

**Debilidad de la hipótesis monoaminérgica como
base biológica de la etiología de la depresión:
una revisión del antidepresivo atípico tianeptina.**

Alfredo Herranz Sanz

Avenida Condesa de Chinchón nº 89
Boadilla del Monte, 28660 – MADRID
email: alfredoherranz@telefonica.net

Resumen

La tianeptina es una molécula con actividad antidepresiva que actúa por un mecanismo diferente al de los antidepresivos clásicos: mientras estos inducen un aumento en la biodisponibilidad sináptica de la serotonina, aquella potencia su recaptación y, por tanto, la reduce a nivel intersináptico. Según el mecanismo clásico de acción de los antidepresivos, la depresión sería causada por mecanismos fisiológicos que deplecionan la serotonina, bien sea por un exceso de actividad de enzimas recaptadoras, o por su eliminación a nivel intra o extracelular. Ésta sería, de forma muy resumida y simplificada, la base de la hipótesis monoaminérgica de déficit de neurotransmisores en la etiología biológica de la depresión. La tianeptina puede poner en entredicho esa hipótesis, pues, actuando igualmente con efectividad antidepresiva, lo hace de un modo ciertamente peculiar. La tianeptina ha demostrado favorecer la regeneración neuronal e, incluso, la neurogénesis (principalmente a nivel hipocampal), por lo que podría plantearse que, en la depresión, no sólo intervienen fenómenos moleculares, sino también de tipo celular, algo que, hasta la fecha, no se había considerado en la búsqueda etiológica de la enfermedad.

Palabras clave: Tianeptina, depresión, neurogénesis, serotonina.

Introducción: desarrollo de los fármacos antidepresivos

El tratamiento farmacológico actual de la depresión, en el que los ISRS resultan de primera elección, es el resultado de la investigación basada en la hipótesis monoaminérgica de déficit de neurotransmisores, generada a raíz de dos antecedentes casuales:

- Loomer (1957) descubre, en el tratamiento de la tuberculosis, cómo la iproniazida (potente inhibidor de la monoamino oxidasa) provocaba mejoras en el estado de ánimo de sus pacientes;
- Un año después, en Kuhn (1958), aprecia efectos positivos en el tratamiento de la sintomatología depresiva con imipramina, fármaco tricíclico, relacionado estructuralmente con las fenotiacinas, en su utilización para el tratamiento de los estados psicóticos.

Como consecuencia de estos hallazgos, a finales de la década de los 50 se disponía de dos tipos de fármacos con actividad antidepresiva: los inhibidores de la monoamino oxidasa, IMAO, y los antidepresivos tricíclicos, ATC (Benkert y Hippus, 1981; Klerman, 1984; Leonard, 1986; Ayd, 1991; Pletscher, 1991).

A mediados de la década de los 70 comienzan a desarrollarse nuevos compuestos que presentan como ventajas las de controlar la importante hepatotoxicidad de los IMAO y los efectos adversos serotoninérgicos causados por la ingesta conjunta de alimentos ricos en tiramina, así como la de poseer un perfil de efectos colaterales más favorable que el mostrado por los ATC, al tener escasos efectos anticolinérgicos y carecer de cardiotoxicidad (Lemberger et al., 1985).

Estos fármacos, a los que se denomina ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), dan lugar a un nuevo grupo de antidepresivos que, básicamente, comparten mecanismos de acción, perfiles terapéuticos, y perfiles de efectos secundarios de carácter general.

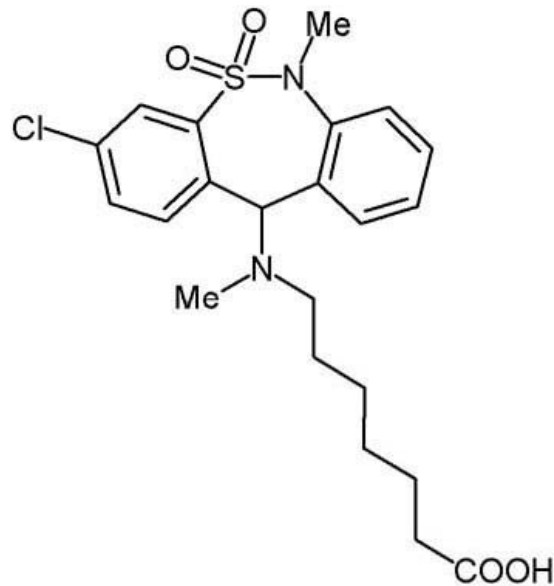
Pero ningún ISRS ha mejorado, según muchas fuentes, la eficacia ni el período de latencia en el inicio de la acción terapéutica de los antidepresivos iniciales o clásicos.

A día de hoy, y a pesar del gran esfuerzo investigador llevado a cabo, los fármacos desarrollados no han permitido esclarecer las bases etiológicas de la depresión: la hipótesis de la deficiencia de NT (neurotransmisores) continúa sin ser confirmada (hipótesis monoaminérgica), razón por la que se buscó la etiología en el agotamiento de los NT o en anomalías de los receptores (hipótesis de los receptores de NT), pasando, después, a los eventos moleculares que regulan la transducción del impulso (hipótesis monoaminérgica de la expresión génica) y, posteriormente, al estudio del potencial papel regulador de las neuroquininas y la sustancia P en los NT (hipótesis neuroquinérgica).

El planteamiento sobre si la selectividad puede resultar menos deseable que mecanismos farmacológicos múltiples ha conducido a buscar principios activos con mecanismos farmacológicos duales (actuación sinérgica sobre la serotonina y la norepinefrina), principalmente IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) e IRMA (inhibidores reversibles de la MAO A), siendo poco probable que se busquen nuevos desarrollos de ISRS como antidepresivos.

La investigación sobre nuevos fármacos antidepresivos continúa siendo amplia y, en este contexto, aparecen nuevos mecanismos para los ensayos clínicos, tales como los que ofrece la tianeptina, que se muestra como un nuevo y atípico antidepresivo (Brink et al. 2006)

Estructura molecular de la Tianeptina



(S-1574, [3-chloro-6-methyl-5,5-dioxo-6,11-dihydro-(c,f)-dibenzo-(1,2-thiazepine)-11-yl] amino]-7 heptanoic acid, sodium salt)

La molécula del antidepresivo tianeptina, aunque mantiene un núcleo tricíclico, presenta varias diferencias estructurales respecto a los antidepresivos tricíclicos clásicos tipo imipramina. Se caracteriza por tener un núcleo 3-cloro dibenzotiacepínico y una cadena lateral aminoheptanoica con un grupo carboxilo terminal, a diferencia de los antidepresivos tricíclicos clásicos, que poseen una cadena lateral corta con un grupo amino terminal.

Actividad y dianas neuronales

La tianeptina posee un particular modo de acción, ya que, tanto a diferencia de los ATC (químicamente homólogos), como de los IMAO, ISRS, IRSN e IRMA, aumenta la recaptación de serotonina.

Estudios realizados para determinar la relación estructura-actividad han demostrado que la actividad de esta molécula depende de la naturaleza aminocarboxílica de la cadena lateral, cuya longitud óptima es de seis metilenos, y del sistema heterocíclico,

con un heteroátomo donador de electrones en posición 5 y una sustitución aromática en posición 3 con un átomo aceptor moderado de electrones (Labrid et al., 1988; Labrid et al., 1992).

Lo más original y paradójico de este nuevo agente consiste en que, al contrario de los antidepresivos clásicos y los fármacos serotoninérgicos, que inhiben la recaptación de serotonina, la tianeptina incrementa la recaptación de este neurotransmisor (Mocaër et al., 1988a). Así, se demuestra en estudios realizados *ex vivo* que, tras la administración aguda o repetida de tianeptina, se observa un aumento de la recaptación de serotonina en los sinaptosomas de cortex e hipocampo, efecto que no se observa *in vitro*, cuando es añadida directamente a la preparación de sinaptosomas cerebrales (Mennini et al., 1987). Esto se ha confirmado en cerebro de rata, encontrándose que la administración aguda de tianeptina estimula la recaptación de serotonina *in vivo* en el cerebro, incrementa en vez de disminuir los niveles de 5-HIAA, y potencia en lugar de prevenir la depleción de serotonina inducida por 4 metil- α -etil-metatiramina (Fattaccini et al., 1990; Labrid et al., 1992).

Este efecto también ha sido estudiado sobre las plaquetas, observándose *ex vivo*, tras la administración aguda y crónica de tianeptina, un aumento de la captación de serotonina por las plaquetas, tanto en los animales como en el hombre (Mocaër et al., 1988a). Este incremento en la captación de serotonina es consecuencia de un incremento de la V_{max} , sin modificación de la K_m (Kato y Weitsch, 1988; Mocaër et al., 1988a).

La investigación de la unión del fármaco a los diferentes subtipos de receptores de serotonina mostró que no se une al receptor 5-HT_{1A} en el hipocampo, ni al receptor 5-HT_{1B} en el estriado y cortex frontal. Tampoco a los 5-HT₂ en el hipocampo, cortex frontal y sistema límbico, ni a los receptores 5-HT presinápticos (Hamon et al., 1989; Labrid et al., 1992).

También se observó que, tras la administración crónica de tianeptina, no se producía alteración de los receptores β -adrenérgicos ni de los receptores serotoninérgicos 5-

HT2 (Kato y Weitsch, 1988). Y tampoco se modifica ni el número ni la afinidad de estos receptores, ni la estimulación de la adenilciclase inducida por isoproterenol (Mocaër et al., 1988a). Además, se encontró que no afecta a los receptores dopaminérgicos en el estriado, receptores α_1 , α_2 y β en el cortex, receptores GABA, glutamato, benzodiazepínico, muscarínico, histamínico e imipramínico o a los canales del calcio (Kato y Weitsch, 1988).

La tianeptina presenta, por tanto, un perfil neuroquímico claramente diferente al de los ISRS. Al contrario de lo que hacen la fluoxetina y similares, aumenta la recaptación de 5HT, y su acción se ha relacionado con la modulación de la transmisión glutamatérgica (Kole et al. 2002)

Este es un ejemplo que apunta hacia la debilidad de la hipótesis monoaminérgica por déficit de monoaminas.

Farmacocinética

La tianeptina sufre una amplia metabolización por dos vías principales, la β oxidación de la cadena lateral y la N-desmetilación. Los principales metabolitos son moléculas análogas con una cadena lateral de C5 y C3 átomos y un derivado N-desmetilado. Presenta una vida media de eliminación corta de aproximadamente 2.5 horas y una excreción renal de 0.4 ml/min (Royer et al., 1988).

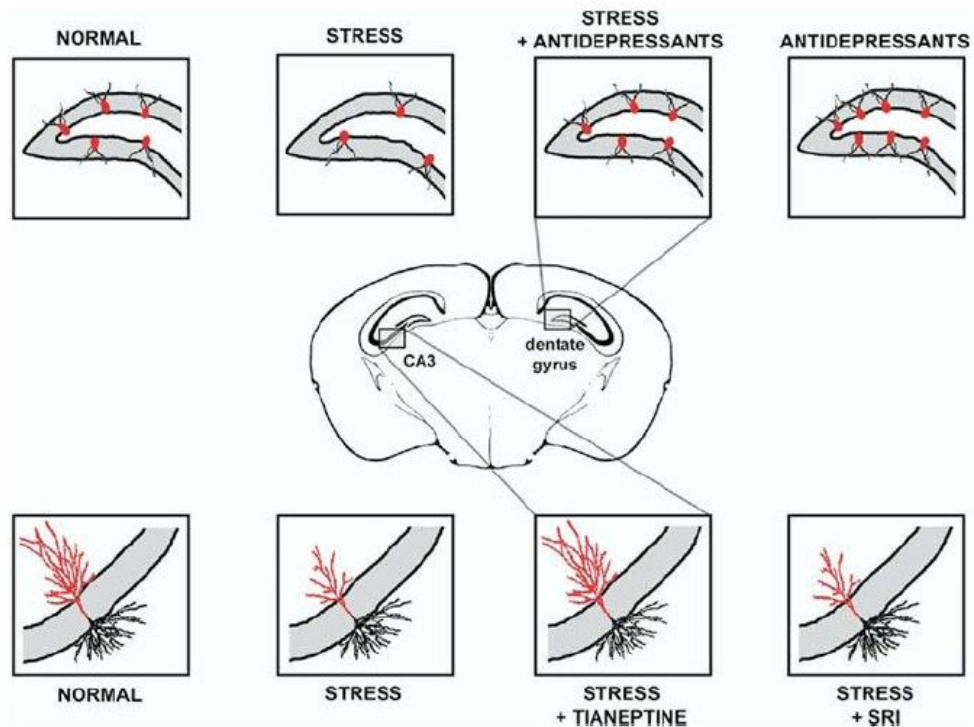
Consecuentemente, no utiliza el Citocromo P450 en su metabolismo, lo que supone una importante ventaja frente a otros antidepresivos. De esta manera, al no competir por el uso de esta vía, mantiene sin modificar los niveles sanguíneos de la mayoría de las drogas. Esta característica diferencial permite su administración conjunta con otros fármacos, pues no tiene interacciones medicamentosas, resultando de gran utilidad en el tratamiento de pacientes polimedicados y en la depresión del paciente alcohólico.

Este punto se ve favorecido por el hecho de que, en su vía metabólica, la tianeptina no tiene primer paso hepático, lo que permite administrarla en forma segura en pacientes deprimidos con hepatopatías.

Neuroplasticidad adaptativa

La tianeptina, por otro lado, produce unos originales efectos electrofisiológicos que están de acuerdo con el aumento en la recaptación de la serotonina observado *ex vivo* en los sinaptosomas del hipocampo y cortex de ratas: induce activación de las células piramidales CA1 del hipocampo que están inervadas por las neuronas del locus coeruleus y el rafe dorsal, a diferencia de otros antidepresivos utilizados en la clínica, que producen inhibición (Dresse y Scuvée-Moreau, 1988; Dresse et al., 1991).

Además, se ha demostrado recientemente que la tianeptina interviene en la regeneración neuronal hipocampal en cerebros de ratón y mono sometidos a estrés psicosocial inducido experimentalmente. Estos efectos se miden en la reversión de la reducción en el volumen hipocampal, en la proliferación celular del giro dentado y en la arborización dendrítica inducidas por estrés (Czeh et al 2001; ver revisión en Dranovsky and Hen, 2006).



Neurogénesis en el hipocampo del cerebro de ratón (*Mus sp.*) El estrés reduce la arborización basal de las dendritas apicales y la proliferación celular en el giro dentado. Se observa como la Tianeptina revierte el efecto del estrés, mientras que los inhibidores de la recaptación de serotonina no lo hacen. Extraído de Dranovsky and Hen, 2006.

Endocrinología

Con respecto a los efectos endocrinos, los estudios realizados muestran que la tianeptina produce un aumento de la secreción de corticosterona y de renina, así como una reducción de la elevación de la ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y de la corticosterona inducidas por stress (Levy y Van de Kar, 1992).

Aportaciones terapéuticas

La tianeptina ofrece una seguridad terapéutica satisfactoria y, al no inducir sedación, permite la normalidad de la vida activa. Además, no produce efectos anticolinérgicos, ni siquiera en pacientes ancianos. Por otro lado, no se ha visto que altere parámetros hematológicos, renales ni hepáticos. Presenta la ventaja de no inducir signos de dependencia física o psicológica cuando se interrumpe el tratamiento (Delalleau et al., 1988).

Asimismo, carece de efectos colaterales cardíacos, no produciendo hipotensión postural, taquicardia ni otros trastornos de la conducción, por lo que puede ser considerado un fármaco útil para el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedad cardíaca concomitante (Juvent et al., 1990; Lasnier et al., 1991).

La tianeptina muestra, por tanto, un perfil terapéutico que no parece estimulante ni sedante, por lo que puede situarse en una posición intermedia entre los antidepresivos conocidos (Lôo and Deniker, 1988).

Conclusiones y Discusión

La tianeptina muestra propiedades antidepresivas con un perfil psicofarmacológico favorable, encontrándose desprovista de los efectos adversos atropínicos (típicos de los antidepresivos tricíclicos) que podrían limitar su uso en la terapéutica humana.

Por otro lado, Czéh et al. (2001) demuestran que la tianeptina revierte los cambios estructurales inducidos en un modelo de depresión en primates, caracterizados por alteraciones en la proliferación neuronal e inhibición de la neurogénesis en el hipocampo, que aportan las bases celulares del deterioro de la plasticidad neuronal en los pacientes deprimidos.

Estos datos abren grandes posibilidades terapéuticas, pues se puede interpretar que algunos antidepresivos, la tianeptina en nuestro caso, pueden prevenir algunas de las alteraciones neurobiológicas de la depresión, además de aliviar los síntomas afectivos (Sapolsky 2001 y Czéh et al. 2001).

D'Sa y Duman (2002), en una revisión reciente sobre la plasticidad adaptativa inducida por los antidepresivos, sugieren que los efectos del tratamiento antidepresivo crónico podrían estar mediados por la modulación de las cascadas de señales intracelulares, contrarrestandose de este modo la muerte celular, aumentando la neurogénesis y mediando adaptaciones a largo plazo. CREB y BDNF serían las moléculas mediadoras de la respuesta terapéutica. Todo esto apoya la hipótesis de que en la depresión hay un fallo de la plasticidad neural (D'Sa and Duman 2002).

La tianeptina es un psicofármaco con un novedoso perfil farmacológico y clínico. La característica principal es que además de poseer un potente efecto antidepresivo, ofrece un efecto ansiolítico adicional que no produce sedación. Esta ventaja se traduce en menor coprescripción de fármacos ansiolíticos, evitando los efectos adversos de los mismos.

No se une a ningún receptor, evitando los efectos anticolinérgicos adversos, no produce sedación, no modifica el peso, no produce disfunción sexual.

Otro punto a resaltar es la acción específica de tianeptina en el daño ocasionado en el estrés. En modelos experimentales, se comprobó la protección de la tianeptina sobre las células del hipocampo, evitando la atrofia de las dendritas ocasionadas por el estrés crónico. Esta característica, relacionada con la neuroplasticidad, posiciona a tianeptina como un fármaco de elección en los casos de trastornos ocasionados por estrés crónico, y en los casos asociados con deterioro cognitivo.

Por su original mecanismo de acción, la tianeptina previene en el hipocampo el daño provocado por la excitabilidad neuroplástica.

Perspectivas

Desde 1981. año en el que la tianeptina fue sintetizada por los investigadores franceses Antoine Deslandes y Michael Spedding, los laboratorios Servier han desarrollado la patente y la han comercializado en algunos países de Europa, América Latina y Asia (Stablon®, Coaxil®, Tatinol®, Ardix®, etc.).

La patente mencionada expiró en Norteamérica. Y conseguir la nueva licencia del producto en USA requeriría, al menos:

- gran cantidad de costosos ensayos clínicos para su aprobación por la FDA,
- superación del habitual escepticismo de los reguladores americanos respecto al calibre de la ciencia médica europea, y
- comercialización del fármaco a bajo precio, debido a los competidores genéricos.

Ante esta situación, las perspectivas respecto al desarrollo de las posibilidades de investigación que podría abrir la tianeptina parecen presentarse, lamentablemente, bastante limitadas.

BIBLIOGRAFÍA

Ayd, F.J. (1991). The early history of modern psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 5 (2), 71- 84.

Benkert, O y Hippus, H. 1981. *Farmacoterapia psiquiátrica*. Ed. Univ. Navarra. Pamplona 1981.

Brink C.B., BH Harvey and L Brand. 2006. Tianeptine: A Novel Atypical Antidepressant that May Provide New Insights into the Biomolecular Basis of Depression. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, Vol 1 (1): 29-41(13)

Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, et al (2001): Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:12796 –12801.

Demotes-Mainard, F., Galley, P., Manciet, G., Vinson, G. and Salvadori C. (1991). Pharmacokinetic of the antidepressant tianeptine at steady state in the elderly. *Journal of Clinical Pharmacology* 31, 174-178.

Delagrangé, P., Bouyer, J-J., Montaron, M-F., Duran, C., Mocaër, E. and Rougeul, A. (1990). Action of tianeptine on focalization of attention in cat. *Psychopharmacology* 102, 227-233.

Delalleau, B., Dulciere, C., Le Moine, P. and Kamoun, A. (1988). Analysis of the side effects of tianeptine. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl. 2), S83-S89.

Dranovsky A. and Hen R. 2006. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol. Psychiatry* 59: 1136-1143

Dresse, A. and Scuvée-Moreau, J. (1988). Electrophysiological effects of tianeptine on rat locus coeruleus, raphe dorsalis, and hippocampus activity. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl. 2),S51-S58.

Dresse, A., Scuvée-Moreau, J., Mocaër, E. and Poignant, J.C. (1991). Apport de l'électrophysiologie à l'étude de la tianeptine et d'autres antidépresseurs. *La Presse Médicale* 20 (37), 1807-1811.

D'Sa C and Duman RS. (2002) Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disorder*. 4: 183-94.

Fattaccini, C.M., Bolaños-Jiménez, F., Gozlan, H. and Hamon, M. (1990). Tianeptine, stimulates uptake of 5-hydroxytryptamine in vivo in the rat brain. *Neuropharmacology* 29 (1), 1-8.

Hamon, M., Bourgoin, S. and Golzan, H. (1989). Effet de la tianeptine sur la libération in vitro de [3H]5-HT et sur les divers types de récepteurs sérotoninergiques dans le système nerveux central chez le rat. *Journal de Psychiatrie Biologique et Thérapeutique* 3235, 46-51.

Juvent, M., Douchamps, J., Delcourt, E., Kostuki, W., Dulcire, C., d'Hooge, D. and Herchuelz, A. (1990). Lack of cardiovascular side-effects of the new tricyclic antidepressant tianeptine: a double blind, placebo-controlled study in young healthy volunteers. *Clinical Neuropharmacology* 13 (1), 48-57.

Kato, G. and Weitsch, A.F. (1988). Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl.2), S43-S50.

Klerman, G.L. (1984). Antidepressant drug therapy: a historical perspective. *Psychopharmacology Bulletin* 20 (2), 211-212.

Kole MH, Swan L, Fuchs E. (2002). The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *Eur J Neurosci.* 16: 807-16.

Kuhn R. (1958). The treatment of depressive states with G 22355 (Imipramine Hydrochloride). *Am J Psychiatry* 115:459-464.

Labrid, C., Moleyre, J., Poignant, J.C., Malen, C., Mocaër, E. and Kamoun, A. (1988). Structure-activity relationships of tricyclic antidepressants, with special reference to tianeptine. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl.2), S21- S31.

Labrid, C., Mocaër, E. and Kamoun, A. (1992). Neurochemical and pharmacological properties of tianeptine, a novel antidepressant. *British Journal of Psychiatry* 160 (Suppl. 15), 56-60. 261

Lasnier, C., Marey, C., Lapeyre, G., Delalleau, B. and Ganry, H. (1991). Acceptabilité cardiovasculaire de la tianeptine. *La Presse Médicale* 20 (37), 1858-1863.

Lemberger, L., Fuller, R.W. and Zerbe, R.L. (1985). Use of specific serotonin uptake inhibitors as antidepressants. *Clinical Neuropharmacology* 8 (4), 299-317.

Leonard, B.E. (1986). Antidepressant drugs. In: G.N. Woodruff (Ed.), *Mechanisms of Drugs Action Vol.1*, MacMillan Press, London, pp. 203-248.

Levy, A.D. and Van de Kar, L.D. (1992). Endocrine and receptor pharmacology of serotonergic anxiolytics, antipsychotics and antidepressants. *Life Sciences* 51, 83-94.

Loomer, H.P., JC Saunders and NS Kline (1957). A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatr. Res. Rep. Am. Psychiatr. Assoc.* 135(8):129-41.

Lôo, H. and Deniker, P. (1988). Position of tianeptine among antidepressive chemotherapies. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl. 2), S97-S102.

Mennini, T., Mocaër, E. and Garattini, S. (1987). Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 336, 478-482. 266

Mocaër, E., Rettori, C. and Kamoun, A. (1988a). Pharmacological antidepressive effects and tianeptine-induced 5-HT uptake increased. *Clinical Neuropharmacology* 11 (2), S32-S42.

Mocaër, E., Lagarde, D., Balzamo, E. and Milhaud, C. (1988b). Effects of tianeptine on sleep-wakefulness cycles and EEG in monkey. *Psychopharmacology* 96, 275

Pletscher, A. (1991). The discovery of antidepressants: a winding path. *Experientia* 47, 4-8.

Royer, R.J., Albin, H., Baurcand, D., Salvadori-Failler, C. and Kamoun, A. (1988). Pharmacokinetic and metabolic parameters of tianeptine in healthy volunteers and population with risk factors. *Clinical Neuropharmacology* 11 (Suppl. 2), S90-S96.

Sapolsky RM. (2001) Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 12320-2