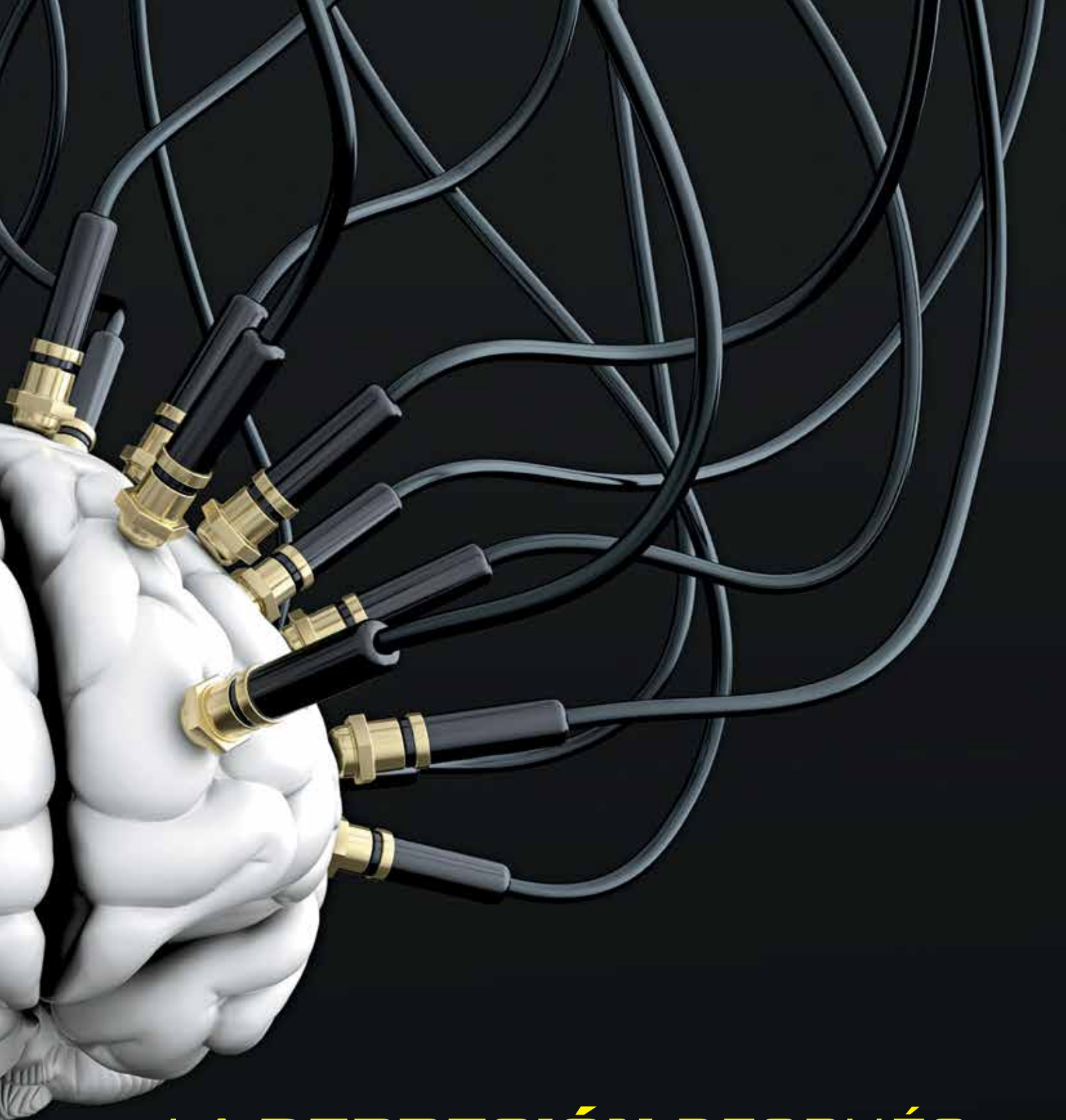
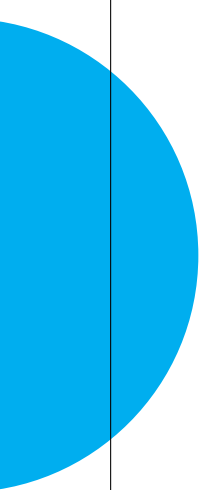


LOS
10 AVANCES CIENTÍFICOS
MÁS PROMETEDORES




LA **DEPRESIÓN** DESPUÉS DEL **PROZAC**

POR EMILIANO RODRÍGUEZ MEGA



El Prozac llegó a derribar los estigmas sobre la depresión y revolucionó en los años ochenta la manera de tratarla y comprenderla. Hoy, casi 30 años después, la cápsula verde y blanca sigue siendo la primera línea de ataque prescrita por los psiquiatras, pero la ciencia ha aprendido mucho más en su búsqueda por nuevos hallazgos y terapias.

Desde un marcapasos implantado en el cerebro hasta el tratamiento con imanes, pastillas de efecto inmediato o antiinflamatorios, éstos son los 10 avances científicos más prometedores para entender y combatir una enfermedad que afecta a unos 10 millones de mexicanos.



Nunca habían convivido tantos humanos deprimidos en un mismo momento de la historia. Nunca, tampoco, se habían consumido tantos antidepresivos.

Los números lo dicen claramente: la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que unos 350 millones de hombres, mujeres, niños, ancianos, viven con depresión.

México no escapa, de ninguna manera, de la tendencia: 9.2 por ciento de la población (poco más de 10 millones) ha padecido algún episodio de depresión, según la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, lo que ubica al país como una de las naciones más deprimidas de América Latina.

Las cifras mantienen su crecimiento a pesar del uso masivo de fármacos. Los adultos en Estados Unidos ahora ingieren al menos cuatro veces más antidepresivos que los que usaban a inicios de los noventa. Y en los últimos años, las prescripciones médicas contra la depresión han subido 20 por ciento en países como España y Portugal. La misma tendencia se repite en otras naciones, lo que deja a epidemiólogos y psiquiatras con un enigma enorme encima de su cabeza.

Carlos Berlanga, subdirector de investigaciones clínicas del Instituto Nacional de Psiquiatría, no aprecia una razón clara que explique esta paradoja. "Puede ser que los índices hayan aumentado debido al estilo actual de vida, que conduce a estrés crónico y a depresión. Y, probablemente, se tenga más conciencia del problema y se detecte con mayor frecuencia".

Antes no era así. Padecer depresión era motivo de vergüenza, lo cual provocaba que los enfermos no recibieran diagnóstico ni atención. Aunque el problema persiste, el estigma ya no es una carga tan pesada. Berlanga tiene una idea de cuándo cambiaron las cosas.

Todo comenzó con una cápsula que tomó al mundo por sorpresa.

Desde que en 1974 se describió su función por primera vez, una sustancia llamada fluoxetina levantó sospechas y escepticismo entre la comunidad científica. Los farmacólogos y psiquiatras no creían que una molécula tan específica pudiera convertirse en una herramienta efectiva para luchar contra la depresión.

Hasta ese momento, los antidepresivos habían buscado elevar en las personas deprimidas los niveles de varios neurotransmisores, las señales químicas que usan las neuronas para hablar entre sí, pero la fluoxetina cambió el esquema: una droga enfocada sólo en aumentar los niveles de serotonina en el cerebro seguramente podría ayudar mucho más.

En 1976 la fluoxetina se comenzó a administrar, con resultados favorables. Los pacientes no reportaron los efectos secundarios que sus predecesores causaban: aumento de peso, sudoración o mareos. Para 1985, el comité asesor de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó la utilización de la fluoxetina. Y dos años después se autorizó el uso de su nombre comercial: Prozac.

Entrados los noventa, las cápsulas bicolores con 20 miligramos de polvo blanco habían ya provocado furor. Felicidad encapsulada, les llamaban. Ocupaban la portada de *Newsweek*, los personajes de la farándula y el cine las tomaban y los medios de comunicación las presentaban como "el producto farmacéutico del siglo".

Eli Lilly and Company, la farmacéutica que lanzó el Prozac, aseguraba que ningún ser humano es inmune a la depresión. Su mensaje penetró en la mente de la gente y para 2002 la cápsula había sido prescrita a más de

40 millones de personas en el planeta. Sólo en México se han consumido casi 85 millones de cápsulas.

Pero desde hace unos años hemos entrado a un mundo post Prozac. Aunque aún es el antidepresivo más usado, han surgido otras opciones que están ayudando a descifrar mejor el enigma de la depresión y que en un futuro podrían superarlo como remedio terapéutico. Estas son las 10 más prometedoras.

1. HACKEAR EL CEREBRO CON IMANES

En 2008, la FDA dio su aprobación a otra alternativa para controlar la depresión severa. Hasta el momento ya ha logrado aliviar los síntomas de enfermedades como el Parkinson, la ansiedad, los trastornos alimentarios o bipolares. Su uso también se autorizó en 2013 para el tratamiento de la migraña. Se trata de la estimulación magnética transcraneana.

Hace más de dos siglos se descubrió que los nervios funcionan como conductores eléctricos que transportan información a través del sistema nervioso. *Hackear* ciertas regiones cerebrales con corriente eléctrica puede ayudar a cambiar el comportamiento de las personas. Pero estimular el cerebro de esta manera no es fácil a menos que se haga cirugía o se apliquen voltajes muy altos, pues el cuero cabelludo y el cráneo no conducen electricidad.

En 1985 Anthony Barker, ingeniero británico de la Universidad de Sheffield, logró contraer los músculos de la mano de un paciente al estimular con pulsos magnéticos la región cerebral que controla el movimiento. La técnica no era invasiva y no causaba dolor, así que pronto se disparó el número de estudios clínicos para demostrar su efectividad.

Todavía no es del todo claro cómo provoca la disminución de los síntomas de la depresión, pero la estimulación magnética transcraneana está ganando seguidores y es ahora una de las técnicas más populares para aliviar a quienes no responden bien al tratamiento con antidepresivos.

Lo que se sabe es que, durante las sesiones de casi 30 minutos, unas bobinas colocadas sobre el cuero cabelludo producen pulsos magnéticos, éstos se convierten en rápidos impulsos eléctricos que penetran el cráneo y viajan a través del cerebro para *hackear* de alguna manera los circuitos neuronales que controlan la depresión.

2. DOÑA KETA Y LA FELICIDAD INSTANTÁNEA

En las fiestas *rave* de la Ciudad de México circula una droga sintética que ha ido ganando popularidad desde 2010. Los jóvenes que la consumen la conocen como Doña Keta o Special K.

Un frasco cuesta en el mercado ilegal entre 300 y 500 pesos, pues la droga promete alucinaciones intensas y caleidoscópicas, aunque en los hospitales veterinarios se vende a sólo 50 pesos. Y es que la ketamina, la sustancia activa detrás de “la Keta”, es en realidad un anestésico general utilizado en animales.

Doña Keta podría guardar uno de los avances más prometedores para tratar la depresión. En 2013 derribó lo que los científicos creían saber sobre el tratamiento antidepresivo al comprobarse que la ketamina reduce los síntomas de la enfermedad sólo 24 horas después de que pacientes con depresión resistentes a tratamiento la consumieran.

No es está claro cómo reduce los síntomas de la depresión, pero la estimulación magnética transcraneana es ahora una de las técnicas más populares para aliviar a quienes no responden bien a los químicos.

Usualmente, los beneficios terapéuticos de fármacos como el Prozac tardan de dos a tres semanas en aparecer. Aunque los efectos casi inmediatos de la ketamina representan una opción valiosa para reducir el tiempo de acción y prevenir suicidios, muchos especialistas en salud mental todavía la ven con suspicacia.

“Tiene muchos efectos secundarios”, explica Berlanga. “Y muchos pacientes sufren el riesgo de generar síntomas psicóticos, hiperlocomoción o falta de inhibición”. Si bien ello es cierto, nuevos estudios realizados en 2015 en el Centro de Salud Mental y Forense de la Universidad de Chiba, en Japón, han demostrado que al menos una variante de la droga, llamada R-ketamina, podría no provocar las consecuencias indeseables que su pariente causa y, a la vez, conservar los beneficios antidepresivos.

La repentina emoción por esta droga sólo refleja la urgencia con que se necesitan nuevos fármacos antidepresivos, la mayoría de los cuales no han cambiado demasiado desde que el primero fue descubierto por accidente hace casi seis décadas. De hecho, en los últimos años las divisiones de salud mental de muchas compañías farmacéuticas han cerrado por la falta de avances experimentales, pues no queda mucho por descubrir.

El hallazgo de sustancias como la ketamina ha abierto la puerta a nuevas investigaciones, pero también ha levantado alertas en la comunidad psiquiátrica, que no bajará la guardia hasta considerar su consumo lo suficientemente seguro como para combatir la depresión. Lo último que se necesita es un arma de doble filo.

3. MARCAPASOS CEREBRAL

Con la llegada del Prozac y el diseño de la nueva generación de antidepresivos, los psiquiatras pensaron que sería cada vez más fácil tratar la enfermedad. Estaban equivocados.

Algunas personas simplemente no respondían al tratamiento y empeoraban a medida que las semanas pasaban. Lo mismo ocurría cuando les prescribían un segundo tipo de antidepresivo. Y un tercero. La psicoterapia no ayudaba y los electrochoques parecían no evitar que la depresión consumiera a sus pacientes.

Hoy se sabe que millones de personas deprimidas no responderán nunca a las terapias convencionales. Las razones son desconocidas, pero lo que preocupa a los médicos es encontrar medios con qué derrotar a la depresión resistente.

Una opción es modificar los circuitos eléctricos que recorren el cerebro. Y la técnica que puede hacerlo posible, primero descrita por el neurofisiólogo español José Rodríguez Delgado en 1952, ya ha mostrado resultados alentadores en más de una ocasión, no sólo para tratar pacientes deprimidos sino aquellos con otras enfermedades, como el mal de Parkinson, la epilepsia o el dolor crónico.

Al igual que ocurre con un marcapasos para el corazón, en el cerebro se pueden implantar electrodos de manera quirúrgica. Los electrodos envían señales eléctricas de manera continua a las regiones más recónditas del cerebro.

A esta técnica se le conoce como “estimulación cerebral profunda” y, según un análisis de 2012 liderado por Susannah Tye, neurocientífica de la Clínica Mayo en Rochester, Estados Unidos, ha logrado reducir hasta 50 por ciento de los síntomas depresivos en pacientes resistentes a tratamiento.

Aunque los casos de éxito aumentan, los problemas asociados a la cirugía —además de que el costo de cada operación ronda entre 35 mil y 50 mil dólares— aún obligan a recurrir a ella como última opción. El tratamiento completo puede requerir múltiples sesiones y, como en cualquier cirugía cerebral, las infecciones, hemorragias o complicaciones más severas son riesgos reales.

4. ILUMINANDO LAS REDES NEURONALES

Es verdad: estimular los circuitos cerebrales con impulsos eléctricos o magnéticos ha ayudado en el tratamiento de la depresión. Sin embargo, sigue siendo un misterio la manera en que este tipo de terapias ayuda a desaparecer los síntomas depresivos. Hoy, una nueva técnica ha comenzado a llenar estos vacíos.

El cerebro se divide en distintas zonas que controlan muy diversas tareas, incluida la regulación de las emociones. Y cada una de estas zonas está conformada como una red de neuronas intercomunicadas. Algunas se excitan y transmiten mensajes mientras que otras se inhiben y ponen un alto a la plática neuronal.

Desde hace más de una década, los neurobiólogos han fantaseado con la idea de poder activar o apagar algunas rutas neuronales para modificar el comportamiento de ratones y, en última instancia, de humanos.

En 2012 algunas de estas fantasías se hicieron realidad cuando distintos grupos de investigación intro-

dujeron transgenes en el cerebro de ratones. Estos transgenes, de origen bacteriano, producen distintas proteínas que se adhieren a las neuronas y funcionan como pequeñas puertas que se abren o cierran cuando son estimuladas con ciertos tipos de luz visible.

Así, con el uso de fibras ópticas, los científicos pueden regular la actividad cerebral de los roedores. La luz azul, por ejemplo, abre algunos canales que activan las neuronas, mientras la luz amarilla cierra otros que inhiben la comunicación neuronal.

Esta técnica, llamada *optogenética*, fue desarrollada por el neurocientífico Karl Deisseroth, de la Universidad de Stanford, y no sólo permite regular si las neuronas de un animal de laboratorio se prenden o apagan. También ayuda a controlar su comportamiento. Inducir síntomas depresivos o incluso hacerlos desaparecer por completo en ratones deprimidos ha sido posible mediante la optogenética.

Pero falta mucho por comprender antes de planear algún tipo de terapia para humanos. Las redes neuronales que controlan la depresión son muy complejas e involucran a un gran número de áreas cerebrales conectadas entre sí. Hasta ahora, los avances en optogenética han ignorado la estructura de estas redes en su totalidad y se han enfocado sólo en pocas rutas.

5. TERAPIA PSICODÉLICA

El gobierno de Estados Unidos prohibió en 1985 el consumo de la MDMA, sustancia activa de anfetaminas como el éxtasis. Pero el año pasado la Agencia Antidrogas de Estados Unidos (DEA) y la FDA aprobaron la realización de las primeras pruebas clínicas para su uso en el tratamiento de ansiedad y depresión.

No es la primera vez que se pretende emplear sustancias psicoactivas como alternativas terapéuticas en un intento por reiniciar el funcionamiento normal del cerebro. La psilocibina, compuesto presente en los hongos alucinógenos, se ha usado extensivamente para confortar a enfermos terminales deprimidos, y el LSD también se ha incluido en estudios clínicos similares.

Investigadores brasileños de la Universidad de São Paulo publicaron en 2015 resultados de las primeras pruebas en humanos sobre el posible beneficio terapéutico de la ayahuasca, una bebida sacramental utilizada por los indígenas del Amazonas.

Los efectos de este tipo de sustancias usualmente son más rápidos y duraderos, pues simulan la acción de muchos fármacos convencionales. La diferencia se encuentra en la escala: mientras antidepresivos como el Prozac liberan serotonina de manera controlada, el MDMA, por ejemplo, provoca una avalancha de este neurotransmisor.

Mientras los científicos que conducen estos estudios luchan por conseguir una mayor apertura para realizar más análisis sobre el efecto terapéutico de estas drogas, muchos de sus colegas han criticado severamente sus investigaciones.



Lo cierto, según ellos, es que no se sabe casi nada sobre las aplicaciones médicas. Algunas de estas sustancias podrían no estar siquiera curando los síntomas depresivos, sino sólo ocultándolos de manera temporal. Y la mayoría de las pruebas clínicas se han hecho con tan pocas personas que no es posible extraer conclusiones negativas o positivas. Sólo un frustrante quizás.

6. ANTIDEPRESIVOS MULTITASK

Los antidepresivos anteriores al Prozac no eran tan específicos como éste, pues aumentaban los niveles de varios neurotransmisores, como la dopamina, norepinefrina y serotonina. Lo innovador del Prozac fue que se centraba exclusivamente en la serotonina.

tes que no podemos generar o la defensa contra patógenos agresivos.

Pero también se ha acumulado evidencia sobre la cercana relación entre la microbiota intestinal y la salud humana.

La modificación del tipo y número de bacterias que habitan en el intestino puede facilitar la aparición de enfermedades como la obesidad, diabetes, vejiga irritable, síndrome metabólico, e incluso alergias y asma. “La microbiota puede influir sobre el desarrollo y prevención de enfermedades porque es una carga genética adicional que tenemos en el organismo”, dice Carlos Berlanga, del Instituto Nacional de Psiquiatría.

Y parece ser que la depresión no es un caso especial. En 2011 un estudio liderado por John Cryan, neuro-

Recientemente se ha encontrado evidencia convincente de que la inflamación —la estrategia de defensa del sistema inmune contra invasores extraños— puede acrecentar las flamas de la depresión. Algo similar a alimentar un incendio con gasolina.

Ahora un nuevo fármaco, conocido como vortioxetina y desarrollado por los laboratorios daneses Lundbeck, está retomando el alcance multimodal. Según estudios de 2013 financiados por esta compañía, la vortioxetina es capaz de elevar los niveles de un conjunto diverso de neurotransmisores en áreas específicas del cerebro de ratas. Y ha demostrado un efecto adicional: el aumento de la memoria.

Brintellix, su nombre comercial, ha recibido ya la aprobación de 64 agencias internacionales de regulación de fármacos para el tratamiento de depresiones severas. En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) autorizó en 2014 el uso de este medicamento.

Nuevamente, es muy pronto para saber si la pastilla en forma de gota aparecerá próximamente en la portada de *Newsweek*. Algunos expertos dicen que no resulta claro si Brintellix es más efectiva que otros fármacos, lo cual preocupa dado que su precio sí es mucho más elevado: casi 5 mil pesos por un tratamiento con 30 pastillas.

7. MICROBIOS MELANCÓLICOS

El número de microbios que invaden cada rincón del ser humano prácticamente equivale al número de células que nos componen. Desde hace ya varios años los científicos saben que los microbios desempeñan un papel crucial en procesos como la digestión de fibras, la producción de nutrien-

tes de la Universidad Nacional de Irlanda, comprobó que la ingesta de *lactobacillus*, bacteria comúnmente presente en el tracto intestinal, reduce conductas relacionadas con el estrés y la depresión en roedores.

Además, en 2015 un equipo de científicos canadienses de la Universidad McMaster, en Ontario, descubrió que algunas bacterias intestinales pueden inducir conductas similares a los síntomas depresivos en ratones adultos.

Aún queda por verse si los seres humanos reaccionan de la misma manera y si se podrían desarrollar alimentos que cambien la composición de nuestra microbiota para revertir o al menos aliviar los síntomas depresivos.

8. MUTANTES DEPRESIVOS

Algunos estudios sugieren que ligeros cambios genéticos pueden contribuir al desarrollo de la depresión. “Y la genética empieza a decirnos que hay muchos tipos de depresión”, dice Humberto Nicolini, investigador del Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Durante los últimos años, él mismo ha salido a la caza de variantes genéticas relacionadas con síntomas depresivos. Y no siempre ha regresado con las manos vacías. Junto con su equipo ha encontrado que ciertas mutaciones específicas de estos genes son mucho más frecuentes en la población mexicana. Además, tras

estudiar pacientes con antecedentes suicidas en México, también ha descubierto una variante de riesgo relacionada con la conducta suicida.

“Que las personas deprimidas tengan cambios en su genoma no presentes en mexicanos sin depresión es una prueba contundente de las bases genéticas de la enfermedad”, argumenta el genetista. “Y si se entiende bien cuáles son los cambios genéticos detrás de la depresión, se pueden desarrollar tratamientos a la medida de cada paciente”.

Pero no todos están de acuerdo. A pesar de aceptar que la depresión es una enfermedad que puede ser heredada, como se ha comprobado al analizar los antecedentes familiares de personas deprimidas, Gerhard Heinze, investigador del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la UNAM, opina que los estudios genéticos “prometen tener al diablo agarrado por la cola, pero su peso es muy cuestionable”.

Nicolini admite que la genética no lo es todo. “El genoma no es una estructura fija y está constantemente leyendo al medio ambiente”, dice. Pero aunque no se descubran todas las piezas que controlan la depresión, estudiar el ADN puede ayudar a armar un rompecabezas mucho más completo.

9. TERAPIA VS. FÁRMACOS

No existe avance alguno que ayude a los médicos a elegir un remedio contra la depresión. El procedimiento usual consiste en prescribir antidepresivos o asignar sesiones de psicoterapia mediante la prueba y error, pero un porcentaje importante de enfermos no siempre responden positivamente al primer intento.

Y aunque varios psiquiatras, como Berlanga y Heinze, insisten en que un tratamiento idóneo combina el uso de fármacos con la psicoterapia, no existe a la fecha ninguna prueba o ensayo que les haga saber cuál de las dos opciones resultará mejor para sus pacientes. Pero esto podría cambiar en un futuro cercano.

La neuróloga y psiquiatra estadounidense Helen Mayberg, de la Universidad Emory, en Atlanta, desarrolló en 2013 un método para predecir si una persona deprimida responderá mejor a la terapia conductual o a los medicamentos antidepresivos.

Después de tomar imágenes cerebrales de pacientes que habían tomado el fármaco Lexapro y habían asistido a psicoterapia, descubrió que la actividad de una zona del cerebro variaba de manera importante entre quienes respondían mejor a alguna de las dos opciones.

La zona en cuestión, llamada ínsula anterior, domina la toma de decisiones y la experiencia de un gran número de emociones que casi siempre están alteradas durante la depresión. Los pacientes con baja actividad neuronal en esta región respondieron mejor a la terapia, pero no tanto al antidepresivo, y los pacientes con una ínsula muy activa mejoraban con Lexapro, pero no con las sesiones de terapia.

Esta información podría servir como indicador para determinar qué tratamiento es recomendable en cada individuo. Los médicos podrían combatir la enfermedad con más precisión y los pacientes podrían evitarse meses de sufrimiento.

10. EL CEREBRO INFLAMADO

Una nueva idea ha estado ganando fuerza entre la comunidad científica desde hace un par de años. Encontrar una causa clara de la depresión no ha resultado fácil. Al menos no en el cerebro. La idea de que era provocada por un desequilibrio químico en las neuronas inspiró el estudio inicial de la fluoxetina y culminó en la comercialización del Prozac, pero ha sido refutada una y otra vez por investigaciones que no encuentran resultados concluyentes. ¿Y si hemos estado buscando en el lugar equivocado?

Recientemente se ha encontrado evidencia convincente de que la inflamación—la estrategia de defensa del sistema inmune contra invasores extraños—puede acrecentar las flamas de la depresión. Algo similar a alimentar un incendio con gasolina.

“Lo importante es la concepción de que el organismo humano está conectado a la mente, y que el sistema inmune tiene una conexión con el cerebro”, explica Heinze.

Esto no es nada revolucionario. A fin de cuentas, no es ajeno a los psiquiatras que la depresión comúnmente viene asociada con otras enfermedades no mentales, como obesidad, diabetes o alteraciones cardiovasculares.

Un análisis publicado en 2015 en la *Revista Americana de Psiquiatría* revisó más de 200 investigaciones y encontró que en pacientes deprimidos los niveles de moléculas relacionadas con la inflamación se elevan hasta 50 por ciento más de lo normal. Se cree que la razón de ello se esconde en el estrés.

Como cuando se inflama una herida o cortada, los científicos han descubierto que el estrés—así como una dieta pobre y malos hábitos de salud—aumenta la inflamación. Mucho estrés puede conducir a un estado crónico de inflamación persistente, que podría ser, a su vez, la raíz de muchas enfermedades físicas y mentales.

También se ha observado que los pacientes deprimidos medicados con antiinflamatorios y antidepresivos responden mucho mejor que quienes sólo reciben antidepresivos y un placebo.

Este tipo de estudios se han realizado sólo en Estados Unidos y Europa; Heinze ya tiene planes para desarrollarlos en México. **EN**



**I TOOK
MY PROZAC
TODAY**

ESTRÉS.
Se ha dictado
que puede
inflamar al
cerebro y
desencadenar
enfermedades.