

## Tema 3, 1º parte (corresponde con el tema 6 del libro): ANTIDEPRESIVOS CLÁSICOS, INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA E INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN NORADRENÉRGICA

### Teorías sobre la acción de los fármacos antidepresivos:

Clasificaciones basadas en acciones farmacológicas agudas.

La hipótesis de los receptores de neurotransmisores en la acción antidepresiva.

La hipótesis monoaminérgica de la acción de los antidepresivos en la expresión génica.

### Farmacocinética de los antidepresivos (Queda excluido para el examen):

CYP450 1A2

CYP450 2D6

CYP450 3A4

Inductores del CYP450

### Antidepresivos clásicos: inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos:

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Antidepresivos tricíclicos.

### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:

Qué tienen en común los cinco fármacos.

Mecanismos de acción farmacológica y molecular de los ISRS

Vías y receptores serotoninérgicos que median las acciones terapéuticas y los efectos secundarios de los ISRS.

Inhibidores “no tan selectivos” de la recaptación de serotonina: ¿5 únicos fármacos, o una clase con 5 miembros?

### Inhibidores selectivos de la recaptación noradrenérgica

### Bloqueadores de la recaptación de norepinefrina y de dopamina

*-He cogido gráficos y alguna nota de otros libros que considero que pueden explicar bien la materia-*

### ¡IMPORTANTE!: Qué no es materia de examen:

No es obligado aprenderse el nombre comercial de los fármacos, allá donde aparezcan, pero sí el nombre genérico de los principios activos (v.g., Paroxetina, Sertralina, etc.); así como la identificación del grupo al que pertenecen (antidepresivos ATC, IMAO, ISRS, benzodiazepinas, etc.) y su modo de acción (es decir, receptores implicados, regulación de receptores, activación o supresión de neurotransmisión...). **Sirva lo dicho aquí para todos los capítulos.**

## Teorías sobre la acción de los fármacos antidepresivos

### Clasificaciones basadas en acciones farmacológicas agudas

- *Actualmente no tenemos una explicación completa y adecuada de cómo funcionan los fármacos antidepresivos.* Lo que sí sabemos es que todos los antidepresivos eficaces tienen interacciones inmediatas identificables con uno o más receptores o enzimas relacionados con los neurotransmisores monoaminérgicos. Estas acciones inmediatas proporcionan el fundamento farmacológico de la actual clasificación de los diferentes antidepresivos.
- Existen (*al menos*) 8 mecanismos de acción farmacológicos distintos y más de 2 docenas de antidepresivos.

- La mayoría de los antidepresivos bloquean la recaptación de monoamina, pero algunos de ellos bloquean los receptores  $\alpha_2$ , y otros, el enzima monoaminoxidasa (MAO). Algunos antidepresivos tienen acciones directas sólo en un sistema neurotransmisor monoaminérgico; otros tienen acciones directas en más de un sistema neurotransmisor monoaminérgico.

### La hipótesis de los receptores de neurotransmisores en la acción antidepresiva

- Esta hipótesis está relacionada con la *hipótesis de los receptores de neurotransmisores en la depresión (tratada en el tema 2)*: la depresión está ligada a un funcionamiento anormal de los receptores de neurotransmisores. El estado normal se convierte en un estado de depresión cuando el neurotransmisor se agota y los receptores postsinápticos, consecuentemente, se regulan al alza.
- Tanto si los receptores de los neurotransmisores son anormales en la depresión como si no, los antidepresivos, independientemente de cuáles sean sus acciones iniciales en los receptores y enzimas, causan finalmente *una desensibilización, o regulación a la baja* (es decir, disminuye el nº de receptores), de los receptores de neurotransmisores clave, siguiendo un *curso temporal coherente* con el inicio retardado de la acción antidepresiva de estos fármacos.
- El curso temporal coincide con otros acontecimientos, incluyendo el tiempo que necesita el paciente para hacerse tolerante a los efectos secundarios de los antidepresivos. Así, la desensibilización de algunos receptores de neurotransmisores puede llevar a las *acciones terapéuticas retardadas de los antidepresivos*, mientras que la desensibilización de otros receptores de neurotransmisores puede llevar *con el tiempo a la disminución de los efectos secundarios*.
- La desensibilización de algunos receptores postsinápticos es la responsable del desarrollo de la tolerancia a los efectos secundarios agudos de los antidepresivos. Actualmente la atención se centra en los receptores presinápticos y su desensibilización con el fin de explicar las acciones terapéuticas de los antidepresivos.

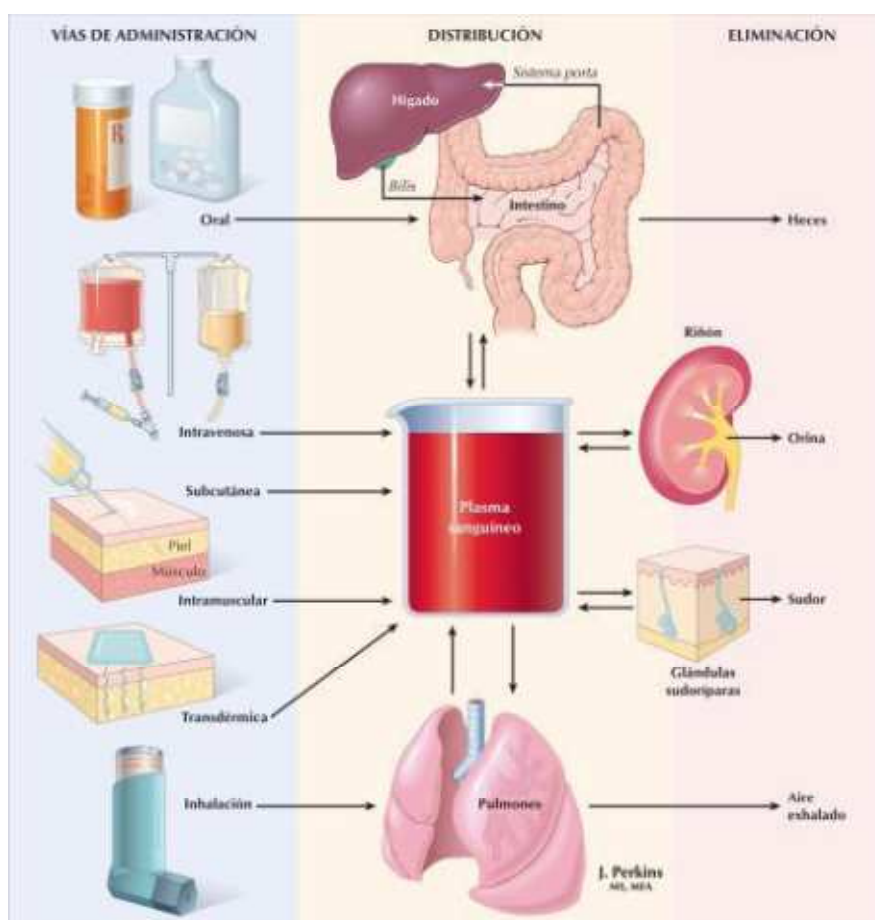
### La hipótesis monoaminérgica de la acción de los antidepresivos en la expresión génica

- La depresión se halla vinculada al funcionamiento anormal de la expresión génica inducible por neurotransmisores, especialmente factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que llevan a la atrofia y a la apoptosis de neuronas fundamentales del hipocampo.
- Tanto si la transducción de un impulso neuronal monoaminérgico en la expresión génica es realmente anómala en la depresión como si no, *la hipótesis monoaminérgica de la acción de los antidepresivos en la expresión génica* propone que los antidepresivos, independientemente de cuáles sean sus acciones iniciales en los receptores y enzimas, a la larga provocan que los genes decisivos sean activados o desactivados. Uno de ellos podría ser de hecho el BDNF, aunque sin duda también intervienen muchos otros.
- La hipótesis de la expresión génica es coherente con la hipótesis de los receptores monoaminérgicos en la acción antidepresiva, aunque de mayor alcance.
- Acciones retardadas de los antidepresivos:
  - Explican el retraso en el inicio de la acción terapéutica de los antidepresivos
  - Explica por qué algunos pacientes no responden a los antidepresivos, ya que es posible que en dichos pacientes las acciones farmacológicas iniciales no se traduzcan en las acciones farmacológicas y genéticas retardadas necesarias.
- Conocer las bases biológicas de la falta de respuesta al tratamiento puede conducir a un avance enormemente necesario en la farmacoterapia de la depresión, a saber, un tratamiento eficaz para los pacientes deprimidos que no responden o son refractarios.  
Si se comprenden los eventos farmacológicos claves asociados a las acciones terapéuticas de los fármacos, puede ser posible acelerarlos con futuros fármacos; ello podría conducir a otro avance sumamente deseado: *un antidepresivo de inicio rápido*.

## Farmacocinética de los antidepresivos

La información contenida en el apartado de “farmacocinética de los antidepresivos” está excluida como materia de examen, así pues no es preciso memorizar la farmacocinética específica de los antidepresivos (págs. 223-233) aunque sí conviene la lectura de este apartado por las indicaciones que se hacen en cuanto a interacciones e incompatibilidades/dosificación de uso entre diferentes agentes farmacológicos, específicamente cuando se prescriben antidepresivos y ansiolíticos o antipsicóticos de forma concomitante; o bien cuando se consumen antidepresivos con algunos excitantes (teofilina, cafeína, nicotina). Es por ello que se recomienda al alumno que realice una lectura y asimilación del subapartado, intentando extraer los conceptos principales del mismo. *Yo lo he puesto por si alguien tiene curiosidad.*

La **farmacocinética** es el estudio del modo en cómo el cuerpo actúa sobre los fármacos, especialmente de cómo los absorbe, distribuye, metaboliza y excreta. Estas acciones farmacocinéticas son mediadas a través del sistema metabólico hepático e intestinal conocido como **sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450)**. La **farmacodinámica** es el estudio del modo en cómo actúan los fármacos en el cuerpo, especialmente en el cerebro.



-Figura 4.1 Vías de administración-

La vía oral generalmente es la más cómoda, económica y segura. La mayoría de los fármacos se absorben bien y rápidamente en el tubo digestivo, aunque algunos (ejemplo la insulina) no lo hacen debido a una inactivación enzimática. Generalmente un antidepresivo por vía oral, es absorbido y llevado a través de la pared intestinal hasta el hígado, donde será biotransformado con el fin de excretarlo del cuerpo. Específicamente, el enzima CYP450 en la pared intestinal o el hígado convierte al sustrato farmacológico en un producto biotransformado que pasa al torrente sanguíneo. Después de pasar a través de la pared intestinal y del hígado, el fármaco existirá en parte como fármaco no modificado y en parte como producto biotransformado.

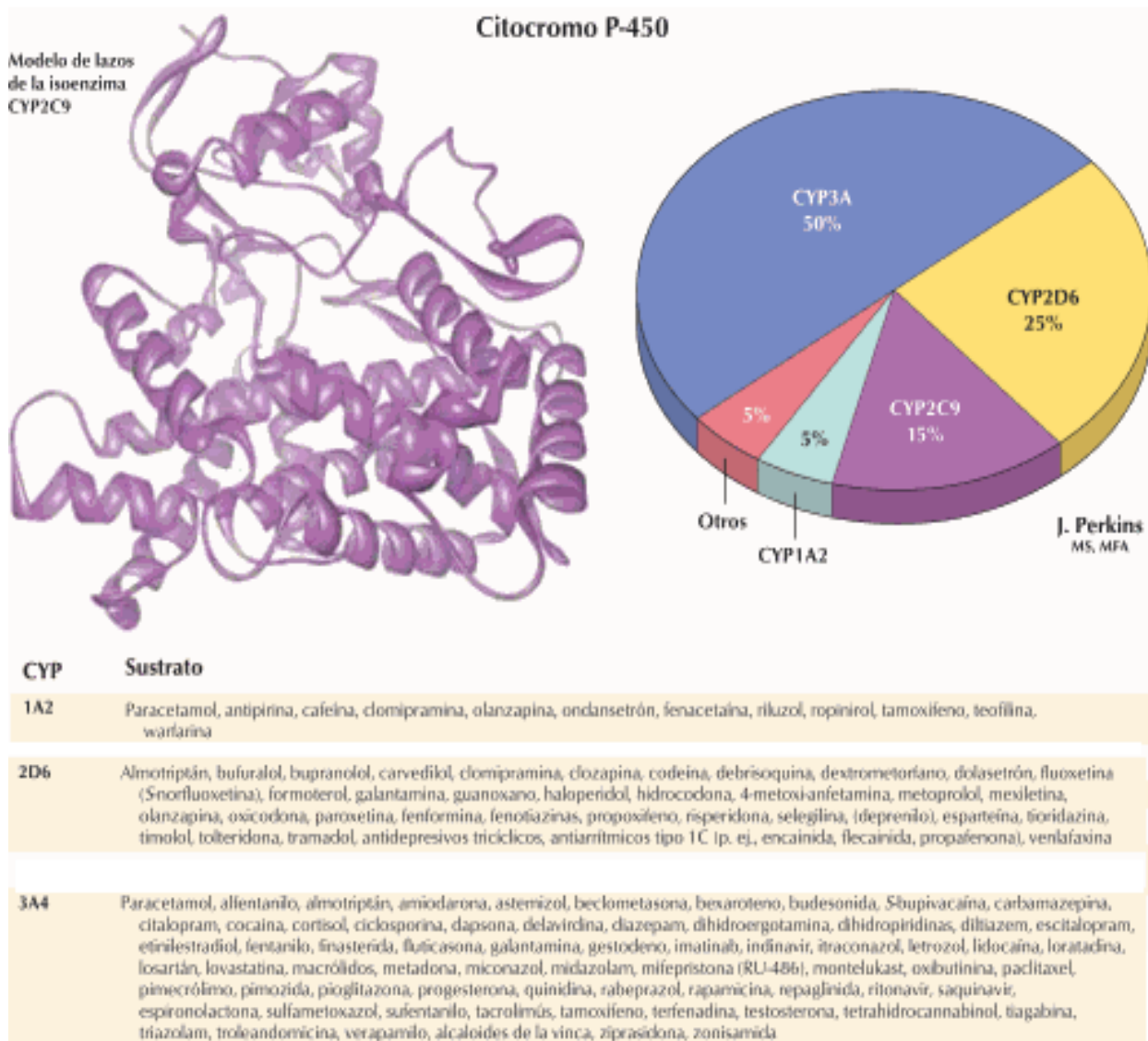
Los enzimas CYP450 siguen el principio de transformar sustratos en productos. Se conocen varios sistemas CYP450, existen más de 30 enzimas CYP450 conocidos, y probablemente hay muchos más

esperando a ser descubiertos y clasificados. No todos los individuos tienen los mismos enzimas CYP450. En estos casos se dice que el enzima es polimorfo

Por ejemplo, aproximadamente entre el 5 y el 10% de los caucásicos presentan un metabolismo pobre vía el enzima CYP450 2D6 y deben metabolizar los fármacos por otras vías alternativas, que pueden no ser tan eficientes como la vía CYP450 2D6. Otro enzima CYP450, el 2C19, presenta una actividad reducida en aproximadamente el 20% de los individuos japoneses chinos y entre el 3% y el 15% de los caucásicos

-Figura 4.2 Enzimas del citocromo P450-

Un sistema enzimático que cataliza las primeras reacciones metabólicas de los fármacos son las enzimas del citocromo P450 ubicado en el retículo endoplasmático en el hígado, el tubo digestivo, los pulmones, los riñones y en otros tejidos. La gráfica circular que se muestra abajo indica el porcentaje aproximado de fármacos actuales que se metabolizan por las isoenzimas (Las isoenzimas o isozimas son enzimas que difieren en la secuencia de aminoácidos, pero que catalizan la misma reacción química. Estas enzimas suelen mostrar diferentes parámetros cinéticos, o propiedades de regulación diferentes) que se indican. Los polimorfismos conocidos de estas enzimas requieren un ajuste de las dosis. (No hace falta aprender los nombres de los fármacos que están puestos en la figura, ni los porcentajes del gráfico circular, están por si alguien le da curiosidad)



Las 5 enzimas CYP450 más importantes para los antidepresivos y los estabilizadores para el estado de ánimo son: 1A2, 2D6, 3A4, 2C9 y 2C19.

CYP450 1A2

- *Sustratos* del CYP450 1A2: Ciertos antidepresivos tricíclicos (ATC), especialmente las aminas secundarias como la **clomipramina** y la **imiprapina**. Esta enzima convierte a los ATC en *metabolitos activos* por desmetilación, para formar desmetilclomipramina y desipramina respectivamente.
- **Fluvoxamina:** inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Potente inhibidor del enzima CYP450 1A2. Así, cuando se administra fluvoxamina concomitantemente (*es el acto de acompañar una cosa a otra u obrar en conjunto con ella; en farmacología se usa para decir "medicamentos que se toman al mismo tiempo", que pueden o no alterar los efectos de los demás*) con otros fármacos que utilizan el 1A2 para su metabolismo, dichos fármacos ya no se podrán metabolizar eficazmente.
- *Ejemplo de interacción farmacológica potencialmente importante:*
  - Administración de fluvoxamina junto con teofilina, en ese caso se debería reducir la teofilina, pues, de lo contrario, aumentarán los niveles de teofilina en sangre, provocando efectos secundarios, incluso tóxicos tales como ataques.
  - Administración de fluvoxamina con caféina, lo mismo puede ocurrir que con la teofilina. La fluvoxamina afecta también al metabolismo de los antipsicóticos atípicos.

### CYP450 2D6

- *Sustratos (según la perspectiva bioquímica el sustrato es el compuesto químico que se transforma en un producto en una reacción enzimática)* del enzima CYP450 2D6: los **antidepresivos tricíclicos (ATC)** son hidroxilados por la enzima y consecuentemente, son *desactivados*.
- Algunos **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** son inhibidores del CYP450 2D6:
  - La **fluoxetina** y la **paroxetina** son inhibidores potentes del 2D6, mientras que la **fluvoxamina**, la **sertralina** y el **citalopram** son inhibidores débiles, menos potentes.
  - *Administración de un ISRS junto con un ATC:* una de las interacciones farmacéuticas más importantes que pueden causar es el aumento de los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos (ATC).  
Dado que los ATC son sustratos del 2D6 y los ISRS son inhibidores del 2D6, la administración concomitante aumentará los niveles de ATC, que pueden llegar a ser tóxicos. La administración concomitante de un ISRS y un ATC requiere, pues, controlar las concentraciones plasmáticas del ATC y, probablemente, reducir las dosis de éste.
- El CYP450 2D6 interactúa también con los antipsicóticos atípicos.

### CYP450 3A4

- *Sustratos* del enzima CYP450 3A4:
  - Las **benzodiazepinas alprazolam y triazolam**.
  - Fármacos no psicotrópicos **cisaprida y astemazol**.
- *Inhibidores* del CYP3A4
  - Los **antidepresivos fluoxetina, fluvoxamina y nefazodona**.
  - Fármacos no psicóticos **ketoconazol, eritromicina**, y los **inhibidores de la proteasa**.
- La administración de un sustrato 3A4 con un inhibidor del 3A4 aumentará el nivel de la sustancia. Así por ejemplo, la fluoxetina, la fluvoxamina o la nefazodona aumentarán los niveles de alprazolam o triazolam, requiriendo una reducción en la dosis de benzodiazepina.
- Existen importantes consecuencias con la administración concomitante de fármacos psicotrópicos que sean sustratos o inhibidores del 3A4 con fármacos no psicotrópicos que sean también sustratos o inhibidores del 3A4.  
Por ejemplo, algunos sustratos 3A4 como la cisaprida, la terfenidina y el astemazol se deben metabolizar, ya que en caso contrario se pueden acumular niveles tóxicos del fármaco, con consecuencias cardiovasculares tales como un intervalo QT prolongado y la muerte súbita. Así, no



pueden ser administrados con un inhibidor del 3A4 debido a su potencial peligro, y se debe evitar el uso de fluoxetina, fluvoxamina y nefazodona con tales sustratos 3A4. Los cambios en la actividad del 3A4 afectan también a los niveles de los fármacos antipsicóticos atípicos.

## Inductores del CYP450

Un inductor aumenta la actividad del enzima *a la larga* debido a que induce la síntesis de más copias de dicho enzima.

- Un ejemplo de ello es la **carbameceptina**, un anticonvulsivo y estabilizador del estado de ánimo, es un sustrato del 3A4. También puede inducir el metabolismo del 3A4 haciendo que se formen más copias del enzima y, por tanto, aumentando la actividad enzimática del 3A4 y con ello necesitando más carbameceptina para generar sustrato. En consecuencia, puede que con el tiempo haya que aumentar las dosis de carbameceptina para contrarrestar este incremento metabólico.
  - Por tanto, cuando el tratamiento se hace crónico, se induce 3A4 y los niveles de carbameceptina en sangre descienden. Pasar por alto este efecto y no aumentar la dosis de carbameceptina para contrarrestarlo puede mermar su eficacia como anticonvulsivo o como estabilizador del estado de ánimo, con importantes síntomas.
  - Si se interrumpe la administración aumentarán las concentraciones plasmáticas de cualquier fármaco administrado concomitantemente que sea sustrato del 3A4.
- El hábito de fumar induce con el tiempo el 1A2. La consecuencia de esta inducción enzimática es que a la larga los sustratos del enzima inducido se metabolizarán de forma más eficaz y a dosis más altas y, por tanto, sus niveles plasmáticos descenderán. En consecuencia, puede que con el tiempo haya que aumentar las dosis de estos fármacos para contrarrestar este efecto. Si se deja de fumar los niveles de los sustratos del 1A2 aumentarán.

-Tabla 4.1 Potencial de inhibición de los antidepresivos sobre varios sistemas enzimáticos CYP450.-

Grado relativo	1A2	2C9/19	2D6	3A4
Elevado	Fluvoxamina	Fluvoxamina Fluoxetina	Paroxetina Fluoxetina	Fluvoxamina Fluoxetina Nefazodona
Moderado a bajo	ATC terciarios Fluoxetina Paroxetina	Sertralina Fluoxetina	ATC secundarios	Sertralina ATC Paroxetina
Bajo a mínimo	Venlafaxina Bupropión Citalopram Reboxetina Mirtazapina Sertralina Nefazodona	Venlafaxina Bupropión Citalopram Reboxetina Mirtazapina  Nefazodona Paroxetina	Venlafaxina Bupropión Citalopram Reboxetina Mirtazapina Sertralina Nefazodona Fluvoxamina	Venlafaxina Bupropión Citalopram Reboxetina Mirtazapina

-Tabla 4.2. Sustratos sobre varios sistemas enzimáticos CYP450-

1A2	2D6	3A4
Antidepresivos tricíclicos especialmente <i>las aminas secundarias</i> <b>clomipramina</b> y la <b>imiprapina</b>	Antidepresivos tricíclicos	Las benzodiazepinas <b>alpazolam</b> y <b>trizaolam</b>  Fármacos no psicotrópicos <b>cisaprida</b> y <b>astemazol</b>

¿Qué tiene que saber una persona que realiza una prescripción de fármacos?:

- En esta área terapéutica, en rápida evolución, la única manera de estar al día es, consultar constantemente los materiales de referencia estándar actualizados sobre interacciones farmacológicas y las consecuencias concretas que dichas interacciones tienen en la dosificación.
- Muchas interacciones farmacológicas requieren el ajuste de la dosis de uno de los fármacos.
- Hay algunas combinaciones que se deben evitar a toda costa.
- Muchas interacciones farmacológicas resultan significativas *estadísticamente*, pero no son *clínicamente* relevantes.

## Antidepresivos clásicos: inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos

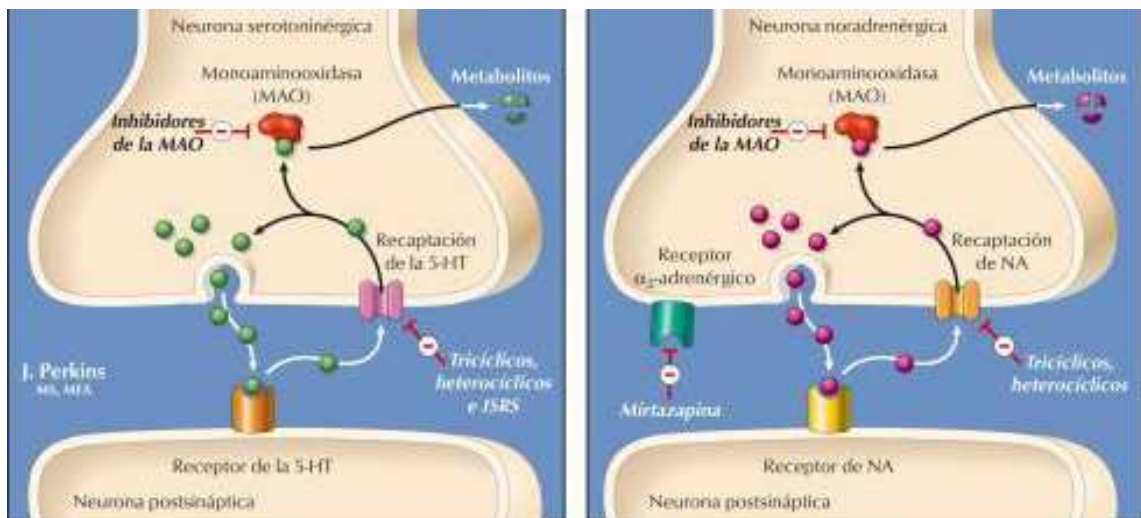
### Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

*Mecanismos de acción de los IMAO:*

- La MAO (monoaminoxidasa) es el enzima que normalmente actúa destruyendo la norepinefrina y la serotonina dejándola como una sustancia inactiva (metabolitos) → El IMAO le dice a la enzima MAO que pare la destrucción.
- También se les denomina “**inhibidores suicidas**” porque una vez que el enzima se une al inhibidor, prácticamente el primero se “suicida”, ya que nunca puede volver a funcionar hasta que una nueva proteína enzimática sea sintetizada por el ADN neuronal en el núcleo de la célula (*ver tema anterior, bases biológicas de la depresión*).
- Son también agentes terapéuticos para algunos trastornos de ansiedad, como el trastorno de pánico y la fobia social.

*Figura 4.3. Antidepresivos mecanismos de acción.*

*El aumento en la cantidad de 5-HT o NA en la sinapsis corrigen las cantidades anormalmente bajas que causan la depresión. El aumento de la 5HT puede que sea más importante que el aumento de la NA, por lo que se ha generalizado el uso de ISRS (explicado más adelante). Las IMAO inhiben el metabolismo de la 5-HT y la NA y aumenta así la cantidad de aminas.*



*Historia:*

- Los primeros antidepresivos clínicamente eficaces descubiertos eran *inhibidores inmediatos del enzima monoaminoxidasa*. Fueron descubiertos accidentalmente cuando se observó que un fármaco antituberculoso mejoraba la depresión que coexistía en algunos de los pacientes de tuberculosis.

Pronto se supo que este fármaco antituberculoso, que también era un antidepresivo, inhibía el enzima MAO.

- Poco después se demostró que la inhibición de la MAO no estaba relacionada con su acción antituberculosa, sino que era el evento bioquímico inmediato que conducía a su acción antidepresiva última. Este hallazgo pronto llevó a la síntesis, en las décadas de 1950 y 1960, de más fármacos que inhibían a la MAO pero que carecían de propiedades adicionales no deseadas (como las propiedades antituberculosas).

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)
IMAO clásicos-irreversibles y no selectivos: Fenelcina, Tranilcipromina, Isocarboxácida
IRMA- Inhibidores reversibles de la MAO A: Moclobemida
Inhibidores selectivos de la MAO B: Deprenyl (selegilina)

*Existen dos subtipos de MAO: A y B. Ambas formas son inhibidas por los IMAO originales, que por lo tanto, no son selectivos:*

- **Forma A:**
  - Metaboliza los neurotransmisores monoaminérgicos más estrechamente asociados a la *depresión* (es decir, la serotonina y la norepinefrina). Por consiguiente, metaboliza también la amina más estrechamente asociada al *control de la presión sanguínea* (la norepinefrina)
  - → La inhibición de la MAO A está asociada a las acciones antidepresivas, como a los efectos secundarios hipertensivos no deseables de los IMAO.
  - Actualmente se ha avanzado con la producción de inhibidores selectivos y reversibles de la MAO A. Se está introduciendo una nueva clase de IMAO en la práctica clínica para el tratamiento de la depresión, conocidos como **inhibidores reversibles de la MAO A (IRMA)**. Esto supone un estupendo avance en la nueva terapéutica farmacológica para la depresión, puesto que ofrece la posibilidad de hacer más segura la inhibición de la MAO A en el tratamiento de la depresión.
- **Forma B:**
  - Convierte algunos sustratos aminérgicos, llamados *protoxinas*, en toxinas que pueden causar daño neuronal
  - → La inhibición de la MAO B está asociada a la prevención de procesos neurodegenerativos, como la enfermedad del Parkinson
  - Actualmente se ha avanzado con la producción de inhibidores selectivos de MAO B

*Efectos secundarios:*

- Una de las propiedades más molestas de los IMAO *originales, irreversibles y no selectivos*, es el hecho de que, tras haber inhibido la MAO, las aminas ingeridas en la dieta pueden causar un aumento peligroso de la presión sanguínea. Normalmente, estas aminas procedentes de la dieta son metabolizadas de manera segura por la MAO antes de que puedan causar un aumento de la presión sanguínea. Sin embargo, cuando la MAO A es inhibida, la presión sanguínea puede aumentar repentina y espectacularmente, pudiendo causar incluso hemorragias intracerebrales y la muerte tras la ingestión de ciertos alimentos o bebidas que contengan **tiramina**:
  - La tiramina es una amina presente en algunos alimentos como el queso.
  - Actúa incrementando la liberación de norepinefrina (NE) (como otras aminas simpaticomiméticas), se denomina "*reacción al queso*".
  - En condiciones normales, el enzima MAO destruye fácilmente el exceso de NE liberado por la tiramina y no se produce daño.



- El riesgo se puede controlar restringiendo la dieta de tal manera que los alimentos peligrosos sean eliminados y reduciendo también el uso simultáneo de ciertas medicaciones peligrosas (*por ejemplo, el analgésico meperidina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los agentes simpaticomiméticos*). El riesgo de crisis hipertensivas (incluso con ruptura de vasos sanguíneos en el cerebro) y el engorro de restringir la dieta y la medicación han sido generalmente el precio que los pacientes han tenido que pagar para conseguir los beneficios terapéuticos de los IMAO.
- En el caso de los inhibidores de la MAO B, al no inhibirse cantidades significativas de la MAO A, no hay un riesgo especial de hipertensión por las aminas de la dieta. Los pacientes que toman inhibidores de la MAO B para impedir la progresión de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, no requieren una dieta especial. Por otro lado, los inhibidores de la MAO B no son antidepresivos eficaces a las dosis en que son selectivos para la MAO B.
- *Caso combinación de un inhibidor reversible de la MAO A (IRMA) y de la tiramina:*
  1. La acumulación de NE causada por la tiramina puede, arrancar al IRMA de la MAO.
  2. La MAO (ahora desprovista de su inhibidor) puede hacer cómodamente su trabajo, es decir, destruir la NE e impedir así su peligrosa acumulación. Tal recuperación de la MAO por la NE sólo es posible con la IRMA y no con los clásicos IMAO, que son completamente reversibles
- Los IMAO encuentran aplicación como tratamiento alternativo de los trastornos de ansiedad, como el trastorno de pánico y la fobia social, además de la depresión, los IRMA cuentan con el potencial de hacer también más seguro el tratamiento de estos trastornos adicionales por medio de la inhibición de la MAO A.
- En la medida en que el futuro se disponga de nuevos IMAO, es posible que se apruebe el uso de algunos nuevos IRMA como antidepresivos:
  - En Estados Unidos, y debido a razones comerciales, es improbable que se llegue a disponer de la moclobemida, que sí está disponible, en cambio, en muchos países.
  - La brofaramina es prometedor que esté a disposición en cualquier país.
  - La befloxatona está superando las pruebas clínicas
  - Otros candidatos potenciales: RS-8359, cimoxatona y toloxatona

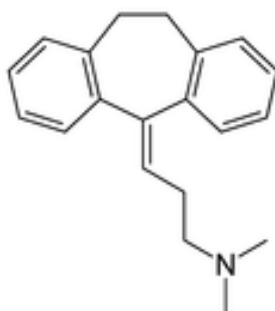
## Antidepresivos tricíclicos (ATC)

*-Antidepresivos tricíclicos. 10 tipos-*

Acabado en- ( <i>¡para recordar mejor!</i> )		
-ipramina	-tilina	-pina
<b>Clomipramina</b>	<b>Maprotilina</b>	<b>Doxepina</b>
<b>Imipramina</b>	<b>Amitriptilina</b>	<b>Amoxapina</b>
<b>Desipramina</b>	<b>Nortriptilina</b>	
<b>Trimipramina</b>	<b>Protriptilina</b>	

- *Estructura química orgánica:* contiene 3 anillos. Fueron llamados así por su estructura.

*-Figura 4.3 Estructura química de un antidepresivo tricíclico (ATC)-*



- *Composición:* son “5 fármacos en uno”

- 1) Inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS)
- 2) un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (IRN)
- 3) un fármaco anticolinérgico/muscarínico (M1)
- 4) un antagonista adrenérgico  $\alpha$  (alfa)
- 5) un antihistamínico (H1)

- *Historia:*

- Fueron sintetizados más o menos al mismo tiempo que otras moléculas de 3 anillos que habían demostrado ser eficaces tranquilizantes para la esquizofrenia (*es decir, los primeros fármacos neurolépticos antipsicóticos, como la clorpromacina*).
- Resultaron decepcionantes cuando se probaron como antipsicóticos, ya que, a pesar de tener una estructura de 3 anillos, no eran eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia, y prácticamente fueron descartados. Sin embargo, durante las pruebas para la esquizofrenia se descubrió que eran antidepresivos.
- Mucho después de que se observaran sus propiedades antidepresivas se descubrió que los tricíclicos bloqueaban las bombas de recaptación tanto de la serotonina como la norepinefrina, y, en menor medida, de la dopamina.

- *Acciones esenciales de todos los ATC, propiedades farmacológicas:*

- **Inhibición de la bomba de recaptación de serotonina y norepinefrina:**
  - Algunos tricíclicos son más potentes en la inhibición de la bomba de recaptación de serotonina (por ejemplo, clomipramina); otros son más selectivos para la norepinefrina que para la serotonina (por ejemplo, desipramina, maprotilena, nortriptilina, protriptilina). La mayoría, sin embargo, bloquean la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina.
  - La porción de inhibidor de recaptación de serotonina (IRS) y norepinefrina (IRN) está insertada en la bomba de recaptación de serotonina y norepinefrina, respectivamente, bloqueándola y causando un *efecto antidepresivo*.
  - Cuando los neurotransmisores NE o serotonina se unen a sus propios sitios receptores selectivos, normalmente son transportados de vuelta a la neurona presináptica. Sin embargo, cuando ciertos antidepresivos se unen a un sitio alostérico cercano al transportador del neurotransmisor, éste ya no es capaz de unirse allí, bloqueando así la recaptación sináptica del neurotransmisor. Por tanto la norepinefrina y la serotonina no pueden ser enviadas de vuelta a la neurona presináptica
- **Bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos.**
  - El ATC con su porción de M1(anticolinérgico/antimuscarínica) se inserta en los receptores de de acetilcolina
  - Causa los *efectos secundarios* de estreñimiento, visión borrosa, sequedad de la boca y somnolencia
- **Bloqueo de los receptores de histamina H1.**
  - El ATC con su porción de H1(antihistamínica) se inserta en los receptores de histamina
  - Causa los *efectos secundarios* de ganancia de peso y somnolencia

- **Bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa 1.**
  - El ATC con su porción de  $\alpha$  (antagonista adrenérgico alfa) se inserta en los receptores adrenérgicos alfa
  - Causa los *efectos secundarios* de mareos, disminución de la presión sanguínea y somnolencia.
- Mientras que el bloqueo de las bombas de recaptación de serotonina y norepinefrina da cuenta de las *acciones terapéuticas* de estos fármacos, se cree que las otras 3 propiedades farmacológicas explican mejor *los efectos secundarios* de los ATC.
- ATC también
  - Algunos Tienen la capacidad de bloquear los receptores 5HT<sub>2A</sub>, lo que puede contribuir a las acciones terapéuticas de los agentes que tengan esta propiedad.
  - Bloquean los canales de sodio en el corazón y el cerebro, lo que puede causar arritmias cardíacas y parada cardíaca por sobredosis, además de ataques
- *Principales acciones terapéuticas:*
  - Moduladores alostéricos negativos del proceso de recaptación del neurotransmisor.  
*Los moduladores son sustancias que se unen a una región de la enzima que sirve para regular su actividad, a esta región se le conoce como sitio alostérico, a las enzimas que lo contienen, se les denomina alostéricas. Los positivos, aceleran la catálisis (proceso por el cual se aumenta o disminuye la velocidad de una reacción química), los negativos la disminuyen.*
- ¿Es arcaico el uso del término “antidepresivo tricíclico”? Sí.
  - Los antidepresivos que bloquean la recaptación de las aminas biogénicas ya no son todos tricíclicos: los nuevos agentes pueden tener 1, 2, 3 o 4 anillos en sus estructuras.
  - ATC no son meramente antidepresivos, puesto que algunos de ellos tienen efectos anti-trastorno obsesivo compulsivo y otros tienen efectos anti-pánico
- Al igual que las IMAO, los ATC han pasado a ocupar un lugar secundario en el tratamiento de la depresión en EE.UU como en la mayor parte de Europa. Sin embargo, sigue haciéndose un considerable uso de estos agentes, y en algunos países se hallan entre los antidepresivos más frecuentemente prescritos, incluyendo Alemania y varios países de Latinoamérica, además del Tercer Mundo, donde los precios de los fármacos genéricos hacen que estos agentes resulten más baratos que los antidepresivos más recientes, sometidos todavía a la protección de patentes.

### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

#### ¿Qué tienen en común los 5 fármacos?

Los ISRS constituyen una clase de fármacos con 5 miembros prominentes, que en su conjunto integran la mayoría de las prescripciones de antidepresivos en Estados Unidos y en varios países más:

ISRS
Fluoxetina
Sertralina
Paroxetina
Fluvoxamina
Citalopram

Cada uno de estos 5 ISRS pertenece a una familia químicamente distinta

Todos ellos tienen en común:

- Su potente y selectiva inhibición de la recaptación de serotonina, más fuerte que sus acciones en la recaptación de norepinefrina o en los receptores  $\alpha_1$ , de histamina H<sub>1</sub> o colinérgicos muscarínicos.
  - La porción de IRS de la molécula del ISRS está insertada en la bomba de recaptación de serotonina, bloqueándola y causando el efecto antidepresivo. *Esto es análogo a una de las dimensiones de los antidepresivos tricíclicos (ATC)*
  - Estas propiedades inhibitoras de recaptación de serotonina son más potentes que los ATC.
  - Al eliminar las propiedades farmacológicas indeseables de los ATC, los ISRS eliminan también los efectos secundarios indeseables a ellos asociados

- Se eliminan 4 de las 5 propiedades farmacológicas de los ATC, sólo ha quedado la porción del inhibidor de la recaptación de serotonina: así, la acción del IRS es selectiva y por ello estos agentes son llamados IRS *selectivos*.
- Los ISRS carecen de peligro de sobredosis que comparten todos los ATC. Mientras que la administración de ATC durante 15 días puede representar una dosis letal, los ISRS, en cambio raramente –por no decir nunca – causan por sí solos la muerte por sobredosis
- Nula capacidad para bloquear los canales de sodio (Na<sup>+</sup>), aún en caso de sobredosis.

## Mecanismos de acción farmacológica y molecular de los ISRS

### Descubrimiento y conclusiones de las investigaciones:

- Las investigaciones más recientes han determinado que los eventos que ocurren en el extremo somatodendrítico de la neurona serotoninérgica (*cerca del cuerpo celular*) pueden ser más importantes para explicar las acciones terapéuticas que las acciones en el terminal axónico presináptico.
- Estado deprimido, hipótesis (*explicadas con más detalle anteriormente*):
  - *Hipótesis monoaminérgica de la depresión*: Deficiencia de serotonina, tanto en las áreas somatodendríticas presinápticas, cerca del cuerpo celular, como en la propia sinapsis, cerca del terminal axónico. Las tasas de descarga neuronal pueden verse reducidas
  - *Hipótesis de los receptores de neurotransmisores*: Receptores pre y postsinápticos se pueden regular al alza
  - *Hipótesis monoaminérgica de la acción génica retardada*: Es posible que los receptores no sean capaces de transducir la ocupación del receptor por la serotonina en la necesaria regulación de los genes postsinápticos, como el factor neurotrófico BDNF.
- También es posible que la neurona serotoninérgica en realidad sea normal, pero que los eventos desencadenados por los ISRS contrarresten las deficiencias neuroquímicas en otras partes del cerebro.

### Mecanismos de acción de los ISRS

- El área somatodendrítica de la neurona serotoninérgica es donde primero se incrementa la serotonina (5HT). Los receptores serotoninérgicos presentan una farmacología 5HT<sub>1A</sub>.
- Cuando se suministra un ISRS de *forma aguda*, la serotonina aumenta debido al bloqueo de su bomba de transporte.
- El bloqueo de la bomba de recaptación presináptica *no produce inmediatamente una gran acumulación de serotonina en la sinapsis*. En realidad, cuando se inicia un tratamiento con ISRS, la 5HT alcanza un nivel mucho más elevado en el área de los cuerpos celulares (*área somatodendrítica*) del rafe mesencefálico de las neuronas serotoninérgicas, y no en los terminales de los axones.
- Las acciones farmacológicas inmediatas no pueden explicar las acciones terapéuticas retardadas de los ISRS. Sin embargo, dichas acciones sí pueden explicar los efectos secundarios causados por los ISRS cuando se inicia el tratamiento.
- *A la larga*, el incremento de 5HT en los autorreceptores somatodendríticos **5HT<sub>1A</sub>** tiene el efecto de regularlos a la baja (*aparición de menos autorreceptores*) y de desensibilizarlos. Cuando el incremento en la serotonina es reconocido por estos receptores 5HT<sub>1A</sub> presinápticos, esa información se envía al núcleo celular de la neurona serotoninérgica. La reacción del genoma a esta información consiste en dar instrucciones que hacen que esos mismos receptores se desensibilicen con el tiempo. El curso temporal de esta desensibilización se corresponde con el **inicio de las acciones terapéuticas de los ISRS**.
- *Una vez que los autorreceptores somatodendríticos 5HT<sub>1A</sub> se desensibilizan*:
  - La 5HT ya no puede inhibir eficazmente su propia liberación, y, en consecuencia, la neurona serotoninérgica queda desinhibida. Esto da como resultado una avalancha de liberación de 5HT desde los axones debido un incremento en el flujo de impulsos neuronales. Esta es sólo otra manera de decir que la liberación de serotonina se “pone en marcha” en los terminales axónicos. La serotonina que ahora fluye de las diversas

proyecciones de las vías serotoninérgicas del cerebro teóricamente media las distintas acciones terapéuticas de los ISRS.

- La serotonina se acumula en la sinapsis, haciendo que se desensibilicen también los **receptores serotoninérgicos postsinápticos**. Esto ocurre debido a que el incremento en la serotonina sináptica es reconocido por los receptores serotoninérgicos postsinápticos 2A, 2C, 3 y otros. Dichos receptores a su vez, envían esta información al núcleo celular de la neurona postsináptica a la que se dirige la serotonina. La reacción del genoma de la neurona postsináptica es también dar instrucciones para regular a la baja o desensibilizar dichos receptores. El curso temporal de esta desensibilización se corresponde con el **inicio de la tolerancia a los efectos secundarios de los ISRS**.
- Corolarios:
  1. Si el incremento último de la serotonina en las sinapsis críticas es necesario para las acciones terapéuticas, entonces su ausencia podría explicar por qué algunos pacientes responden a un ISRS y otros no.
  2. Si se pudiera diseñar nuevos fármacos para incrementar la serotonina en los lugares adecuados y a mayor velocidad, podría obtenerse un antidepresivo de acción rápida, lo que hace mucha falta.

### Vías y receptores serotoninérgicos que median las acciones terapéuticas y los efectos secundarios de los ISRS

Dado que los ISRS aumentan la serotonina en prácticamente todas las vías serotoninérgicas y en prácticamente los receptores serotoninérgicos, algunas de estas acciones serotoninérgicas no resultan deseables y, por tanto, son responsables de los efectos secundarios.

Dado que las diversas vías parecen mediar las distintas acciones terapéuticas de los ISRS, no resultaría sorprendente que los papeles terapéuticos de la serotonina difieran de una indicación terapéutica a otra. De hecho, éste parece ser el caso, y ello podría constituir la base de los diferentes perfiles terapéuticos de los ISRS de unas indicaciones terapéuticas a otras. Por ejemplo:

- *Perfil antidepresivo de los ISRS:*
  - Las dosis inicial suele ser la misma que la de mantenimiento
  - El inicio de la respuesta suele producirse entre 3 y 8 semanas después.
  - La respuesta es frecuentemente la remisión completa de los síntomas.
  - Los síntomas específicos no empeoran una vez iniciado el tratamiento.
- *Perfil antibulímico de los ISRS:*
  - La dosis inicial suele ser mayor que en otras indicaciones.
  - El inicio de la respuesta puede ser más rápido que en otras indicaciones
  - Puede que no sea tan efectivo como en otras indicaciones para mantener crónicamente los efectos agudos.
  - La fluoxetina tiene los mejores datos de la eficacia hasta la fecha y también propiedades 5HT<sub>2C</sub>.
  - Los síntomas específicos no empeoran al inicio del tratamiento

Receptores serotoninérgicos responsables de mediar los efectos secundarios de los ISRS a través de su *estimulación aguda*:

- Son 4 receptores: 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub> y 5HT<sub>4</sub>.
- Dado que los efectos secundarios de los ISRS son generalmente agudos, empezando desde la primera dosis y, en todo caso, atenuándose sólo a la larga, puede ser muy bien que el incremento agudo de la serotonina sináptica sea suficiente para mediar los efectos terapéuticos hasta que la desinhibición de la neurona, mucho más robusta, le “dé un empujón” una vez que los autorreceptores se han regulado a la baja.
- Si los receptores postsinápticos que teóricamente median los efectos secundarios se regulan a la baja o se desensibilizan, se atenúan o desaparecen.



- La señal de la ocupación de serotonina en el receptor enviada al receptor postsináptico es detectada por el genoma de la neurona diana, y la reducción de la expresión génica de estos receptores, que median los efectos secundarios, hace que dichos efectos desaparezcan.
- Los efectos secundarios no deseables de los ISRS parecen implicar no sólo determinados subtipos de receptores serotoninérgicos, sino también la acción de la serotonina en los receptores de áreas específicas del cuerpo, incluyendo el cerebro, médula espinal y los intestinos. *Topografía de los diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos en diferentes vías serotoninérgicas*, **¡Ojo! muy importante mirarse la tabla 3.11 del tema anterior, pág. 15, para hacernos una idea de la producción de efectos no-deseados a través de estos receptores.**

*Afortunadamente*, los efectos secundarios de los ISRS constituyen más una molestia que un peligro, y en general se atenúan con el tiempo, aunque pueden hacer que un importante subgrupo de pacientes se interrumpa su administración prematuramente.

*Actualmente* es poco probable que se desarrolle algún otro ISRS como antidepresivo, ya que actualmente se dispone de muchos otros mecanismos nuevos para los ensayos clínicos. También es posible que se disponga de nuevas versiones de las formulaciones de los ISRS actualmente comercializados.

Inhibidores “no tan selectivos” de la recaptación de serotonina:  
¿5 únicos fármacos, o una clase con 5 miembros?

Aunque claramente los ISRS comparten los mismos mecanismos de acción, los perfiles terapéuticos, y los perfiles de efectos secundarios de carácter general, los pacientes individuales suelen reaccionar de forma muy distinta frente a un ISRS que frente a otro. La *posible explicación* del amplio rango de reacciones de los pacientes individuales a los distintos ISRS puede deberse a las características farmacológicas en los que difieren los 5 ISRS:

- No hay 2 ISRS que tengan idénticas características farmacológicas secundarias.

<b>Fluoxetina</b>	Acción agonista 5HT <sub>2C</sub> Inhibición de la recaptación de norepinefrina (IRN) Inhibición de las enzimas 2D6 y 3A4 Inhibición de la recaptación de serotonina (IRS)
<b>Sertralina</b>	Inhibición de la recaptación de dopamina (IRD) Acciones sigma Inhibición de la recaptación de serotonina (IRS)
<b>Paroxetina</b>	Acciones antagonistas muscarínicas/colinérgicas (m-ACN) Inhibición de la recaptación de norepinefrina (IRN) Inhibición serotoninérgica 2D6 y 3A4 Inhibición de la recaptación de serotonina (IRS)
<b>Fluvoxamina</b>	Acciones sigma Inhibición serotoninérgica 1A <sub>2</sub> y 3A4 Inhibición de la recaptación de serotonina (IRS)
<b>Citalopram</b>	Relativamente selectivo para la recaptación de serotonina

Inhibidores selectivos de la recaptación noradrenérgica (IRN)

### Reboxetina:

- El primer IRN realmente selectivo que carece de propiedades indeseables como bloqueo de los receptores  $\alpha_1$ , de histamina H1 y colinérgicos muscarínicos, como hacen todos los tricíclicos.
- La porción del IRN se inserta en la bomba de recaptación de norepinefrina, bloqueándola y causando un efecto antidepresivo.

- Constituye un complemento farmacológico de los ISRS, puesto que proporciona una inhibición noradrenérgica selectiva mayor que la inhibición de la recaptación de serotonina, pero sin las propiedades indeseables de los ATC.
- ¿Cuál es la diferencia clínica entre aumentar la neurotransmisión noradrenérgica e incrementar la neurotransmisión serotoninérgica?
  - Aunque la norepinefrina y la serotonina tienen funciones coincidentes en la regulación del estado de ánimo el hipotético síndrome de deficiencia serotoninérgica no es idéntico al hipotético síndrome de deficiencia noradrenérgica (tablas 3.9 y 3.12, tema anterior de estos apuntes, pág. 11 y 16).
  - No todos los pacientes con depresión responden a un ISRS ni todos responden a un IRN selectivo, aunque puede que haya más que respondan a los agentes, o combinaciones de agentes, que bloquean tanto la recaptación serotoninérgica como la noradrenérgica.
  - Muchos pacientes que responden a los bloqueadores de la recaptación de serotonina no experimentan una remisión completa, y parece que su estado de ánimo haya mejorado pero que presenten un permanente síndrome de deficiencia noradrenérgica, lo que a veces se denomina *respuesta apática a los ISRS*.
  - Aunque todavía no posible determinar quién responderá a un agente serotoninérgico y quién lo hará a un agente noradrenérgico antes de iniciar un tratamiento empírico, existe la idea de que:
    - Quienes presentan el síndrome de deficiencia serotoninérgica (ver tabla 3.12. tema anterior de estos apuntes, pág. 16) podrían responder mejor a los antidepresivos serotoninérgicos.
    - Quienes presentan el síndrome de deficiencia noradrenérgica (ver tabla 3.9, tema anterior de estos apuntes, pág. 11) teóricamente podrían responder mejor a los agentes noradrenérgicos.
- 
- Perfil terapéutico potencial de la reboxetina.

Uso terapéutico sobre:	Mejora el funcionamiento:
-Depresión -Fatiga -Apatía -Retraso psicomotor	Social en general y la capacidad de trabajo
Déficit de atención y deterioro de la concentración	Estimulación de las funciones cognitivas en trastornos asociados a la esquizofrenia
Trastornos (no limitados a la depresión) caracterizados por lentitud cognitiva, especialmente las deficiencias en la memoria del trabajo y en la velocidad de procesamiento de la información	Estimulación de las funciones cognitivas en trastornos asociados a la enfermedad de Alzheimer

#### El aumento de la **norepinefrina**:

- En las sinapsis deseables y en los receptores noradrenérgicos deseables sería la causa de las propiedades terapéuticas de los IRN selectivos, mientras que los efectos secundarios se deberían al aumento de la norepinefrina en los sitios no deseables como “precio que hay que pagar” dado que los IRN selectivos incrementan la norepinefrina en prácticamente todas las vías noradrenérgicas y en prácticamente todos los receptores noradrenérgicos.
- Sustrato de acción terapéutica: Proyección de las neuronas noradrenérgicas desde el locus coeruleus a la corteza frontal (¡Ojo! ver tabla 3.10 y gráfico 3.2, pág. 12, tema anterior de estos apuntes).

*Perfil del paciente para la toma de los IRN:* Las dosis de los IRN selectivos, el inicio de la acción, el grado de eficacia y los perfiles de tolerabilidad pueden diferir de un uso terapéutico a otro.

*Efectos secundarios de los IRN selectivos:*

- Existe relación con los receptores noradrenérgicos destacados (**¡Ojo! Importante, Ver tabla 3.10, pág. 12**):
  - $\alpha 1$  postsináptico,  $\alpha 2$  presináptico y postsináptico y  $\beta 1$  postsináptico.
  - Si los receptores que median los efectos secundarios se regulan a la baja o se desensibilizan, los efectos secundarios se atenúan o desaparecen.
- Como en el caso de los ISRS, existen semejanzas:
  - Son generalmente agudos, empezando desde la primera dosis y, en cualquier caso, atenuándose con el tiempo.
  - Son acciones indeseables (en este caso de la norepinefrina), en vías indeseables de subtipos de receptores indeseables.
  - Esto ocurre debido a que no es posible que un fármaco sistemáticamente administrado *actúe únicamente* sobre los receptores deseables en los sitios deseables.
  - Constituyen más una molestia que un peligro, y en general se atenúan con el tiempo, aunque puede hacer que un importante subgrupo de pacientes se interrumpa el tratamiento.
- Está implicada la acción de la norepinefrina en sus receptores en determinadas áreas del cuerpo, incluyendo el cerebro, la médula espinal, el corazón, el tracto gastrointestinal y vejiga urinaria.
- Pueden causar el **síndrome “seudo-anticolinérgico”** con sequedad en la boca, estreñimiento y retención urinaria. No se debe al bloqueo directo de los receptores colinérgicos muscarínicos, sino a la reducción indirecta del tono parasimpático neto resultante del incremento del tono simpático.
- Normalmente, la reducción indirecta del tono colinérgico produce síntomas más suaves y menos duraderos que los debidos al bloqueo directo de los receptores colinérgicos muscarínicos.

Además de la reboxetina, que se comercializa actualmente, otros IRN selectivos se hallan hoy en fase de ensayo clínico para la depresión o el trastorno por déficit de atención. Entre ellos se incluye el 1555U88 y la tomoxetina.

### Bloqueadores de la recaptación de norepinefrina y de dopamina (IRND)

*Estructura química:* Las 4 de las 5 propiedades farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos han sido eliminadas. Sólo queda la proporción del inhibidor de la recaptación de norepinefrina (IRN); a ésta se le añade la acción del inhibidor de la recaptación de dopamina (IRD).

*Acción antidepresiva:* Las porciones de IRN e IRD del IRND se insertan en las bombas de recaptación de la norepinefrina y la dopamina respectivamente, bloqueándolas y causando el efecto antidepresivo.

**Bupropión:** Agente prototípico del grupo de inhibidores de la recaptación de norepinefrina y de la dopamina (IRND):

- En sí, tiene débiles propiedades de recaptación de la dopamina, y más débiles todavía para la norepinefrina. La acción de este fármaco, sin embargo, siempre ha parecido ser más potente de lo que estas débiles propiedades podían explicar, lo que ha llevado a pensar que el bupropión actuaba de manera bastante vaga como un modulador adrenérgico de algún tipo.
- Es metabolizado a un **metabolito activo**, que no sólo es un bloqueador de la recaptación de norepinefrina más potente que el mismo bupropión, sino que además, se concentra en el cerebro
- En algunos aspectos, es más un profármaco (precursor) que un fármaco en sí mismo. Da lugar a un fármaco “real”, a saber, su metabolito activo hidroxilado, y es este metabolito el auténtico mediador de la eficacia antidepresiva mediante el bloqueo de la recaptación de norepinefrina y dopamina.
- La formulación del bupropión de liberación sostenida (**bupropión SR**) ha reemplazado en gran medida al **bupropión de liberación inmediata** porque:
  - La frecuencia de la dosificación se reduce únicamente a 2 veces al día
  - Existe un incremento en la tolerabilidad, especialmente a la aparente reducción de la frecuencia de los ataques asociados a la formulación de liberación inmediata.

- El bupropión SR es activador o, incluso, estimulante.
- No parece estar asociado a la producción de la molesta disfunción sexual que se puede dar con los ISRS.
- Carece de un componente serotoninérgico significativo para su mecanismo de acción. Así puede ser un antidepresivo útil no sólo para los pacientes que no pueden tolerar los efectos secundarios serotoninérgicos de los ISRS, sino también para los pacientes cuya depresión no responde a la estimulación serotoninérgica de los ISRS.
- Útil para reducir el ansia asociada a dejar de fumar.

Una preocupación potencial que hace que quienes financian las investigaciones farmacéuticas *no prueben los inhibidores de la recaptación de dopamina como antidepresivos* es la posibilidad de que tengan un efecto de refuerzo que lleve a un abuso en su consumo similar al abuso de estimulantes.

