

Moduladores de neurotransmisores con acciones antidepresivas: Bases biológicas para su comprensión, en atención primaria y equipo interdisciplinario de salud mental.

Capítulo 1: Antidepresivos clásicos y otros inhibidores de la recaptación de monoaminas.

Delfina Lahitou Herlyn y Juan Carlos Ferrali

Antiguamente se denominaban antidepresivos a un conjunto de medicamentos usados para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, muchos de ellos no son sólo utilizados en la depresión, también se aplican al tratamiento de otros trastornos y asimismo para algunas dimensiones alteradas en la salud humana. Por ejemplo en el trastorno obsesivo-compulsivo o en la dimensión impulsiva del trastorno límite cuando alcanza niveles clínicamente significativos. La gama de usos terapéuticos validados es mucho más amplia. Por dicho motivo diversos autores como Stephen Stahl, David Kupfer, David Nutt y Guy Goodwin, entre otros, proponen la modificación de la nomenclatura actual de los psicofármacos. Podrían entonces clasificarse de acuerdo a su mecanismo de acción, y no necesariamente a su función clínica que como hemos ya mencionado es variada. Pero al momento actual aceptaremos llamarle “antidepresivos” a este grupo de moléculas heterogéneas.

En este contexto, cabe en este punto efectuar una aclaración. ¿Qué se entiende por depresión? Pues como sabemos toda droga que se utiliza para el tratamiento de afecciones humanas necesita ser probada en contextos de investigación. Usualmente, en nuestros tiempos, se utilizan para definir a la depresión de manera estandarizada para la investigación farmacológica los criterios del **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)**, que se encuentra en su quinta edición (DSM-5)

Desde su aparición a principios de la década del 50 esta clase de fármacos ha venido creciendo cuantitativa y cualitativamente conformando en el presente un nutrido racimo de elementos que requiere ser clasificado siguiendo algunos principios sistemáticos. Hay clasificaciones químicas, farmacodinámicas, clínicas, históricas, por efectos adversos y, por supuesto, heterodoxas. Vamos a transitar por estos últimos caminos, pues nuestro propósito es ser claros e ilustrativos.

Previamente a ello haremos alguna consideración. Cuando se habla de depresión, como en cualquier otra patología, es menester distinguir entre causas y mecanismos. Las causas constituyen aquello que en medicina denominamos etiología y los mecanismos la patogenia. Pues bien, los conocimientos acerca de la producción de la depresión, han estado dominados por largo tiempo, en el terreno biológico, por la hipótesis monoaminérgica, aunque en últimos años la teoría glutamatérgica de la depresión ha estado bajo el reflector a merced de la investigación y del entendimiento del funcionamiento de los fármacos que lo componen. Estos

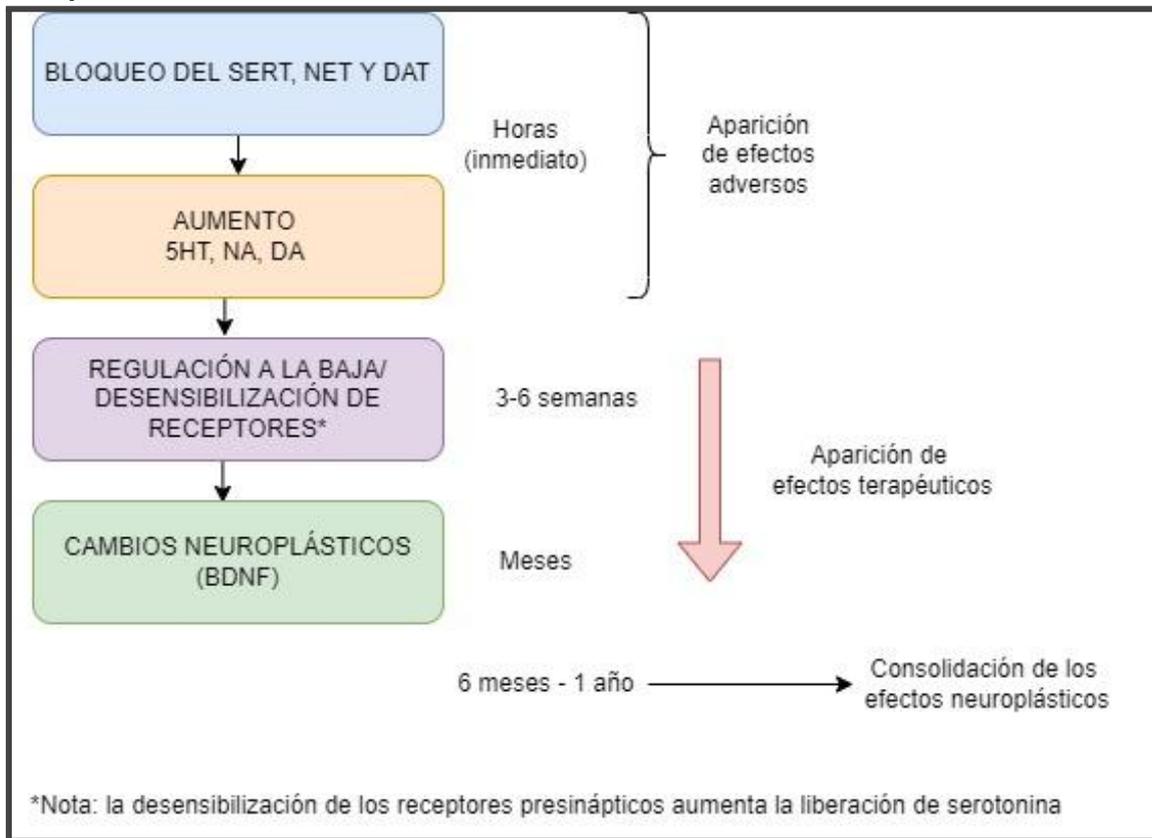
modelos preponderan a los neurotransmisores (sertralina, noradrenalina, dopamina, glutamato) y su modulación farmacológica para el entendimiento de la génesis de la depresión, pero consideramos importante destacar que en años recientes son las vías implicadas en su fisiopatogenia las que lideran el considerado mejor acercamiento a su comprensión. Esto quiere decir que no es la mera deficiencia de neurotransmisores a nivel global la que genera los síntomas, sino cómo estos neurotransmisores se conectan entre sí en diferentes vías. El dominio de las teorías centradas en los neurotransmisores se verá reflejado en la nomenclatura y clasificación de los antidepresivos.

Introducción a la hipótesis monoaminérgica de la depresión

La hipótesis monoaminérgica fue formulada por Schildkraut en 1962, y se refiere al papel de las monoaminas, noradrenalina, serotonina y dopamina, en el trastorno depresivo. Durante años se pensó acerca de las deficiencias en la neurotransmisión nerviosa, que eran corregidas por los antidepresivos. Al respecto prosperó la idea referente a que esas deficiencias podían dar cuenta de la génesis del problema. El incremento de neurotransmisores en la biofase, sea por inhibición de su recaptación o por la de aquellas enzimas que los degradan, es un fenómeno temprano, en tanto que el efecto antidepresivo tarda semanas en manifestarse. Es así que poco a poco llegó a entenderse mejor el mecanismo de acción de los ADP, como producto de una cascada de fenómenos de pasos sucesivos. El efecto antidepresivo se produce cuando las drogas pueden provocar cambios y modificaciones que van reparar los daños provocados por las causas de la depresión y los modos de acción de las mismas sobre el SNC. Hoy por hoy, nuestra comprensión de la fisiopatología es más grande y conocemos que el aumento de las monoaminas en biofase de forma sostenida en el tiempo generarían cambios estructurales en las sinapsis neuronales. Entre los mecanismos mejor descritos al momento podemos mencionar: la regulación a la baja de los receptores en las neuronas post-sinápticas, que desencadenaría una cascada de reacciones intracelulares que mediante el factor de transcripción CREB (cAMP response element-binding protein) daría aviso al núcleo de que la sinapsis está siendo muy estimulada y favorecería la fabricación de nuevos receptores para las monoaminas que se expresarían posteriormente a la alza. Por otro lado, siempre se ha hablado de la incapacidad de las neuronas de poder dividirse, sin embargo, sabemos de su alta capacidad neuroplástica. Esta cascada de elementos también ayudaría a la producción de factores de crecimiento neuronal, entre ellos el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que promovería la aparición de nuevas arborizaciones dendríticas que harían crecer a la neurona como si se tratara de las ramas de un árbol. Estos efectos modificadores de la estructura neuronal (diagrama 1) que han sido tan bien descritos con los antidepresivos defiende que los psicofármacos no son meras formas de “tapar” sintomatología como se creía, sino que son modificadores del curso

de la enfermedad, mejoran el pronóstico de la misma cuando se utilizan en forma pronta y asertiva. Es por eso que deberemos hacer lo posible para agudizar el ojo clínico y trabajar en equipo con profesionales en equipos multidisciplinarios.

Diagrama 1: Mecanismo de acción de los antidepresivos por bloqueo de la recaptación de monoaminas.



Sin lugar a duda, mucho debemos a la teoría monoaminérgica y al laborioso proceso ulterior que permitió entender principios del mecanismo de acción de este grupo de medicamentos. Ello permitió avanzar hacia una comprensión racional de algunos aspectos vinculados a este gran problema que llamamos depresión.

Hemos hecho estas salvedades. Por ello se incluye en este número un artículo destinado a ampliar el entendimiento de diversos factores que intervienen en la fisiopatología de la enfermedad depresiva:

Las tres monoaminas clásicas consideradas relevantes en la regulación del ánimo en el sistema nervioso central son las enunciadas en la tabla 1:

Tabla 1: Moléculas del sistema monoaminérgico y sus funciones supuestas en el sistema nervioso central.

<p>Serotonina (5HT)</p>	<p>También conocida como “la molécula de la felicidad”. Las vías serotoninérgicas son posiblemente el blanco más comúnmente utilizado por las moléculas antidepresivas actuales y las mismas están involucradas no sólo en la regulación del ánimo, sino también en la presencia de rumiaciones, pensamientos obsesivos, compulsiones, la memoria, la ansiedad y la impulsividad. Su modulación es importante para el tratamiento de la depresión, ansiedad y los trastornos obsesivo-compulsivos.</p>
<p>Noradrenalina (NA)</p>	<p>Asociada al estado de alerta y vigilancia, la capacidad de concentración, la sensación de energía y en conjunto con la dopamina de la atención. Su modulación mejora la cognición a nivel prefrontal y es de utilidad para tratar los trastornos por déficits atencionales.</p>
<p>Dopamina (DA)</p>	<p>Es un neurotransmisor que no se asocia únicamente a los estados depresivos, sino que cumple funciones múltiples. Es una vía importante del sistema de recompensa, se asocia a la motivación y, como se mencionó previamente, con la atención. No sólo cumple funciones mentales superiores, sino que además se asocia a funcionamiento adecuado del sistema endócrino y del sistema motor. Su falta en neurología se asocia a patologías como la enfermedad de Parkinson o ciertos tipos de trastornos neurocognitivos.</p>

Durante décadas las moléculas antidepresivas existentes siempre se han encargado de regular estos tres subsistemas monoaminérgicos a la alza o a la baja.

Teniendo en cuenta que las descripciones recientes en las funciones de los neurotransmisores no son más que una generalización para facilitar el entendimiento, vamos a dejar de lado por el momento, el análisis apasionante de estas cuestiones para adentrarnos en el objetivo central de este trabajo. El mismo consiste en aproximarse a las bases de comprensión del grupo de fármacos llamados antidepresivos, desde la nomenclatura, la clasificación y algunos elementos sencillos de farmacodinamia. Con ciertos comentarios particulares que permitan introducirse en el tema a quienes trabajan en dos áreas estrechamente vinculadas, con múltiples solapamientos:

1. Atención primaria de la salud
2. Equipo interdisciplinario de salud mental

Decimos que las áreas se encuentran entrelazadas porque, actualmente, un tema básico en salud pública lo constituye la atención de la salud mental en atención primaria. Por otra parte la epidemiología de la enfermedad es abrumadora por el grado de sufrimiento que ocasiona, la discapacidad que conlleva y los riesgos propios de una patología severa, de alarmantes y crecientes cifras de prevalencia.

Clasificación de los antidepresivos

Una clasificación, en ciencia, pretende ordenar objetos de estudio en base a algunos principios sistemáticos, para facilitar el trabajo con dichos objetos de estudio. En nuestro caso dicha clasificación se va a efectuar, tal cual lo anticipamos, de manera heterodoxa, a los fines de aportar mayor claridad en la comprensión de la materia de estudio. Hablamos de criterios químicos, farmacodinámicos, históricos, por efectos adversos, clínicos. También existen modelos bimodales o multimodales con un apreciable grado de sistematización. La heterodoxia supone alta flexibilidad. Veamos entonces las clases y subclases de antidepresivos que pertenecen la familia de los mismos:

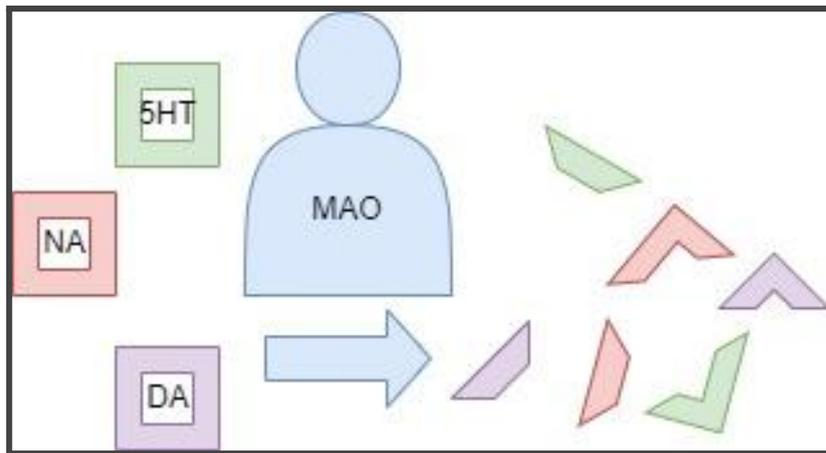
1. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)
2. Antidepresivos tricíclicos clásicos
3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
4. Inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina
5. Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina y dopamina
6. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
7. Antidepresivos con otro mecanismo de acción (antidepresivos atípicos)

A continuación realizaremos un recorrido por las distintas clases de antidepresivos. Cabe aclarar que para el entendimiento de los mecanismos de acción de estos fármacos consideramos conveniente ir en el orden previamente mencionado a pesar de que los primeros no son necesariamente los más utilizados en la clínica. Eso se debe a que sus mecanismos de acción y efectos adversos nos ayudan a comprender cómo se han ido desarrollando las moléculas antidepresivas.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

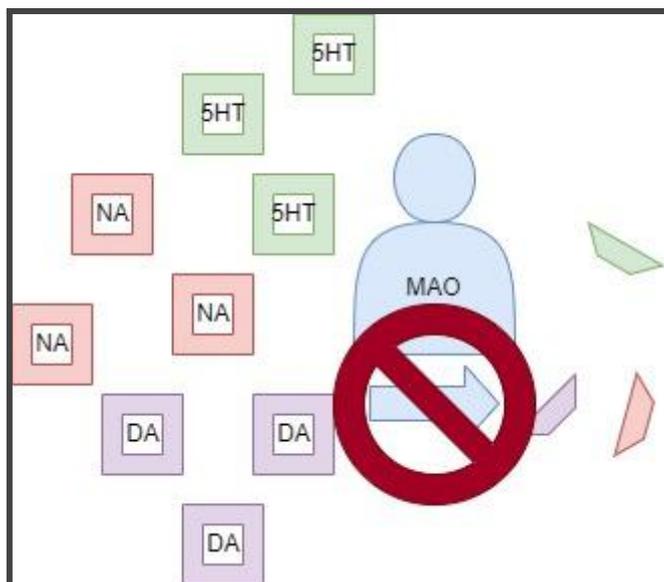
La monoaminoxidasa (MAO) es una enzima catalítica que se encarga de la degradación de las monoaminas.

Figura 1: Enzima MAO degrada neurotransmisores noradrenalina (NA), dopamina (DA) y serotonina (5HT).



Este grupo de antidepresivos actúan inhibiendo a la MAO e impidiendo, por lo tanto, que la misma pueda ejercer su acción: promoviendo el aumento en la disponibilidad de la monoaminas. El aumento de los neurotransmisores de los tres subsistemas monoaminérgicos implicados en la depresión los hacen una de las opciones más eficaces, pero no necesariamente la opción más segura por los efectos adversos que detallaremos más adelante.

Figura 2: Enzima MAO es inhibida por un fármaco IMAO y se produce acumulación de sus sustratos.



Aunque la inhibición de la MAO no explica en forma completa los efectos antidepresivos de estas sustancias, en buena parte esto es así. Sin embargo, el tema merece alguna consideración mayor, que procuraremos hacer de manera sencilla para favorecer la claridad expositiva.

La unión entre la enzima y el sustrato puede ser de naturaleza reversible o irreversible y, además hay que tener en cuenta que existen dos tipos de MAO, la A y la B.

Los primeros fármacos de este grupo fueron descubiertos accidentalmente, pues eran drogas utilizadas en el tratamiento de la tuberculosis. Estas sustancias se unen de manera irreversible a ambos tipos de MAO. Más adelante aparecieron moléculas que se unen en forma reversible, y además, con propiedades de selectividad sobre uno u otro tipo de MAO. Es necesario saber que la dopamina, noradrenalina, adrenalina, y serotonina son sustratos de la MAO-A, que sería la de mayor implicación en la depresión. La MAO-B sólo se encarga de la degradación de la dopamina, y su inhibición no es efectiva para el tratamiento de la depresión (aunque que se utiliza por ejemplo en el tratamiento de otras enfermedades tales como la enfermedad de Parkinson). En la Tabla 2 enumeramos las principales diferencias entre estas enzimas.

Tabla 2: Diferencias entre los subtipos de enzimas MAO.

	MAO- A	MAO-B
Sustratos	Serotonina Noradrenalina / adrenalina Dopamina Tiramina	Dopamina Tiramina Feniletilamina
Distribución tisular	Cerebro, intestino, hígado, placenta, piel	Cerebro, plaquetas, linfocitos

En la Tabla 3 se puede ver la clasificación de las drogas inhibidoras de la monoaminoxidasa, simplificada al extremo.

Tabla 3 Clasificación de las drogas IMAO

	No selectivos	Selectivos de la MAO-A	Selectivos de la MAO-B
Irreversibles	IMAO hidrazínicos (ej. Fenelzina)		Selegilina, Rasagilina Safinamida
Reversibles	Tranilcipromina	Drogas IRMA (ej. Moclobemida)	

Actualmente la fenelzina, tranilcipromina y moclobemida se han retirado del mercado en nuestro país. Su uso ha quedado reservado a situaciones muy puntuales, entre otras cosas por sus interacciones, entre ellas con la tiramina, que es una sustancia amínica presente en los quesos y cuya ingesta en pacientes tratados con la droga puede desencadenar crisis hipertensivas. Esto se conoce como “síndrome del queso”. Todo prescriptor de IMAO debe advertir a los pacientes sobre la dieta y debe procurar mantenerse alerta con el contenido de tiramina de los alimentos que sus pacientes desean comer.

A pesar de lo famosas y llamativas que resultan las interacciones con tiramina, las interacciones farmacológicas suelen ser más frecuentes y pueden ser aún más peligrosas o letales.

Hoy por hoy los reservamos como una segunda línea en el tratamiento de los pacientes que presentan depresión resistente al tratamiento, atípicas o también casos graves de los cuadros fóbicos, como la fobia social severa, o el trastorno de pánico, cuando no responden a indicaciones de primer orden en los hologramas decisivos.

Antidepresivos tricíclicos

Así como en el apartado anterior hemos empleado un criterio ligado al mecanismo de acción, en este lo haremos con uno vinculado a la estructura química. La nomenclatura de antidepresivos tricíclicos obedece a que su estructura orgánica está formada por tres anillos.

Su acción antidepresiva fue descubierta por Kuhn, cuando investigaba la imipramina para el tratamiento de la psicosis (otro accidente fortuito en la

historia de la farmacología). La imipramina fue el primer antidepresivo tricíclico e inauguró una etapa importantísima en el tratamiento de la depresión. La imipramina era particularmente eficaz para la depresión melancólica, caracterizada por síntomas como retraso psicomotor, anergia, disforia, desesperanza y variación diurna. El grupo fue conocido por todos los clínicos y se utilizó en cualquier clase de depresión.

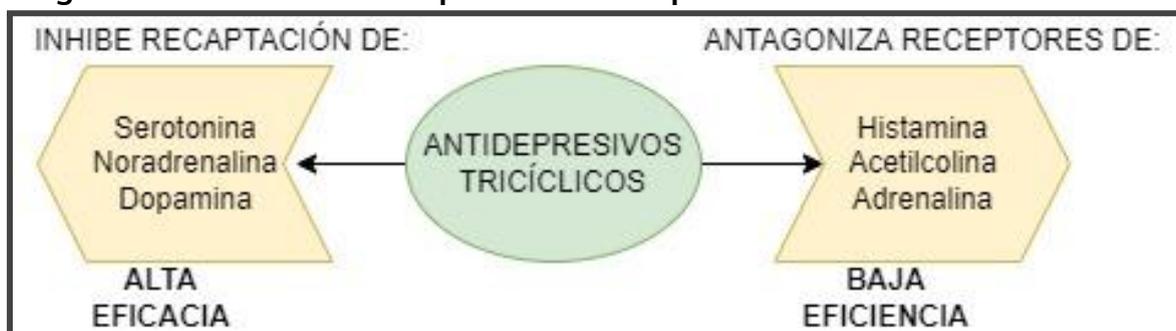
La acción antidepresiva obedece al bloqueo de la bomba recaptadora de noradrenalina, serotonina y, más débilmente, de dopamina. Pero a su vez tienen acciones bloqueantes sobre los receptores histaminérgicos, colinérgico-muscarínicos y α_1 . Del bloqueo de los tres últimos resultan sus efectos adversos más intolerables, que se describen en la Tabla 4.

Tabla 4: Efectos adversos de acuerdo al antagonismo sobre los receptores.

	Antagonismo histaminérgico (H_1)	Antagonismo Muscarínico (M_1 - M_3)	Antagonismo adrenérgico (α_1)
Efectos adversos comunes	Somnolencia Aumento del apetito/ganancia de peso	Visión borrosa Boca seca Taquicardia Estreñimiento Dificultad para orinar	Hipotensión ortostática Sedación Eyaculación retrógrada

La alta eficacia de los tricíclicos entra en conflicto con su eficiencia. Generan un alto costo de efectos colaterales que se pagan en efectividad clínica, pues dichos efectos colaterales son responsables de mal cumplimiento y, aún abandono del tratamiento.

Diagrama 2: Resumen conceptual de antidepresivos tricíclicos.



Sin embargo han cumplido y siguen cumpliendo un papel significativo en el tratamiento de la depresión. Los clínicos que han iniciado su práctica profesional en los años de su surgimiento y consolidación, guardan una profunda gratitud a esta generación de antidepresivos que les permitieron resolver problemas hasta entonces inabordables con procedimientos tan

sencillos y eficaces. Han sabido acomodarse a las molestias de su uso y se han familiarizado largamente con ellos.

En la Tabla 5 encontraremos los ejemplos de los fármacos antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos:

Tabla 5: Fármacos antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos

amitriptilina	imipramina
amoxapina	maprotilina
clomipramina	nortriptilina
desipramina	protriptilina
doxepina	trimipramina

La imipramina fue lanzada al mercado farmacéutico en 1957. La fluoxetina, el primer inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), grupo que estudiaremos más adelante, en 1988. Esos treinta años fueron de pleno dominio de los ATC en el tratamiento farmacológico de la depresión.

Debemos mencionar que algunos ATC bloquean el receptor 5HT₂, por lo cual participan de las ventajas de los fármacos que poseen esa propiedad. Pero de ello nos ocuparemos en el siguiente capítulo. Solo les pedimos que lo tengan presente, por ahora.

En 1964, Donald Klein dio a conocer su experimentación de disección farmacológica en los cuadros de ansiedad. Observó que los pacientes afectados de ansiedad aguda (cuadros conocidos en la actualidad como trastorno de pánico) respondían favorablemente a la imipramina, la cual impedía la aparición de los ataques. Los que padecían ansiedad crónica y difusa (hoy trastorno de ansiedad generalizada), por el contrario, no lo hacían. Ello lo condujo a elaborar la teoría de la discontinuidad en los problemas de ansiedad y suponer que los mecanismos implicados en las dos circunstancias eran diferentes. Tengamos presente que en aquel entonces la nosografía freudiana unificaba ambos fenómenos, desde los escritos de 1894, considerando a la crisis de angustia (ansiedad aguda, pánico) como una exacerbación de la neurosis de angustia (ansiedad crónica, difusa, generalizada). La comprobación clínica de la eficacia de la imipramina en los ataques de ansiedad amplió el campo de aplicación de los tricíclicos, cosa que tendrá su extensión poco más adelante.

En 1967 se publica un trabajo precursor en el abordaje del trastorno obsesivo compulsivo (TOC). En el mismo aparece la utilidad clínica de la clomipramina en los estados obsesivos resistentes a otros tratamientos. La clomipramina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina, que se sigue utilizando en la actualidad para el tratamiento del TOC, si bien las drogas de elección para este trastorno son los IRSS que estudiaremos más

adelante en este mismo artículo.

De a poco los antidepresivos tricíclicos se fueron transformando en agentes activos sobre el sistema nervioso central de espectro amplio, anticipando el curioso destino de esta familia de fármacos, los antidepresivos, que se utilizan en una gama muy amplia de los trastornos mentales o en dimensiones alteradas de la conducta: ataques de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de estrés postraumático, la bulimia nerviosa, trastorno obsesivo compulsivo y el abandono del hábito tabáquico. Además, los antidepresivos tricíclicos se usan para tratar una variedad de estados de dolor crónico, como el dolor de cabeza diario crónico (preventivos migrañosos, muy habitualmente amitriptilina y nortriptilina) y algunas neuropatías.

Los más frecuentemente utilizados en Estados Unidos son amitriptilina, imipramina, desipramina y nortriptilina. La clomipramina se usa comúnmente en Europa y es actualmente considerado el gold-standard para el tratamiento del TOC cuando los fármacos de primera línea no dan resultado.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o SSRIs (Selective Serotonin Reuptakes Inhibitors)

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina fueron los primeros psicofármacos desarrollados en forma racional, se trata de drogas de diseño. Hemos hablado de los IMAO y los ATC, cuyos hallazgos se dieron de manera diferente, que podemos calificar como accidental.

Con los ISRS el proceso se llevó a cabo luego del conocimiento que los investigadores pudieron tener sobre el lugar de acción (LA) de los fármacos antidepresivos.

El propósito de los miembros de este grupo de drogas es actuar selectivamente y con precisión sobre el bloqueo de la bomba neuronal de recaptación de serotonina. Siguiendo lo propuesto por Preskorn vamos a recordar los pasos que tiene que cumplir un fármaco para producir efectos clínicos:

1. Llegar al LA y actuar sobre él. Recordemos que este lugar de acción puede ser, por ejemplo, (entre otras posibilidades que no vamos a considerar aquí en aras de la simplicidad expositiva), una bomba de recaptación neuronal, una enzima, un receptor.
2. Reconocer el LA y ligarse al mismo
3. Generar activación o inhibición en ese punto, lo cual constituye el mecanismo de acción.

El fenómeno del desarrollo racional de moléculas nos permite comprender por qué surgieron, más o menos simultáneamente, diversos principios activos ISRS generados a través de empresas farmacéuticas con capacidad de producir investigaciones. El primero, la zimelidina, tuvo que ser retirado del mercado por algunas observaciones de efectos adversos importantes.

Luego fue el turno de la fluoxetina, quien inició el periplo exitoso de este grupo de fármacos, que han promovido un cambio en las formas de medicar la depresión y de muchos otros trastornos y, asimismo, tratar alteraciones dimensionales en el hombre. En la Tabla 6 pueden verse los ISRS actualmente en uso:

Tabla 6: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Fluoxetina
Sertralina
Paroxetina
Fluvoxamina
Citalopram
Escitalopram

Los seis ISRS tienen el mismo principio farmacológico principal: inhibición selectiva y potente de recaptación de serotonina, también conocida como inhibición del transportador/recaptador de serotonina (SERT).

Los ISRS actúan en el LA específico. La diferencia con los TCA, es que éstos lo hacen, además en otros LA, no deseados, promoviendo efectos colaterales muy importantes. Por ejemplo, los TCA actúan en los receptores histaminérgicos H_1 y H_2 , en el colinérgico (ACh), en el adrenérgico α_1 , provocando aumento de peso, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa e hipotensión, fundamentalmente ortostática.

Igualmente, los ISRS distan de ser drogas ideales, aunque presenten significativamente menores efectos adversos que la primera generación de antidepresivos. Todos ellos ocasionan disfunciones sexuales en un porcentaje significativo de los pacientes tratados. Eyaculación retardada en personas con pene y, a veces, anorgasmia en personas de todos los géneros. En este punto es importante detenernos en las enzimas del citocromo P450 (CYP). No vamos a profundizar de manera significativa en este tema. Solo mencionar que tienen un papel muy importante en el metabolismo, y por lo tanto la eliminación, de los fármacos. Se encuentran en el hígado y los ISRS no sólo son metabolizados por ellas, sino que pueden ejercer un efecto de inhibición de estas enzimas. Este es un fenómeno indeseable. No debemos exagerar ni subestimar todo esto, pero sí respetar el complejo acto de medicar. En ese sentido los médicos evitarán fármacos como fluoxetina o paroxetina (que producen gran inhibición de los citocromos) en pacientes polimedicados o tendrán especial cuidado al titularlas.

Otros efectos adversos dentro de esta familia incluyen: Trastornos gastrointestinales (dolor de estómago o diarrea) y cefaleas, que aparecen en las primeras semanas pero desaparecen posteriormente por acostumbramiento del cuerpo. Se han reportado tanto aumento como disminución de peso, un leve efecto de antiagregación plaquetaria,

hiponatremia y la posibilidad de desarrollo de síndrome serotoninérgico. Todos estos efectos adversos se producen por la inhibición de la recaptación de serotonina, por lo que también son plausibles de los antidepresivos estudiados anteriormente.

Si bien en líneas generales podemos equiparar la eficacia terapéutica de los ISRS en su utilización clínica, existen diferencias en su perfil de efectos adversos que los vuelven más o menos deseables para ciertos tipos de pacientes. Las mismas están enumeradas en la tabla 2 del anexo a este capítulo.

Los ISRS son hoy, para muchos, drogas de primera elección en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y elementos de altísima relevancia en la terapéutica de muchos trastornos (trastorno de pánico, TOC, impulsividad patológica, trastornos de la conducta alimentaria, etc.).

Algunas investigaciones demuestran que la administración de ISRS (en relación a la administración de placebo):

- Aumentó la interacción social
- Redujo los niveles autoinformados de afectividad negativa (neuroticismo), impulsividad y hostilidad

Esto, además de sus ya mencionadas acciones sobre sujetos con patología.

“Esta representa la primera demostración empírica de que la administración crónica de ISRS puede tener efectos significativos en la conducta y la personalidad de humanos normales en ausencia de una depresión basal u otro tipo de psicopatología” (Knutson et al., 1998)

Como vemos, este capítulo de la psicofarmacología no solo impuso una visión racional de los fármacos psicotropos, sino que también abrió las fronteras de su aplicación a la vida humana. Con mucha calma, parece apropiado mantener la cuestión dentro de los límites simples, rigurosos y austeros de la ciencia.

Inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

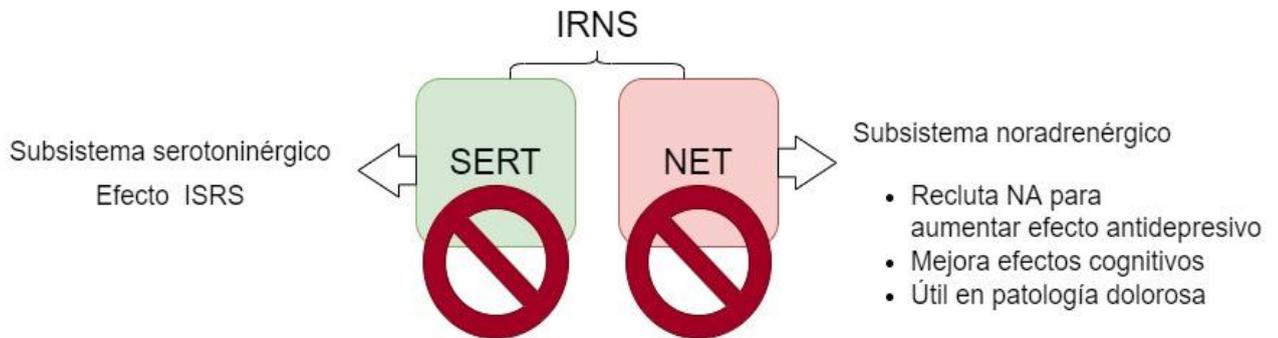
Suele llamarse a este grupo inhibidores duales o antidepresivos duales, denominación confusa pues la propiedad dual de actuar sobre dos sistemas de neurotransmisores a la vez es compartida, también, por otros fármacos, por ejemplo el bupropión o la mirtazapina que estudiaremos luego. Tal vez será oportuno, en el futuro, evitar la nomenclatura de “dual” y precisar el tipo de dualidad a la cual se alude.

En este grupo existen cinco fármacos actualmente, que merecen ser mencionados:

- **Venlafaxina**
- **Desvenlafaxina**
- **Duloxetina**
- **Milnaciprán**
- **Levomilnaciprán**

Los cinco comparten la característica de actuar en los mismos lugares de acción. Reconocen y se ligan a las bombas de recaptación de serotonina y de noradrenalina, para ejercer sus efectos clínicos. En ese sentido, se acercan más a la eficacia de los ATC.

Diagrama 3: Inhibidores de la recaptación de noradrenalina-sertralina y efectos de la inhibición del SERT y NET.



Además de ciertos efectos colaterales similares a los IRSS tiene un inconveniente a considerar. Pueden incrementar los niveles de la tensión arterial (TA), particularmente la diastólica, lo cual obliga a ser cuidadosos en la prescripción a pacientes hipertensos y mantener un monitoreo de la presión arterial en las personas bajo tratamiento con este grupo de fármacos. Agregan además la posibilidad de aumentar la presión intraocular y generar retención aguda de orina por estimular al esfínter por lo que se debe tener cautela en su utilización en personas con hiperplasia prostática. No influyen, como los IRSS, sobre los canales iónicos rápidos vinculados a la conducción intracardíaca.

La **venlafaxina** es una droga interesante por sus propiedades farmacodinámicas. Actúa como inhibidor 5HT a dosis baja, extiende su acción a la bomba de NA a dosis mayores y, hasta es, aunque débil, un inhibidor, también en dosis altas, de la recaptura de dopamina. En ese sentido, sería el más parecido a los ATC, teniendo la ventaja de no bloquear el receptor histaminérgico, ni comportarse como antimuscarínico, así como tampoco bloqueante α_1 .

La venlafaxina se convierte en su activo metabolito, **desvenlafaxina**, por CYP450 2D6. Desvenlafaxina tiene mayor inhibición de NET relativa en comparación con venlafaxina. Esta molécula comenzó a comercializarse luego de haber pasado algunos años en investigación.

La **duloxetina** tiene una propiedad sumamente atractiva: la de ser antiálgica. La eficacia de la duloxetina para el tratamiento del dolor fue vista en toda clase patología desde el dolor neuropático periférico diabético, la fibromialgia, al dolor musculoesquelético crónico como como el asociado con la osteoartritis y problemas de la espalda baja. También puede ser de utilidad en la incontinencia urinaria femenina (pues muestra menor aumento de la TA; pero mayor estimulación del esfínter urinario). Su antagonismo sobre el NET le proporciona mejoría de los síntomas cognitivos ocasionados

por la depresión en pacientes mayores.

Los tres que hemos mencionado son de comercialización en Argentina. A continuación describiremos brevemente el milnacipam y levomilnacipra que no se encuentran disponibles.

El milnacipran es una mezcla racémica de dos enantiómeros (parecido a lo que ocurría con el citalopram dentro de los ISRS). Fue comercializado por primera vez en Japón y se utiliza tanto en depresión como en patología dolorosa y tiene la particularidad de tener una mayor inhibición relativa del NET con respecto a la inhibición del SERT. Esto invita a que pensemos que sea de utilidad para combatir la sintomatología cognitiva presente en los estados depresivos, pero también esta inhibición potente del NET genera mayores efectos adversos como sudoración o retención urinaria. El levomilnacipran es el enantiómero S (levo) del milnacipran, que es la única parte de la molécula activa del fármaco anterior.

Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND)

En este apartado encontramos al **bupropion**, que es el único representante de esta familia de moléculas. Es una droga antidepresiva de naturaleza francamente activante: su propiedad de inhibir la recaptura de NA y DA es débil y posee un metabolito activo producto de su hidroxilación que tiene más afinidad por la inhibición del NET e igual efecto sobre la inhibición del DAT. En tal sentido podría considerarse un fármaco precursor o prodroga además de una droga activa en sí misma. Algo que es importante destacar en este punto, es que se cree que en el humano sólo la inhibición débil del DAT produce efectos antidepresivos. Por el contrario, drogas que son fuertes inhibidoras de dicha molécula y aumentan de manera excesiva la cantidad de dopamina en las vías dopaminérgicas son en general drogas de abuso (cocaína) que carecen de efecto antidepresivo. El bupropión carece, al igual que el resto de sus compañeros antidepresivos, de esta capacidad de generar dependencia y abuso.

Es menester tener en cuenta la posibilidad de inducir convulsiones, observada en un 0,4% de los casos, por lo cual deben descartarse todos los factores de riesgo antes de prescribirlo. Por su carácter estimulante puede generar ansiedad e insomnio (por lo que se indica consumir por la mañana) y por su efecto simpaticomimético puede ocasionar boca seca o constipación. Debe ser administrado con cautela ante la posibilidad de detonar fenómenos psicóticos en terrenos de predisposición.

Carece de acciones sobre los receptores histaminérgico, muscarínico y α_1 , no es cardiotoxico, ni tiene efectos colaterales en la esfera de la sexualidad. Este último atributo lo hace particularmente útil para los casos en que dichos fenómenos colaterales alteran el cumplimiento terapéutico. Inclusive, cuando un fármaco con efecto de inhibición del SERT como los ISRS o los IRNS generan este efecto adverso, la administración de bupropión podría mejorar la esfera sexual, además de potenciar sus efectos antidepresivos.

Los usos del bupropión incluyen: antidepresivo en depresión unipolar (sólo o

como adyuvante), deshabituación tabáquica, tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias psicoactivas (en el período de supresión de la droga de dependencia.), trastornos sexuales inducidos por ISRS. En el año 2020 fue aprobado por la ANMAT en combinación fija con naltrexona (antagonista de los receptores de opioides) para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Estudios in vitro observaron que juntos incrementan la tasa de descarga de las neuronas pro-opiomelanocortina (POMC), que es una importante hormona asociada con la regulación del apetito.

Cuando en el contexto de un trastorno bipolar el uso de un antidepresivo se vuelve inevitable, es el fármaco de elección ya que tiene menor tasa de viraje maníaco. Esta característica lo hace apropiado para tener en cuenta en los difíciles cicladores rápidos.

Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRN)

En este grupo encontramos dos moléculas: reboxetina y atomoxetina. La reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina que durante su fase de investigación tenía resultados prometedores. Posteriormente su comercialización fue discontinuada, pues no se obtuvieron las mismas respuestas de investigación en contextos clínicos. Los efectos colaterales más frecuentes están emparentados con los efectos proadrenérgicos (boca seca, por aumento de la saliva espesa, síntomas de carácter urinario en el varón, por estimulación de los receptores α_1 , hipotensión). Otro fármaco con dicha propiedad es la **atomoxetina** que se comercializa y utiliza en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Recordemos que la desipramina es un potente inhibidor de la captación de NA, que hemos estudiado en el grupo de antidepresivos tricíclicos.

Tabla 7: Moléculas que tienen acción inhibitoria del NET.

<p>Inhibidores del NET</p>	<p>Atomoxetina (IRNI) Reboxetina (IRN) Bupropión (IRND) Venlafaxina (IRNS) Duloxetina (IRNS) Desvenlafaxina (IRNS) Milnacipran (IRNS) Desipramina (ATC) Nortriptilina (ATC)</p>
-----------------------------------	--

Traducido y modificado de Stahl, S. M. (2021). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications.*

Inhibidores de la recaptación de dopamina

Debemos recordar que existe un fármaco inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina, el amineptino. Desde principios de la década del 80 fue utilizado, hasta que se suspendió la comercialización pocos años atrás, porque los sistemas de farmacovigilancia detectaron su fuerte tendencia a producir dependencia. Esto es consistente con la hipótesis que fue descrita en los apartados anteriores de que sólo una inhibición leve a moderada del DAT tendría efectos antidepresivos. Además esta droga tiene marcados efectos hepatotóxicos.

¿Posible inhibidor triple de la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina?

Antes de avanzar con los antidepresivos que presentan otros mecanismos de acción, es la oportunidad de detenernos para incitar al razonamiento crítico e introducir posibles novedades que se presenten en el futuro.

Como hemos visto, los fármacos que logran el aumento de las monoaminas en los tres subsistemas son los más efectivos. Actualmente contamos con fármacos en el mercado que tienen efectividad sobre el sistema monoaminérgico aumentado serotonina, noradrenalina y dopamina a la vez. Aquellos que lo logran son los IMAO y los ATC. Sin embargo, como hemos mencionado, tienen desventajas considerables por presentar un perfil de efectos adversos que los hace poco eficientes. En la clínica, si bien siempre se recomiendan los esquemas en monoterapia, muchas veces nos encontramos con la paradójica situación de que utilizando dos fármacos con diferentes mecanismos de acción logramos incrementar la tolerancia y disminuir los efectos adversos (Ej: venlafaxina + bupropión) que utilizando una sola molécula con efectos adversos múltiples como las familias ya mencionadas. Aunque para garantizar una adecuada adherencia a los tratamientos sabemos que la utilización de esquemas en monodroga resultan más efectivos, ya que los pacientes prefieren tomar menos drogas o encuentran incómodas las posologías que incluyen más de una toma al día.}

Esta contradicción podría verse mermada por una nueva molécula que se encuentra en fases tempranas de investigación: la **toludesvenlafaxina**.

La toludesvenlafaxina es una nueva entidad química y un posible inhibidor triple de la recaptación de monoaminas, actuando sobre los tres subsistemas (serotonina, noradrenalina y dopamina). Según lo describen estos estudios tempranos se trataría de un antidepresivo de acción relativamente rápida y un buen perfil terapéutico que incluye la mejora de la anhedonia y la función sexual. Sin embargo, hasta el momento actual ha sido probada in vitro y en estudios preclínicos (en animales), por lo que tendremos que esperar un poco más para

saber si su efectividad antidepresiva es tan prometedora como su mecanismo de acción nos invitaría a pensar.

Antidepresivos con otros mecanismos de acción

Hasta aquí los antidepresivos que hemos estudiado en este capítulo actúan sobre el sistema monoaminérgico y aumentan la disponibilidad de estas moléculas en la brecha sináptica. Hasta el momento vimos dos posibles mecanismos por los cuales se puede producir este aumento: inhibición de la enzima que degrada a las monoaminas (IMAO) o inhibición de la recaptación de las monoaminas (ATC, ISRS, IRNS, IRND, IRN).

A partir de este punto, los mecanismos de acción se irán complejizando progresivamente a medida que avanzamos por las nuevas moléculas antidepresivas, ya sea que actúen sobre el sistema monoaminérgico o el sistema glutamatérgico. Por eso proponemos detenernos aquí por ahora y continuar en el siguiente capítulo para ir añadiendo conocimiento sobre las nuevas moléculas que fueron surgiendo durante el transcurso de los años.

ANEXO:

Tabla anexa 1: ISRS y su perfil diferencial de características y efectos.

Fluoxetina	Bloquea receptores 5HT _{2C} → aumenta NA y DA Bloqueo débil del NET (clínicamente relevante a dosis muy altas) Vida media larga (2–3 días) + metabolito activo: NORFLUOXETINA con vida media de 2 semanas Genera menos síntomas por discontinuación Inhibición de CYP2D6 - aumento exponencial Menor aumento de peso Existe en formulación semanal
Paroxetina	Tiene efectos calmantes/sedativos (M1) Inhibición moderada del NET Mayor aumento del apetito que otros ISRS Inhibe la NOS: mejoría de efectos sexuales Inhibidor CYP2D6C Muchos síntomas por discontinuación (vida media corta)
Sertralina	Inhibición débil del DAT: mejoría de la motivación y energía. Unión a sigma-1 (σ 1): significado clínico desconocido. Funciones ansiolíticas.
Fluvoxamina	Más utilizado en TOC Unión a sigma-1 (σ 1). Propiedades ansiolíticas. Favorece sus efectos Es inhibidor enzimático de los citocromos
Citalopram	Compuesto de dos enantiómeros R y S En general bien tolerado Leves acciones antihistamínicas Prolongación del QTc en dosis altas (cardiotóxico) Muy poca inhibición del CYP2D6
Escitalopram (S-citalopram)	Molécula parecida al citalopram pero sin el enantiómero R No da prolongación del QTc No tiene propiedades antihistamínicas ISRS mejor tolerado y con menor inhibición de los citocromos hepáticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alamo, C., García-García, P., Lopez-Muñoz, F., & Zaragozá, C. (2019). Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. Tianeptina, un abordaje farmacológico atípico de la depresión. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 12(3), 170–186. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.09.002>

American Psychiatric Association, D. S., & American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR (Vol. 5)*. Washington, DC: American psychiatric association.

Ananth, J. (1983). Clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a review. *Psychosomatics*, 24(8), 723-727.

Anthonis, E., & Sienaert, P. (2021). Farmacotherapeutische behandeling van psychotische depressie: een overzicht [Pharmacotherapeutic treatment of psychotic depression: a review]. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 63(5), 358–365.

Bauleo A, Alvano S. (2004). *Avatares de la Clínica*. Editorial Mediciencia. Buenos Aires.

Browne, C. A., Jacobson, M. L., & Lucki, I. (2020). Novel Targets to Treat Depression: Opioid-Based Therapeutics. *Harvard review of psychiatry*, 28(1), 40–59. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000242>

Browne, C. A., & Lucki, I. (2019). Targeting opioid dysregulation in depression for the development of novel therapeutics. *Pharmacology & therapeutics*, 201, 51–76. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.04.009>

Caddy, C., Giaroli, G., White, T. P., Shergill, S. S., & Tracy, D. K. (2014). Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 4(2), 75–99. <https://doi.org/10.1177/2045125313507739>

Chinchilla Moreno A et al. (1997) *Tratamiento de las Depresiones*. Masson. Barcelona.

Choi S. (2003). Nefazodone (Serzone) withdrawn because of hepatotoxicity. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 169(11), 1187.

Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a

systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England), 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

DeFilippis, M., & Wagner, K. D. (2014). Management of treatment-resistant depression in children and adolescents. *Paediatric drugs*, 16(5), 353–361. <https://doi.org/10.1007/s40272-014-0088-y>

Ekstrand, J., Fattah, C., Persson, M., Cheng, T., Nordanskog, P., Åkeson, J., Tingström, A., Lindström, M. B., Nordenskjöld, A., & Movahed Rad, P. (2021). Racemic Ketamine as an Alternative to Electroconvulsive Therapy for Unipolar Depression: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial (KetECT). *The international journal of neuropsychopharmacology*, pyab088. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab088>

Fasipe, O. J., Agede, O. A., & Enikuomihin, A. C. (2020). Announcing the novel class of GABA-A receptor selective positive allosteric modulator antidepressants. *Future science OA*, 7(2), FSO654. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0108>

Fernández Córdoba E, López Ibor Aliño J. Clorimipramine in resistant psychiatric disorders and others treatments. *Actas luso españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* 26: 119-147, 1967

Freud S. (1892-1899). *La Neurastenia y la Neurosis de Angustia*. En *Las Primeras Aportaciones a la Teoría de las Neurosis*. Obras Completas. (1948) Vol I. Traducción de López Ballesteros. Editorial Biblioteca Nueva. Madrid.

Herlyn S. (2004). Actualizaciones en trastornos por déficit de atención. *Hojas Clínicas de Salud Mental*. N° 1.

Hilal-Dandan, R., & Brunton, L. (2013). *Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 2 (pp. 852-854). McGraw Hill Professional, Philadelphia.

Hindmarch I. (2001). Ampliación de los horizontes de la depresión: más allá de la hipótesis de las monoaminas. *Hum Psychopharmacology Clin Exp*; 16:203-218.

Ferrali J. (1996). *Las obsesiones y el arte de la clínica*. Desarrollos en Psiquiatría Argentina. 1, 1.

Jing, E., & Straw-Wilson, K. (2016). Sexual dysfunction in selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and potential solutions: A narrative literature review. *The mental health clinician*, 6(4), 191–196. <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.191>

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). New

York: McGraw-hill.

Kennedy, S. H., Lam, R. W., Parikh, S. V., Patten, S. B., & Ravindran, A. V. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *Journal of Affective Disorders*.

Klein D. F. (1964). DELINEATION OF TWO DRUG-RESPONSIVE ANXIETY SYNDROMES. *Psychopharmacologia*, 5, 397–408.
<https://doi.org/10.1007/BF02193476>

Knutson B, Wolkowicz OM, Cole SW, et al. (1998). Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry* 155:373-379.

Kuhn R. (1958). The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *The American journal of psychiatry*, 115(5), 459–464. <https://doi.org/10.1176/ajp.115.5.459>

Kverno, K. S., & Mangano, E. (2021). Treatment-Resistant Depression: Approaches to Treatment. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*, 59(9), 7–11. <https://doi.org/10.3928/02793695-20210816-01>

Lehmann, H. E., Cahn, C. H., & De Verteuil, R. L. (1958). The treatment of depressive conditions with imipramine (G 22355). *Canadian Psychiatric Association journal*, 3(4), 155–164.
<https://doi.org/10.1177/070674375800300401>

McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Nemeroff, C. B., Sanacora, G., Murrough, J. W., Berk, M., ... & Stahl, S. (2021). Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*, 178(5), 383-399.

Möhler H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, 62(1), 42–53.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.040>

Moizeszowicz J. (1998) *Psicofarmacología Psicodinámica IV*. Paidós,

Naltrexone-Bupropion. (2020). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Park, L. T., Luckenbaugh, D. A., Pennybaker, S. J., Hopkins, M. A., Henter, I. D., Lener, M. S., Kadriu, B., Ballard, E. D., & Zarate, C. A., Jr (2020). The effects of

ketamine on typical and atypical depressive symptoms. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 142(5), 394–401. <https://doi.org/10.1111/acps.13216>

Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 33(1), 88–109. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>

Preskorn SH. (1996). *Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. Professional Communications. USA.

Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A. S., & White, L. (2019). *Neurosciences*. De Boeck Supérieur.

Rojtenberg S. (2001). *Depresiones y Antidepresivos*. (Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.

Shelton R. C. (2019). Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handbook of experimental pharmacology*, 250, 145–180. https://doi.org/10.1007/164_2018_164

Stahl, S. M. (2021). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Fifth Edition. Cambridge university press.

Stahl, S. M. (2019). Dextromethorphan/bupropion: A novel oral NMDA (N-methyl-d-aspartate) receptor antagonist with multimodal activity. *CNS spectrums*, 24(5), 461-466.

Stahl, S. M. (2016). Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS spectrums*, 21(1), 1-6.

Stahl S. M. (2014). Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS spectrums*, 19(3), 207–212. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000248>

Stahl S. M. (2013). Mechanism of action of ketamine. *CNS spectrums*, 18(4), 171–174. <https://doi.org/10.1017/S109285291300045X>

Stahl, S. M., Fava, M., Trivedi, M. H., Caputo, A., Shah, A., & Post, A. (2010). Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(5), 616–626. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05471blu>

Stahl S. M. (2008). The sigma enigma: can sigma receptors provide a novel target for disorders of mood and cognition?. *The Journal of clinical psychiatry*,

69(11), 1673–1674. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n1101>

Subbaiah Murugaiah A. M. (2018). Triple Reuptake Inhibitors as Potential Therapeutics for Depression and Other Disorders: Design Paradigm and Developmental Challenges. *Journal of Medicinal Chemistry* 61 (6), 2133-2165 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01827

Swainson, J., Thomas, R. K., Archer, S., Chrenek, C., MacKay, M. A., Baker, G., Dursun, S., Klassen, L. J., Chokka, P., & Demas, M. L. (2019). Esketamine for treatment resistant depression. *Expert review of neurotherapeutics*, 19(10), 899–911. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1640604>

Thompson, S. M., Kallarackal, A. J., Kvarita, M. D., Van Dyke, A. M., LeGates, T. A., & Cai, X. (2015). An excitatory synapse hypothesis of depression. *Trends in neurosciences*, 38(5), 279–294. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.03.003>

Vyklicky, V., Korinek, M., Smejkalova, T., Balik, A., Krausova, B., Kaniakova, M., Lichnerova, K., Cerny, J., Krusek, J., Dittert, I., Horak, M., & Vyklicky, L. (2014). Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiological research*, 63(Suppl 1), S191–S203. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932678>

Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiological reviews*, 99(4), 2115–2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>

Wang, J., Jing, L., Toledo-Salas, J. C., & Xu, L. (2015). Rapid-onset antidepressant efficacy of glutamatergic system modulators: the neural plasticity hypothesis of depression. *Neuroscience bulletin*, 31(1), 75–86. <https://doi.org/10.1007/s12264-014-1484-6>

Williams, N. R., Heifets, B. D., Blasey, C., Sudheimer, K., Pannu, J., Pankow, H., ... & Schatzberg, A. F. (2018). Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *American Journal of Psychiatry*, 175(12), 1205-1215.

Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., ... & Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 20(2), 97-170.

Zieher L M y otros. (1997). *Neuropsicofarmacología clínica*. Colección de Farmacología. Primera Edición. Buenos Aires.

Zhu, H., Wang, W., Sha, C., Guo, W., Li, C., Zhao, F., Wang, H., Jiang, W., & Tian, J. (2021). Pharmacological Characterization of Toludesvenlafaxine as a Triple

Reuptake Inhibitor. *Frontiers in pharmacology*, 12, 741794.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.741794>