

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

Capítulo 3: Moduladores de vías no monoaminérgicas en la depresión: los sistemas opioide y glutamatérgico.

Delfina Lahitou Herlyn y Juan Carlos Ferrali

En los dos capítulos previos hemos hecho una revisión de los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos hasta ahora más utilizados y estudiados. Los mismos poseen una gran utilidad clínica debido a su buena eficacia. Durante el recorrido histórico al respecto de las drogas que se han investigado hemos encontrado mejores perfiles de tolerabilidad y mecanismo de acción adicionales. Sin embargo, la depresión persiste como una entidad patológica de difícil tratamiento. Se calcula que aproximadamente el 30% de las personas tratadas por un episodio depresivo mayor no lograrán la remisión después de dos o más ensayos de tratamiento con antidepresivos de primera línea. Esto nos demuestra que a pesar de los enormes esfuerzos que se han hecho en el ámbito de la investigación psicofarmacológica, aún encontramos resultados insuficientes.

La depresión y sus mecanismos etiopatogénicos no están del todo comprendidos. Se han propuesto hipótesis que involucran a las monoaminas, otras que implicaría déficits de factores neurotróficos (BDNF) y sus receptor quinasa relacionada con la tropomiosina tipo B (trkB), que si bien nos acercan al conocimiento y la comprensión de los múltiples factores que influyen, resultan insuficientes para explicar y proponer tratamientos acordes.

Esto no debe desalentarnos, por el contrario, nos inspira a buscar otras explicaciones más allá de las encontradas hasta el momento. En este capítulo nos encargaremos de estudiar a los otros subsistemas cuya regulación estaría asociada a una mejoría en el ánimo.

Sistema opioide y su función en la depresión:

La representación más conocida de los opioides es la de una clase de drogas que incluyen a la ilegal heroína, los opioides sintéticos como el fentanilo y los analgésicos disponibles legalmente con receta. Entre ellos encontramos a la morfina y la codeína entre otras. Pero, antes de avanzar con este título, debemos definir qué son los opioides y por qué resultan un blanco novedoso para muchas drogas antidepresivas.

El sistema opioide se expresa robustamente en el sistema nervioso central y periférico. Se conoce que los receptores opioides Mu, Kappa y Delta (MOR, KOR Y

DOR respectivamente) están involucrados en una variedad de procesos y comportamientos: la sensación de dolor, función gastrointestinal, inmunidad, **recompensa, reacciones de aversión y estado de ánimo**. Pero debemos recordar que ningún fármaco crea nuevas acciones, sino que modifica las existentes y es por ello que existen ligandos endógenos para los receptores opioides y estas son: **encefalinas, dinorfinas y endorfinas**.

La evidencia reciente sugiere que la regulación del tono opiáceo tiene efectos antidepresivos. Si bien los mecanismos de acción antidepresivos se encuentran en estudio y tenemos algunas ideas preliminares de muchos de estos efectos, excedería al objetivo del presente artículo ahondar en ello con demasiada profundidad. En lugar de ello, haremos la salvedad de explicar su relación con el sistema dopaminérgico de la recompensa y procederemos a nombrar a los psicofármacos que tienen efecto opioide antidepresivo conocido.

El sistema dopaminérgico de la recompensa y el sistema opioide

El sistema dopaminérgico mesolímbico se asocia a la gratificación ante estímulos que nos son placenteros. Por ejemplo: la comida, el sexo “los placeres de la vida”; y también de las drogas de abuso. La falla en este sistema se asocia a síntomas de anhedonia (imposibilidad de sentir placer) y falta de motivación presentes en la depresión. Durante décadas se consideró que el sistema de recompensa consistía en una vía de neuronas que se dirigían desde el área tegmental ventral hacia el núcleo accumbens. Si bien esta vía existe, hoy sabemos que en la regulación de la recompensa participa un sistema intrincado, compuesto por múltiples circuitos y centros integradores que interactúan entre sí. Y es aquí en donde el sistema opioide hace su gran participación mediante la liberación de opioides endógenos regulan la liberación de dopamina desde el ATV en mesencéfalo hacia el núcleo accumbens.

Ya hemos mencionado algunas de las acciones de la dopamina y de las drogas de acción dopaminérgica amplia. No nos deberá sorprender entonces, que cuando estudiemos a continuación fármacos que tienen un cierto agonismo por el sistema opioide posean dos características: **1) la capacidad de aumentar la dopamina de forma indirecta; y 2) potencial adictivo**.

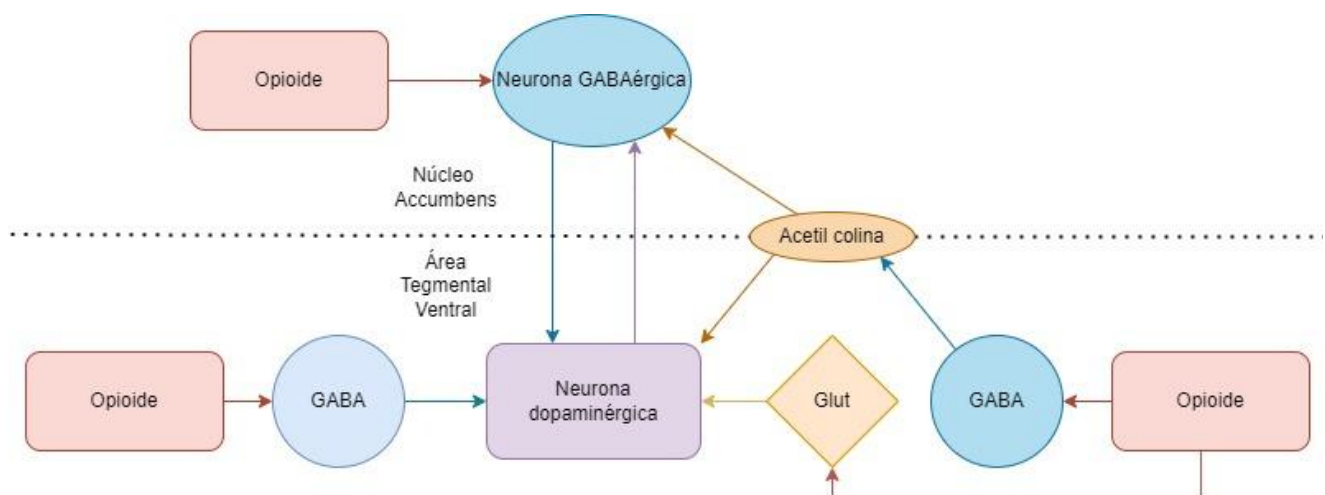
Algo interesante a destacar, es que aquí encontramos un cruce entre el sistema opioide y el sistema monoaminérgico. Consideramos que no resultará sorprendente para ninguno de los lectores que los sistemas sufran entrecruzamientos, ya que la complejidad del cerebro humano es marcada y su adecuado funcionamiento es aún más grande que la suma de sus partes por separado.

Para complejizar aún más, pero aproximarnos a un entendimiento racional del sistema de estas vías, en el sistema de recompensa participan interneuronas de tipo GABAérgicas que funcionan modulando la liberación de dopamina y opioides endógenos. Esto explicaría por qué algunas drogas agonistas del GABA pueden generar tan alta dependencia (como el alcohol, las benzodiazepinas y algunos anestésicos) y por qué antagonistas de los receptores opioides (como la naltrexona) serían efectivos en el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol. Son sistemas neuronales que se retroalimentan entre sí generando un funcionamiento complejo.

Con el objetivo de intentar mostrar la complejidad de estos circuitos, esquematizamos en la figura 1 algunos de los sistemas que actúan en el sistema de recompensa.

Figura 1: Integración entre los circuitos que forman el sistema de recompensa.

Figura tomada, traducida y adaptada de Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). *The Neuroscience of Drug Reward and Addiction*. (Ver en referencias bibliográficas)



Habiendo hecho estas explicaciones que consideramos pertinentes para un mejor entendimiento del funcionamiento de los psicofármacos, no nos desviemos del tema que nos convoca: los opioides con efecto antidepresivos. Muchos agonistas del sistema opioide tienen efectividad antidepresiva demostrada (dextrometorfano, ketamina, esketamina) y encontramos en la farmacología que muchos de ellos, además, presentan mecanismos multimodales. Un ejemplo es la co-ocurrencia de la acción sobre el sistema glutamatérgico y monoaminérgico, por lo que procederemos ahora a ahondar en la teoría glutamatérgica de la depresión.

Hipótesis glutamatérgica de la depresión

En años recientes el reflector en el campo de la psicopatología se ha dirigido a otro neurotransmisor: el **glutamato**.

La depresión no ha sido la única entidad patológica en la que el foco de atención fue desviado hacia esta molécula. Un ejemplo es el de la esquizofrenia, enfermedad en la que el glutamato parece haberle robado el reflector a la clásica teoría dopaminérgica. Esto no quiere decir, que en ninguno de los dos casos, las hipótesis anteriores se hayan descartado. Todo lo contrario, son hipótesis complementarias. Del trabajo en equipo de las monoaminas, sistema opioide y los sistemas del glutamato/GABA son una alentadora fuente de mejoría para los pacientes. Especialmente de aquellos desafortunados que pertenecen al 30% desfavorecido en los tratamientos convencionales farmacológicos de primera línea.

A continuación procederemos a realizar una breve introducción de la hipótesis del glutamato en la depresión y a describir los fármacos que tendrían efecto antidepresivo por este mecanismo.

Se cree que el debilitamiento de las sinapsis excitatorias del sistema nervioso central pueden estar alteradas en muchos puntos involucrados en la depresión: el núcleo accumbens, área tegmental ventral, amígdala, hipocampo, corteza prefrontal, entre otras.

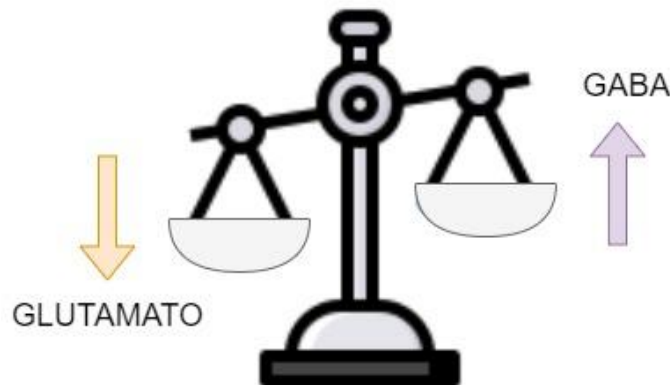
La actividad excitatoria impedida en estos diversos puntos pueden llevar a cambios característicos de la depresión en humanos, como por ejemplo la anhedonia (incapacidad de experimentar placer) y el estado de ánimo depresivo. Estos dos síntomas centrales en la depresión se afectan por una actividad reducida en el sistema de recompensa mesolímbico. En este punto vale la pena detenernos para recordar la relativa dificultad de los antidepresivos clásicos para regular la sinapsis dopaminérgica y las vías de la recompensa sin llegar a generar potencial adictivo. Algunos fármacos que actúan en estos sitios de acción dopaminérgicos, o incluso sobre el sistema opioide, son de gran ayuda en la clínica para mitigar algunos de estos síntomas que mencionamos. Sin embargo se cree que el glutamato tendría una acción reguladora también sobre estos sistemas.

Además encontramos las alteraciones del sueño, el deseo sexual, la sociabilidad, la memoria de trabajo y la atención. Estas últimas funciones ejecutivas son posibles gracias a las sinapsis en la corteza prefrontal (CPF), cuyo funcionamiento está también alterado en la depresión.

En este sentido se teoriza, que restaurar de la fuerza sináptica excitatoria es la acción crítica de antidepresivos. Esto incluye a los agentes convencionales (todos los antidepresivos mencionados en los capítulos anteriores) y a las prácticas

neuromodulatorias. Además, compuestos más nuevos, como la esketamina, actúan específicamente sobre el sistema del glutamato a nivel prefrontal. Esto, si bien no explica la totalidad de su efecto antidepresivo, sería en parte explicado por un desbalance entre las sinapsis excitatorias/inhedorias en este nivel. Esto se ejemplifica en la siguiente figura.

Figura 2: desbalance entre sinapsis glutamatérgicas/GABAérgicas



Antagonistas de los receptores N-methyl-D-aspartate (NMDA)

Introducimos bajo este apartado fármacos antidepresivos que presentan un mecanismo de acción novedoso. En esta categoría encontramos a las famosas **ketamina** y **esketamina**. Detengámonos por unos momentos para detallar algunas cosas acerca del receptor NMDA.

Los receptores NMDA glutamatérgicos son un tipo particular de receptor ionotrópico. Poseen la característica única de ser tanto ligando como voltaje dependientes (requieren al glutamato y a la previa despolarización de la célula) y de presentar un canal interno grande por donde se trasladan distintas corrientes de iones: entre ellas podemos mencionar al calcio, el sodio y el potasio. La resultante final de dichas corrientes iónicas daría lugar a la despolarización y a la producción de cambios intracelulares mediados por la entrada de calcio a la célula, es decir, que es un receptor estimulador.

En la tabla 1 encontraremos resumidas las características más importantes de este receptor.

Tabla 1: resumen de algunas característica particulares del receptor NMDA

Receptor NMDA	Ligando dependiente: • glutamato • dos moléculas de co-agonista glicina Voltaje dependiente: requiere despolarización previa de la célula Puede ser bloqueado por magnesio (Mg) Canal catiónico para: Na⁺, K⁺ y Ca⁺⁺ Receptor estimulatorio
----------------------	---

Como hemos mencionado, la esketamina y ketamina funcionarían bloqueando este canal y por lo tanto evitando esta sinapsis excitatoria. Mediante esta función, aumentarían la sinapsis glutamatérgica a nivel pre-frontal.

Pero, ¿cómo podría ser que un fármaco que sea inhibidor de la sinapsis glutamatérgica por bloquear sus receptores aumente en realidad la sinapsis glutamatérgica? Eso se debe a sus acciones indirectas sobre los **receptores AMPA de glutamato**.

¿Cómo logran estas moléculas aumentar el funcionamiento de estos canales? Es todo en realidad una cuestión de su localización. A nivel prefrontal, las neuronas GABAérgicas expresan receptores NMDA, al bloquear los mismos estas neuronas no pueden ser estimuladas por el glutamato y por lo tanto no pueden liberar el GABA hacia las siguientes células. Se trata de un nuevo ejemplo de “inhibir a un inhibidor”. Esto hace que la siguiente célula de la vía, que es una neurona glutamatérgica, libere gran cantidad de glutamato por no poder ser inhibida y ese glutamato actuaría sobre receptores AMPA de glutamato.

Los receptores AMPA son más sencillos que los anteriores. Se trata de receptores de tipo ionotrópicos y ligando dependiente (requieren glutamato para su activación). Estos permiten la entrada de sodio a la célula de forma rápida produciendo despolarización de la misma. Esta velocidad en la reacción de estos receptores ayudaría a explicar sus efectos antidepresivos más rápidos que con los antidepresivos convencionales.

En la siguiente tabla veremos las principales características de estos receptores:

Tabla 2: Resumen de algunas características de los receptores AMPA de glutamato

Receptores AMPA	Ligando dependientes Ionotrópicos: son canales de Na+ Receptor excitatorio
-----------------	--

En las figuras subsiguientes encontraremos figuras que nos ayudarán a esquematizar el intrincado mecanismo de este tipo de drogas. Ver figuras 3 y 4.

Figura 3: El balance de las sinapsis en la corteza prefrontal tiende a una inhibición de neuronas glutamatérgicas ejercido por el GABA que está siendo estimulado por los receptores NMDA.

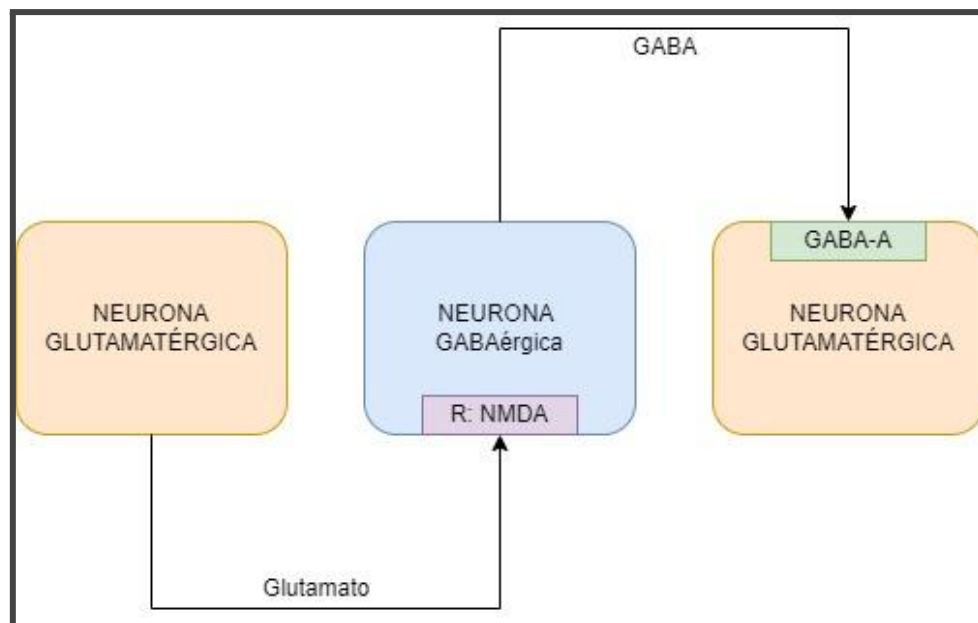
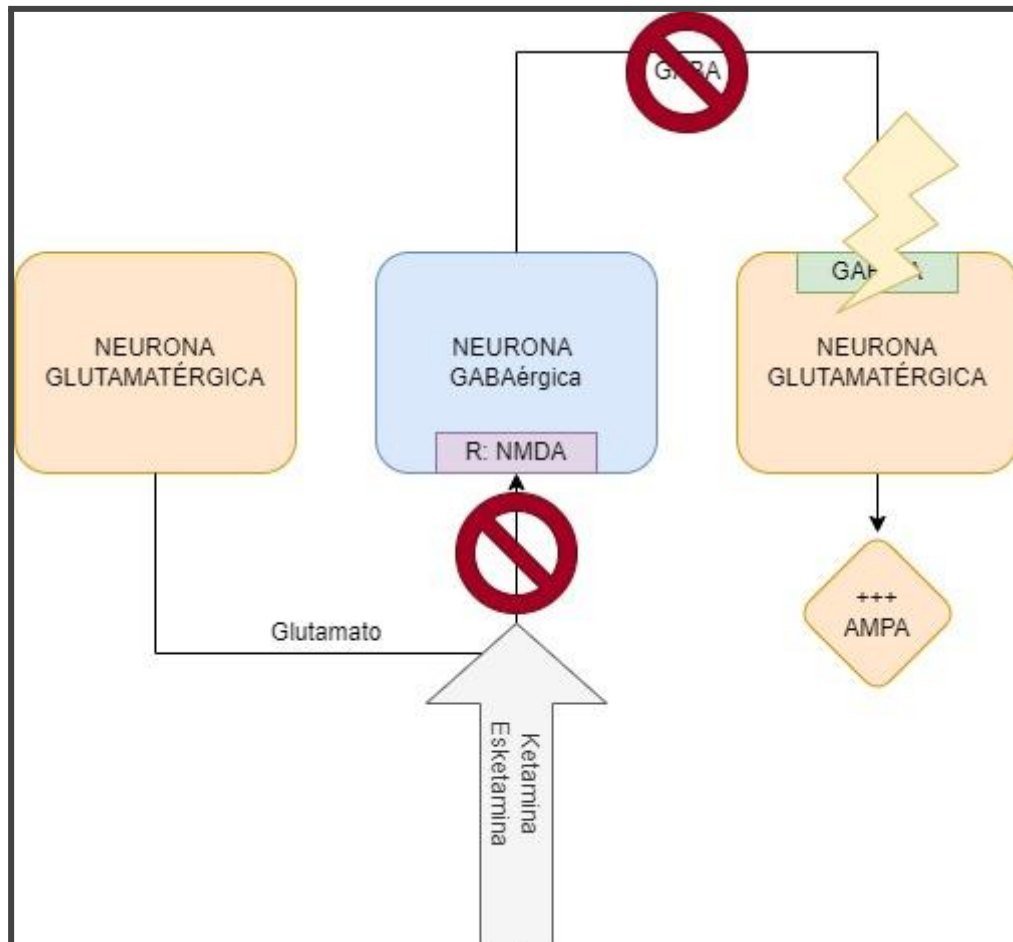


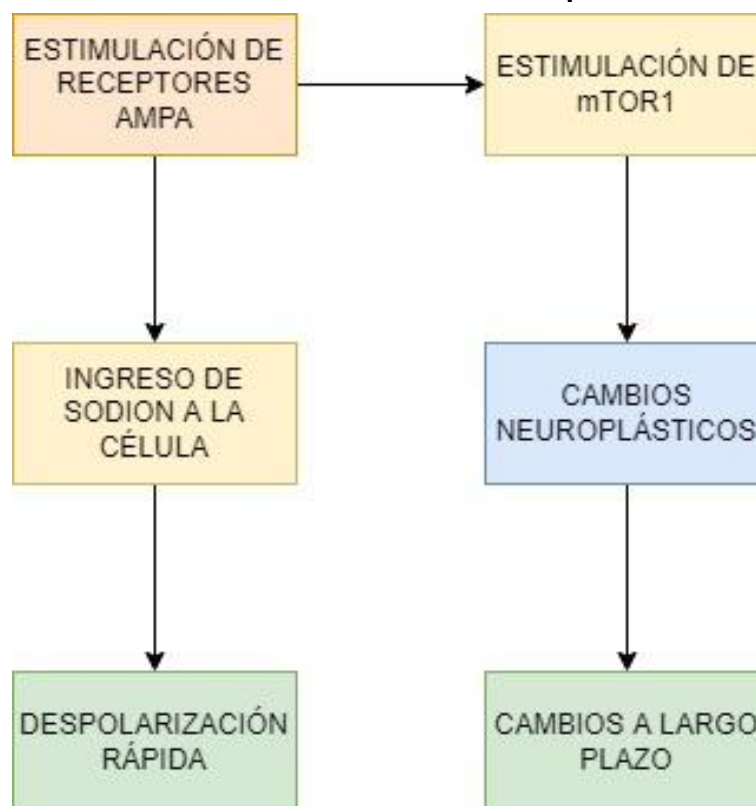
Figura 3: la ketamina y esketamina funcionan como antagonista NMDA en las sinapsis GABAérgicas. Esto “liberaría” las neuronas glutamatérgicas que se encontraban inhibidas por estas y aumentaría su estímulo sobre los receptores AMPA.



Una vez que tenemos liberada a la neurona glutamatérgica final de esta vía, la misma estimula los receptores AMPA en diferentes localizaciones prefrontales. Si bien en general no hablamos de que los receptores ionotrópicos generan cascadas de señalización celulares tan importantes como los metabotrópicos, podemos entender que la entrada de un ion a una célula puede activar diferentes componentes dentro de la misma y por lo tanto generar efectos distintos a los cambios eléctricos únicamente. Esto sucede justamente con estos receptores, en los que la entrada de sodio mediada por receptores AMPA no sólo produce la despolarización de la célula sino que desencadena cascadas intracelulares que llevan al aumento de una molécula de particular importancia: “Mammalian target of rapamycin” (mTOR).

El mTOR1 estaría encargado de generar cambios neuroplásticos de manera rápida, trasladando más receptores de tipo AMPA a la membrana celular, aumentando las arborizaciones dendríticas y estimulando factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG) que mediarán cambios neuroplásticos a largo plazo. Se cree que todos estos eventos son fundamentales en las acciones antidepresivas de la esketamina y ketamina. Esto lo sustenta un experimento en el que si se aplicaban ketamina o esketamina al mismo tiempo que un inhibidor de los receptores AMPA, el NBQX (2,3-dioxo-6-nitro-7-sulfamoi-benzoquinolina) se atenúan los efectos antidepresivos de las mismas.

Esquema 1: Consecuencias de la activación de receptores AMPA



Además de los efectos glutamatérgicos la esketamina y ketamina actúan sobre otros subsistemas: el ya mencionado sistema opioide y el aún enigmático receptor sigma.

Estudios en donde se aplicaban naltrexona (un antagonista de los receptores opioides) y ketamina o esketamina mostraron una atenuación de su efecto antidepresivo. Esto indica que al menos una parte de su efecto antidepresivo tendría que ver con su acción sobre receptores opioides. A saber estos son: los receptores Mu, Kappa y Delta.

El **receptor sigma** es un receptor intracelular, que se encuentra en el retículo endoplasmático que funciona como un sensor/modulador de las concentraciones de calcio intracelulares. Se atribuye al menos parte de sus efectos antidepresivos al agonismo sobre este receptor ya que sería un neuroprotector. Otros fármacos como la fluvoxamina o sertralina tienen efecto sobre este receptor y se asocian a efectos ansiolíticos de las mismas.

La ketamina se puede administrar por múltiples vías, pero la seleccionada para el tratamiento off-label de la depresión resistente es endovenosa ya que aumenta su biodisponibilidad al 100%. Si bien esta disponibilidad es mayor que para la esketamina debemos recordar que la segunda tiene la ventaja de tener una afinidad mayor por el receptor NMDA de glutamato. Ambas tienen vidas medias cortas y se metabolizan por los citocromos hepáticos. Sin embargo, el citocromo CYP3A4 tiene mucha mayor afinidad para la esketamina. En el siguiente cuadro se resumen sus diferencias farmacocinéticas:

Tabla 2: Farmacocinética de ketamina y esketamina.

Ketamina	Esketamina
Ad: IV BD: IV>IM>subcutáneo>IN>oral 100% ketamina IV (prop. molar = R-S) T1/2: 3-4hs M: CYP3A4-CYP2B6	Ad: IN BD: IV>IM>subcutáneo>IN>oral 30-50% esketamina IN T1/2: 5 horas M: CYP3A4>CYP2B6

Con respecto a los efectos adversos a corto plazo podemos encontrar:

- **Psiquiátricos:** efectos disociativos, para evaluarlos la escala más frecuentemente utilizada es la Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS), que se desarrolló originalmente para evaluar la severidad de los síntomas disociativos en el trastorno por estrés post traumático y luego se comenzó a utilizar para otras patologías. Otro efecto psiquiátrico de importancia es el psicotomimético. La ketamina puede inducir síntomas psicóticos, especialmente en pacientes predispuestos, aunque esto no es tan frecuente como lo anterior.
- **Cardiovasculares:** aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Estos valores, si bien alcanzan cifras elevadas, sólo perduran durante la administración de la droga o hasta 1 o 2 horas posteriores (es decir, es transitoria y no representa un factor de riesgo cardiovascular a largo plazo). Otros síntomas frecuentemente reportados son ansiedad, mareos, cefalea, náuseas y vómitos. Todos los síntomas mencionados son menos frecuentes en la esketamina debido a su vía de administración.

Los efectos adversos a largo plazo incluyen:

- **Potencial adictivo:** para evitar el riesgo del mismo estas drogas son siempre utilizadas en contexto de ámbito médico profesional, con dosis mínimas, estandarizadas y controladas; y no se comercializan para tratamientos ambulatorios.
- **Cistitis química** (reportada en personas que abusaban de la sustancias).
- **Neurotoxicidad** a largo plazo, aunque esto último resulta controvertido ya que también se proponen efectos neuroprotectores de estas sustancias.

Otros antagonistas NMDA son el **dextrometorfano** y la **dextrometadona** que son fármacos con acción opioide que se encuentran en estudio para utilizarse en la depresión de tipo resistente. Existen drogas de abuso que actúan sobre estos receptores, y todas las drogas explicadas en este capítulo hasta ahora tienen potencial adictivo. Es por eso, que estas no son fármacos de primera línea para el tratamiento de la depresión, y que su administración debe ser supervisada y supeditada al ámbito médico exclusivamente (no son fármacos que el paciente pueda o deba auto administrarse en su casa).

Tianeptina

Llegando al final de este capítulo nos encontramos con la ya mencionada droga. Es un antidepresivo de un perfil de acción atípico. Se creía que actuaba como un estimulante del SERT, sin embargo, investigaciones recientes sugieren que esto no es cierto. En lugar de este se proponen otros mecanismos:

La tianeptina y su metabolito MC5 son agonistas de receptores opioides Mu y, en menor medida, Delta. Cabe mencionar que su unión por el receptor Mu es unas 6 veces menos potente que para la morfina, lo cual explicaría en parte por qué la tianeptina no presenta como otros fármacos con mecanismo de acción similares tolerancia y dependencia.

Otro mecanismo propuesto es el agonismo indirecto sobre los receptores AMPA de glutamato. En la bibliografía este mecanismo está bien descrito sobre la base del antagonismo de los NMDA como ya hemos visto y estudiado con la ketamina y esketamina. Sin embargo, no se conocen efectos de antagonismo sobre éste último para la tianeptina. Sí se observa aumento del mTOR inducido por aumento de la sinapsis AMPA, pero se desconoce el mecanismo por el cual se gatilla dicha respuesta.

Con tianeptina pasan muchas otras cosas. Puede reducir la secreción de ACTH y glucocorticoides en un organismo bajo estrés. Existe alguna comprobación de su acción en el hipotálamo reduciendo el CRF. Todo esto redundaría en un incremento del neurotropismo hipocampal, que está disminuido en los organismos bajo estrés. Tiene un efecto, también, sobre la transmisión colinérgica, la cual mejora.

No actúa sobre los receptores histamínicos, muscarínicos ni tampoco sobre los adrenérgicos. Carece de efectos adversos sobre la sexualidad.

Durante su aplicación en contextos clínicos se ha comportado como un ADP para depresiones leves, distimias y como un buen ansiolítico. Se puede administrar en la depresión asociada al alcoholismo. Tiene un buen perfil de tolerabilidad. Puede ocasionar molestias gástricas, boca seca, náuseas, temblores, mareos y, en ocasiones, cefaleas.

Tabla 3: Mecanismos de acción propuestos para la tianeptina

Agonistas Mu y Delta	Aumentaría DA en vía mesolímbica Efecto antidepresivo
Agonista indirecto AMPA glutamatérgico	Efecto antidepresivo
Inhibición del eje HHA	Reducción de las cascadas de estrés Efecto antidepresivo.
Aumenta mTOR y BDNF	Mejoría del neurotropismo Efecto antidepresivo

Algo curioso que parecen tener estos antidepresivos en común, es que aquellos que se postulan como moduladores glutamatérgicos parecieran tener afinidad por receptores opioides. Será cuestión del tiempo y de la ciencia evidenciar si estos mecanismos son inevitablemente sinérgicos para generar efectos antidepresivos, o, si tal como sucedió con los antidepresivos tricíclicos en su momento, se encontrarán moléculas más “limpias” que sean eficaces, pero nos eviten efectos adversos indeseables y nos permitan personalizar el tratamiento de cada paciente según sus necesidades específicas.

Conclusiones

Hemos dado por terminada la presentación de los antidepresivos. Su parábola en el mundo de la medicina lleva más de medio siglo. Desde su aparición se desarrollaron las neurociencias y cobró espesor la psiquiatría actual. Es menester recordar aquello que mencionamos al comienzo: en la compleja problemática de la depresión, apenas estamos comenzando y nuevos horizontes se abren tras las primeras hipótesis centradas en la neurotransmisión de monoaminas. Hoy la industria farmacéutica parece estar volcada al estudio de moléculas con efecto sobre el desbalance GABA/glutamato; y puede que en el futuro nos encontremos parados en un paradigma completamente diferente.

Nuevas moléculas fueron diseñadas en base a un mejor conocimiento

fisiopatológico de la depresión, pero todavía queda un largo camino. Pero, a la vez, estas nuevas moléculas permitirán una mejor comprensión de esa fisiopatología y ampliarán conocimientos e interrogantes.

Sin duda, los médicos que comenzaron el ejercicio profesional en los albores de la era psicofarmacológica, supieron de la satisfacción de disponer de aquellas herramientas pioneras. Pudieron ver desplegarse el campo de aplicaciones y experimentaron junto a sus pacientes una nueva generación de antidepresivos, con un apreciable progreso en la eficiencia.

En este punto es menester tener en cuenta algunas reflexiones para terminar el artículo. Los postulados de la terapéutica basada en la evidencia, se refieren a pruebas producidas en contextos de investigación. La investigación en nuestro caso requiere simplificar lo complejo. Pero dichas pruebas, en el acto de tratar, se aplican en contextos clínicos, donde lo complejo no puede ser simplificado, sin caer en reduccionismos o, peor aún, utilizar incorrectamente los elementos generados y probados en investigación. Dicho en otros términos existe un desencuentro natural y paradigmático, entre la investigación y la clínica que no debemos dejar de tener en cuenta a la hora de encontrarnos con nueva y emocionante información.

Por último, resulta emocionante ver a dónde nos llevarán estas apuestas farmacológicas que apuntan a la modulación de nuevas vías. Sin lugar a dudas debemos permanecer atentos a qué novedades nos proporcionará la farmacología para mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen depresión o trastornos relacionados.

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., & Sienraert, P. (2021). Farmacotherapeutische behandeling van psychotische depressie: een overzicht [Farmacotherapeutic 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., & Enikuomelin, 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., Kvarta, 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>