



La Ciencia detrás de las Sustancias Psicotrópicas II: Química de los Antidepresivos.

Andrés Eduardo Alfaro Díaz, Ilse Noemí Medina Valadez, Lizbeth Guadalupe Saavedra Rangel,
Nancy Carapia Vega, David Cruz Cruz* y Clarisa Villegas Gómez*

División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta S/N,
Guanajuato, Gto. 36050, México.

email: david.cruz@ugto.mx; clarisa.villegas@ugto.mx

Resumen

La depresión es un trastorno con alta prevalencia en la actualidad, con más de 300 millones de casos en el mundo. Los antidepresivos han surgido como una respuesta para el tratamiento farmacológico de este trastorno, con el fin de terminar con los episodios depresivos. Hoy en día existe una variedad importante de estos fármacos por lo que la elección del antidepresivo debe realizarse con base en su seguridad y la tolerancia del individuo. El presente artículo brinda un panorama general de los antidepresivos, historia, contexto cultural, efectos, clasificación y mecanismo de acción.

***Palabras clave:** Antidepresivos, depresión, sustancias psicotrópicas, química.*

Abstract

With more than 300 million cases around the world, depression is a highly prevalent disorder today. In order to solve the depressive episodes, antidepressants have emerged as a recourse for the pharmacological treatment of this disorder. Nowadays, there is a wide variety of such drugs. In this sense, the antidepressant choice should be done based on the safety and tolerance of the patient. The present article, shows a general panorama about antidepressants, such as history, cultural context, effects, classification and mechanism of action.

***Keywords:** Antidepressants, depression, psychotropic substances, chemistry.*



Introducción

En el trastorno depresivo mayor (TDM) existen episodios, generalmente recurrentes, de cambios notables en la conducta afectiva y cognición que van desde un ánimo depresivo descrito como sentimiento de tristeza o vacío y pérdida de interés en actividades diarias, hasta pensamientos relacionados a la muerte o el suicidio (APA, 2018). Se ha mostrado que el TDM tiene una prevalencia de 4.5% (Belló, 2005), convirtiéndolo en un problema de alta incidencia para los servicios de salud de México, debido a su prolongada duración y dificultad para el seguimiento del tratamiento, ya que los fármacos más comúnmente usados muestran efectos terapéuticos después de semanas del inicio de su administración. (Chaki, 2017) En los pacientes con TDM el tratamiento con antidepresivos debe seleccionarse considerando la seguridad del fármaco y tolerancia del individuo (Wang et al., 2018). Con el paso de los años y la profundización de las investigaciones se han desarrollado nuevas generaciones de fármacos cada vez más cerca de cumplir con su objetivo terapéutico. (Pereira, 2018).

En este artículo se abordan los aspectos históricos, contexto cultural y conceptos farmacológicos de los antidepresivos para exponer su importancia en el tratamiento e impacto social de una de las condiciones más estigmatizadas y polémicas como lo es el TDM.

Historia

Para finales de 1930 no se conocían fármacos realmente efectivos para el tratamiento de la depresión. Alrededor de 1950, P. Charpentier y sus colaboradores sintetizaron una serie de aminas de fenotiazina de las cuales se descubrió que tenían propiedades antihistamínicas. Debido al éxito terapéutico y comercial que recibió una de ellas, la prometazina, se impulsó la síntesis de muchas fenotiazinas modificadas. De esta manera se sintetizó la clorpromazina, uno de los primeros antidepresivos. Häfliger y Schinder modificaron esta molécula cambiando el puente de azufre por un puente de etileno obteniendo la imipramina. Es entonces cuando se dio a conocer el primer antidepresivo tricíclico útil (Pereira, 2018).



Por otro lado, en 1957 psiquiatras del Rockland State Hospital presentaron pruebas que demostraban la eficacia de la iproniazida en pacientes deprimidos. Tanto la iproniazida como la imipramina son considerados antidepresivos pioneros pues el descubrimiento de su mecanismo de acción fue fundamental en la teoría etiológica del TDM (Lehmann, 1986).

En años posteriores los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) fueron desarrollados por primera vez en base a un diseño racional, es decir, los fármacos deberían actuar en la proteína responsable de la recaptación de serotonina. Reduciendo con esto el margen de error y obteniendo fármacos más selectivos. Entre ellos sobresale *Prozac*® ya que se convirtió en una de las drogas psicotrópicas más comercializadas. A pesar de que estas sustancias eran más tolerables en comparación con sus antecesoras, seguía la presencia de efectos secundarios tales como vómitos, náuseas, irritabilidad, ansiedad, insomnio y dolores de cabeza (Pereira, 2018).

En la actualidad, la cantidad de antidepresivos disponibles se ha visto

incrementada considerablemente al igual que su uso.

Contexto cultural

En 2018, la Organización Mundial de la Salud estimaba que para 2020 la depresión ocuparía la segunda causa de discapacidad en el mundo y la primera en México. Esto supone que hoy en día existe una epidemia global de depresión con más de 300 millones de padecimientos en el mundo (Roselló, 2020). Paralelamente las ventas de antidepresivos van en aumento, a inicios de los años 2000 los antidepresivos a nivel mundial tenían el tercer lugar en cuanto a terapias farmacológicas se refiere (Smardon, 2008).

Sin embargo, no se trata de un problema nuevo, ya en 1952 la Asociación Estadounidense de Psiquiatría definía lo que era la depresión, aun así, no fue sino hasta 1980, que en la tercera edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) se estableció que la depresión debía ser tratada con algún fármaco (Roselló, 2020).

A finales de los años 80, la farmacéutica *Eli Lilly* lanzó al mercado el antidepresivo



Prozac[®] (clorhidrato de fluoxetina), lo cual marcó una revolución en el consumo de antidepresivos y en la concepción popular de la depresión (Grippaldi, 2017). Durante la década de los 90, la relevancia de la llamada “pastilla de la felicidad” fue enorme, siendo referenciada en películas, series de televisión y novelas como “Nación Prozac”. Todo esto llevó a que su consumo y el padecer de depresión fuera considerado como un signo de estatus entre las clases medias y medias altas en Europa y Estados Unidos. En 1994, *Prozac*[®] llegó a posicionarse como el segundo fármaco más vendido en el mundo (Roselló, 2020).

Hoy en día los antidepresivos siguen siendo los medicamentos más vendidos en Estados Unidos y algunos países de Europa. En México su venta alcanzó los 180 millones de dólares para el año 2011 (Roselló, 2020). Si bien, lo antidepresivos han llevado a que se le preste mayor atención a la depresión y a otros trastornos de salud mental, también ha sido, y seguirá siendo, objeto de controversia por el mercado tan redituable que representa y el uso, a veces, indiscriminado que se hace de ellos.

Efectos

El tratamiento con antidepresivos está enfocado en finalizar con los episodios clínicos lo antes posible. En la prevención, el objetivo es disminuir la incidencia de nuevos episodios.

Los primeros antidepresivos utilizados para tratar este trastorno fueron los tricíclicos, debido a su acción en las diferentes partes del cerebro, que podrían estar relacionadas o no con la depresión, pues su mecanismo de acción era desconocido. En la actualidad existen antidepresivos llamados ISRS, los cuales han sido diseñados para actuar en neurotransmisores específicos y son seleccionados como medicamentos de primera línea (Soriano, 2022).

Clasificación

La clasificación de los antidepresivos ha sufrido una serie de modificaciones a lo largo del tiempo. Al principio se identificaban como antidepresivos y estimulantes dentro de los psicoanalépticos. Después se excluyeron las anfetaminas haciendo que los antidepresivos se dividieran en dos grupos: por su estructura química cíclica



(antidepresivos cíclicos o heterocíclicos) y por su principal acción farmacológica (IMAOs) (Baca, 2000).

a) Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Son el grupo con mayores efectos adversos.

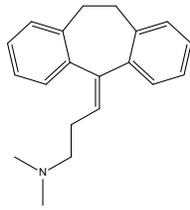


Figura 1. Doxepina

b) Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Se encuentran los IMAOs clásicos (no selectivos e irreversible), y los IMAOs de segunda generación (selectivos y reversibles). Utilizados comúnmente como fármacos de segunda línea, siempre y cuando los antidepresivos tricíclicos hayan fallado (Catálogo de medicamentos, 2017).

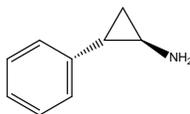


Figura 2. Tranilcipromina

c) Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)

Grupo de primera línea, poseen un buen perfil de seguridad (Flórez, 2014).

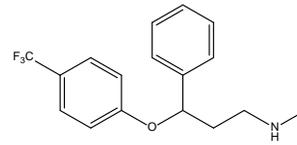


Figura 3. Fluoxetina (Prozac®)

d) Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRNA)

Inhibidor selectivo y potente de recaptación de noradrenalina, estos no afectan o afectan muy poco la captación de serotonina o dopamina (CIMA, 2020).

e) Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

A diferencia de los tricíclicos este tipo de fármacos son selectivos para los receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos, teniendo como ventaja la no interacción con el resto de los receptores (Flórez, 2014).

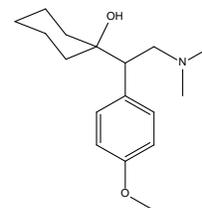


Figura 4. Velanfaxina

En la tabla 1 se muestra una clasificación más extensa de los antidepresivos y de los principales representantes de cada grupo.



Tabla 1. Clasificación de los antidepresivos	
1. Antidepresivos tricíclicos	
1.1 Dibenzacepínicos	Imipramina, clomipramina, desipramina, trimipramina, lofepramina.
1.2 Dibenzodiacepínicos	Dibencepina
1.3 Dibenzocicloheptenos	
1.3.1 Dibenzocicloheptadienos	Amitriptilina, nortriptilina, amineptino.
1.3.2 Dibenzociclohetatrienos	Protriptilina
1.4 Dibenzotiepínicos	Dosulepina
1.5 Dibenzotiecepínicos	Tianeptino
1.6 Dibenzoxepinas	Doxepina (Figura 1)
1.7 Dibenzoxacepinas	Amoxapina
1.8 Antracenos	Tianeptino
1.9 Acridanos	Dimetacrina
1.10. Indoles	Iprindol
2. Antidepresivos tetracíclicos	
2.1 Dibenzobiciclooctadienos	Maprotilina
2.2 Otros	Mianserina, pirlindol
3. Antidepresivos no tricíclicos	
3.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Fluvoxamina, fluoxetina (Figura 3), paroxetina, sertralina, citalopram.
3.2 Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina	Velanfaxina
3.3. Precursores serotoninérgicos	Triptófano, oxitriptan
3.4. Aminoketonas	Bupropion
4. Antidepresivos atípicos	Viloxacina, trazodona, nefazodona
5. Sustancias con posible acción antidepresiva	Bromocriptina, TRH, ademetonina
6. Inhibidores de la monoaminoxidasa	
6.1. No selectivos	
6.1.1. Hidracidas	Fenelcina, iproniacida, isocarboxacida, nialamida.
6.1.2. Ciclopropilaminas	Tranilcipromina (Figura 2)
6.1.3. Propargilaminas	Pargilina
6.1.4. Indoles	Etriptamina
6.2. Selectivos	
6.2.1. Inhibidores selectivos de la MAO-A	Moclobemida, toloxatona, beflotaxona
6.2.2. Inhibidores selectivos de la MAO-B	Selegilina



Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de una gran parte de los antidepresivos de primera línea se desarrolla con la inhibición o interferencia de los receptores, la recaptación y el transporte de monoaminas, en específico serotonina y noradrenalina. Luego del tiempo de latencia de 2 a 4 semanas, la producción de estas moléculas alcanza un nivel normal o se ve incrementado (Faquih, 2019). La manera en la que actúan estos fármacos trae consigo múltiples efectos adversos: La recaptura de serotonina en las plaquetas crea efectos sobre la hemostasia, predispone al paciente a cuadros de hemorragia y otros efectos como la disfunción sexual, y el riesgo de eventos cardiovasculares asociado al bloqueo de los transportadores de noradrenalina y serotonina; estos cambios también traen consigo ganancia de peso, efectos sobre el tracto gastrointestinal, hepatotoxicidad e ideas suicidas (Wang, 2018).

El seguimiento del tratamiento suele estar condicionado por la tolerancia hacia los efectos adversos causados por estos fármacos, de igual forma este aspecto se

considera un marcador de seguridad para su empleo (Wang, 2018).

Dentro de los efectos a considerar está el periodo de latencia. En este lapso, además de no notar mejoría, el paciente podrá percibir los efectos adversos. La respuesta durante el tratamiento inicial depende en gran medida de la consideración de factores como análisis de los síntomas de TDM, interacciones con otras sustancias, adaptación del individuo y comorbilidades, en general la eficacia de los distintos tipos de antidepresivos es similar (Pérez, 2017). Retirar de forma abrupta el fármaco puede generar síndrome de abstinencia y posible resurgimiento de la depresión, los nuevos episodios requerirán un aumento en el tiempo de tratamiento (Benedí, 2005).

Algunos de estos efectos adversos pueden ser aprovechados para obtener un beneficio adicional al tratamiento del TDM. Los ISRS cuentan con un efecto ansiolítico, generalmente a dosis más altas que las necesarias para tratar la depresión. La acción analgésica de la amitriptilina y clomipramina es independiente al efecto antidepresivo. Se relaciona con la acción



de las vías serotoninérgicas sobre los receptores de dolor. Son utilizados para el dolor crónico y el dolor producto de la somatización en el estado de depresión (Benedí, 2005). La reducción de los fármacos que supone el usar los antidepresivos con otros propósitos también crea una ventaja al disminuir el riesgo de interacciones medicamentosas producto de la administración de múltiples fármacos.

Conclusiones

El desarrollo de los antidepresivos ha sido importante en el ámbito de la salud mental. El entendimiento de su mecanismo de acción y los efectos que tienen ha llevado a que hoy en día exista una gran variedad de estos fármacos, con un constante desarrollo cada vez más cerca de cumplir su objetivo terapéutico y de eliminar sus efectos adversos.

Su uso como medida farmacológica en el tratamiento de la depresión ha sido objeto de controversia en el pasado y seguramente lo seguirá siendo en el futuro debido a sus polémicos efectos adversos y el estigma sobre el trastorno en sí. Sin embargo, siguen representando una

medida importante para el tratamiento de esta condición.

Referencias

Asociación Americana de Psiquiatría. (2018). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM-5, (5ª edición). Médica Panamericana.

Baca, B. E.; Iruela, C. L. (2000). Terapéutica Farmacológica (I) Antidepresivos. *Tratado de Psiquiatría. Capítulo 37*, 689-699.

Barrera, A. Z.; Torres, L. D.; Muñoz, R. F. (2007). Prevention of depression: The state of the science at the beginning of the 21st century. *International Review of Psychiatry*, 19(6), 655-670.

Belló M.; Puentes-Rosas E.; Medina-Mora M. E.; Lozano R. (2005). Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. Instituto Nacional de Salud Pública. *Salud Pública de México*. 47(1): S4-S11.

Benedí, J.; Romero, C. (2005). Antidepresivos. *Farmacia Profesional*. 19(10), 76-81.

Catálogo de Medicamentos. (2017). D. R. Consejo de salubridad General.



Comisión interinstitucional del cuadro básico y catálogo de insumos del sector salud. Edición 2017.

Chaki, S. (2017). Beyond ketamine: new approaches to the development of safer antidepressants. *Curr. Neuropharm.*, 15(7), 963-976.

CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. (2020). Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Faqih, A. E.; Memon, R. I.; Hafeez, H.; Zeshan, M.; Naveed, S. (2019). A review of novel antidepressants: a guide for clinicians. *Cureus*, 11(3): e4185.

Feighner, J. P. (1999). Mechanism of action of antidepressant medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 Suppl 4:4-11; discussion 12-3.

Flórez, J. (2014). Fármacos antidepressivos y antimaníacos. *Farmacología humana*, 6, 533-546.

Grippaldi, E. (2017). Antidepressivos y narración. Relatos biográficos de experiencias de consumo de antidepressivos. Curso de Actualización y Capacitación en/de Salud Mental. Acta

Académica. <https://n2t.net/ark:/13683/pTsw/zcV>

Lehmann, H.E. (1986) Historical evolution of antidepressant drugs. International Network for the History of Neuropsychopharmacology. 18

Pereira, V.; Hiroaki-Sato, V. (2018). A brief history of antidepressant drug development: From tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatrica*, 30(6), 307-322.

Pérez E. R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 60(5), 7-16.

Retamal, P. C. (1998). Depresión: Clínica y Terapéutica. *Rev. chil. Neuro-psiquiatr.* 41(2), 155.

Richelson, E. (2001). Pharmacology of antidepressants. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 76, No. 5, pp. 511-527). Elsevier.

Roselló, E. (2020). Melancolía y depresión en el tiempo: cuerpo, mente y sociedad en los orígenes de una enfermedad emocional. Historia, Teoría y Bienestar, Colección CISS. (Año 2, num 6)



Smardon, R. (2008). I'd rather not take Prozac': stigma and commodification in antidepressant consumer narratives. *Health, 12*(1), 67-86.

Soriano R. I.; Ballesteros, M. M.; Castillo C. P. (2022). *Efectos secundarios de los fármacos antidepresivos* (1st ed., pp. 20-32). La Rioja: Acredití.

Stevens, B. (2019). *Farmacología Básica (5ª Edición)* (5.ª ed.). Elsevier España, S.L.U.

Wang, S. M.; Han, C.; Bahk, W. M.; Lee, S. J.; Patkar, A. A.; Masand, P. S.; Pae, C. U. (2018). Addressing the side effects of contemporary antidepressant drugs: a comprehensive review. *Chonnam Med. J. 54*(2), 101-112.