

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

Capítulo 2: Antidepresivos atípicos de acción monoaminérgica

Delfina Lahitou Herlyn y Juan Carlos Ferrali

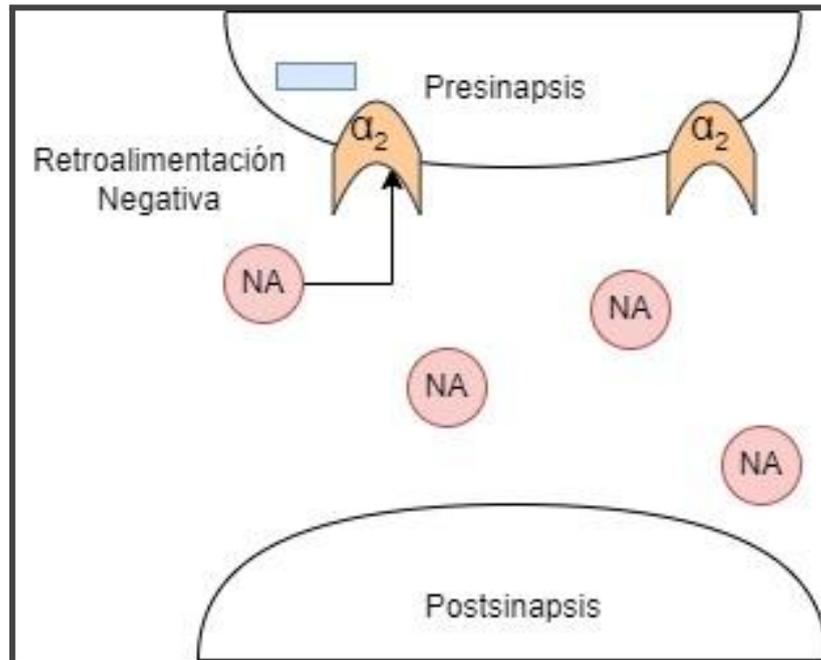
Al finalizar el capítulo anterior, nos encontrábamos al borde de explicar a los antidepresivos que tienen “otros” mecanismos de acción. Para poder adentrarnos en ello, resulta conveniente ahora hacer un pequeño repaso de la neurotransmisión. Tomaremos como ejemplo la sinapsis noradrenérgica, sin otro particular más que el de ejemplificar cómo funcionan, pero todas las sinapsis monoaminérgicas tienen elementos que son analogables a los que describiremos a continuación.

Durante la neurotransmisión se produce una liberación del neurotransmisor (NT) que se encuentra guardado en las vesículas sinápticas. Esta liberación se realiza “a ciegas” por parte de la primera neurona, esa neurona recibe el estímulo de que debe liberar las vesículas, pero no sabe cuánto neurotransmisor habrá ya en la brecha sináptica, si habrá receptores aguardando del otro lado, entre otros interrogantes. La naturaleza ha sido sabia en darle a las neuronas presinápticas entonces un mecanismo de “sensado” para averiguarlo.

Por ejemplo, en la membrana de las neuronas presinápticas que producen noradrenalina encontramos auto-receptores α_2 que cumplen una función inhibitoria. En otras palabras, la neurona presináptica se está inhibiendo a sí misma, con un mecanismo de retroalimentación negativa bajo la siguiente premisa: “*si hay NT en la brecha, entonces esos autorreceptores inhibidores le avisarán a la neurona que ya hay suficiente y que no siga liberando tantos NT*”.

Esto se ejemplifica en la figura 1 que veremos a continuación:

Figura 1: Las moléculas de NA de la brecha sináptica interactúan con los receptores inhibitorios alfa-2 inhibiendo la liberación de más NA.



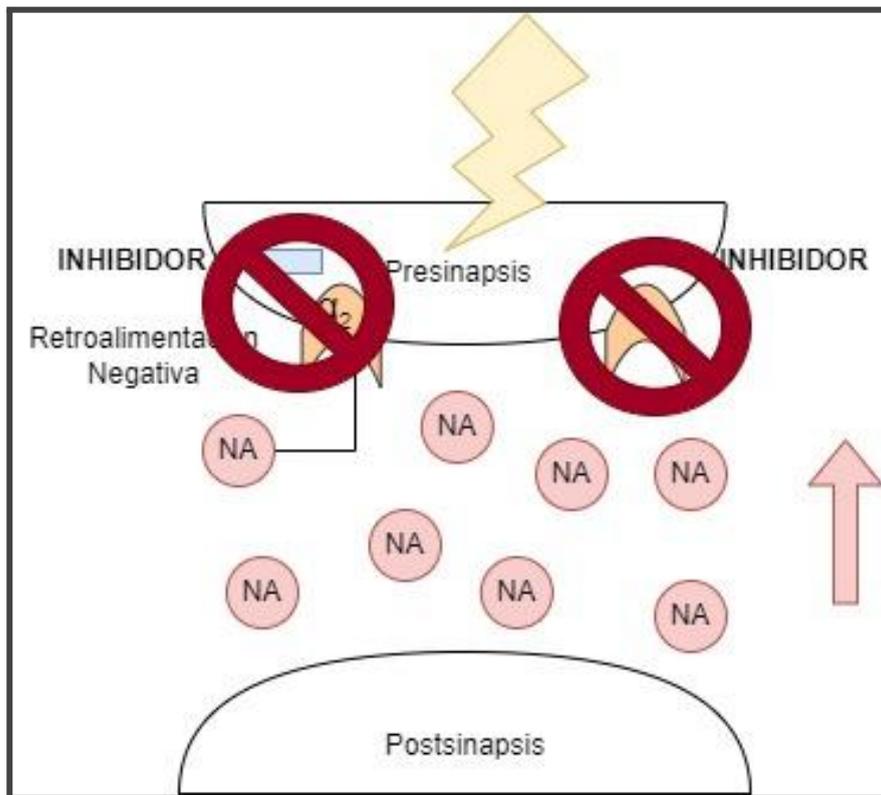
Este mecanismo de autorregulación ocurre en todas las sinapsis, no sólo en la noradrenérgica. En las sinapsis serotoninérgicas ejemplos de receptores presinápticos son: 5HT_{2A} y 5HT_{2C}. Con esta información podremos ahora adentrarnos en el mejor entendimiento de los antidepresivos con otros mecanismos de acción.

Antagonistas de los receptores de monoaminas

Haciéndonos aliados de este mecanismo de retroalimentación negativa, algunos psicofármacos funcionan antagonizando estos receptores presinápticos y de esa forma aumentarían la liberación del neurotransmisor en cuestión. Por ejemplo, pensemos en un antagonista de los receptores α_2 de noradrenalina. En este caso la neurona no será afectada por esta retroalimentación, motivo por el cuál interpretará que hay poca cantidad de neurotransmisor en la brecha, aumentando así la liberación del mismo.

Este mecanismo de acción antidepresivo se ilustra en la figura 2 a continuación.

Figura 2: Inhibición de los receptores presinápticos vuelven imposible la retroalimentación negativa por lo que se aumenta la liberación de NA a la brecha sináptica.



Estos receptores presinápticos pueden ser **autorreceptores** (Ej: receptores α_2 adrenérgicos en neuronas que producen NA como neurotransmisor, o **heterorreceptores** (Ej: receptores α_2 adrenérgicos que se encuentran en neuronas que producen serotonina). La mayoría de las neuronas monoaminérgicas tienen heterorreceptores en sus terminales, motivo por el cual en ocasiones sólo con inhibir un tipo de receptores presinápticos podemos aumentar la liberación de varios neurotransmisores al mismo tiempo. Esto puede resultar en una ventaja terapéutica, por reclutar mayor número de subsistemas monoaminérgicos; o derivar en una mayor incidencia de efectos adversos.

Mirtazapina y mianserina

Como hemos mencionado anteriormente, sabemos que el estímulo de los autorreceptores α_2 presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina. El estímulo de los auto y heterorreceptores α_2 presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina y serotonina causados por estímulo nervioso. Por tanto, siguiendo con este razonamiento, el bloqueo α_2 aumenta la liberación de NA y de 5-HT. Tanto la mianserina como la mirtazapina son **bloqueantes de los autorreceptores α** además de otros autorreceptores serotoninérgicos. La diversidad de efectos que posee la ha llevado a ser denominada como droga

NASSA (Noradrenergic Serotonin Selective-Antidepressant).

La **mirtazapina** es un fármaco que posee cinco mecanismos de acción bien descritos, que incluyen el antagonismo de los receptores 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, α_2 -adrenérgicos e histaminérgicos H₁. Esto produce como mecanismo de acción un aumento en la liberación de serotonina (antagonismo 5HT_{2A}, 5HT_{2C}) y noradrenalina (antagonismo α_2) que le imparte un efecto “dual” a la molécula **aumentando los niveles de serotonina y noradrenalina**. Del antagonismo del receptor H₁ surgen sus efectos adversos sedativos y de aumento de peso considerable que se observa en estos pacientes y los receptores 5HT₃ son receptores ubicados en zonas quimiorreceptoras gatillo (náuseas, vómitos) y en el tracto gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal) por lo que su antagonismo evitaría estos efectos indeseables en las personas. En general los fármacos con antagonismo 5HT₃ tienden a ser mejor tolerados. Como efecto adicional el receptor 5HT₃ participa en otras vías centrales. El bloqueo de este receptor aumenta la liberación de glutamato en ciertas vías y podría contribuir al efecto antidepresivo de esta molécula.

Es un excelente antidepresivo en cuanto a su eficacia que comparte dificultades y ventajas al unísono: sedación e hipno inducción. En los depresivos que han perdido peso su efecto histaminérgico actúa favorablemente. A largo plazo esta cualidad se vuelve en contra y dificulta el cumplimiento.

La **mianserina** tiene un perfil de antagonismo 5HT₃ más débil, pero conserva todos los mecanismos de acción previamente mencionados. Además agrega antagonismo por los receptores α_1 . Esto última resulta algo desfavorecedor para la molécula ya que mitigaría los efectos sobre el sistema serotoninérgico y generaría los efectos adversos ya mencionados en el apartado de ATC asociados al receptor α_1 . El resultado neto de su administración resulta en un aumento de la **neurotransmisión de NA**.

La mianserina y la mirtazapina son excelentes antidepresivos de perfil sedativo. La hipnoinducción poderosa de ambos fármacos los hace muy apropiados para el tratamiento del insomnio que acompaña a la depresión. Comparten la dificultad de generar aumento de peso. La mianserina puede producir alteraciones en la fórmula sanguínea (neutropenia y, aún, agranulocitosis, anemia aplásica): Es conveniente efectuar controles periódicos durante los primeros meses de tratamiento.

Entre ambos hay algunas diferencias y similitudes más, que podemos ver en la Tabla 1 de la página siguiente, donde también agregamos lo expuesto en el párrafo anterior.

Tabla 1: Diferencias entre los receptores sobre los que actúan la mirtazapina y la mianserina.

	Mirtazapina	Mianserina
H1	antagonista	antagonista
5-HT2A	antagonista	antagonista
5-HT2C	antagonista	antagonista
5-HT3	antagonista	antagonista (menos)
α1		antagonista
α2	antagonista	antagonista

Agomelatina

La agomelatina es otro fármaco perteneciente a esta categoría de los “antidepresivos atípicos” o “antidepresivos que presentan otros mecanismos de acción”. Como muchos otros dentro de estos grupos, la agomelatina es una molécula “huérfana” ya que no tiene otros hermanos con quienes compartir su mecanismo de acción.

Sus acciones antidepresivas se observan principalmente debido al **antagonismo de los receptores 5HT2C**. Estos receptores se encuentran en neuronas serotoninérgicas del rafe y su antagonismo genera mayor liberación de NA y DA por parte del locus coeruleus y el área tegmental ventral respectivamente. Esto estimula neuronas de la corteza prefrontal en donde son aumentados estos últimos dos neurotransmisores. Tiene un perfil tendiente a mejorar la anhedonia, embotamiento emocional, somnolencia diurna, cognición, atención y retraso psicomotor. Esto se condice con propiedades “pro noradrenérgicas y dopaminérgicas”.

Sin embargo, quizás su característica más notable y novedosa resulta la de ser un **agonista de los receptores de melatonina MT1 y MT2**. El núcleo supraquiasmático es el encargado de controlar el “reloj biológico” mediante mecanismos que no nos adentraremos a discutir en este número. La melatonina es una hormona que se inhibe en la presencia de luz, es alta en horas vespertinas y sería inductora del sueño. Debido a que en la depresión los ritmos biológicos circadianos resultan alterados, la resincronización del ritmo biológico ayudaría en el tratamiento de esta afección.

Llamativamente, la agomelatina obtuvo una eficacia mayor cuando se la estudió en comparación a un antagonista 5HT_{2C} y a la melatonina por separado, es decir, que se cree que sus mecanismos de acción actuarían de manera sinérgica potenciando sus efectos que siendo administrados de manera independiente. Esta sinergia de agomelatina es necesaria para aumentar el BDNF en la corteza prefrontal.

El fármaco es uno de los mejores tolerados por los pacientes, sin embargo, administrado en monoterapia su eficacia relativa no es tan alta como la de otros antidepresivos descritos anteriormente. Su perfil de efectos adversos es relativamente benigno, pero se pueden presentar cefaleas, estreñimiento o diarrea, dolor abdominal, náuseas, o ansiedad. No presenta efectos adversos sobre el peso corporal, la esfera sexual o la presión arterial.

Buspirona

La buspirona es un **agonista parcial de 5HT_{1A}**. Hasta ahora no habíamos hablado del significado del “agonismo parcial”. Este concepto farmacodinámico tiene como resultado la capacidad de estimular a un receptor siempre y cuando no haya gran concentración del agonista endógeno; sin embargo, en presencia del agonista endógeno se comportará como un antagonista por desplazar al primero de su sitio de acción.

En el caso de la buspirona sus acciones dan como resultado una mayor actividad serotoninérgica en proyecciones a la amígdala, corteza prefrontal, cuerpo estriado y tálamo. Estas son áreas clásicamente relacionadas a las reacciones de miedo y preocupación.

En realidad la buspirona se ha comportado más como un agente para el trastorno de ansiedad generalizada o para la potenciación antidepresiva (pero no como monodroga). Tampoco se ha evidenciado efectividad en otros trastornos de ansiedad o de estrés. Actualmente se discontinuó su comercialización en Argentina, pero se sigue comercializando en otras partes del mundo. Lo mencionamos porque es una vía de acción interesante y merecedora de ser tenida en cuenta.

Tianeptina

Haremos sobre esta molécula una pequeña salvedad en este capítulo debido a que durante muchos años se pensó que su mecanismo de acción era sustancialmente diferente a todos los ADP conocidos: aumentar la recaptación de serotonina, efecto opuesto al que ejercen los ISRS. Esto generó gran controversia, pues parecía ir en contra de la teoría

monoaminérgica de la depresión e invitó a pensar a muchos autores que la disregulación de las monoaminas en la depresión es mucho más compleja que un modelo dicotómico de exceso/déficit. Si bien esto último pareciera ser cierto, y las teorías más modernas sobre la depresión apoyan la idea de que no se trata de un simple “déficit” de monoaminas, en tiempos recientes se ha demostrado que la tianeptina no tiene este controvertido mecanismo de acción de estimular la acción del SERT, pues la molécula no tiene buena afinidad por el mismo. Además no ha demostrado mejorar la sinapsis monoaminérgica para la serotonina o la noradrenalina, aunque sí se han observado leves aumentos de la sinapsis dopaminérgica en núcleo accumbens.

El mecanismo de acción de esta molécula lo distinguiremos y describiremos mejor en el siguiente capítulo, ya que se propone que esta molécula no tiene un mecanismo de acción monoaminérgico propiamente dicho sino que actuaría sobre otros subsistemas importantes en la regulación del ánimo: el sistema opioide y glutamatérgico.

Fármacos moduladores de la serotonina: multimodales

Llegados a este punto, hemos revisado casi todos los mecanismos de acción posibles en el sistema monoaminérgico. Los fármacos que estudiaremos a continuación serán poseedores de combinaciones de esos mecanismos. Por ejemplo: inhibición de la recaptación de una monoamina (Ej serotonina) y antagonismo por el receptor presináptico al mismo tiempo. Un ejemplo de las mismas serán los “SARIs” del inglés “Serotonin 2A (5HT2A) antagonist/reuptake inhibitors” que describiremos a continuación. Estas moléculas son denominadas “multimodales” por muchos autores.

Antagonistas e inhibidores de la recaptación de serotonina, “SARIs” (Serotonin 2A (5HT2A) antagonist/reuptake inhibitors)

En este grupo encontramos dos moléculas: **trazodona y nefazodona**. Son drogas implicadas en la inhibición de la recaptura de serotonina, conjuntamente con acciones sobre los receptores 5-HT tal como lo indica el título de esta peculiar familia.

La **trazodona** es la droga prototipo del grupo. **Inhibe la recaptura de serotonina (SERT), bloquea el receptor 5HT 2A y 2C**. La trazodona posee una característica bastante particular, que es que actúa en dosis bajas como un hipnótico sedativo y a dosis altas como un antidepresivo. Un fenómeno similar se observa en el antipsicótico atípico quetiapina. Es un antagonista histaminérgico, por lo cual se comporta como sedante y potente inductor del sueño. Esta propiedad también lo hace favorecer el aumento de peso.

Además es capaz de actuar a través de su metabolito activo, la m-clorofenil-piperazina (mCPP). La mCPP es agonista de los receptores 5-HT1A, 5-HT1C y 5HT11. Finalmente, su efecto resulta en una mejora de la neurotransmisión serotoninérgica. El bloqueo 5-HT2 evita la disfunción

sexual de los ADP con perfil serotoninérgico. Pero puede producir un evento adverso temido como es el priapismo. Como bloquea los receptores $\alpha_{1/2}$ postsinápticos tiende a provocar hipotensión ortostática. Actualmente se utiliza preferentemente como sedante e hipnoinductor, pues sus propiedades antidepressivas no se equiparan con el resto de drogas del conjunto.

La **nefazodona** bloquea la captación de 5-HT y tiene una alta afinidad por los receptores 5-HT₂, pero fue retirado del mercado en 2003 porque se han reportado casos de hepatopatías fatales, que si bien se dieron en una proporción escasa (1 en 350.000), por su gravedad han promovido a esta resolución.

Respecto a estos dos fármacos podemos decir que son potentes antagonistas 5-HT₂ y bloqueantes de la recaptación de serotonina.

Agonistas parciales serotoninérgicos e inhibidores de la recaptación de serotonina “SPARIs” (Serotonin Partial Agonist Reuptake Inhibitors)

La droga patrón de este grupo es la **vilazodona** que es **inhibidor del SERT y agonista parcial 5-HT_{1A}**. En otras palabras, su acción es muy similar a “mezclar un ISRS con buspirona”. En modelos animales, agregar agonismo parcial 5HT_{1A} a los ISRS causan elevaciones más inmediatas y sólidas de niveles cerebrales de 5HT que los ISRS solos. Se cree que ambos mecanismos actuarían de forma sinérgica.

La acción de la serotonina secundariamente aumenta las concentraciones de DA, esto explicaría su perfil “pro-cognitivo” y sería un mecanismo antidepressivo asociado. No generan disfunción sexual, ni tiene tanto impacto sobre el peso corporal. Fue aprobada para el trastorno depresivo en Argentina en el año 2011.

Vortioxetina

La vortioxetina es quizás la verdadera reina que representa a los fármacos multimodales. Nuevamente nos hallamos en presencia de una molécula huérfana. Tiene multiplicidad de mecanismos de acción distintos que intentaremos resumir en la siguiente tabla.

Tabla 2: Mecanismos de acción de la vortioxetina

Inhibidor del SERT	Efecto ISRS
Agonista 5HT_{1A}	Aumentan DA, ACh, NA → cognición Potenciador del efecto ISRS (ya descrito en apartado de vilazodona)
Antagonista 5HT₃	Es un receptor que se ubica en

	<p>neuronas GABAérgicas que normalmente inhiben la liberación de DA, Ach y NA. Al bloquear este receptor incrementa la liberación de estas últimas moléculas.</p> <p>Uno de los efectos antidepresivos más potentes de la vortioxetina y además presenta un efecto pro-cognitivo</p>
<p>Antagonista 5HT7</p>	<p>5HT7 se encuentra en neuronas GABAérgicas que inhiben la liberación de 5HT en neuronas del rafe. Su inhibición incrementa la liberación de 5HT.</p> <p>5HT7 también se encuentra en neuronas GABAérgicas que inhiben a neuronas glutamatérgicas a nivel de corteza prefrontal. Al inhibirlo, incrementa la liberación de glutamato prefrontal. Efecto pro-cognitivo</p> <p>¿Podríamos considerarlo un cross-over con la teoría glutamatérgica de la depresión? Los invito a que respondamos esto en el siguiente capítulo.</p>
<p>Agonista parcial 5HT1B/D</p>	<p>Funciona como “antagonista” en estos receptores.</p> <p>Es un auto-receptor presináptico Aumenta la liberación de serotonina por inhibir la retroalimentación negativa</p> <p>5HT1B es además heteroreceptor presináptico de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dopamina ● Norepinefrina ● Histamina ● Acetilcolina <p>Efectos pro-cognitivos</p> <p>Véase inhibidores de los receptores presinápticos.</p>

Una de las características más importantes de esta mezcla única de acciones es su **excelente perfil sobre la cognición**, especialmente sobre la velocidad de procesamiento. Se considera que además la vortioxetina tendría menor

incidencia de efectos adversos sexuales y gastrointestinales con respecto a los ISRS. El perfil único de este fármaco lo vuelve una excelente elección para paciente mayores, con mayores síntomas cognitivos secundarios a depresión con una alta eficacia y buena tolerabilidad.

Más allá de la teoría monoaminérgica

Hasta aquí hemos llegado con el fascinante recorrido de los antidepresivos que competen a la teoría monoaminérgica de la depresión. Si bien seguramente un poco extenso, esperamos que haya sido ameno el material de lectura y que hayamos podido cumplir con los objetivos de comprender la fisiología de las sinapsis monoaminérgicas y cómo su regulación puede ayudarnos a comprender los mecanismos de acción de los antidepresivos. También cabe aclarar que hemos tratado de hacer un recorrido pedagógico con los objetivos de que se comprenda el funcionamiento general de los fármacos antidepresivos, pero hay aspectos que hemos dejado de lado en el camino con el fin de facilitar el entendimiento.

Pero no todo está dicho en el aún poco explorado campo de la depresión. Se han propuesto teorías del déficit de factores neurotróficos, mitocondriales, del estrés y los ejes endocrinos, del sistema de recompensa entre otros mecanismos que explicarían esta compleja y multifactorial afección. Como ya hemos mencionado, la protagonista del momento, es la teoría glutamatérgica, que nos dedicaremos a describir en el siguiente capítulo que nos convoca.

Los invitamos a visitar el anexo, en el que encontrarán un breve resumen de todas las moléculas que hemos estudiado en los primeros dos capítulos intentando clasificarlas de la manera más ordenada posible además de algunas consideraciones clínicas extra.

Anexo 1: Resumen de antidepresivos que actúan sobre vías dopaminérgicas

Familia	Mecanismo de acción	Nombres de fármacos	Efectos adversos
Inhibidores de la MAO (IMAO)	Inhibe eliminación de 5HT, NA, DA	Tranilcipromina (no selectivo) Moclobemida (selectivo)	Muchos +++ Síndrome del queso Interacciones farmacológicas
Antidepresivos tricíclicos (ATC)	Inhiben la recaptación de 5HT, NA, en menor medida DA	Amitriptilina Imipramina Amoxapina Maprotilina Clomipramina Nortriptilina Desipramina Protriptilina Doxepina Trimipramina	Muchos +++ Por inhibición del SERT, NET y DAT Por antagonismo H1, M1 y α 1. Por bloquear canales de Na (arritmias)
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Inhiben selectivamente al SERT	Fluoxetina Sertralina Paroxetina Fluvoxamina Citalopram Escitalopram	Intolerancia gastrointestinal +++ Disfunciones sexuales +++ Aumento o disminución de peso Cefalea Síndrome serotoninérgico (en combinación con otros fármacos de efecto inhibidor del SERT o IMAO)
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS)	Inhiben al SERT y al NET	Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina Milnaciprán Levomilnaciprán	Mismos que los ISRS Agregan: hipertensión arterial (HTA), aumento de presión intraocular y retención urinaria
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND)	Inhiben al NET y al DAT (de forma moderada)	Bupropión	Disminuye el umbral convulsivo Disminución del apetito Insomnio/ansiedad HTA Irritabilidad Boca seca
Antagonistas de los receptores de noradrenalina y serotonina (NaSSA)	Inhiben receptores presinápticos de NA y 5HT	Mirtazapina Mianserina	Aumento de peso Somnolencia

Antagonistas de los receptores de serotonina y agonista de melatonina	Antagonismo 5HT _{2C} Agonista MT-1 y MT-2	Agomelatina	Muy bien tolerado Cefaleas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, náuseas, o ansiedad
Agonista parcial de receptores serotoninérgicos	Agonista parcial 5HT _{1A}	Buspirona	Bien tolerado. Síntomas inespecíficos: mareos, somnolencia, ansiedad, molestias abdominales, etc.
Multimodales: Antagonistas e inhibidores de la recaptación de serotonina, “ SARIs ”	Inhibición del SERT Bloquea el receptor 5HT _{2A} y 2C	Trazodona Nefazodona (discontinuado por hepatotoxicidad)	Hipnosedación Síntomas inespecíficos: cefalea, mareos, etc.
Multimodales: Agonistas parciales serotoninérgicos y bloqueantes de la recaptación de 5HT “ SPARIs ”	Inhibición del SERT Agonista parcial 5-HT _{1A}	Vilazodona	Síntomas inespecíficos: cefalea, molestias gastrointestinales, palpitaciones, etc.
Multimodal	Agonista 5HT _{1A} Antagonista 5HT ₃ Antagonista 5HT ₇ Agonista parcial 5HT _{1B/D}	Vortioxetina	Síntomas inespecíficos, náuseas, etc.

Anexo 2: Fármacos de comercialización en Argentina y algunas de las marcas más utilizadas en la clínica

IMAO

Tranilcipromina (Parnate) (combinado con otras drogas se encuentra en Cuait D, Stelapar)

Tricíclicos

Clomipramina (Anafranil, Clomisal Dividosis)

Amitriptilina (Tryptanol, Uxen Retard) Nortriptilina (Karile)

Doxepina (Insolid)

Nortriptilina (Karile) combinado con Perfenazina

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Fluoxetina (Prozac, Foxetin, Neupax, Alental, Animex-on, Eburnate, Equilibrane, Fluoxetina Fabra, Fluoxetina Teva, Nervosal, Pridamos)

Sertralina (Zoloft, Atenix, Insertec, Zoxx, Anilar, Asertral, Bicromil, Dimena, Erta, Lacke, Psicotil, Serlina, Sertralina Rospaw, Sertralina Teva, Servantax Vannier, Stralina, Vunot)

Paroxetina (Paxil, Aropax, Psicoasten, Meplar, Neurotrox, Afenexil, D-psi-destul, Datevan, Ginstar, Mixegan, Optipar, Paroxin, Pamoxet, Pondera, Tiarix, Tioari, Xilanic)

Citalopram (Seropram, Humorap, Zentius, Citta, Lenepal, Psiconor)

Escitalopram (Lexapro, Meridian, Aramix, Lextor, Axiomat, Beaplen, Coverfax, Elevopram, Esciprox, Escitalopram Teva, Escitalopram Vannier, Escitanova, Esciterokam, Ex3, Nexdia, Novo Humorap, Optiser, Rempec, Rostalopram, Sindepres, Talpram)

Fluvoxamina (Luvox)

Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina y serotonina

Venlafaxina (Efexor, Elafax, Sesaren, Sunvex, Faxipaw, Ganavax, Maxibral, Psiseven, Quilarex, Venlifax)

Desvenlafaxina (Alfaxin, Deslafax, Pristiq, Drosix, Veldex)

Duloxetina (Cymbalta, Duxetin, Alacir, Doxaline, Duerix, Duloxin, Nitidex, Optibral)

Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina y dopamina

Bupropion (Wellbutrin SR, Odranal, Bup, Naltreva (en combinación con naltrexona))

Antidepresivos con otro mecanismo de acción

Mianserina (Lerivon)

Mirtazapina (Remeron, Comenter, Noxibel, Bilanz, Eufotina, Farmapina, Tetratic)

Agomelatina (Valdoxan, Vestin)

Trazodona (Taxagon)

Vilazodona (Vilazid, Vintix, Visdon)

Tianeptina (Stablon)

Vortioxetina (Brintellix)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alamo, C., García-García, P., Lopez-Muñoz, F., & Zaragoza, 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., Kvarata, 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>