

Conference Paper

Papel de los Antagonistas del Receptor NMDA en el Tratamiento de Trastornos Depresivos en Adolescentes

Moya-Sánchez, Deldhy Nicolás^{1*}; Paredes-Zazueta, Edgar Humberto^{1#}; Benavides-Caceres, María Constanza^{1§}.

¹Servicio de Psiquiatría, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

*Correspondencia: deldhy@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7989-4646>

#Correspondencia: edgar.paredeszta@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3192-3737>

§Correspondencia: benavidescaceresmariaconstanza@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4551-4924>

PALABRAS CLAVE: Dextrometorfano, bupropión, depresión, trastornos psiquiátricos, antagonista del receptor NMDA, inhibidor de CYP2D6.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos depresivos en adolescentes representan un desafío significativo en el ámbito de la salud mental, con posibles consecuencias graves a nivel individual y social si no se manejan adecuadamente. En los últimos años, se ha centrado la investigación en la evaluación del papel de los antagonistas del receptor NMDA en el tratamiento de la depresión, particularmente en pacientes que no responden a las terapias convencionales (1,2). Se ha demostrado que estos antagonistas poseen propiedades antidepresivas en modelos animales, y fármacos como la ketamina, el dextrometorfano y el bupropión, este último un inhibidor competitivo de CYP2D6, han mostrado efectos antidepresivos rápidos y sostenidos en pacientes con depresión resistente al tratamiento (1).

Este artículo se enfocará en examinar el papel de los antagonistas del receptor NMDA en el tratamiento de los trastornos depresivos en adolescentes, y se discutirá la viabilidad de esta aproximación en la búsqueda de nuevas opciones farmacológicas.

OBJETIVO

El objetivo principal de este artículo es llevar a cabo una revisión exhaustiva y un análisis crítico de la evidencia actualmente disponible sobre el uso de antagonistas del receptor NMDA en el tratamiento de la depresión en adolescentes. Se evaluará en qué medida estos antagonistas, junto con un inhibidor competitivo de CYP2D6, resultan efectivos en el tratamiento de la depresión en esta población. Además, se abordarán las implicaciones prácticas asociadas con la administración de estos fármacos en un entorno clínico, incluyendo las pautas y recomendaciones para su prescripción a adolescentes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de investigaciones recientes sugieren que la combinación de dextrometorfano y bupropión podría ser una opción terapéutica efectiva para adultos con depresión resistente a otros tratamientos (3). No obstante, es fundamental destacar que esta terapia no cuenta con la aprobación de la FDA para su uso en menores de edad. Por otro lado, la ketamina ha demostrado ser efectiva en la reducción de los síntomas depresivos en adultos con trastornos del estado de ánimo resistentes al tratamiento, aunque existe una limitada cantidad de estudios en poblaciones



Cita: Moya-Sánchez, Deldhy Nicolás; Paredes-Zazueta, Edgar Humberto; Benavides-Caceres, María Constanza, Papel de los Antagonistas del Receptor NMDA en el Tratamiento de Trastornos Depresivos en Adolescentes, Inno J, 2023, 1(1).

Publicado: Octubre 2023

jóvenes. En esta revisión, se analiza el estado actual de la evidencia en cuanto al uso de la ketamina en adolescentes con trastornos del estado de ánimo resistentes al tratamiento (4).

Se identificaron cuatro estudios publicados que investigaron el uso terapéutico de la ketamina en jóvenes para tratar la depresión resistente al tratamiento. Los resultados indican que la ketamina puede mejorar los síntomas depresivos, reducir la ideación suicida aguda y disminuir la labilidad del estado de ánimo en adolescentes, aunque algunos individuos aún pueden no responder al tratamiento (4). Estos medicamentos, que actúan como antagonistas del receptor NMDA y, en el caso del bupropión, como inhibidores de la recaptación de dopamina y norepinefrina, han demostrado reducir los síntomas depresivos y promover la neuroplasticidad cerebral en pacientes adultos, lo cual podría estar relacionado con su eficacia terapéutica (4).

En otra revisión, se encontró evidencia preliminar que respalda el uso de ketamina en adolescentes con depresión resistente al tratamiento (5). La ketamina, que comparte un mecanismo de acción similar al dextrometorfano al bloquear los receptores NMDA (6)(7), ha mostrado una alta tasa de respuesta en pacientes adolescentes (8). Sin embargo, es esencial subrayar que se requieren investigaciones adicionales para establecer su seguridad y eficacia a largo plazo, lo cual debe ser considerado en futuros estudios que incluyan a la población adolescente (9).

El dextrometorfano, un antagonista no selectivo de los receptores NMDA y agonista del receptor sigma-1, también ha sido investigado como un posible tratamiento para la depresión. Sin embargo, una limitación relevante es su rápido metabolismo en humanos, lo que dificulta alcanzar las concentraciones plasmáticas necesarias para los efectos terapéuticos sin la inhibición metabólica. La administración conjunta con el antidepresivo bupropión, un inhibidor competitivo de CYP2D6, aumenta la biodisponibilidad del dextrometorfano al nivel requerido para obtener efectos terapéuticos. Los mecanismos biológicos relacionados con el dextrometorfano (como la unión al receptor NMDA, la actividad agonista del receptor sigma-1 y la inhibición del transportador de serotonina y noradrenalina) y el bupropión (inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina) se han vinculado a los trastornos depresivos (3).

No obstante, es fundamental señalar que estos tratamientos deben ser administrados con precaución y bajo un monitoreo constante de los efectos secundarios, además de considerar las posibles interacciones medicamentosas (10). Se requieren más investigaciones y ensayos clínicos para confirmar su eficacia y seguridad en la población adolescente (11). En conjunto, esta revisión destaca la necesidad de una evaluación minuciosa de estos tratamientos en jóvenes con trastornos depresivos y la importancia de futuras investigaciones en este campo.

CONCLUSIONES

En el ámbito de la salud mental, los trastornos depresivos en adolescentes representan una preocupación creciente que demanda una atención cuidadosa y soluciones efectivas. La investigación sobre el uso de antagonistas del receptor NMDA, como la ketamina, el dextrometorfano y el bupropión, en el tratamiento de la depresión en esta población, ofrece resultados alentadores, pero también plantea desafíos significativos.

Aunque algunos estudios indican que la ketamina y la combinación de dextrometorfano y bupropión pueden mejorar los síntomas depresivos en adolescentes, es esencial reconocer que estos tratamientos aún no cuentan con la aprobación de la FDA para su uso en esta población. La seguridad y eficacia a largo plazo de estos enfoques deben ser rigurosamente evaluadas en futuros



Cita: Moya-Sánchez, Deldhy Nicolás; Paredes-Zazueta, Edgar Humberto; Benavides-Caceres, María Constanza, Papel de los Antagonistas del Receptor NMDA en el Tratamiento de Trastornos Depresivos en Adolescentes, *Inno J*, 2023, 1(1).

Publicado: Octubre 2023

estudios clínicos, teniendo en cuenta las particularidades del desarrollo adolescente y las posibles interacciones medicamentosas.

Esta revisión resalta la importancia de continuar investigando y explorando nuevas alternativas farmacológicas para tratar la depresión en adolescentes, dado el impacto significativo que esta enfermedad tiene en su bienestar. Sin embargo, se subraya la necesidad de una aproximación cautelosa, con una atención médica personalizada y un monitoreo constante de los efectos secundarios, para garantizar la seguridad y eficacia de cualquier tratamiento farmacológico. En última instancia, este campo de investigación prometedor deberá equilibrar la búsqueda de nuevas terapias con la responsabilidad de proteger la salud y el bienestar de los jóvenes que enfrentan trastornos depresivos.

REFERENCIAS

1. Lv S, Yao K, Zhang Y, Zhu S. NMDA receptors as therapeutic targets for depression treatment: Evidence from clinical to basic research. *Neuropharmacology* [Internet]. el 1 de marzo de 2023 [citado el 13 de septiembre de 2023];225. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36539011/>
2. Ates-Alagoz Z, Adejare A. NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Depression. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. el 3 de abril de 2013 [citado el 13 de septiembre de 2023];6(4):480–99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24276119/>
3. Keam SJ. Dextromethorphan/Bupropion: First Approval. *CNS Drugs*. el 27 de noviembre de 2022;36(11):1229–38.
4. Kim S, Rush BS, Rice TR. A systematic review of therapeutic ketamine use in children and adolescents with treatment-resistant mood disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2020 30:10 [Internet]. el 8 de mayo de 2020 [citado el 12 de septiembre de 2023];30(10):1485–501. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-020-01542-3>
5. Baek JJ, Hasassri E. Ketamine for Adolescent Depression: An Overview and Considerations for Future Directions. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal*. el 28 de junio de 2022;17(4):2–4.
6. Meshkat S, Rosenblat JD, Ho RC, Rhee TG, Cao B, Ceban F, et al. Ketamine use in pediatric depression: A systematic review. *Psychiatry Res*. noviembre de 2022;317:114911.
7. Wallach J, Brandt SD. 1,2-Diarylethylamine- and Ketamine-Based New Psychoactive Substances. En: *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2018. p. 305–52.
8. Kim S, Rush BS, Rice TR. A systematic review of therapeutic ketamine use in children and adolescents with treatment-resistant mood disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. el 8 de octubre de 2021;30(10):1485–501.
9. Moore TJ, Alami A, Alexander GC, Mattison DR. Safety and effectiveness of NMDA receptor antagonists for depression: A multidisciplinary review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. el 26 de julio de 2022;42(7):567–79.
10. Chuang WC, Yeh CB, Wang SC, Pan PY, Shyu JF, Liu YP, et al. Potential Negative Effects of Dextromethorphan as an Add-On Therapy to Methylphenidate in Children With ADHD. *Front Psychiatry*. el 26 de junio de 2019;10.
11. Kweon K, Kim HW. Effectiveness and Safety of Bupropion in Children and Adolescents with Depressive Disorders: A Retrospective Chart Review. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. el 20 de noviembre de 2019;17(4):537–41.



Cita: Moya-Sánchez, Deldhy Nicolás; Paredes-Zazueta, Edgar Humberto; Benavides-Caceres, María Constanza, Papel de los Antagonistas del Receptor NMDA en el Tratamiento de Trastornos Depresivos en Adolescentes, *Inno J*, 2023, 1(1).

Publicado: Octubre 2023