

## Mejorar y acelerar la respuesta antidepressiva

■ Los antidepressivos, aunque seguros y efectivos, requieren de un periodo de alrededor de dos semanas para que el efecto terapéutico se inicie. Adicionalmente, si bien no en todos los casos, en un buen número de pacientes la respuesta antidepressiva es parcial y limitada quedando después del tratamiento del episodio agudo algunos síntomas residuales. Desde un punto de vista clínico es importante que se pueda lograr una respuesta rápida y más completa debido a la alta morbilidad durante el periodo previo al inicio del efecto antidepressivo, y a que está claramente documentado que en la medida en la que se logre una respuesta más temprana el pronóstico a largo plazo será mejor. Es por ello que se siguen haciendo esfuerzos para encontrar nuevas opciones terapéuticas que superen estas limitaciones. Una de estas alternativas, desarrollada desde hace algunos años, es la adición de monohidrato de creatina al tratamiento con antidepressivos.

La creatina es una molécula biológica utilizada desde hace tiempo como suplemento nutricional para aumentar la masa muscular y mejorar el rendimiento físico, además de que incrementa las reservas cerebrales de fosfocreatina (PCr). Su consumo como aporte dietético complementario es muy frecuente entre atletas y fisico-culturistas. Su característica principal es que se une a una molécula de ácido fosfórico formando un enlace de alta energía con el fósforo dando como producto resultante la PCr. En el músculo se encuentra en forma libre en un 40% y el 60% restante como PCr que es la forma con carga energética. Al incrementar las reservas cerebrales de creatina se redirige la actividad de la enzima creatina-cinasa para ser utilizada en la producción de adenosin-trifosfato (ATP) a partir de la PCr y en respuesta a la demanda de energía. Varios estudios previos ya habían identificado, con la aplicación de la espectroscopía por resonancia magnética y utilizando fósforo radiomarcado ( $^{31}\text{P}$ -MRS), que en los sujetos deprimidos se presenta una actividad anormal en la bioenergética del cerebro, y que en la medida en que los síntomas mejoran con los tratamientos el recambio alterado de ATP a PCr se normaliza. También ya se había identificado que los niveles basales elevados de PCr y bajos de  $\beta$ -nucleósido-trifosfato (que vienen principalmente de ATP cerebral) se asocian a una buena respuesta al tratamiento con antidepressivos. Esto sugiere que el efecto pro-energético de la creatina como suplemento, y que incluye la regeneración del fosfato intracelular de alta energía, puede contribuir a la generación de una respuesta más temprana y más potente de los antidepressivos. El fenómeno ha sido igualmente comprobado en

modelos animales de depresión, pero el incremento de la respuesta antidepressiva inducida por la creatina se ha comprobado únicamente en roedores hembras y no en machos, sin que se tenga una explicación clara para ello. Algunos autores suponen que el dimorfismo sexual en la expresión de los niveles de creatina-cinasa y los efectos benéficos de los estrógenos sobre la función mitocondrial (como es el caso de una mayor capacidad de generación de energía), podrían participar en estas diferencias encontradas entre sexos. Un ensayo clínico de reciente aparición se dirigió a valorar qué tan eficaz y seguro es adicionar creatina al tratamiento con el antidepressivo escitalopram en un grupo de mujeres con la presencia de un trastorno depresivo mayor. Su predicción fue que la adición de la creatina se asociaría a una respuesta antidepressiva más temprana y más potente, en comparación con la adición de placebo.

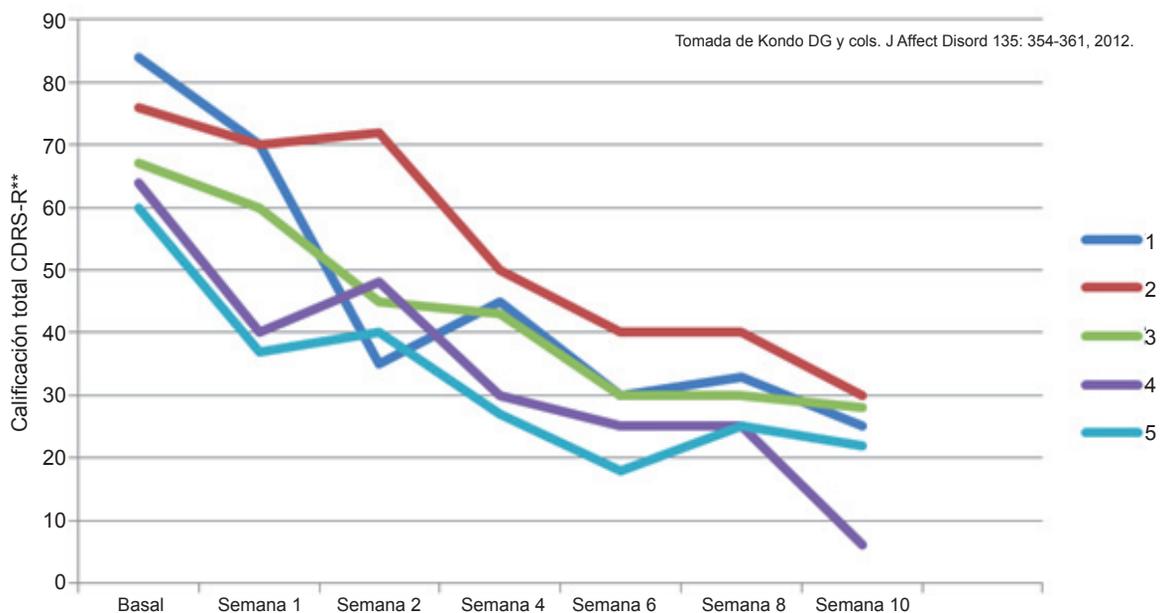
Seleccionaron a 52 mujeres de entre 19 y 65 años de edad, con el diagnóstico de un episodio activo de depresión mayor de acuerdo a criterios del DSM-IV y corroborado con la aplicación de la entrevista estructurada SCID. Además requirieron una calificación mínima de 17 puntos en la escala de Hamilton para depresión (Ham-D) y no haber recibido psicotrópico alguno en el curso de las ocho semanas previas. También evitaron incluir a pacientes con otros diagnósticos médicos no controlados, particularmente con enfermedad renal que cursara con niveles elevados de creatinina sérica. Se asignaron en forma aleatoria (1:1) para recibir escitalopram más placebo (grupo placebo) o escitalopram más creatina (grupo creatina). La dosis de creatina fue de 3 g por día durante la primera semana y 5 g por día en las siete semanas subsecuentes. El escitalopram se administró en dosis de 10 mg por día la primera semana con incremento a 20 mg de la segunda semana en adelante, con la posibilidad de ajustarla de acuerdo a la decisión del clínico a cargo del paciente. Fuera de lorazepam o zolpidem para el manejo del insomnio, se evitó administrar cualquier otro psicofármaco. La respuesta al tratamiento se valoró con la aplicación de la escala Ham-D, con la escala Montgomery-Asberg para depresión, y con el apartado de gravedad de la enfermedad de la escala Impresión Clínica Global. Se definió la respuesta como una reducción de al menos el 50% a partir de la calificación basal en la escala Ham-D y la remisión como un total máximo de 7 puntos en la calificación total de dicha escala. De igual manera se evaluaron periódicamente los parámetros de seguridad y tolerabilidad. Ambos grupos fueron razonablemente similares en cuanto a características clínicas y socio-demográficas y el 75% de la muestra inicial completó el estudio. A partir de la segunda semana del estudio las pacientes que recibieron creatina mostraron una diferencia significativa

en cuanto a la respuesta clínica evidenciada al comparar las calificaciones de la escala Ham-D. Esta diferencia se mantuvo hasta el final del estudio y fue también corroborada en la escala Montgomery-Asberg y en el apartado de gravedad de la escala Impresión Clínica Global, si bien ambos grupos al final de la semana 8 mostraron una respuesta adecuada. De acuerdo a la calificación de la escala Ham-D, el 52% de las pacientes del grupo creatina alcanzaron una condición de remisión sintomática, mientras que esta categoría sólo la logró el 25.9% de las pacientes en el grupo placebo. La presencia de eventos adversos en los dos grupos fue similar (43.4% vs 46.4%) y la mayoría ocurrió en las primeras semanas del estudio. No hubo eventos graves que requirieran la suspensión del tratamiento.

Los autores discuten y analizan los resultados encontrados. De acuerdo a ellos, éste es el primer estudio que muestra que la creatina en un grupo de mujeres con depresión reduce el tiempo de inicio de la respuesta con un antidepresivo. También en este grupo se observó una tasa mayor de remisión. Si bien aceptan que se desconoce el mecanismo intracelular por el que la creatina acelera la respuesta antidepresiva, debido a que la molécula participa en el incremento de la reserva energética de PCr es posible que al incrementar la bioenergética celular por este proceso la actividad del antidepresivo se instale con mayor rapidez. Postulan que el efecto puede ser similar al que se obtiene con la administración de S-adenosil-l-metionina. Además, se considera que en combinación con el efecto bioenergético, la creatina genera un efecto neuroprotector

por medio de mecanismos anti-apoptóticos y antioxidantes. Si bien es un trabajo con ciertas limitaciones debido al tamaño modesto de la muestra y a haberlo efectuado en un grupo poblacional particular (Corea), abre una alternativa para que en un futuro se hagan estudios más amplios con más pacientes, con seguimientos más prolongados y sobre todo con la inclusión de individuos del sexo masculino para poder determinar si el efecto es similar en ellos.

Otro estudio en este campo que también es de publicación relativamente reciente, fue llevado a cabo en un grupo muy reducido de cinco mujeres adolescentes deprimidas con falta de respuesta a ocho semanas de tratamiento con fluoxetina. Adicionalmente, les practicaron estudios de imágenes con <sup>31</sup>P-MRS al inicio del estudio y posteriormente al completar ocho semanas de tratamiento adicional con creatina. Con el fin de contar con un grupo comparativo, realizaron estos mismos estudios a 10 mujeres adolescentes sin alguna psicopatología. Todas las pacientes recibieron en forma agregada a la fluoxetina 4 gr de creatina por vía oral durante las ocho semanas que duró el tratamiento. La respuesta al tratamiento se identificó por medio de los cambios a partir de la valoración basal, en la escala CDRS-R (Children's Depression Rating Scale-Revised). En la gráfica se observa la reducción en la calificación de la escala a lo largo de las ocho semanas, de las cinco pacientes incluidas. Como puede observarse la respuesta fue clara en todas las pacientes, además de que se mantuvo e incluso se incrementó al suspender la creatina (semana 10).



\* (sin creatina); \*\*CDRS-R Children's Depression Rating Scale Revised.

Tomada de Kondo DG y cols. J Affect Disord 135: 354-361, 2012.

Con respecto a los resultados de imágenes con  $^{31}\text{P}$ -MRS, las adolescentes tratadas con creatina mostraron un incremento significativo de la concentración de PCr cerebral al final del estudio, en comparación con las concentraciones iniciales. Un aspecto importante que los autores hacen notar es que en los casos tratados se redujo de manera importante la ideación suicida que se había mantenido presente durante el tratamiento con fluoxetina. Si bien limitado por el número pequeño de sujetos y por tener un diseño abierto, este es un trabajo que aporta información importante para el estudio de las bases neurobiológicas de los trastornos depresivos. En este caso, la adición de creatina generó la respuesta clínica que no se había logrado con la adminis-

tración exclusiva del antidepresivo. Será importante seguir la evolución de estos hallazgos y su complementación con estudios futuros.

## Bibliografía

LYOO IK, YOON S, KIM TS y cols.: A randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral creatine monohydrate augmentation for enhanced response to a selective serotonin reuptake inhibitor in women with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 169:937-945, 2012.

KONDO DG, SUNG YH, HELLEM TL y cols.: Open-label adjunctive creatine for female adolescents with SSRI-resistant major depressive disorder: a  $^{31}$ -phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord*, 135:354-361, 2011.