de manera més ràpida els receptors 5-HT1A presinàptics llavors es produiria un augment de la serotonina a nivell cortical i un efecte antidepressiu més ràpid i eficaç.

La **hipòtesi principal** de la tesi és que l'ús de fàrmacs antagonistes parcials o complets del receptor 5-HT1A, causarien una interferència en els mecanismes de *feedback* homeostàtics de la neurona serotoninèrgica i potenciarien el tractament amb ISRS. L'efecte que es generaria seria un escurçament de la latència de resposta antidepressiva i un augment de l'eficàcia dels antidepressius.

Per altra banda els resultats obtinguts dels diversos estudis realitzats fins el moment actual utilitzant el **pindolol**, fàrmac **antagonista parcial dels 5-HT1A**, plantegen diverses hipòtesis secundàries:

- 1) Els estudis de neuroimatge en humans mostren ocupacions del receptor 5-HT1A baixes en relació a les dosis utilitzades en la majoria d'assajos clínics amb pindolol. Per tant es planteja la hipòtesis de si **l'ús de dosis més altes** de pindolol seria més eficaç pel tractament de la depressió major.
- 2) L'antagonisme parcial del pindolol genera dificultats a l'hora d'interpretar els resultats. Per aquest motiu es planteja la hipòtesis de si l'ús d'un **antagonista complet** del receptor 5-HT1A podria resultar eficaç pel tractament de la depressió major.

9.2 Objectius de la tesi

L'objectiu de la tesi es aclarir els dubtes apareguts en relació a l'estratègia de l'ús d'antagonistes 5-HT1A en el tractament de la depressió major i el paper que té aquest receptor en el tractament antidepressiu:

- 1) Determinar si dosis més altes del pindolol que les utilitzades fins al moment actual són eficaces per potenciar el tractament antidepressiu amb ISRS (accelerar i/o augmentar la resposta antidepressiva).
- 2) Determinar si l'ús d'un antagonista complet 5-HT_{1A}, el DU125530, és útil per potenciar el tractament amb ISRS.
- 3) Estudiar mitjançant estudi de metaanàlisi la utilitat del pindolol com a tractament adjuvant de la depressió.
- 4) Descriure el paper del receptor 5-HT_{1A} en el tractament de la depressió i revisar aquells fàrmacs que s'utilitzen pel tractament de la depressió que presenten afinitat pel receptor 5-HT_{1A}.
- 5) Determinar la utilitat del citalopram endovenós per obtenir nivells plasmàtics d'antidepressiu més ràpid en l'estratègia d'optimitzar el tractament antidepressiu.

9.3 Material i mètode

Disseny

Per realitzar els objectius de la tesi s'efectuen dos assajos clínics, un estudi de metaanàlisi i una revisió del paper del receptor 5-HT_{1A} en el tractament de la depressió.

- 1) **Assaig clínic** aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo, per a determinar si l'acció dels ISRS pot ésser accelerada mitjançant dues estratègies:
 - a. Utilitzar el citalopram administrat endovenosament, els primers dies de tractament, amb l'objectiu d'aconseguir ràpidament nivells plasmàtics estables.
 - b. Administrar pindolol a dosi de 15 mg/dia per aconseguir una ocupació dels autoreceptors 5-HT_{1A}.
- 2) **Assaig clínic** aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo, per determinar si l'acció dels ISRS (fluoxetina) pot ser accelerada o augmentada mitjançant l'addició del DU125530, un fàrmac antagonista dels 5-HT_{1A} complet a nivell presinàptic i postsinàptic, l'únic compost amb aquestes propietats que s'ha obtingut per l'ús humà. Com a objectiu secundari hi ha determinar la seguretat clínica d'aquest compost. Prèviament a l'assaig clínic, es va fer una caracterització del perfil del DU125530 en ratolins, rates i una mostra d'hipocamp humà, realitzada per l'equip del Dr. Artigas (dades incloses en els resultats).
- 3) **Metaanàlisi** dels estudis publicats per veure l'eficàcia de la potenciació del pindolol en l'escurçament i augment de la resposta antidepressiva

- 4) **Revisió** de la literatura dels estudis publicats sobre aquells tractaments utilitzats pel tractament de la depressió que presenten una acció sobre el receptor 5-HT_{1A}, que s'ha anat desenvolupant al llarg de la introducció de la tesi.

Pacients dels assajos clínics:

Els pacients que van participar en els assajos clínics van ser derivats principalment per metges de família de les àrees bàsiques del sector d'influència de l'Hospital de Sant Pau. Es va realitzar una tasca de difusió prèvia als Centres d'Atenció Primària per explicar els estudis amb l'oferiment de fer una valoració psiquiàtrica de tot pacient amb un quadre depressiu. Els pacients eren valorats a la Consulta Externa de l'Hospital de Sant Pau per un equip de psiquiatres. En dues de les àrees bàsiques jo hi treballava com a psiquiatra (CAP Maragall). Els metges d'atenció primària em derivaven directament els pacients i jo en feia les valoracions regularment. La majoria de pacients derivats a l'Hospital de Sant Pau o al CAP Maragall no eren pacients derivats directament per fer estudis, si no que eren pacients derivats per fer tractament dels seus quadres depressius als quals se'ls oferia, si complien els criteris d'inclusió, la participació en els estudis. Una altra font de reclutament va ser els pacients que acudien al servei d'urgències de psiquiatria del mateix hospital on els companys psiquiatres de guàrdia derivaven a la Consulta Externa si presentaven un trastorn depressiu major.

Els criteris d'inclusió eren: Diagnòstic de trastorn depressiu major utilitzant els criteris del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) amb clínica moderada-severa. Puntuació a l'escala de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) de 17 ítems ≥ 18 (Hamilton, 1960, Ramos-Brieva and Cordero-Villafafila, 1988).

Els criteris d'exclusió eren: patologia concomitant en l'eix I o II, clúster A i B (criteris DSM-IV), sí s'acceptava comorbiditat amb un trastorn de la personalitat del clúster C; risc de suïcidi valorat amb puntuació ≥ 3 en l'ítem de suïcidi a la HDRS; participació en altres assaigs clínics els darrers 3 mesos; malaltia cerebral orgànica severa o història de convulsions, deliris o al·lucinacions; antecedents d'abús de substàncies (incloent alcohol) els darrers tres mesos; embaràs i lactància; malaltia orgànica severa, com hipo o hipertiroïdisme no controlat, arítmies cardíques, asma, diabetis mellitus, infart agut de miocardi els darrers 6 mesos, reaccions al·lèrgiques severes; tractament concomitant amb altres fàrmacs psicotròpics incloent ISRS (les benzodiazepines eren permeses); tractament amb inhibidors de la monoaminoxidasa les darrers dues setmanes abans de l'aleatorització; ús concomitant de β -blocants o agents que actuen mitjançant la depleció de catecolamines; fracàs en la resposta a antidepressius en l'episodi actual o antecedents de no resposta als antidepressius en episodis previs (a citalopram en l'estudi de

citalopram i pindolol vs placebo i a qualsevol antidepressiu en l'estudi del DU125530 vs placebo i fluoxetina); estar en tractament amb psicoteràpia estructurada.

9.6 Variables dels estudis clínics

Es van recollir les dades sociodemogràfiques, clíniques, tractament concomitant, edat, sexe, història familiar i personal psiquiàtrica i historial de malalties mèdiques. També es van recollir les principals característiques clíniques importants per l'estudi: nombre d'episodis depressius previs, edat d'inici del primer episodi i si presentaven característiques melancòliques.

Com a mesures de seguretat es prenen les constants vitals, la tensió arterial i la freqüència cardíaca a l'inici i a cada visita en sedestació i bipedestació, i es realitzaven analítiques periòdiques. En l'estudi del DU125530 es va fer addicionalment un ECG al moment de la inclusió, a les dues setmanes de l'inici del tractament i al final de l'estudi.

La **variable principal** dels estudis va ser la puntuació en la HDRS. La resposta sostinguda es va definir com un descens del 50% o més en la puntuació de la HDRS de l'inici de l'estudi mantinguda fins al final de l'estudi, permetent un 5% de variació durant les visites intermèdies. Es va definir la remissió sostinguda com una puntuació en la HDRS de 8 o menys i mantinguda fins al final de l'estudi.

Es van utilitzar com a variables secundàries de severitat de la simptomatologia depressiva: escala per depressió de Montgomery-Asberg (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979, Lobo et al., 2002) i l'escala d'impressió clínica global (CGI) (Guy, 1976).

Es van determinar els nivells plasmàtics de citalopram en l'estudi de pindolol (al dia 3 i al final de l'estudi) i de fluoxetina en l'estudi de DU125530 (al dia 14 de tractament i al final de l'estudi).

9.7 Disseny dels assajos clínics

Ambdós estudis tenen un disseny d'assaig clínic aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo i van ser aprovats pel comitè d'ètica de l'Hospital de Sant Pau. Tots els pacients van signar el consentiment informat en el moment de l'acceptació de la participació en els estudis.

La randomització es va realitzar des del departament de farmacologia clínica de l'Hospital de Sant Pau i tots els investigadors i personal involucrat en l'estudi érem cecs a la mateixa i sense relació amb el procediment.

Disseny de l'estudi de pindolol vs placebo i citalopram pel tractament de la depressió:

Els pacients que entraven a l'estudi i complien els criteris d'inclusió eren aleatoritzats el dia 1 i assignats a una de les dues branques de tractament:

1. Citalopram 20 mg/dia i placebo (tres càpsules al dia)
2. Citalopram 20 mg/dia i pindolol 15 mg/dia (tres càpsules al dia de 5 mg)

L'estudi durava 42 dies (6 setmanes). Els primers tres dies de tractament (del dia 1 al dia 3) els pacients rebien tractament amb citalopram endovenós 20 mg/dia en l'Hospital de dia de Consultes Externes de l'Hospital de Sant Pau. El pacient romania estirat en una llitera i se li administrava el citalopram durant 30 minuts. Després, a partir del dia 4 inclòs, els pacients rebien el tractament amb citalopram 20 mg/dia oral. A cada visita es donava dos pots diferents al pacient. El pot A contenia comprimits de citalopram de 20 mg i el pot B, contenia càpsules de 5 mg de pindolol o placebo. Les càpsules de pindolol i de placebo eren idèntiques en aparença. S'informava als pacients que els primers tres dies de l'estudi havien de prendre una càpsula del pot B tres vegades al dia, matí, tarda i nit (pindolol o placebo) i a partir del quart dia havien de prendre també un comprimit del pot A (citalopram) al matí. L'investigador donava un pot A i un pot B a cada visita amb el nombre suficient de càpsules i comprimits per l'interval fins a la següent visita. Els pacients retornaven els pots amb la medicació no utilitzada. El compliment del tractament era avaluat contant els comprimits i càpsules retornats pels pacients a cada visita i preguntant-los directament per les dificultats del compliment. Una infermera de l'equip registrava les constants vitals i els investigadors eren cecs a aquests resultats.

La figura 1 mostra el disseny de l'estudi. L'estudi durava 6 setmanes. Les avaluacions clíniques es van realitzar els dies 1, 3, 7 i després cada 7 dies (± 3 dies) fins arribar al dia 42. La severitat de la clínica depressiva es va avaluar mitjançant la HDRS, MADRS i CGI. Els nivells plasmàtics de citalopram es van determinar en mostres de sang extretes els dies 3 i 42 (al final de l'estudi).

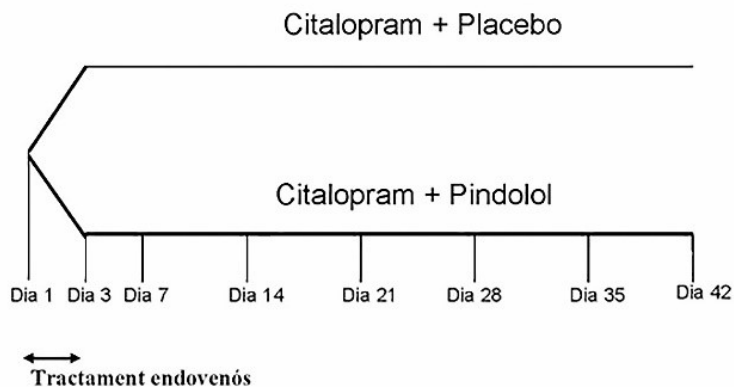


Figura 1. Disseny de l'estudi aleatoritzat, doble cec, paral·lel amb dues branques de tractament. Al dia 1 els pacients eren aleatoritzats a rebre a) placebo + citalopram o b) pindolol + citalopram. Els primers tres dies tots els pacients rebien tractament endovenós de citalopram 20 mg/dia seguits per citalopram 20 mg/dia oral. Els pacients eren visitats els dies 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35 i 42.

Disseny de l'estudi de DU125530 vs placebo i fluoxetina pel tractament de la depressió:

Els pacients que entraven a l'estudi i complien els criteris d'inclusió entraven inicialment en una fase simple cec de tractament amb placebo per disminuir el possible efecte de la resposta al placebo. Els pacients prenen un comprimit de placebo idèntic al comprimit de fluoxetina que prendrien a la fase activa, i dues càpsules de placebo idèntiques a les càpsules que prendrien a

la fase activa de tractament, de manera tal que els pacients mantenien el cec. Aquest període durava entre 3 i 7 dies i aquells pacient que mostraven un descens de més del 25% en la reducció de la HDRS respecte l'inici de l'estudi o una puntuació de la HDRS inferior a 18 eren exclosos. Aquest disseny ja va ser utilitzat anteriorment pel mateix grup de recerca en el primer estudi de pindolol (Perez et al., 1997).

Fase de tractament actiu: Després de la fase de placebo els pacients entraven a la fase de tractament actiu i eren randomitzats el dia 1 a una de les dues branques de tractament:

1. Fluoxetina 20 mg/dia i DU125530 20 mg/dia (dues càpsules de 10 mg/dia)
2. Fluoxetina 20 mg/dia i placebo (dues càpsules /dia)

La fase activa de tractament durava 6 setmanes (42 dies). Els pacients prenen un comprimit de fluoxetina 20 mg/dia que era idèntic en aparença al que havien pres durant la fase de placebo i una càpsula de DU125530 10 mg al matí i una al vespre o dues càpsules idèntiques de placebo si els havia tocat la branca de placebo. Tot el personal involucrat en l'estudi érem cecs a l'aleatorització durant l'estudi. Els pacients retornaven a cada visita els pots amb la medicació sobrant i es registraven les càpsules i comprimits retornats i s'interrogava sobre dificultats sobre el compliment.

La figura 2 mostra el disseny de l'estudi. Els pacients eren visitats a l'inici de l'estudi (fase de placebo), a l'inici de la aleatorització (visita 2) i llavors cada 7 dies (± 3 dies) fins al dia 42 (6 setmanes)

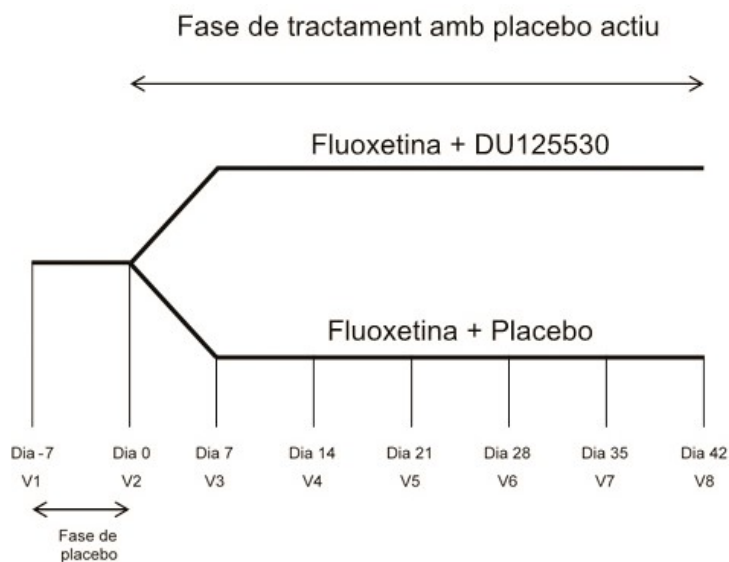


Figura 2. Disseny de l'estudi: Una fase inicial de placebo simple cec i posterior aleatorització a dues branques de tractament fluoxetina 20 mg/dia i DU125530 20 mg/dia o fluoxetina 20 mg/dia i placebo.

Càlcul de la mostra: Per a cada estudi es va realitzar el càlcul de la mostra tenint en compte un nivell de significació del 95% (unilateral) i una potencia major de 0.75. Per l'estudi de estudi de citalopram i pindol vs placebo es va estimar una mostra de 60 individus, 30 pacients aleatoritzats a cada branca de tractament. Per l'estudi de Fluoxetina i DU125530 vs placebo es va calcular una mostra de 100 individus, 50 aleatoritzats a cada branca de tractament.

9.8 Anàlisi estadística

Es van utilitzar valors de p unilateral per avaluar l'anàlisi i l'eficàcia, basant-nos en els resultats previs. Les puntuacions van ésser analitzades usant l'arrossegament de la darrera mesura observada (LOCF, *last observation carried forward*). Totes les anàlisis van ésser realitzades amb intenció de tractar (ITT, *intention to treat*).

L'anàlisi de les característiques sociodemogràfiques i clíniques es va fer mitjançant el test de t de Student (variables quantitatives) o Khi quadrat (χ^2) (variables qualitatives). L'anàlisi de la variable principal, la puntuació de la HDRS al llarg de l'estudi, es va fer mitjançant l'ANOVA de mesures repetides per temps (8 moments) com a factor intra-subjectes i com factor entre-subjectes (antidepressiu + placebo versus antidepressiu + pindolol o DU125530). Com a correcció de la no esfericitat es va aplicar Huynh-Feldt. Altres interaccions es van avaluar mitjançant l'anàlisi post-hoc.

Per altra banda en l'**estudi de pindolol vs placebo i citalopram** es va analitzar la resposta sostinguda i la remissió sostinguda mitjançant el model de regressió logística per mesures repetides usant la metodologia GEE (*Generalised Estimating Equation*, equacions d'estimació generalitzada) per donar compte de les correlacions intra-subjecte i per proporcionar una estimació global de l'efecte grup sobre les avaluacions de seguiment.

Tots els pacients aleatoritzats que tenien una avaluació inicial completa i una avaluació posterior van ésser inclosos en l'anàlisi per a LOCF. L'ANOVA univariant d'un factor (grup tractament com a factor entre-subjectes) va ésser usada per examinar les diferències entre els grups respecte altres variables clíniques.

Es van usar dos models d'anàlisi de supervivència per trobar el número de dies des de l'inici fins a la resposta al tractament. En l'**estudi del DU125530 vs placebo i fluoxetina**, es va utilitzar el mètode de Kaplan–Meier. Tot i això aquesta forma d'anàlisi ha estat criticada, perquè una diferència pot ser deguda tant a un major número de pacients que responen com a una resposta més ràpida dels pacients al tractament. Per aquest motiu en l'estudi de pindolol es va utilitzar un altre mètode per mesurar la velocitat a la qual s'obté una resposta sostinguda.

En l'estudi de **pindolol vs placebo i citalopram** es va realitzar una anàlisi paramètrica de supervivència per analitzar el temps (en dies) fins l'inici de la resposta. Es va seleccionar el millor model d'ajust d'acord amb els criteris d'informació Akaike (Akaike information criterion, AIC)

per dos models de risc proporcional (exponencial, Weibull) i 4 models d'acceleració temporal de fallada (Gompertz, lognormal, log-logistic, gamma). El temps per aconseguir la resposta ha estat criticat perquè és sensible a variacions aleatòries de la resposta a través del temps (per exemple, si es considera la resposta com un succés que es pot absorbir, un cop s'aconsegueix el criteri de resposta, el subjecte no pot ser altre cop inclòs en l'anàlisi, encara que més endavant recaigui). Per tant, es va realitzar un model de regressió binomial negatiu per analitzar el nombre total de respostes registrades al llarg del temps. Això va permetre'ns examinar els successos al llarg del temps (per exemple, respostes durant l'estudi) i seria equivalent a mesurar de manera fiable la velocitat per aconseguir una resposta sostinguda. Els percentatges obtinguts amb aquest model contenen el número total de respostes registrades al llarg del temps de l'estudi per cada branca de tractament, el qual correspon a una taxa d'incidència (tractament actiu/placebo)

9.9 Material i mètode de l'estudi de metaanàlisi:

Per fer l'estudi de metaanàlisi es van **incloure** aquells assajos clínics en els quals s'estudiava l'eficàcia de la potenciació del pindolol afegit a un ISRS en el tractament de la depressió unipolar. Es van **excloure** els estudis realitzats en pacients amb depressió resistent. L'**eficàcia** va ser avaluada pel número de pacients que responien al tractament a les 2 setmanes i a les 4-6 setmanes. Es considerava que **responien** quan presentaven descens de >50% en la puntuació de les escales de depressió des de l'aleatorització del tractament. Es va seleccionar la HDRS com a variable de resultat i el risc relatiu (RR) com a variable de resposta clínica per mesurar la mida de l'efecte. Es va estimar l'**heterogeneïtat entre estudis** amb l'índex I^2 i també es va estimar el NTT (número necessari a tractar).

9.10 Material i mètode de la revisió sobre els tractaments que tenen una acció sobre el receptors serotoninèrgic 5-HT1A:

Es realitza usant la base de dades del *pubmed* i *google scholar* fent una cerca sobre els diversos tractaments que es coneix que tenen acció sobre el receptors 5-HT1A: pindolol, azapirones, vilazodona, vortioxetina, antipsicòtics, mirtazapina. Es descriu l'afinitat que presenten per aquest receptor i l'evidència sobre l'eficàcia clínica d'aquests fàrmacs pel tractament de la depressió major que està publicada fins al juny del 2017.

Es consulta la web *ClinicalTrials.gov* per incloure els resultats d'aquells estudis encara no publicats en la literatura.

Els resultats de la revisió estan en la part introductòria de la tesi i formen també part dels resultats en forma d'article en preparació.

10. Resultats

10.1 Treball 1

Títol: CAN WE REALLY ACCELERATE AND ENHANCE THE SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR ANTIDEPRESSANT EFFECT? A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL AND A META-ANALYSIS OF PINDOLOL IN NONRESISTANT DEPRESSION.

Autors: Portella, M. J., de Diego-Adelino, J., Ballesteros, J., Puigdemont, D., **Oller, S.**, Santos, B., Alvarez, E. Artigas, F., Perez, V.

Revista: The Journal of Clinical Psychiatry (2011), 72(7):962-969.

Doi:10.4088/JCP.09m05827blu

Can We Really Accelerate and Enhance the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Effect? A Randomized Clinical Trial and a Meta-Analysis of Pindolol in Nonresistant Depression

Maria J. Portella, PhD; Javier de Diego-Adeliño, MD; Javier Ballesteros, MD, PhD; Dolores Puigdemont, MD; Silvia Oller, MD; Borja Santos, BSc; Enric Álvarez, MD, PhD; Francesc Artigas, PhD; and Víctor Pérez, MD, PhD

Objective: Since depression entails not only dramatic personal disruption but also a huge amount of medical and socioeconomic burden, slowness of antidepressant action and difficulties to attain remission are entangled issues to be solved. Given the controversial previous findings with enhancing strategies such as pindolol, we examined whether the speed of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) action can be truly accelerated with optimized pindolol dosage. Additionally, we aimed at elucidating whether pindolol benefits emerge, particularly in a population with nonresistant depression.

Method: Thirty outpatients with major depressive disorder (DSM-IV criteria) recruited between December 2002 and November 2005 were randomly assigned to receive citalopram + pindolol (5 mg tid) or citalopram + placebo for 6 weeks in a double-blind randomized clinical trial. A meta-analysis of randomized controlled trials of pindolol augmentation in patients with nonresistant depression was also performed. Outcome criteria were based on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. For the meta-analysis, efficacy was assessed by the number of treatment responders at 2 weeks and 4–6 weeks.

Results: *Clinical trial outcomes:* Repeated-measures analysis of variance showed a significant group-by-time interaction ($P = .01$). Cumulative percentage showed a trend for sustained response (odds ratio [OR] = 2.09; 95% CI, 0.914–4.780; $P = .08$) and a well-defined increased likelihood of sustaining remission (OR = 5.00; 95% CI, 1.191–20.989; $P = .03$) in pindolol receivers. Median survival time until first response was 65% less in the pindolol group (22 days vs 30 days; $P = .03$). The negative binomial regression model yielded different rates of response per person-day for pindolol and placebo groups (7.6% vs 4.7%, respectively; $P = .03$). *Meta-analysis:* Outcome favored pindolol at 2 weeks' time (relative risk [RR] = 1.68; 95% CI, 1.18–2.39; $P = .004$) and also at 4–6 weeks' time (RR = 1.11; 95% CI, 1.02–1.20; $P = .02$).

Conclusions: Present findings represent further evidence of the acceleration and enhancement of efficacy with pindolol administered together with SSRIs, displaying a quicker and more pronounced decrease of symptoms in patients with nonresistant major depressive disorder.

Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT00931775

J Clin Psychiatry 2011;72(7):962–969
© Copyright 2010 Physicians Postgraduate Press, Inc.

Submitted: November 9, 2009; *accepted:* December 14, 2009.

Online ahead of print: October 19, 2010 (doi:10.4088/JCP.09m05827blu).

Corresponding author: Maria J. Portella, PhD, Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Avenue Sant Antoni Maria Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain (mportella@santpau.cat).

Major depressive disorder is an important health problem in developed countries, with a 1-year and lifetime prevalence of 5%–10% and 15%–20%, respectively.¹ A large number of clinical trials with antidepressant drugs (mostly selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs]) show that approximately 40% of depressed patients fail to respond satisfactorily to first-line antidepressant drugs.² As occurrence of residual symptoms and treatment failures in a given episode are strong predictors of relapse, recurrence, and future chronic course,^{3–5} efforts are to be directed to find therapeutic strategies able to attain and sustain patients' remission.

A second problem with current standard antidepressant drugs is their slowness of action. Irrespective of their initial mechanism of action and dosage regimen, all of them require several weeks to achieve a clinically meaningful improvement. A delayed onset of antidepressant effects can entail not only a more prolonged patient experience of suffering, but also a vast variety of poor outcomes, ranging from an increased risk of suicide to a greater illness burden, critical secondary psychosocial losses, and higher medical costs.⁶ Hence, research focusing on the acceleration of antidepressant action and improvement in the overall clinical efficacy is of paramount importance for the direct clinical implications.

Pindolol is a partial antagonist of β -adrenoreceptors and serotonin (5-HT)_{1A} somatodendritic autoreceptors that has been shown to prevent the inhibition of serotonergic cell firing and to potentiate the increase in extracellular 5-HT produced by SSRIs. Since the first study on pindolol was published in 1994,⁷ almost 20 placebo-controlled clinical trials and several open-label studies have been reported. Although the findings have been somewhat controverted, the addition of pindolol to SSRIs appeared to accelerate the antidepressant response in many of these studies,^{7–10} and this view is also supported by the results of 2 meta-analyses.^{11,12} These systematic reviews reported that the hastened benefit of pindolol coadministration was especially pronounced in the first weeks of treatment. However, since inconsistency among clinical trials appeared to be significant, Whale and

colleagues¹² proposed refractory depressive syndrome as one of the possible explanatory factors for the contradictory results for pindolol. The overall benefit of pindolol, particularly in patients with nonrefractory depression, is still to be ascertained.

Oral administration of an SSRI may take up to 4 weeks to reach steady-state plasma concentrations,¹³ and this delay could interfere with the potential benefit of pindolol augmentation. Moreover, it has been argued that commonly used pindolol doses (2.5 mg tid) in the clinical trials may have been suboptimal to successfully blockade the 5-HT_{1A} autoreceptors, which might also account for the confusing findings. Consequently, if one could achieve steady SSRI plasma levels rapidly and coadminister sufficient doses of pindolol, then a more pronounced acceleration and enhancement of antidepressant effect might be observed.

Here we present the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial designed to examine whether the speed of the clinical antidepressant action of SSRIs can be truly accelerated by administering double doses of pindolol (5 mg tid) and giving the SSRI (citalopram) intravenously during the first days of treatment (followed by oral dosage thereafter). This article also includes an updated meta-analysis (including the current clinical trial) that aims to investigate whether pindolol improves the antidepressant outcome in non-treatment resistant patients, focusing on its early and late efficacy (2 weeks and 4–6 weeks, respectively).

METHOD

Patients

Consecutive eligible patients aged 18 to 65 years referred by general practitioners at primary care centers or by psychiatric emergency services (Catalonian Public Health Service) were recruited from December 2002 to November 2005. These patients were then screened by 3 trained psychiatrists (D.P., S.O., and V.P.) at the Affective Disorders Unit of the Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain.

Inclusion criteria were as follows: subjects had to have a diagnosis of unipolar major depressive disorder (according to *DSM-IV* criteria) with moderate to severe symptoms (a score ≥ 18 on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale [HDRS]¹⁴), and the enrolled subjects had to be antidepressant-naïve or antidepressant-free for at least 6 months. Exclusion criteria were concurrent psychiatric pathology (*DSM-IV* Axis I or *DSM-IV* Axis II, cluster A or B); failure to respond to drug treatment in the current depressive episode and no previous resistance to SSRIs; suicide risk score ≥ 3 on the HDRS; participation in other drug trials within the previous month; presence of delusions or hallucinations (whether or not mood-congruent); history of substance abuse (including alcohol) in the past 3 months; pregnancy or lactation; organic brain disease or history of seizures; serious organic illnesses such as hypothyroidism or hyperthyroidism, cardiac arrhythmias, asthma, and diabetes mellitus; myocardial infarction in the past 6 months; frequent or severe allergic reactions; concomitant use of other psychotropic drugs (benzodiazepines

were allowed); use of β -blockers or catecholamine-depleting agents; and current structured psychotherapy.

Study Variables

Demographic, clinical, and concomitant treatment data were collected, including age, gender, and personal and familial history of psychiatric disorders. Likewise, other clinical data relevant to the study were recorded, such as number of previous episodes, age at first depressive episode, melancholic features, and medical history. Heart rate and blood pressure were also recorded at admission to the study and at each visit. Depression severity was assessed with the HDRS, the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS),¹⁵ and the Clinical Global Impressions (CGI)¹⁶ scale. Safety was assessed by side effects, biochemical variables, and vital signs.

Study Design

Patients entering the study were randomly assigned on day 1 to one of 2 treatment arms: citalopram 20 mg/d plus placebo or citalopram 20 mg/d plus pindolol 5 mg tid. On days 1 and 3, patients received intravenous citalopram (20 mg/d) in the treatment ward. Citalopram was administered over the course of 30 minutes while patients were lying down. From day 3 onward, patients were administered 20 mg of oral citalopram (once a day). The study lasted 6 weeks; clinical assessments were carried out on days 1, 3, and 7 and every 7 days (± 3 days) thereafter until day 42. Plasma levels of citalopram were assessed with blood samples taken on days 3 and 42 (end of the study). All unused medication was returned to the investigators. Compliance was assessed by direct questioning of patients and by counting returned capsules and pills at the follow-up visits. A nurse recorded vital signs, such as blood pressure and heart rate, and investigators were blind to these measurements. The primary outcome variables were HDRS scores over the trial period, sustained response, and sustained remission. Sustained response was defined as a 50% or greater decrease in the baseline HDRS score maintained until day 42, allowing a $\pm 5\%$ variation during intermediate visits. Sustained remission was defined as an HDRS score of 8 or less, and, likewise, this cut-off had to be maintained until endpoint.

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Sant Pau and was registered at <http://clinicaltrials.gov> with the Identifier NCT00931775. Written informed consent was obtained from all patients participating in the study. An independent researcher (Ignasi Gich, MD, Department of Clinical Pharmacology, Hospital de Sant Pau) who was not involved in the clinical trial carried out the randomization by means of computer-generated random numbers. Investigators, patients, and staff involved in the study had no access to the randomization list until the end of the study.

Data Treatment and Statistical Analysis

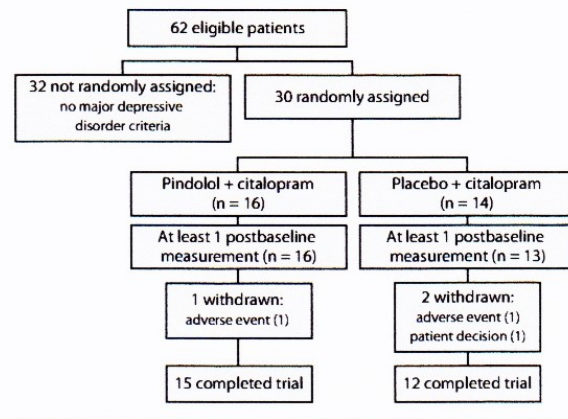
The planned sample size for this study was 60 randomly assigned patients (30 in each treatment group). This sample

size was chosen to provide approximately 75% power to detect a difference in the percentage of responders at endpoint of 60% for citalopram + placebo and 80% for citalopram + pindolol using a 1-sided .05-level test. Given the absence of adverse effects of pindolol in previous open-label trials, the use of 1-sided tests was considered to be more appropriate than increasing the sample size. Thus, 1-sided *P* values were used in safety and efficacy analyses. Data are given as mean (SD). All scores were computed using a last-observation-carried-forward approach. All analyses were done by intention to treat. An interim analysis was performed at *n* = 30 patients (half of the planned sample), which met the criteria to stop the trial.

Analysis of demographic and clinical data was carried out by Student *t* test or nonparametric tests when appropriate. The analysis of the HDRS change was carried out on the one hand using repeated-measures analysis of variance (ANOVA), with time (8 time points) as the within-subjects factor and group (citalopram + placebo vs citalopram + pindolol) as the between-subjects factor. A Huynh-Feldt correction was used when the assumption of sphericity was violated (uncorrected *df* reported). Further differences were assessed by means of post hoc analyses. On the other hand, we analyzed sustained response and sustained remission by means of a logistic regression model for repeated measurements using the generalized estimating equation (GEE) methodology to account for intrasubject correlations, and this methodology also delivers a summary estimate of the group effect averaged over the follow-up assessments. All randomly assigned patients who had a baseline and at least 1 postbaseline score were included in the analyses. One-way ANOVA (treatment group as the between-subjects factor) was used to examine group differences between other clinical variables.

A parametric survival analysis was used to analyze the time (in days) until treatment response onset.¹⁷ We selected the best-fitting model according to the Akaike information criterion (AIC) for 2 proportional hazards models (exponential and Weibull) and 4 accelerated failure time models (Gompertz, lognormal, log-logistic, and γ). The time to achieve response based on a criterion has been criticized for being sensitive to random variations. Therefore, we also used a negative binomial regression model to analyze the total number of responses recorded over the follow-up time.^{18,19} This procedure allowed us to examine the recurrent events over time (ie, responses during the trial period) and is akin to reliably measuring speed to get a sustained response. The rates obtained with this model contain the total number of responses recorded over the trial period for each treatment

Figure 1. Flowchart of Patient Disposition From Screening Through Completion of Study



plus SSRIs in patients suffering from unipolar depressive disorder without history of treatment resistance. Efficacy was assessed by the number of patients who responded to treatment at 2 weeks and 4–6 weeks (a decrease of > 50% in depression rating scores since random allocation). The HDRS was selected as the outcome measure, and the relative risk (RR) for clinical response was chosen as the effect size to extract and combine by using a random effects model. Between-trials heterogeneity was estimated by the I^2 index.²⁰ Additionally, the number needed to treat (NNT) was estimated by taking the inverse of the pooled risk difference.

Descriptive and repeated-measures analyses were carried out with SPSS version 15.0 (Command Syntax Reference 2006; SPSS Inc, Chicago, Illinois) and SAS version 9.1.3 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina). Survival analyses and meta-analysis were performed with Stata 10 (StataCorp LP, College Station, Texas).

RESULTS

Clinical Trial Outcomes

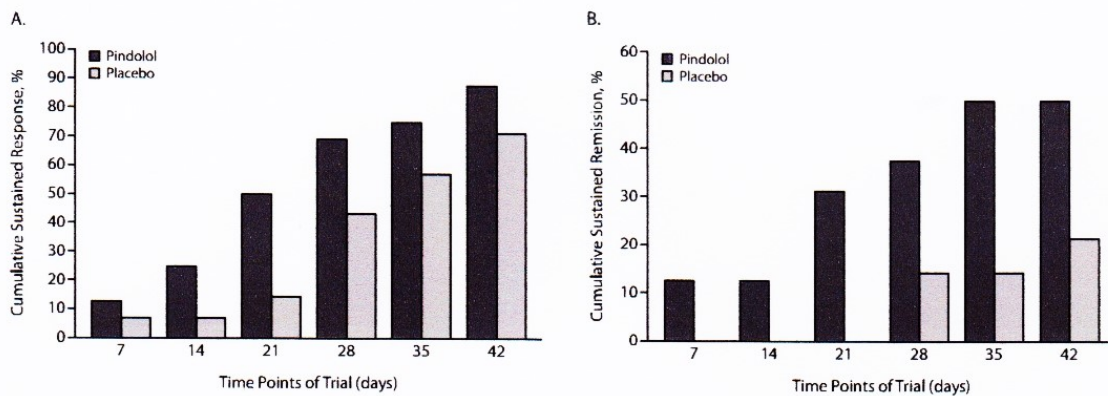
Thirty patients with a major depressive disorder diagnosis entered into the study; 16 were randomly assigned to the citalopram + pindolol group and 14 to the citalopram + placebo group (Figure 1). No differences were found between the 2 groups for any demographic or clinical variable (Table 1). Neither the percentage of first-depressive-episode patients (63% [*n* = 10] receiving pindolol and 64% [*n* = 9] receiving placebo) nor the percentage of

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the 2 Treatment Groups (N = 30)

Characteristic	Pindolol + Citalopram (n = 16)	Placebo + Citalopram (n = 14)	χ^2 or <i>t</i> Statistic	<i>P</i> Value
Gender, female, n (%)	10 (62.50)	11 (78.57)	$\chi^2 = 0.918$	NS
Age, mean \pm SD, y	41.25 \pm 8.48	38.21 \pm 9.26	<i>t</i> = 0.936	NS
Familial psychiatric history, n (%)	8 (50.00)	4 (28.57)	$\chi^2 = 1.448$	NS
Previous depressive episode, n (%)	10 (62.50)	9 (64.28)	$\chi^2 = 0.010$	NS
Age at first depressive episode, mean \pm SD, y	39.53 \pm 9.57	35.38 \pm 11.19	<i>t</i> = 1.057	NS
No. of depressive episodes, including current episode, mean \pm SD	1.47 \pm 0.83	1.38 \pm 0.65	<i>t</i> = 0.287	NS
Receiving concomitant treatment, n (%)			$\chi^2 = 2.892$	NS
None	4 (25.00)	4 (28.57)		
Benzodiazepines	10 (62.50)	5 (35.71)		
Hypnotic	2 (12.50)	3 (21.43)		
Benzodiazepines plus hypnotic	1 (6.25)	2 (14.29)		
Hamilton Depression Rating Scale score, mean \pm SD	24.56 \pm 3.44	23.21 \pm 3.68	<i>t</i> = 1.036	NS
Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale score, mean \pm SD	32.19 \pm 5.06	29.93 \pm 5.73	<i>t</i> = 1.147	NS
Clinical Global Impressions score, mean \pm SD	4.56 \pm 0.51	4.5 \pm 0.52	<i>t</i> = 0.331	NS

Abbreviation: NS = not significant.

Figure 2. Cumulative Percentages of Patients With Sustained Response (A) and Sustained Remission (B) Throughout the Trial Period



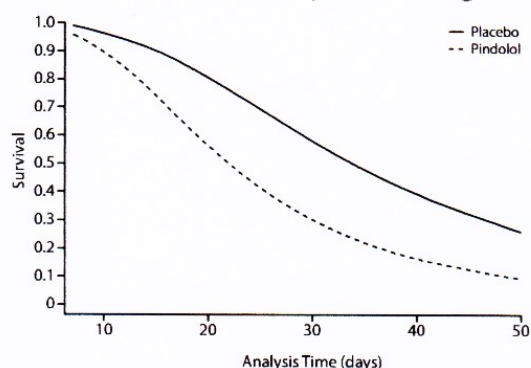
day of treatment). Biochemical parameters and vital signs were stable during the study, with no differences between groups throughout the trial with the exception of heart rate at the end of the study: although there was no clinical relevance, the citalopram + pindolol group showed fewer beats per minute (73 vs 82; $P = .02$). Plasma levels of citalopram at day 3 and day 42 did not differ between groups. At day 3, citalopram mean \pm SD plasma values were 30.33 \pm 29.69 $\mu\text{g/L}$ in the citalopram + pindolol group and 43.08 \pm 43.05 $\mu\text{g/L}$ in the citalopram + placebo group ($t = -0.91$, $P = .37$). At day 42, these mean \pm SD values were 21.15 \pm 21.44 $\mu\text{g/L}$ in the citalopram + pindolol group and 38.31 \pm 26.13 $\mu\text{g/L}$ in the citalopram + placebo group ($t = -1.83$, $P = .08$). There were also no differences within groups when plasma levels were compared longitudinally ($P > .4$), thus showing steady levels from the beginning.

Regarding the main analysis of HDRS scores, the repeated-measures ANOVA showed a significant time \times group interaction ($F_{7,196} = 3.5$, $P = .01$). Post hoc analysis showed a significant difference between the 2 groups on the HDRS scores at day 42 ($F_{1,29} = 5.1$, $P = .03$). Figure 2 displays the cumulative percentages for sustained response and sustained

remission at every time point for both groups. Applying the GEE analyses, there was a modest trend for sustained response in those who received pindolol (OR = 2.09; 95% CI, 0.914–4.780; $P = .08$); however, pindolol treatment clearly increased the likelihood of sustaining remission (OR = 5.00; 95% CI, 1.191–20.989; $P = .03$). In the survival analysis, the median survival times until first response were 22 days for the pindolol group and 30 days for the placebo group. Of the parametric survival models evaluated, the log-logistic showed the best fit (AIC = 64.7), with the lognormal as the second best-fitting model (AIC = 65.2). Figure 3 depicts the survival distribution according to the log-logistic model. The coefficient for treatment, expressed as the time ratio of the pindolol group over the placebo group, was 0.65 (SE = 0.15; 90% lower confidence limit [CL], 0.44; 1-sided $P = .03$), indicating that the observed median survival time until first response in the pindolol group was 65% less than in the placebo group.

Based on the negative binomial regression model, the rates of response per person-day were 7.6% for the pindolol group versus 4.7% for the placebo group. These results favored the pindolol arm over the placebo arm (incidence-rate

Figure 3. Log-Logistic Survival Analysis for Absorbing Events



ratio = 1.62; 90% lower CL, 1.05; 1-sided $P = .03$). The model showed an adequate fit (paired t test for the difference of observed and fitted values: $t_{29} = 0.03$, $P = .98$).

Meta-Analysis

To update the previous meta-analysis, we included the results of the current trial with those of 11 other independent data sets: 9 published trials included in the previous meta-analysis,^{8,9,21–26} one trial by Whale et al¹² that was unpublished at the time of our analysis (data were available online as GlaxoSmithKline clinical study, 29060/512), and a new trial,¹⁰ not previously available for systematic reviews, which included specific data for clinical response at 2 weeks, kindly provided by its principal author (C. Geretsegger, MD, unpublished data, March 2009). Figure 4 shows the updated evidence on the efficacy of pindolol augmentation at early and late clinical response in depressive patients (results at 10 days to 2 weeks and results at 4–6 weeks, respectively).

The random effects pooled estimate of the RR for early clinical response, updated with the results of the current trial, favored the efficacy of the augmentation with pindolol (RR = 1.68; 95% CI, 1.18–2.39; $P = .004$), with a between-study heterogeneity I^2 estimate of 51.3% (95% CI, 5.8%–74.8%), representing moderate heterogeneity. The risk difference was 0.17 in favor of pindolol (95% CI, 0.07–0.27), and, thus, the NNT to obtain a clinical response was 6 (95% CI, 4–15). According to a sensitivity analysis, no single trial exerted a significant influence on the pooled estimate. By deleting 1 trial at a time, the pooled RR ranged from 1.52 to 1.82, and the I^2 ranged from 43% to 56%. No compelling evidence of small effects bias was present (Begg test, $P = .49$; Egger test, $P = .30$).

The random effects pooled estimate of the RR for late clinical response was also significant and still slightly favored the efficacy of the augmentation with pindolol (RR = 1.11; 95% CI, 1.02–1.20; $P = .02$). The between-study heterogeneity I^2 estimate was 0.0% (95% CI, 0.0%–55.4%). The risk difference was 0.07 in favor of pindolol (95% CI, 0.01–0.13), and, thus, the NNT to obtain a late clinical response was 13 (95% CI, 8–67). The sensitivity analysis showed that no

single trial exerted a significant influence on the pooled estimate. By deleting 1 trial at a time, the pooled RR ranged from 1.09 to 1.12, and the I^2 ranged from 0% to 2.5%. No evidence of small effects bias was present (Begg test, $P = .89$; Egger test, $P = .92$).

DISCUSSION

The results of this study represent further evidence of the acceleration and enhancement of efficacy with pindolol administered together with SSRIs. Pindolol augmentation implied a speedup of citalopram effect, observed in a more rapid and pronounced decrease of clinical scores in a sample with nonrefractory major depressive disorder.

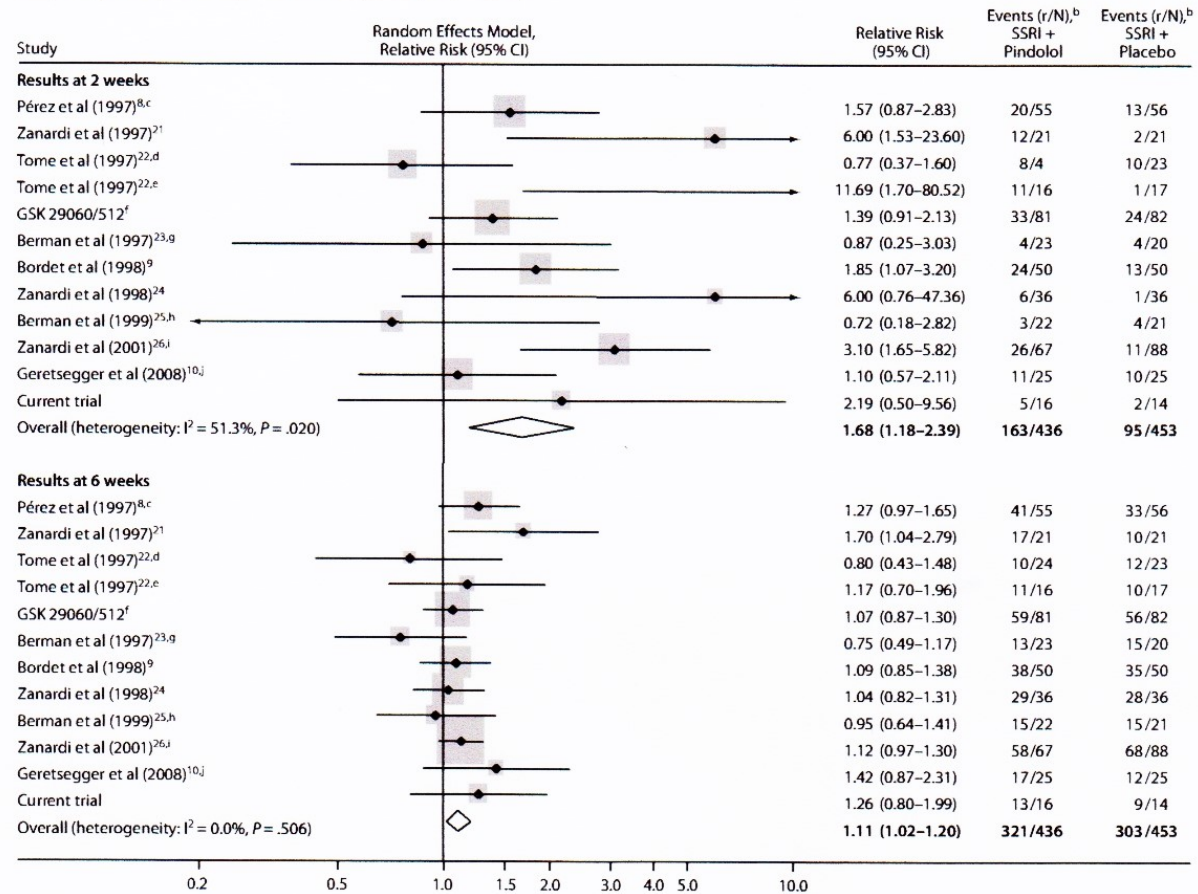
Our findings show that clinical improvement, in terms of HDRS scores, rates of sustained response and remission, and the survival curves, is more marked and quicker in patients treated with pindolol. It is worth mentioning that pindolol coadministration gave rise to a 5-fold likelihood of achieving remission within the trial period. In fact, more than 30% of patients in the pindolol arm had already achieved sustained remission at day 21, and the percentage increased to 50% by the end of the study. Moreover, patients who received pindolol took 65% less time to achieve clinical response. A negative binomial regression approach was performed in order to avoid random variations of the outcome scores through time. The results indicate that the pindolol group achieved a rate of response per person-day two-thirds higher than those receiving placebo. This ratio, in turn, might be considered as a measurement unit of both magnitude and speed of drug action for future trials. Previous trials have lacked such a unit of measurement that usefully enables comparison among studies.

On the basis of a positron emission tomography (PET) imaging study, Rabiner and colleagues²⁷ suggested that commonly used pindolol doses in previous clinical trials may not be sufficient to produce reliable occupancy of 5-HT_{1A} autoreceptors in the human brain. The same group reported that not only the degree of occupancy but also the preferential binding of pindolol to the 5-HT_{1A} autoreceptors (vs postsynaptic sites), which seems crucial for the proposed mechanism of pindolol action, was lower in patients receiving SSRI without a fully recovered depressive episode than in healthy volunteers.^{27,28} This group related these intriguing findings with previous exposure to SSRI treatment and with depressive illness per se.

In our trial, incremental doses of pindolol, together with adequate SSRI plasma levels from the beginning, did elicit robust advantage in comparison to placebo. Interestingly, the potential adverse effects of β -adrenoreceptor blockade with double doses did not appear in any of the patients throughout the trial (with the exception of nonrelevant lower heart rate in patients receiving pindolol).

It should be noted that our sample was made up of patients without previous history of treatment resistance, and they had not received antidepressants for at least 6 months. In addition, most of the patients had had either

Figure 4. Random Effects Pooled Estimates of Risk Ratios in Randomized Trials of SSRI + Pindolol Versus SSRI + Placebo for Early Response (2 weeks) and Late Response (4–6 weeks)^a



^aThe gray squares are proportional to individual study weights.
^br is the frequency of clinical response attained at 2 weeks and at 4–6 weeks for each treatment arm, and N is the total number of randomly assigned subjects.
^cData were obtained by reanalyzing the individual patient data of Pérez et al.⁸
^dData were from one of the centers included in Tome et al,²² as recorded independently by the GSK clinical study BRL-029060/437. Data were accessed December 10, 2008, at <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/1718.pdf>.
^eData were from the second center included in Tome et al,²² as recorded independently by the GSK clinical study BRL-029060/437. Data were accessed December 10, 2008, at <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/1718.pdf>.
^fGlaxoSmithKline clinical study 29060/512—data unpublished at the time of our analysis. Data were accessed December 10, 2008, at <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/2107.pdf>. Study data were later published by Whale et al.¹²
^gData were for the first cohort of the cumulative trial, further reported in Berman et al.²³
^hData were extracted only for the second cohort in Berman et al.²⁵
ⁱThe original report did not give enough information for our analysis, but Whale et al,¹² in their systematic review, reported weekly data.
^jAdditional unpublished data provided by C. Geretsegger, MD, March 2009.
 Abbreviations: GSK = GlaxoSmithKline, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

1 or no previous depressive episode. A recent brief report²⁹ has proven that pindolol augmentation accelerates and enhances the antidepressant action of SSRIs at the onset of the illness but not when the patient has already been treated with serotonin-based therapies. Segrave and Nathan³⁰ had already suggested in a review that untreated patients with few previous episodes would be more likely to respond to pindolol augmentation. It is conceivable that the controversial differences found in previous trials stem from the different types of enrolled patients (first depressive episodes, treatment resistant, and chronically ill patients). As can be inferred in light

of the PET studies mentioned above, we hypothesize that differences in the regulation of 5-HT_{1A} receptors in refractory patients or patients previously treated with SSRI may diminish the ability of pindolol coadministration to eventually induce an enhancement of 5-HT neurotransmission and its downstream effects, which are likely to be determinants of clinical outcomes (ie, higher rates of response and remission and shorter delay to response).

Indeed, the results of our meta-analysis confirm the hastening effect of pindolol in patients with nonresistant depression. According to 2 previous studies,^{11,12} such effect

takes place mostly at 2 weeks of treatment, and, for this clinical population (ie, with nonrefractory depression), although the effect tends to diminish over time, the advantage still remains beyond a month.

Longer duration of depression has been consistently associated with worse health-related quality-of-life outcomes,³¹ socioeconomic disadvantage, and greater Axis I and medical comorbidity.³² Moreover, more prolonged periods of time depressed have been associated with hippocampal volume reductions.^{33,34} From the results described above, achieving an early response to antidepressants and, even more relevant, maintaining remission from the first weeks of treatment might be associated with long-lasting benefits by limiting devastating psychosocial and deleterious neurobiological effects secondary to recurrent or unremitting depressive illness, as has already been suggested.³⁵ In truth, Tome and Isaac³⁶ provided evidence of the maintained beneficial effect 1 year after having added pindolol for the first 6 weeks of treatment. Nevertheless, further studies should evaluate the long-term outcomes of pindolol coadministration beyond focusing on HDRS score decreases (ie, clinical response).

Limitations

First, these results should be taken with caution given that generalizability cannot be assured. The recruited patients showed low psychiatric and medical comorbidity, which is known to be closely related with poorer prognosis. In any case, our sample is surely representative of outpatients with a moderate-severe depression normally seen in mental health services. Second, some of the analyses might lack statistical power given the small sample size. For instance, GEE results of sustained response or pairwise comparisons in each visit would have been significant in light of the substantial tendency depicted by the data. However, the main outcomes of the clinical trial were already significant with half of the planned sample, thus stopping recruitment. Finally, although doses of pindolol were double the common dose, we cannot assure that the beneficial effects reported here are totally caused by higher 5-HT_{1A} autoreceptor binding, and neither can collateral effect on other neurotransmitter systems be ruled out. Therefore, the need for new studies with neuroimaging techniques becomes manifest, so as to be able to clarify these issues.

Drug name: citalopram (Celexa and others).

Author affiliations: Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona (Drs Portella, de Diego-Adeliño, Puigdemont, Oller, Álvarez, and Pérez); Department of Neuroscience and Psychiatry, University of the Basque Country, Leioa (Dr Ballesteros and Mr Santos); Department of Neurochemistry and Neuropharmacology, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IDIBAPS), Barcelona (Dr Artigas); Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid (Dr Artigas); and Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid (all authors), Spain.

Potential conflicts of interest: Dr Ballesteros has received research, educational, and traveling grants from GlaxoSmithKline, AstraZeneca, and Eli Lilly. Dr Alvarez has received consulting and educational honoraria from Eli Lilly, Sanofi-Aventis, Lundbeck, and Pfizer; has participated as principal local investigator in clinical trials sponsored by Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, and Sanofi-Aventis; and has served as national coordinator of clinical trials sponsored by Servier and Lundbeck. Dr Pérez has

received grant/research support from Eli Lilly and has received educational honoraria from Sanofi-Aventis, Lundbeck, Pfizer, and Eli Lilly. Drs Portella, de Diego-Adeliño, Puigdemont, Oller, and Artigas and Mr Santos declare no conflicts of interest related directly or indirectly to this work.

Funding/support: The clinical trial was financed by la Fundació la Marató de TV3 (project number 01/3831), Barcelona, Spain, and the Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, Madrid, Spain. Dr Ballesteros and Mr Santos were supported by grant GIU07/07 from the University of the Basque Country, Leioa, Spain.

Previous presentation: Presented at the 20th European College of Neuropsychopharmacology Congress; October 13–17, 2007; Vienna, Austria.

REFERENCES

- Judd LL. Mood disorders in the general population represent an important and worldwide public health problem. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10(suppl 4):5–10.
- Bech P, Cialdella P, Haugh MC, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry*. 2000;176(5):421–428.
- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):97–108.
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, et al. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1501–1504.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–1917.
- Stahl SM, Nierenberg AA, Gorman JM. Evidence of early onset of antidepressant effect in randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 4):17–23, discussion 37–40.
- Artigas F, Pérez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(3):248–251.
- Pérez V, Gilaberte I, Faries D, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*. 1997;349(9065):1594–1597.
- Bordet R, Thomas P, Dupuis B; Réseau de Recherche et d'Expérimentation Psychopharmacologique. Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression: intermediate analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1998;155(10):1346–1351.
- Geretsegger C, Bitterlich W, Stelzig R, et al. Paroxetine with pindolol augmentation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in depressed in-patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(2):141–146.
- Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord*. 2004;79(1-3):137–147.
- Whale R, Terao T, Cowen P, et al. Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review [published online ahead of print October 2, 2008]. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4):513–520.
- Goodnick PJ. Pharmacokinetics of second generation antidepressants: fluoxetine. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27(4):503–512.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6(4):278–296.
- Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134(4):382–389.
- Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976:218–222.
- Collet D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. London, England: Chapman & Hall; 1994.
- Hilbe JM. *Negative Binomial Regression*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2007.
- Jahn-Eimermacher A. Comparison of the Andersen-Gill model with poisson and negative binomial regression on recurrent event data. *Comput Stat Data Anal*. 2008;52(11):4989–4997.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557–560.
- Zanardi R, Artigas F, Franchini L, et al. How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response?

- J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(6):446–450.
22. Tome MB, Isaac MT, Harte R, et al. Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12(2):81–89.
 23. Berman RM, Darnell AM, Miller HL, et al. Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 1997;154(1):37–43.
 24. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, et al. Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18(6):441–446.
 25. Berman RM, Anand A, Capiello A, et al. The use of pindolol with fluoxetine in the treatment of major depression: final results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry.* 1999;45(9):1170–1177.
 26. Zanardi R, Serretti A, Rossini D, et al. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry.* 2001;50(5):323–330.
 27. Rabiner EA, Bhagwagar Z, Gunn RN, et al. Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: PET evidence that the dose used in clinical trials is too low. *Am J Psychiatry.* 2001;158(12):2080–2082.
 28. Rabiner EA, Bhagwagar Z, Gunn RN, et al. Preferential 5-HT_{1A} autoreceptor occupancy by pindolol is attenuated in depressed patients: effect of treatment or an endophenotype of depression? *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(9):1688–1698.
 29. Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Puigdemont D, et al. Pindolol augmentation enhances response outcomes in first depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19(7):516–519.
 30. Segrave R, Nathan PJ. Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: accounting for the variability of results of placebo-controlled double-blind studies in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol.* 2005;20(3):163–174.
 31. Reed C, Monz BU, Perahia DG, et al. Quality of life outcomes among patients with depression after 6 months of starting treatment: results from FINDER. *J Affect Disord.* 2009;113(3):296–302.
 32. Gilmer WS, Gollan JK, Wisniewski SR, et al. Does the duration of index episode affect the treatment outcome of major depressive disorder? a STAR*D report. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(8):1246–1256.
 33. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry.* 2003;160(8):1516–1518.
 34. Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, et al. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res.* 2007;41(7):553–560.
 35. Machado-Vieira R, Salvatore G, Luckenbaugh DA, et al. Rapid onset of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(6):946–958.
 36. Tome MB, Isaac MT. One year real world prospective follow-up study of a major depressive episode of patients treated with paroxetine and pindolol or paroxetine for 6 weeks. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13(4):169–174.