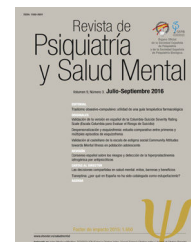




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Tianeptina, un abordaje farmacológico atípico de la depresión



Cecilio Alamo^{a,*}, Pilar García-García^a, Francisco Lopez-Muñoz^{b,c} y Cristina Zaragoza^a

^a Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Villanueva de la Cañada, Madrid, España

^c Unidad de Neuropsicofarmacología, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, España

Recibido el 29 de junio de 2018; aceptado el 24 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Tianeptina;
Depresión;
Farmacología

Resumen La introducción de los primeros antidepresivos en la década de los cincuenta del siglo xx modificó de forma radical el tratamiento de la depresión, a la vez que aportó información sobre aspectos fisiopatológicos de esta enfermedad. Los nuevos fármacos antidepresivos (agomelatina, tianeptina, vortioxetina) están aportando datos que dan lugar a hipótesis fisiopatológicas de la depresión que difieren de la clásica teoría monoaminérgica. En este sentido, la tianeptina, un fármaco atípico por su mecanismo de acción diferencial, contribuye a clarificar que en la fisiopatología de la depresión hay algo más que monoaminas. Así, la tianeptina no modifica la tasa de serotonina extracelular, por lo que no aumenta ni disminuye la recaptación de serotonina. La administración crónica de tianeptina no altera la densidad ni la afinidad de más de un centenar de receptores clásicos relacionados con la depresión. Recientemente se ha descrito una acción débil de la tianeptina sobre receptores opioides que podría explicar la liberación de dopamina en el sistema límbico y su participación en la modulación de mecanismos glutamatérgicos. Estos mecanismos sustentan la hipótesis del posible mecanismo de acción de este antidepresivo.

La tianeptina es un antidepresivo con propiedades ansiolíticas que puede mejorar síntomas somáticos. La tianeptina como modulador glutamatérgico, entre otros mecanismos, permite abordar la depresión desde un punto de vista diferente al del resto de antidepresivos.

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEP y SEPB.

KEYWORDS

Tianeptine;
Depression;
Pharmacology

Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression

Abstract The introduction of the first antidepressants in the 50s of the 20th century radically changed the treatment of depression, while providing information on pathophysiological aspects of this disease. New antidepressants drugs (agomelatine, tianeptine, vortioxetine) are providing data that give rise to pathophysiological hypotheses of depression that differ from

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cecilio.alamo@hotmail.es (C. Alamo).

the classic monoaminergic theory. In this sense, tianeptina, an atypical drug by its mechanism of differential action, contributes to clarify that in depression there is more than monoamines. Thus, tianeptine does not modify the rate of extracellular serotonin, so it does not increase or decrease the reuptake of serotonin. Chronic administration of tianeptine does not alter the density or affinity of more than a hundred classical receptors related to depression. Recently, a weak action of tianeptine on Mu opioid receptors has been described that could explain the release of dopamine in the limbic system and its participation in the modulation of glutamatergic mechanisms. These mechanisms support the hypothesis of the possible mechanism of action of this antidepressant.

Tianeptine is an antidepressant, with anxiolytic properties, that can improve somatic symptoms. Tianeptine as a glutamatergic modulator, among other mechanisms, allows us to approach depression from a different point of view than other antidepressants.

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEP y SEPB.

Introducción

La depresión es un trastorno complejo y heterogéneo, con una fisiopatología difícil de desenmascarar. Para explicar los mecanismos que subyacen a su patogénesis se recurre a investigaciones basadas en modelos animales, técnicas genéticas y farmacológicas¹, que pueden tener una transición a la clínica no siempre fácil de interpretar. Sin embargo, la respuesta farmacológica a agentes que tienen mecanismos de acción similares, fundamentalmente monoaminérgicos, ha sido de ayuda para dilucidar algunos aspectos de la fisiopatología de la depresión. En este sentido, la introducción clínica de los fármacos antidepressivos en el arsenal terapéutico se produjo durante los años cincuenta del siglo xx, período en que tuvo lugar la denominada «revolución de la psicofarmacología». Durante esa década se descubrieron las propiedades antidepressivas de la iproniazida y la imipramina, primeros exponentes de las familias de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y de los antidepressivos tricíclicos (ADT), respectivamente. En los años setenta fueron apareciendo nuevos antidepressivos heterocíclicos, denominados «antidepressivos atípicos» o «de segunda generación» (maprotilina, mianserina, trazodona, viloxazina, nomifensina), que constituyeron la transición para la introducción, a finales de los años ochenta, de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), como la venlafaxina, y más recientemente la duloxetina y la desvenlafaxina, los inhibidores de receptores aminérgicos presinápticos, cuyo prototipo es la mirtazapina, y los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRNA), con la reboxetina como único representante^{2,3} (fig. 1).

Desde una perspectiva farmacológica, todos estos antidepressivos han explorado mecanismos monoaminérgicos. En definitiva, con todos ellos lo que se consigue inicialmente es producir un aumento de monoaminas en la hendidura sináptica, lo que dio pie a la hipótesis monoaminérgica de la depresión⁴. Sin embargo, con los agentes que actúan de acuerdo con esta teoría clásica de la depresión puede

existir una falta total de respuesta o presentar una respuesta parcial, permaneciendo síntomas residuales y además pueden presentar una mala tolerabilidad, relacionada con el funcionalismo serotoninérgico, con efectos adversos a nivel cardiovascular o aumento del riesgo de suicidio⁵.

En este sentido, se puede señalar que el avance real aportado por los nuevos agentes antidepressivos se ha basado, más que en una mayor eficacia terapéutica —algunos ni siquiera superan a los clásicos—, en un perfil diferencial de efectos adversos⁶, quedando problemas por resolver. Actualmente necesitamos nuevos antidepressivos que aborden el problema de la depresión con un mecanismo de acción diferente del de los antidepressivos «monoaminérgicos»⁶.

En la actualidad sabemos que el citado aumento monoaminérgico en la hendidura sináptica actuaría como un «interruptor» que pondría en marcha una serie de eventos presinápticos y postsinápticos retardados, mecanismos de transducción, que se asemejarían al «disco duro» de un ordenador, y que en definitiva sería el responsable del efecto antidepressivo^{6,7}.

En la primera década del siglo xxi se comercializa la agomelatina, un antidepressivo cuyo inicio del efecto no es exclusivamente monoaminérgico. Recientemente, el arsenal antidepressivo se ha visto incrementado con la vortioxetina, con un mecanismo «multimodal», ya que afecta al funcionalismo de varias monoaminas (serotonina, noradrenalina, histamina, etc.), y por último se ha comercializado en España la tianeptina, un antidepressivo con un mecanismo de acción diferencial que es el motivo de este trabajo (fig. 1). En esta revisión describiremos como la tianeptina no utiliza interruptores monoaminérgicos, por lo que pone en marcha mecanismos de transducción diferenciales que, en definitiva, podrían ser los responsables del efecto antidepressivo^{6,8}.

Los intentos por encontrar otros antidepressivos que inicien sus efectos a través de mecanismos independientes de los monoaminérgicos son intensos, aunque de momento se han obtenido pocos resultados satisfactorios. En efecto, la exploración de análogos de las neurotrofinas, antagonistas de la CRH, moduladores de los receptores NMDA,

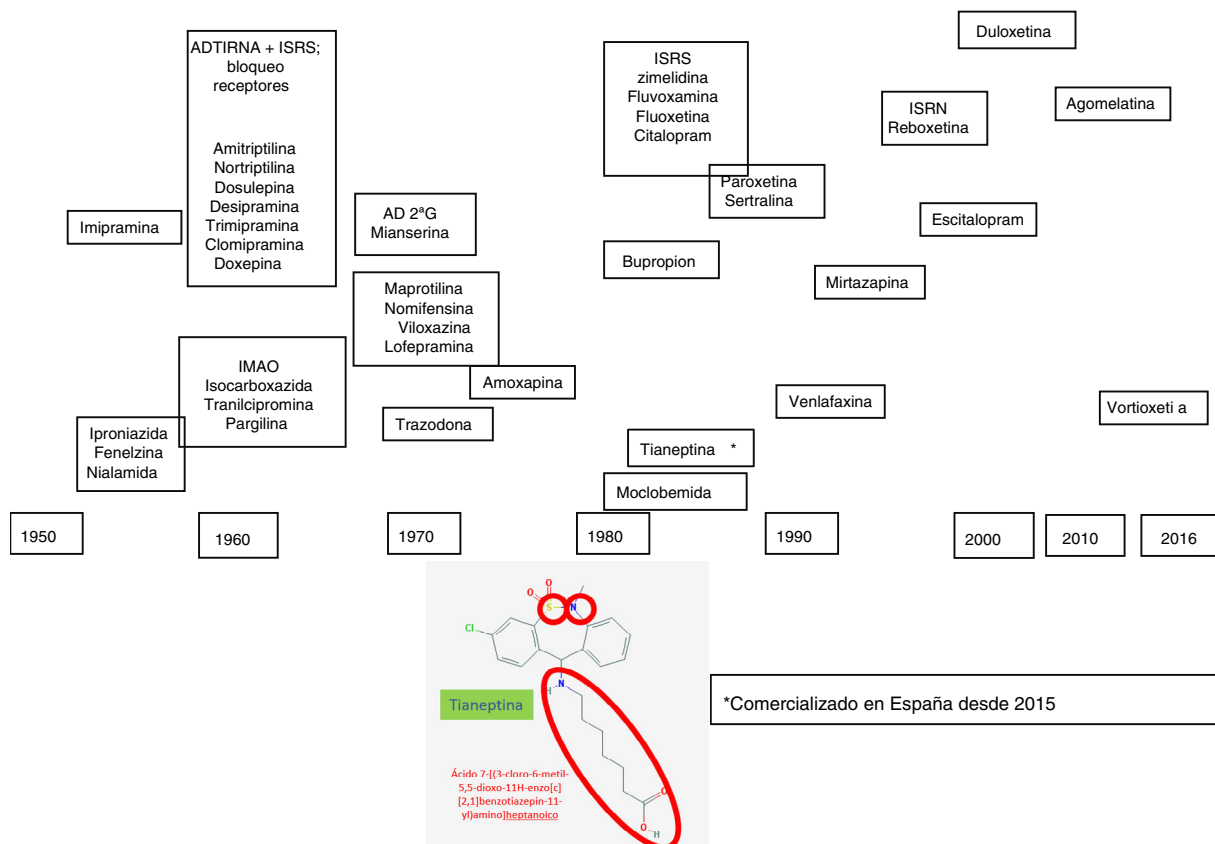


Figura 1 Fármacos antidepresivos.

antagonistas de la sustancia P, todos ellos con base experimental y científica, fundamentalmente preclínica, que avalaban un potencial efecto antidepresivo, no han dado los resultados esperados desde el punto de vista clínico y, por tanto, no han podido ser comercializados^{9,10}.

La tianeptina es un antidepresivo atípico que constituye una excepción al abordaje monoaminérgico de la depresión¹¹, cuyas características farmacológicas experimentales⁵ se desarrollarán en esta revisión.

Tianeptina en el arsenal antidepresivo

La tianeptina fue sintetizada por Deslandes y Spedding y comercializada en Europa en los años ochenta¹², aunque en España su introducción ha sido muy reciente. La tianeptina tiene una estructura heterocíclica que le ha llevado a menudo a clasificarse como un antidepresivo tricíclico^{13,14}. Sin embargo, la tianeptina se caracteriza por incorporar 2 heteroátomos: azufre (S) (de ahí su nombre «tia» = «azufre») y nitrógeno (N) en lugar de carbono (C) en el anillo central, y lleva una cadena aminoheptanoica lateral. El núcleo tricíclico tiene un heteroátomo donante de electrones en la posición 5 y un átomo aceptor de electrones en la posición 3 del anillo aromático. La cadena lateral tiene una longitud óptima de seis enlaces, fundamental para su eficacia (fig. 1). Es de destacar que estas características químicas le

diferencian de otros agentes antidepresivos con núcleo tricíclico, tanto desde el punto de vista estructural como en sus características farmacodinámicas y clínicas y, por tanto, la tianeptina no es un antidepresivo tricíclico. Esta diferente estructura convierte a la tianeptina en un antidepresivo con un perfil farmacológico experimental y clínico diferencial al de otros antidepresivos.

Así, en clínica, la tianeptina muestra, además de un efecto antidepresivo, un efecto ansiolítico adicional, hecho común con otros antidepresivos, pero con la diferencia que no conlleva la presencia de sedación. Además, la tianeptina mejora el componente cognitivo y tiene actividad sobre los síntomas somáticos de la depresión, especialmente los digestivos. Puesto que la comorbilidad de depresión, ansiedad y somatización es sumamente frecuente, el empleo de tianeptina se traduce por una eficacia clínica de espectro más amplio^{5,15}.

Aspectos farmacocinéticos de la tianeptina

La absorción desde el tracto gastrointestinal de la tianeptina es buena, y puesto que no sufre el metabolismo de primer paso hepático, tiene una alta biodisponibilidad¹⁶. El efecto de los alimentos es modesto, produciéndose un incremento de media hora en la T_{max} y una disminución de un 25% de la C_{max}. La magnitud de estos efectos parece tener poca

significación clínica¹⁷. La fijación a las proteínas plasmáticas es de alrededor del 95%, y lo hace especialmente a la albúmina¹⁸.

La tianeptina se elimina con rapidez, principalmente por el riñón, y tiene una vida media (T1/2) corta, de aproximadamente 2,5 h. Sus principales metabolitos son análogos de la tianeptina con una cadena lateral C5 y C3 y un derivado N-desmetilado¹⁶. En pacientes con insuficiencia renal y en ancianos se observó una prolongación de 1 h de la vida media de eliminación^{16,18}. La vida media del metabolito C5 casi se triplicó en pacientes con insuficiencia renal crónica. Puesto que este metabolito C5 es farmacológicamente activo, la dosis de tianeptina debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Tanto la tianeptina como su metabolito C5 son poco dializables, por lo que la hemodiálisis es un método poco eficaz para acelerar su eliminación en caso de sobredosis¹⁸.

La administración aguda de alcohol disminuyó la tasa de absorción de tianeptina y sus niveles plasmáticos en aproximadamente un 30%, pero no afectó a la farmacocinética del metabolito C5. La farmacocinética de la tianeptina en individuos con hepatitis alcohólica no se diferenció significativamente de la de los controles normales^{16,19}.

En el anciano (72-81 años) la farmacocinética de la tianeptina es similar a la de los voluntarios jóvenes, pero los niveles del metabolito C5 fueron mayores, sugiriendo la necesidad de una posible reducción de dosis²⁰. En este sentido, la pauta posológica en mayores de 70 años es de dos tomas al día (25 mg) en lugar de las tres tomas (37,5 mg) recomendadas en adultos²¹⁻²³.

Aspectos farmacodinámicos de la tianeptina

Según la clasificación de medicamentos ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*), la tianeptina pertenece al grupo N06AX (Psicoanalépticos [N06]; Antidepresivos [N062]; Otros antidepresivos [N06AX]), y presenta unas características farmacodinámicas diferenciales que condicionan un perfil totalmente diferencial al de otros antidepresivos, que se pone de manifiesto desde su relación receptorial²⁴⁻²⁵, hasta sus características clínicas, pasando por aspectos marcadamente diferentes sobre mecanismos de transducción, neuroprotección, etc.^{1,26}. La tianeptina es un antidepresivo atípico no monoaminérgico, puesto que, al contrario de la mayoría de antidepresivos comercializados, no inhibe la recaptación de monoaminas (serotonina, noradrenalina o dopamina) en el sistema nervioso central^{24,27}.

La administración crónica de tianeptina no altera la concentración ni la afinidad de más de un centenar de receptores estudiados: receptores noradrenérgicos α 1A, α 1B, α 2A, α 2B, α 2C, β 1, β 2; receptores dopaminérgicos D1, D2, D3, D4, D5; receptores serotoninérgicos 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A, 5-HT6, 5-HT7; receptores glutamatérgicos NMDA, AMPA, kainato; receptores benzodiazepínicos; receptores GABA-B^{5,24,27}. El único efecto observado con la tianeptina sobre estos receptores se limita a un aumento de la sensibilidad de los receptores α 1 adrenérgicos, que se manifiesta solamente en tratamiento crónico²⁸.

Además, la tianeptina no inhibe la actividad de los sistemas enzimáticos de la monoaminoxidasa, MAO-A y MAO-B,

como se ha demostrado tanto en el hipotálamo como en el hipocampo y en la corteza cerebral²⁹. Esta limpieza receptorial y enzimática de la tianeptina, observada a nivel experimental, podría tener una traducción clínica, ya que es ampliamente reconocido que muchos de los efectos adversos de los antidepresivos convencionales se deben a su afinidad por diferentes tipos de receptores o a la capacidad de inhibición de la MAO.

En relación con la serotonina, los ISRS, los antidepresivos duales, como venlafaxina, duloxetine y desvenlafaxina, así como muchos de los ADT, inhiben la recaptación de serotonina, por lo que aumentan su tasa en la hendidura sináptica. Este hecho ha sido la base de la hipótesis serotoninérgica de la depresión^{2,6}. En base a los experimentos realizados inicialmente con tianeptina, se postuló que este antidepresivo, al contrario de los ISRS, disminuía la tasa de serotonina extracelular, por aumentar la recaptación de serotonina^{30,31}, hecho que tuvo cierta resonancia ya que ponía en cuestión la hipótesis serotoninérgica de la depresión. Sin embargo, en la actualidad se sabe que la tianeptina no aumenta el número de transportadores de serotonina ni los niveles de ARNm del mismo en el núcleo dorsal del rafe. Además, la tianeptina presenta una muy baja afinidad por estos transportadores de serotonina, por lo que no parece probable que pueda aumentar la recaptación³². Estos datos contradictorios se deben a las limitaciones técnicas del momento, superadas en la actualidad^{5,33}. De hecho, investigaciones posteriores han demostrado que la tianeptina, tanto en administración aguda como a largo plazo, no aumenta ni disminuye de forma significativa los niveles extracelulares de 5-HT en las estructuras corticolímbicas de ratas conscientes. Además, estudios electrofisiológicos ponen en evidencia que la administración mantenida de tianeptina no modifica la tasa de descarga espontánea de las neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal³⁴, ni modifica la actividad de los receptores 5-HT1A postsinápticos, ni la eficacia de los antagonistas de autorreceptores presinápticos para aumentar la función de la terminal sináptica. Además, la administración de tianeptina, en administración tanto aguda como crónica, no modificó la tasa extracelular de serotonina, mientras que en idénticas condiciones esta aumenta tras la administración de paroxetina³⁴.

Por todo lo expuesto, parece poder concluirse que la tianeptina no modifica la tasa de serotonina extracelular, por lo que no aumenta ni disminuye la recaptación de serotonina. Por tanto, los mecanismos serotoninérgicos no parecen participar, o en el mejor de los casos son insuficientes para explicar la eficacia antidepresiva de la tianeptina²⁶.

Puesto que la tianeptina actúa sobre mecanismos bien diferenciados de los de los ISRS, se podría explicar su eficacia en pacientes resistentes a estos antidepresivos, como se ha puesto de manifiesto en clínica³⁵. Asimismo, este abordaje diferencial de la depresión podría explicar su eficacia en la depresión de pacientes con Parkinson³⁶, en los que los ISRS pueden empeorar la sintomatología motora, así como en pacientes con trastorno de estrés postraumático^{37,38} o en el anciano³⁹.

Además, se ha podido observar que pacientes tratados con ISRS que presentaban como efecto adverso disfunción sexual mejoraron, manteniéndose el efecto antidepresivo⁴⁰.

Por otra parte, el único efecto detectado con tianeptina, tras administración sistémica, sobre los niveles de monoaminas es un aumento moderado de la liberación de dopamina en núcleo accumbens y, a dosis más elevadas, en la corteza prefrontal²⁹. Sin embargo, no está claro cómo la tianeptina refuerza la transmisión dopaminérgica a este nivel, ya que carece de afinidad por el transportador dopaminérgico, por lo que no inhibe la recaptación de dopamina, hecho que la diferencia por completo del amineptino⁴¹. De hecho, la tianeptina, tras administración aguda o crónica, no modifica la recaptación de dopamina o noradrenalina por los sinaptosomas corticales o del hipocampo de rata. Presumiblemente, acciones independientes de las neuronas dopaminérgicas podrían estar involucradas, como la inhibición tónica de las mismas por terminales GABAérgicas y glicinérgicas, en la moderada liberación dopaminérgica por tianeptina^{13,42}.

Tianeptina: mecanismos opioidérgicos y efecto antidepresivo

Los receptores opioides han sido implicados en diverso grado en la depresión y en su tratamiento. Sin embargo, algunos datos experimentales que implican a los receptores Delta en la ansiedad y en la depresión⁴³ no se han acompañado de eficacia en clínica humana⁴⁴. Del mismo modo, algunos estudios que se han dedicado a investigar el papel de moduladores de receptores Kappa en la depresión —ya que estos receptores son la diana de las dinorfinas que se liberan por el estrés⁴⁵— no han dado resultados clínicamente relevantes⁴⁶.

La tianeptina, así como su metabolito activo MC5, se comportan como agonistas de receptores opioides Mu y, en menor medida, Delta, sin afectar al receptor Kappa^{47,48}. Un hecho destacable es que la tianeptina, pese a su afinidad sobre estos receptores, no provocó tolerancia, ya que no pierde su eficacia tras el tratamiento continuado, ni dependencia física, ya que tras la supresión o la administración de naloxona no se observó síndrome de abstinencia. Estas dos características diferencian claramente la tianeptina de otros opioides, como la morfina. Con toda probabilidad, la tianeptina, pese a actuar sobre el receptor Mu, pondría en marcha mecanismos de transducción neuronal diferentes a los inducidos por la morfina y otros opioides, ya que estos provocan tolerancia y síndrome de abstinencia tras su suspensión. Este hecho diferencial ha suscitado la posibilidad de que se puedan desarrollar antidepresivos que actúen sobre los mecanismos de transducción modificados por la tianeptina^{5,48}.

Por otra parte, hemos de señalar que la potencia de la tianeptina sobre receptores Mu es 6 veces menor que la de morfina, y que la adicción al antidepresivo se ha limitado a casos aislados⁴⁸, fundamentalmente en pacientes polidrogodependientes. De hecho, la tianeptina no provoca tolerancia ni síndrome de abstinencia, dos características ineludibles de los opioides que provocan dependencia. Además, en línea de lo comentado, se ha demostrado que dosis supraterapéuticas de tianeptina mostraron un bajo potencial de abuso⁴⁹. Así, en el ratón, la tianeptina disminuyó de forma significativa la tolerancia a la morfina y suprimió el síndrome de abstinencia provocado por la administración de naloxona, por lo que se puede afirmar que la tianeptina, pese a tener afinidad por receptores opioides, se comporta como

un inhibidor de la tolerancia y dependencia morfinica. De hecho, estos autores señalan que la administración de tianeptina podría beneficiar a los pacientes que necesitan la administración de morfina por tiempo prolongado⁵⁰. Estas propiedades farmacológicas de la tianeptina han despertado un gran interés, no solo en el campo de la depresión, sino también en el posible desarrollo de agonistas de receptores Mu que modifiquen los mecanismos de transducción de forma similar a como lo hace la tianeptina, con el fin de conseguir analgésicos que provoquen menor dependencia respecto a los opioides clásicos⁴⁸.

Otro hecho que indica que la tianeptina presenta características diferenciales con los opioides es que, sin modificar la actividad analgésica de la morfina, es capaz de antagonizar la depresión respiratoria experimental inducida por el opioide. Puesto que la tianeptina no se comporta como un antagonista de receptores Mu, se piensa que el antagonismo de la depresión respiratoria es indirecto y secundario a la modulación positiva de receptores AMPA, como luego comentaremos⁵¹. Según describen Bailey et al.⁵, las acciones antidepresivas de la tianeptina en los ratones dependen del receptor Mu, el cual podría activar, a su vez, la señalización demTOR para potenciar la señalización asociada al AMPA.

Por otra parte, Kalkman y Feuerbach⁵² describieron como algunos antidepresivos inhiben la inflamación y la polarización M-1 microglial. En modelos experimentales de depresión/estrés mostraron que el estrés crónico provocaba polarización M1 de macrófagos y de la microglía. En este sentido, en la forma polarizada M1, la microglía y los macrófagos generan especies reactivas de oxígeno y radicales de nitrógeno para erradicar los patógenos microbianos, pero también pueden oxidar, de forma irreversible, la tetrahydrobiopterina (BH4), lo que genera neopterin, un biomarcador reconocido de la depresión. Además, este BH4 es un cofactor crítico para la síntesis de dopamina, noradrenalina y serotonina, y su pérdida podría explicar algunos de los síntomas depresivos.

Además, se sabe que los agonistas de receptores Mu poseen propiedades antiinflamatorias y que estos receptores se expresan en monocitos humanos, en macrófagos y en la microglía⁵³⁻⁵⁴, aumentando su expresión con la polarización M2 de la citoquina, IL4⁵⁵. La morfina, como agonista de receptores Mu, inhibe la liberación de TNF α por los macrófagos inducida por lipopolisacáridos de membranas bacterianas⁵⁶, a la vez que disminuye la actividad fagocítica y la producción de especies reactivas de oxígeno y prostaglandinas⁵³. Estos datos permiten postular que la tianeptina, mediante la estimulación de receptores opioides Mu, podría limitar la polarización M1 de los macrófagos y de la microglía, disminuyendo el proceso.

En conclusión, podemos indicar que la relación de la tianeptina con los receptores opioides Mu se caracteriza por poner en marcha mecanismos de transducción probablemente diferente a los de los opioides convencionales, hecho que puede estar implicado indirectamente en el mecanismo de su acción antidepresiva. La especial acción de la tianeptina sobre receptores opioides puede explicar la liberación de dopamina en el sistema límbico y además participar en la modulación de mecanismos glutamatérgicos. Además, la tianeptina, a través de la estimulación de los receptores opioides Mu, podría limitar la polarización M1 de

macrófagos y células microgliales⁵². Es interesante destacar que las propiedades de la tianeptina como un opioide muy peculiar pueden contribuir a sus propiedades antidepresivas. De hecho, Nobile et al.⁵⁷ destacan un interés potencial de los agonistas opioides para reducir el riesgo de empeoramiento de ideas suicidas al inicio del tratamiento antidepresivo. En este sentido, la tianeptina se asoció con un menor riesgo de ideación suicida, relación con inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina o ADT, en las primeras seis semanas de tratamiento⁵⁷.

Tianeptina: mecanismos glutamatérgicos y efecto antidepresivo

En los últimos años se han acumulado una serie de datos experimentales que apoyan el papel del funcionalismo glutamatérgico, principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro, y sus múltiples y variados receptores, ionotrópicos y metabotrópicos, en la fisiopatología de la depresión. Asimismo, se han acumulado evidencias que indican que algunos puntos del sistema funcional glutamatérgico podrían ser la diana del efecto terapéutico de algunos antidepresivos^{14,26,58}.

La evidencia de niveles elevados de glutamato en la depresión y la eficacia antidepresiva de agentes antiglutamatérgicos sugieren que este cuadro puede estar asociado a una hiperfunción glutamatérgica. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro, donde tiene una distribución amplia y ubicua. En el cerebro humano las neuronas glutamatérgicas proyectan sus axones desde la corteza a regiones subcorticales, tales como el *locus coeruleus*, núcleos del rafe y la *substancia nigra*, donde modulan vías monoaminérgicas, lo que permite al sistema glutamatérgico participar en una amplia gama de funciones fisiológicas, entre las que se encuentran la memoria y la cognición. Además, el glutamato participa en funciones fisiológicas relacionadas con la neurotroficidad y la plasticidad neuronal. Sin embargo, el glutamato en exceso, como el que se produce durante situaciones de estrés continuado, puede convertirse en una sustancia neurotóxica. Por otra parte, la presencia del glutamato en una serie de estructuras cerebrales relacionadas con la fisiopatología y la sintomatología de la depresión habla a favor de su papel en esta sintomatología. De hecho, son muchos los datos que indican que una hiperfunción glutamatérgica podría estar en la base de la depresión^{6,26}.

En efecto, existen evidencias que indican que el funcionalismo glutamatérgico puede estar relacionado con la depresión, y su modulación, con el efecto antidepresivo. Así, el estrés crónico y los estados depresivos suelen relacionarse generalmente con una hiperfunción de los receptores NMDA⁵⁹ y los antagonistas de estos receptores suelen comportarse como antidepresivos. En este sentido, existen pruebas de que la normalización y la estabilización de la neurotransmisión glutamatérgica son objetivos de fármacos potencialmente eficaces en el tratamiento de los trastornos depresivos. Algunos antidepresivos atenúan la liberación de glutamato en las estructuras corticolímbicas^{59,60}, y la administración a largo plazo de diferentes grupos de antidepresivos, como ADT, ISRS o IMAO, modifica a la baja la

densidad o la sensibilidad de los receptores NMDA⁶¹ al desensibilizar el *locus* de glicina.

A nivel experimental, una serie de antagonistas de los receptores NMDA han demostrado efectos antidepresivos⁶². La administración de ketamina, un anestésico que antagoniza de forma no competitiva los receptores NMDA, ha mostrado efectos ansiolíticos y antidepresivos en modelos animales de ansiedad y depresión. En la actualidad existen evidencias que indican que la ketamina se comporta clínicamente como un antidepresivo de acción rápida, a la vez que reduce las ideas autolíticas. El efecto rápido antidepresivo de la ketamina la diferencia sustancialmente de los antidepresivos monoaminérgicos, que necesitan semanas para iniciar su efecto antidepresivo¹⁰.

La tianeptina parece modular algunos aspectos del funcionalismo glutamatérgico. Así, el estrés agudo aumenta los niveles de glutamato extracelular en el núcleo basolateral de la amígdala, incremento que es normalizado por la administración de tianeptina. Además, la tianeptina moduló los cambios en la expresión de los transportadores gliales de glutamato inducidos por el estrés. Es importante señalar que el transportador glial es el mecanismo más importante para la finalización de la actividad del glutamato en las sinapsis excitadoras, por lo que la normalización del transportador de glutamato por la tianeptina disminuiría los niveles «tóxicos» de glutamato extracelular⁶³.

El receptor NMDA es sumamente complejo en su funcionamiento, ya que necesita, además de glutamato, la presencia indispensable de glicina para que se produzca la apertura de su canal. En este sentido, se ha comprobado que un antagonista del *locus* B de la glicina (L-701.324) potencia el efecto antidepresivo experimental de la tianeptina, mientras que, por el contrario, la D-serina, un agonista del citado *locus* B de la glicina, antagoniza el efecto antidepresivo de la tianeptina. Estos resultados sugieren una importante participación del *locus* B de la glicina del receptor NMDA como diana del efecto antidepresivo experimental de la tianeptina⁶⁴. Es de destacar que varios antidepresivos, como la imipramina, la fluoxetina y la reboxetina, desensibilizan también el *locus* B de la glicina⁶⁵, lo que habla a favor de este *locus* como diana farmacológica antidepresiva.

Estudios electrofisiológicos en la rata han permitido comprobar que el estrés repetitivo potencia las corrientes postsinápticas excitatorias (EPSC), dependientes del receptor NMDA, en las sinapsis de asociación con las neuronas piramidales CA3. Cuando las ratas fueron tratadas con tianeptina se normalizó la relación de las corrientes mediada por el receptor NMDA respecto a las mediadas por el AMPA/kainato. Esta normalización de la relación funcional entre ambos receptores se considera que puede contribuir a las propiedades neuroprotectoras de la tianeptina frente al estrés⁶⁶.

Sin desechar el papel de los receptores NMDA, cada vez existen más datos que avalan un papel más importante de los receptores AMPA en la fisiopatología y el tratamiento de la depresión^{60,67}. Por un lado, la existencia de una alta densidad de receptores AMPA en estructuras responsables de la regulación del humor, como la corteza prefrontal y el hipocampo, apuntan a su importancia en la fisiopatología de los trastornos afectivos. Por otra, se ha comprobado que los moduladores positivos de los receptores AMPA se

comportan como antidepresivos, en modelos animales de depresión, con una eficacia comparable a la de los ADT o ISRS^{60,68}. Por otra parte, el receptor AMPA interviene en la mayoría de los procesos de transmisión rápida y parece ser un mecanismo central en la plasticidad sináptica, fenómeno al que cada vez se le da más importancia en la fisiopatología de la depresión⁶⁸.

Asimismo, la fosforilización de los receptores AMPA, que como comentaremos conlleva su activación y sensibilización, parece jugar un papel importante desde el punto de vista fisiológico. En el hipocampo, algunos estados fisiológicos, como el sueño⁶⁹ o el aprendizaje⁷⁰, pueden alterar la fosforilización de la subunidad GluA1 de estos receptores, aumentando por tanto su actividad y expresión, lo que parece apuntar hacia un importante papel en la codificación y procesamiento de la memoria⁷¹⁻⁷².

Es conocido que la tianeptina potencia la función del receptor AMPA a través de dos mecanismos interrelacionados. Por una parte, facilitando la fosforilización de la subunidad GluA1, y por otra, aumentando la síntesis y el tráfico de receptores AMPA hacia la membrana^{73,74}. Ambos mecanismos aumentan la sensibilidad de los receptores AMPA⁷². La fosforilización de la subunidad GluA1 en el *locus* de la PKA (serina 845) aumenta la eficiencia del canal controlado por el receptor AMPA al incrementar la probabilidad de apertura y el pico de entrada de la corriente⁷⁵, mientras que la fosforilización del *locus* PKC/CaMKII (serina 831) aumenta la conductancia del canal AMPA⁷⁶. Además, la fosforilización de la subunidad GluA1 del receptor AMPA aumenta la concentración de receptores en la superficie⁷⁷⁻⁷⁸. En definitiva, la tianeptina mediante la facilitación de la fosforilización de la subunidad GluA1 aumenta la eficacia del receptor AMPA haciendo que haya más canales en la superficie de la membrana y que estos sean más eficaces⁷³. Además, se ha podido demostrar que la fosforilización inducida sobre la subunidad GluA1 del receptor AMPA por la tianeptina no altera la recuperación del receptor, por lo que, ante un estímulo sostenido, no se desensibiliza y mantiene su respuesta⁷⁵.

Se ha podido comprobar que, en concordancia con los efectos electrofisiológicos de la tianeptina, este antidepresivo, facilitando la fosforilación de las subunidades GluA1 del receptor AMPA, facilita la función neuroprotectora achacada a este receptor. Es de destacar que el tratamiento con otros antidepresivos, como la fluoxetina o la imipramina, también aumenta la fosforilación del receptor AMPA²⁷, y que este proceso molecular está muy relacionado con la plasticidad sináptica. Estos datos sugieren que los receptores AMPA están vinculados a los efectos terapéuticos y neuroprotectores de algunos antidepresivos, y en especial los de la tianeptina^{26,69}.

Es destacable que la actividad antidepresiva experimental de la tianeptina, en el modelo de depresión de natación forzada en ratones, dependa de la presencia de residuos de serina fosforilada en la subunidad GluA1 del receptor AMPA²⁷. La fosforilización de esta subunidad activa al receptor AMPA, por lo que la subunidad GluA1 del receptor AMPA podría ser la diana inicial responsable del efecto antidepresivo y neuroprotector de la tianeptina^{26,27}. La importancia del receptor AMPA en los efectos antidepresivos de la tianeptina parece evidente, ya que el bloqueo de estos receptores por NBQX inhibe su actividad antidepresiva⁶⁴.

El estrés agudo aumenta los niveles extracelulares de glutamato en el núcleo basolateral de la amígdala, efecto que es inhibido por la tianeptina, lo que apoya la hipótesis de que el mecanismo de acción antidepresiva de la tianeptina implica la normalización del tono glutamatérgico en la amígdala y en el hipocampo. Por el contrario, la fluoxetina aumentó los niveles de glutamato en dicho núcleo tanto en presencia como en ausencia de estrés. Este hecho pone de manifiesto otra diferencia en el mecanismo de acción de la tianeptina respecto al de los ISRS⁷⁹.

En la actualidad, el funcionalismo glutamatérgico es una diana del máximo interés en la investigación y en el desarrollo futuro de nuevos fármacos antidepresivos⁸⁰. La tianeptina puede considerarse el presente, ya que en su actividad antidepresiva participa su capacidad de bloquear el *locus* B de la glicina en el receptor NMDA y la potenciación, mediante fosforilización de la subunidad GluA1, del receptor AMPA. La interacción de la tianeptina con estos dos receptores glutamatérgicos parece desempeñar un papel clave en su acción antidepresiva⁶⁴.

Tianeptina: neurotrofinas y efecto antidepresivo

Se sabe que el estrés disminuye las neurotrofinas *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), un importante mediador de la plasticidad neuronal, fundamentalmente en el hipocampo, lo que puede contribuir a la atrofia y a la pérdida neuronal observada en zonas claves del cerebro de algunos pacientes con depresión. Por el contrario, los antidepresivos incrementan la fosforilación de la *cAMP response element binding protein* (CREB), por lo que incrementan la expresión de factores neurotróficos, como el BDNF⁸¹.

En este sentido, existen datos experimentales que indican que la tianeptina puede contrarrestar los efectos neurodegenerativos del estrés al aumentar la expresión genética de diversos factores neurotróficos. En efecto, la tianeptina incrementa los niveles de BDNF y de *nerve growth factor* (NGF) tanto en el hipocampo⁸² como en la amígdala⁸³, lo que se manifiesta morfológica, electrofisiológica y conductualmente mejorando la plasticidad amigdalár⁸³. Además, experimentalmente, el tratamiento crónico con tianeptina demostró su eficacia y de forma paralela incrementó los niveles de BDNF en la corteza prefrontal y en el hipocampo⁸⁴.

Por otra parte, en ratas sometidas a estrés continuado la administración de agentes neuroinflamatorios (lipopolisacáridos) provoca en la amígdala y en el hipocampo una disminución de los niveles de BDNF, así como un incremento de corticosterona adrenal que se acompaña de síntomas depresivos. En este modelo, la administración de los antidepresivos desipramina y fluoxetina, como controles, revierten los cambios provocados por el lipopolisacárido. La administración de tianeptina exhibió un potente efecto neuroprotector, que se acompañó de un aumento de BDNF y una disminución de corticosterona, superior al exhibido por la desipramina (inhibidor de la recaptación de noradrenalina) y al de la fluoxetina (ISRS)⁸⁵.

El estrés intermitente por frío en la rata es un modelo experimental de fibromialgia que se acompaña de una disminución de niveles de BDNF y CREB fosforilado en el

hipocampo y en la corteza prefrontal, junto a un aumento importante de los niveles de corticosterona. En este modelo experimental, la administración de tianeptina antagonizó la hiperalgesia, a la vez que normalizó los niveles de BDNF, del CREB fosforilado y de la corticosterona. Los autores señalan que la tianeptina podría mostrar eficacia en la depresión que cursa con dolor, y de comportarse igual en clínica podría ser una alternativa farmacológica al difícil tratamiento de la fibromialgia⁸⁶.

Por todo lo expuesto, el efecto antidepressivo de la tianeptina se asoció con un incremento de los niveles de BDNF en áreas del SNC relacionadas con la depresión, por lo que se postula que esta neurotrofina pueda estar implicada en el efecto antidepressivo de la tianeptina.

Tianeptina: inflamación y efecto antidepressivo

En la compleja fisiopatología de la depresión existen cada vez más evidencias de su asociación con procesos inflamatorios en los que participan diversos inmunomediadores. En el modelo de depresión provocado por el estrés prenatal en la rata se producen alteraciones de las quimioquinas (CXCL12 y CX3CL1), así como de sus receptores (CX3CR), que son los principales reguladores de los procesos inflamatorios en el cerebro. Las alteraciones del eje de las quimioquinas tienden a normalizarse por la administración crónica de algunos antidepressivos (venlafaxina, fluoxetina, tianeptina) en el hipocampo, mientras que la tianeptina y la venlafaxina normalizaron además el nivel de CXCL12 en la corteza frontal. Además, la tianeptina normalizó los niveles de CX3CL1 y su receptor CX3CR1, tanto en el hipocampo como en la corteza frontal del cerebro. Por otra parte, tanto la fluoxetina como la tianeptina disminuyen el nivel del receptor de quimioquina CXCR7 en la corteza frontal. Además, la tianeptina moduló los niveles cerebrales de TGF-beta en el modelo animal de depresión inducido por el estrés prenatal. En este modelo la tianeptina ha mostrado eficacia antidepressiva y ansiolítica⁸⁷.

Por otra parte, la inflamación y el estrés oxidativo están íntimamente relacionados entre sí y, por tanto, pueden participar en la fisiopatología de la depresión. En el modelo experimental de depresión en ratas, sometidas durante 40 días a estímulos estresantes crónicos impredecibles, se produjeron alteraciones en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrogenadas (RNS) que, en condiciones normales, son controladas por elementos antioxidantes como las catalasas y la superóxido dismutasa (SOD). El estrés incrementó los niveles de malonil aldehído, un marcador oxidativo, que fue normalizado por la administración de tianeptina. Además, este antidepressivo revirtió la disminución de la actividad de la SOD en el hipocampo, la corteza prefrontal, la amígdala y el núcleo accumbens de las ratas sometidas a estrés. Así mismo, se observó que la actividad antioxidante de la catalasa disminuyó en la corteza prefrontal, en el hipocampo y en el núcleo accumbens de ratas estresadas, efecto que fue revertido por la tianeptina. Estos datos sugieren que la tianeptina tiene una acción antioxidante por incrementar la actividad de

agentes antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa. Además, estos hallazgos suponen nuevas dianas para el desarrollo de nuevos agentes antidepressivos, a la vez que ayudan a comprender la actividad farmacológica de la tianeptina, en particular con respecto a su capacidad para atenuar el estrés oxidativo⁸⁸.

Tianeptina: función del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal

Tanto la depresión mayor como el estrés continuado se asocian con una hiperactividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA). En clínica, los pacientes deprimidos presentan niveles elevados de cortisol en plasma y en LCR que indican una hiperfunción de este eje secundaria a una desensibilización de receptores centrales de corticosteroides⁸⁹. Esta hiperfunción del eje HHA se caracteriza por una hipersecreción de corticoides, tanto a nivel experimental como clínico⁹⁰. En efecto, diversos tipos de estrés experimental constituyen modelos de depresión caracterizados por alteraciones neuroendocrinas, fundamentalmente una alteración del control del eje HHA, y alteraciones conductuales en el animal de experimentación. Además, la administración prenatal de corticosteroides en roedores provoca un cuadro neuroendocrino y conductual similar al observado en pacientes con depresión⁹¹. Por ello, se postula que una mala adaptación del eje HHA al estrés esté implicada en el desarrollo de una ulterior depresión^{92,93}.

Se ha podido comprobar que muchos antidepressivos muestran eficacia en modelos experimentales de depresión por estrés. La tianeptina es capaz de antagonizar las alteraciones conductuales que provoca el estrés en el animal de experimentación, a la vez que reduce la hiperrespuesta del eje HHA^{94,95}. Además, algunos cambios morfológicos neuronales, como la atrofia dendrítica en el hipocampo de ratas, secundarios a la elevación de corticosterona por el estrés, pueden ser prevenidos por la administración de tianeptina⁹⁶.

Recientemente se ha asociado una disfunción HHA con una actividad anormal de la corteza prefrontal en pacientes deprimidos con alteraciones funcionales del hipocampo. La tianeptina atenuó la hiperactividad del eje HHA, así como las alteraciones neuronales secundarias observadas en el hipocampo y en la corteza prefrontal⁹⁷. Además, se ha demostrado que el uso continuado de tianeptina tiende a «normalizar» el sistema HHA en situaciones de estrés, lo que facilita un mejor desenvolvimiento en un ambiente estresante. El tratamiento con tianeptina inhibe las modificaciones en la transcripción genética inducida por corticosterona y disminuye los niveles plasmáticos de ACTH y de corticosterona inducidos por el estrés. La tianeptina disminuye asimismo la actividad basal de las neuronas productoras del factor liberador de corticotropina (CRF) y su sensibilidad al estrés⁹⁸. El conjunto de estos hallazgos indica una relación bidireccional entre el estrés y la depresión a través de una hiperfunción del eje HHA. La tianeptina, al igual que algunos otros antidepressivos, normalizando la funcionalidad del eje HHA puede contrarrestar esta interacción negativa.

Tianeptina: hipótesis de la disfunción mitocondrial de la depresión

Además de la hipótesis clásica monoaminérgica de la depresión⁴, existen suficientes argumentos para pensar que, al menos en algunos tipos de depresión, puede estar implicada una hiperfunción del eje HHA, una disfunción del sistema inmune o un déficit de factores neurotróficos³.

Datos recientes han permitido elaborar una nueva teoría: «la hipótesis de la disfunción mitocondrial en la depresión»^{99,100}, que no excluye, sino que más bien complementa, la hipótesis de la neuroprotección. Según esta hipótesis, una función anómala de las mitocondrias se traduciría por un descenso en la producción de ATP, con una alteración de la homeostasis del calcio, junto a un aumento de la producción de radicales libres y del estrés oxidativo, lo que facilitaría el inicio del proceso de apoptosis¹⁰¹. Además, en el SNC las mitocondrias pueden controlar la neuroplasticidad, incluida la diferenciación y el crecimiento neural, el remodelado dendrítico y la liberación de neurotransmisores¹⁰². Por otra parte, existe una relación entre las funciones mitocondriales y ciertos procesos epigenéticos de trascendencia en la patogenia de algunos trastornos mentales, entre los que se incluye la depresión. Por tanto, existen argumentos para pensar que una mala función mitocondrial es crucial en los trastornos metabólicos que pueden llevar a la depresión⁹⁹.

De acuerdo con esta hipótesis, en la depresión se han observado cambios en la morfología y en la cadena respiratoria mitocondrial, así como un aumento de polimorfismos y mutaciones del ADN mitocondrial¹⁰³, junto a una hiporregulación del ARNm nuclear y de las proteínas mitocondriales. Además, por microscopía electrónica se observan alteraciones en el número de mitocondrias y en su distribución en áreas cerebrales relacionadas con la patogenia de la depresión¹⁰⁴. Es destacable que en cerebros de pacientes depresivos los fosfatos de alta energía y el pH se encuentren disminuidos¹⁰⁵.

La influencia de los antidepresivos sobre la función mitocondrial podría apoyar esta teoría, en especial la tianeptina, que parece participar modificando alguno de los mecanismos implicados en la hipótesis mitocondrial de la depresión. En este sentido se ha podido comprobar que *in vitro* la tianeptina inhibe la actividad del complejo I mitocondrial¹⁰¹, mientras que, en administración crónica a ratas adultas sometidas a privación materna, modula los niveles del complejo I mitocondrial y los complejos II y III de la cadena respiratoria, a la vez que disminuye la concentración de creatinina en la amígdala y en el hipocampo⁸⁴.

El estrés en la rata preñada provoca alteraciones en la biogénesis mitocondrial cerebral y en el mitoproteoma de las descendientes cuando se hacen adultas¹⁰⁰. Como se ha comentado, este modelo experimental de depresión está muy bien caracterizado y se acompaña de alteraciones conductuales y anomalías neuroendocrinas e inmunes características de los estados depresivos¹⁰⁶. La administración crónica de tianeptina a las ratas adultas, descendientes de ratas preñadas sometidas al estrés, se acompaña de un efecto antidepresivo y ansiolítico experimental. Estos efectos conductuales de la tianeptina se acompañaron de un aumento de la expresión de la isocitrato deshidrogenasa

(IDH), paso limitante en el ciclo de Krebs, junto con un aumento de la 2-oxoglutarato deshidrogenasa (OCDHC), fundamental para la generación de energía en forma de NADH y de succinil CoA¹⁰⁷, cuyo déficit se ha relacionado con la patogenia de la depresión¹⁰⁸. Además, la tianeptina en el hipocampo potencia la expresión de la succinato deshidrogenasa (SDH), que es el marcador más importante de la eficiencia mitocondrial, produciendo ATP en el ciclo de Krebs y en la cadena respiratoria. Estas acciones de la tianeptina, a nivel del hipocampo y de la corteza prefrontal, se asocian a un efecto antidepresivo y ansiolítico en estos animales de experimentación¹⁰⁷.

En conclusión, se puede afirmar que la tianeptina provoca cambios en el mitoproteoma que podrían estar implicados en su efecto antidepresivo, ya que son opuestos a los provocados por el estrés en modelos de depresión o de ansiedad¹⁰⁰.

Tianeptina: neuroplasticidad, efecto citoprotector y antidepresivo

Hasta el momento hemos comentado una serie de aspectos relacionados con la fisiopatología de la depresión y el papel de la tianeptina que permiten relacionar los efectos de este antidepresivo con mecanismos de neuroprotección y neuroplasticidad. Esta relación no es de extrañar, dada la existencia de pruebas que asocian la depresión con pérdida de volumen del hipocampo. De hecho, el trastorno depresivo puede ser una manifestación de la degeneración de esta área. La relación entre el estrés, la depresión y la degeneración neuronal, especialmente en las neuronas piramidales CA3 del hipocampo, ha sido descrita y revisada exhaustivamente. Pruebas neurobiológicas indican que los trastornos afectivos, como la depresión mayor, se caracterizan por una contracción dendrítica de las neuronas, pérdida de células gliales y disminución de la neuroplasticidad neuronal²⁶.

Por ello, no es de extrañar que una de las hipótesis más minuciosamente estudiadas sobre la eficacia antidepresiva de la tianeptina sean los efectos que exhibe sobre la neuroplasticidad de determinadas zonas cerebrales relacionadas con la depresión. De hecho, de acuerdo con la información bibliográfica, la tianeptina parece ser el antidepresivo que ha sido más extensamente investigado en relación con su efecto neuroprotector frente al deterioro neuronal inducido por el estrés. Algunos autores consideran a la tianeptina como el único antidepresivo capaz de inducir neurogénesis¹⁰⁹, si bien existen otros agentes que también presentan, en distinta medida, esta capacidad¹¹⁰.

Los efectos más marcados de la tianeptina sobre la neurogénesis parecen deberse al aumento de la fosforilación de los receptores de glutamato, en concreto la subunidad GluA1 del receptor AMPA, y de las cinasas intracelulares dependientes de los mismos. De hecho, la fosforilación de la cinasa intracelular es la señal principal para el crecimiento y la estabilidad estructural de las dendritas. Así, la cinasa dependiente de calcio-calmodulina II (CaMKII) participa en la estabilización de los citados cambios estructurales¹¹¹.

La tianeptina parece tener efectos intensos sobre la neuroplasticidad en la capa granular del giro dentado y en la zona subgranular adyacente del hipocampo. Estas zonas

tienen una gran trascendencia en los modelos experimentales de depresión¹¹². El tratamiento con tianeptina afecta positivamente a la citogénesis y también a la apoptosis celular, y por consiguiente a todo el proceso de regeneración neuronal del giro dentado adulto. Además, la tianeptina, en concordancia con su efecto antiapoptótico, impidió la reducción de los niveles cerebrales de N-acetilaspártato inducidos por el estrés, produciendo una recuperación del trabajo global de las redes neuronales del hipocampo al mejorar sus terminaciones dendríticas y axonales, así como la función glial. Este efecto es indicativo de que la tianeptina revierte la reducción de la densidad y de la función neuroaxonal provocada por el estrés¹¹³.

Como se ha comentado, la tianeptina tiene la capacidad de «normalizar» la neurotransmisión glutamatérgica, alterada por el estrés, al antagonizar la función del receptor NMDA y potenciar la actividad del receptor AMPA. Estos efectos se han relacionado con la capacidad del antidepresivo de prevenir o revertir los cambios estructurales y celulares cerebrales provocados por el estrés. En el hipocampo y en la amígdala, la tianeptina previene la atrofia dendrítica inducida por el estrés, promueve la neurogénesis, abole la apoptosis y normaliza las concentraciones de metabolitos y el volumen del hipocampo⁶¹.

Además, la enfermedad depresiva se asocia con cambios en el volumen de la amígdala y en su capacidad de conectarse con el hipocampo. Se ha visto que el estrés crónico produce una disminución y atrofia de la arborización dendrítica hipocampal. Sin embargo, a nivel del núcleo basolateral de la amígdala se produce, de forma selectiva y no generalizada, un aumento de la arborización dendrítica de las neuronas piramidales y estrelladas que son, presumiblemente, neuronas de proyección excitatoria¹¹⁴. Es interesante destacar que la tianeptina previene la excesiva arborización dendrítica de las neuronas excitatorias basolaterales inducida por el estrés¹, efecto que se asoció con un efecto preventivo de la ansiedad experimental en ratas macho. Recientemente, la tianeptina ha mostrado propiedades ansiolíticas en distintos modelos experimentales en los que están implicados el estrés, el miedo o la agresividad. El conjunto de estos experimentos indica que las acciones de la tianeptina sobre los cambios conductuales inducidos por el estrés podrían deberse a los cambios morfofuncionales que induce en la amígdala²⁶. Además, se ha podido demostrar que la tianeptina puede revertir los efectos adversos del estrés en el procesamiento del hipocampo, sin afectar negativamente la función sináptica de la amígdala en modelos de estrés animal¹¹⁵.

La tianeptina, además de normalizar la tasa de regeneración neuronal en el cerebro, puede tener efectos citoprotectores en animales sometidos a estrés crónico. En este sentido se ha podido comprobar que la tianeptina reduce la apoptosis inducida por el estrés en la capa granular y en la zona subgranular del giro dentado, probablemente en células no neuronales. Estos efectos afectan tanto al hipocampo como a la corteza temporal. En ambas zonas la tianeptina tuvo un efecto antiapoptótico tanto en los animales estresados como en los no sometidos al estrés¹¹⁶. Además, la administración crónica de tianeptina tiene efecto citoprotector a nivel cortical frente a las citocinas proinflamatorias e inhibe la influencia negativa de las citocinas sobre el estado de ánimo¹¹⁷.

Como se ha comentado, la interacción de la tianeptina con el *locus* modulador de glicina del receptor NMDA podría modificar la señalización de la diana de rapamicina (mTOR) y afectar a mediadores distales como el BDNF y el receptor de AMPA⁵.

Por tanto, la tianeptina presenta la capacidad de controlar, de forma general, los efectos negativos del estrés crónico, y además participa en la citoprotección al inhibir las acciones nocivas de las citocinas. Estos mecanismos son potencialmente responsables de su actividad antidepresiva.

Tianeptina y efecto procognitivo

Los déficits cognitivos, tales como la disminución de la atención, de la memoria y de la capacidad de resolución de problemas, son frecuentes en los pacientes con trastornos depresivos. Los mecanismos por los que se puede producir este déficit cognitivo en la depresión son diversos¹¹⁸. Se ha descrito que la interrupción del eje HHA, mediada por la pérdida de volumen del hipocampo, junto a cambios en la amígdala pueden subyacer en algunos de los déficits cognitivos que acompañan a la depresión mayor. Por el contrario, la prevención o la restauración de los cambios morfológicos y funcionales en el hipocampo tendrían un efecto procognitivo y facilitador de la memoria.

Se sabe que el estrés intenso agudo en ratas produce una estimulación que se dirige desde el hipocampo hacia la corteza frontal que provoca una inhibición corticofrontal, que se traduce por un deterioro cognitivo, característico de las situaciones prolongadas de estrés. La tianeptina, al actuar sobre los circuitos intrínsecos del hipocampo, invierte rápidamente los efectos inhibitorios del estrés a nivel prefrontal, lo que podría influir en sus efectos procognitivos. Estos datos sugieren que el deterioro del procesamiento de la memoria relacionada con la corteza prefrontal, observado en individuos bajo estrés, puede mejorar bajo el tratamiento con tianeptina¹¹⁹⁻¹²⁰.

Diversos trabajos experimentales ponen de manifiesto el efecto procognitivo de la tianeptina. En diversos modelos de depresión el estrés que provocan los depredadores se traduce en un deterioro de la memoria, que se acompaña de cambios de la plasticidad sináptica a nivel del hipocampo. En este modelo experimental la tianeptina mejora la memoria espacial, facilita la atención focalizada en el gato, como respuesta a un estímulo significativo, y produce efectos positivos sobre el aprendizaje, la memoria de trabajo y la memoria de referencia en roedores, a la vez que aumenta la vigilancia en ratas y monos²⁶.

En conjunto, se puede interpretar que el efecto procognitivo y la mejoría de la memoria ejercida por la tianeptina se deberían a la restauración parcial de la plasticidad funcional de las redes del hipocampo, lo que secundariamente redundaría en un mejor funcionamiento del eje HHA. Esta restauración de las redes del hipocampo, deficientes en la depresión, se puede explicar por la aceleración de mecanismos neuroadaptativos neuronales producidos por la tianeptina^{5,26}.

A la luz de los datos experimentales que se poseen, la tianeptina tiene efectos particularmente favorables en las funciones cognitivas, que pueden estar mediados a través de su regulación al alza de la neurogénesis, de la

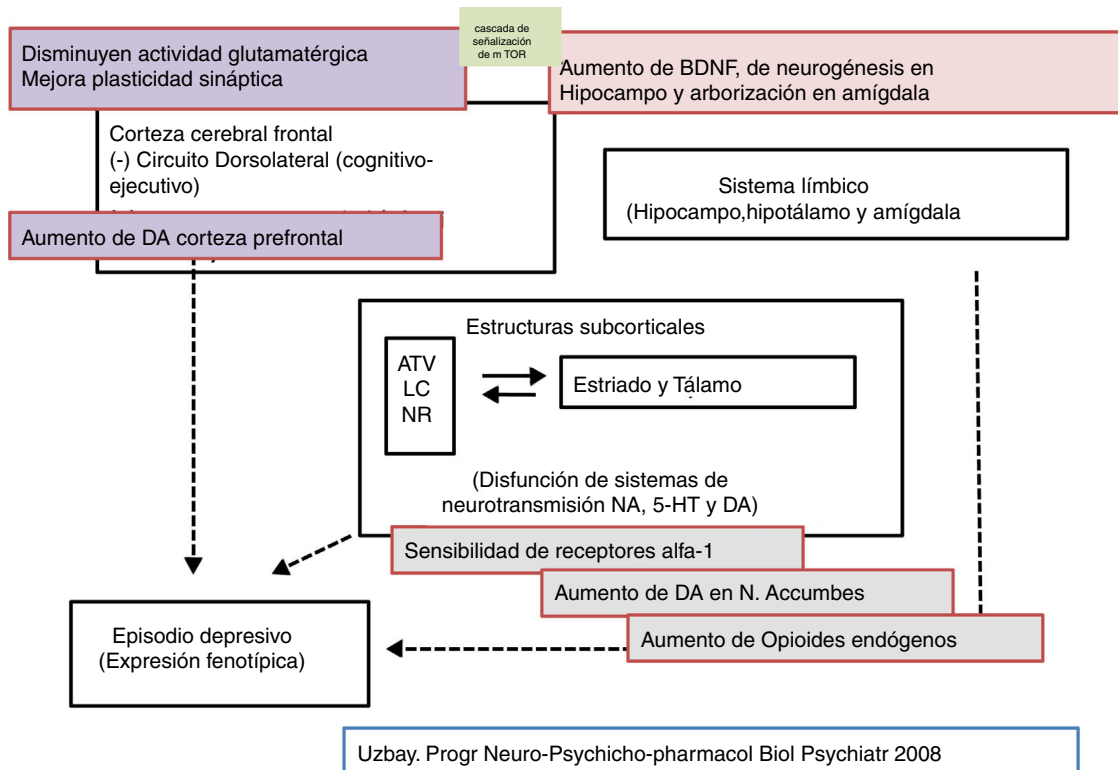


Figura 2 Mecanismos implicados en los efectos antidepresivos de tianeptina.

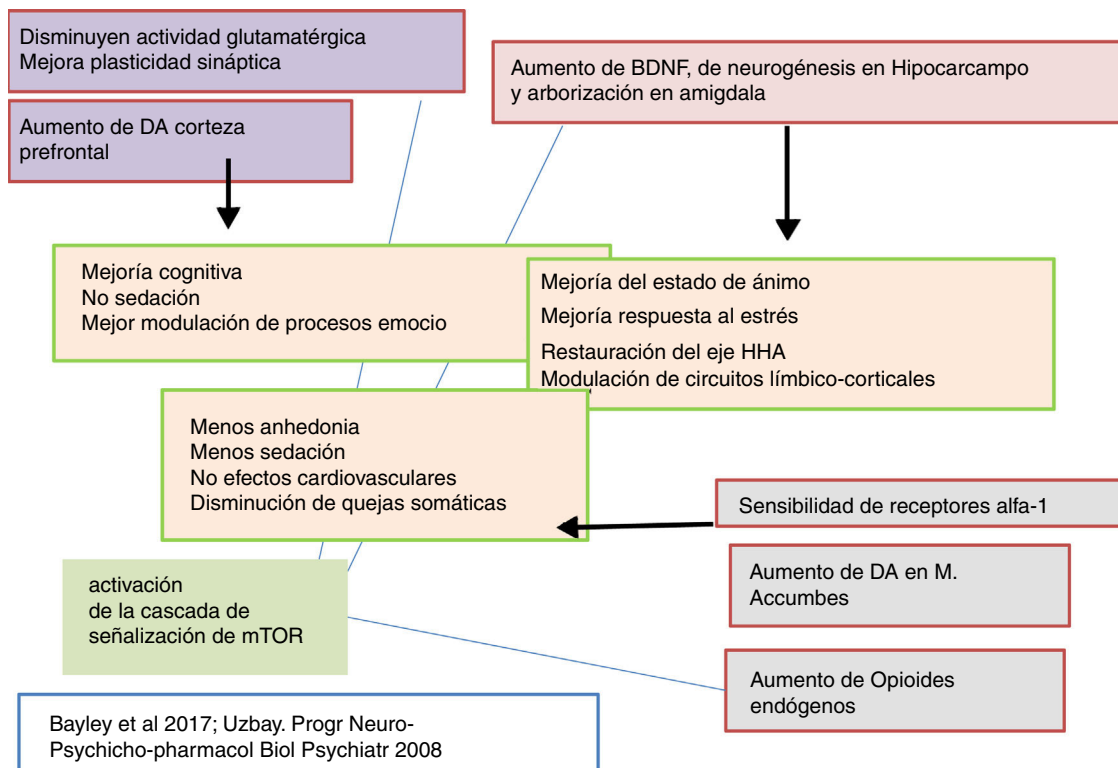


Figura 3 Mecanismos implicados en los efectos antidepresivos de tianeptina.

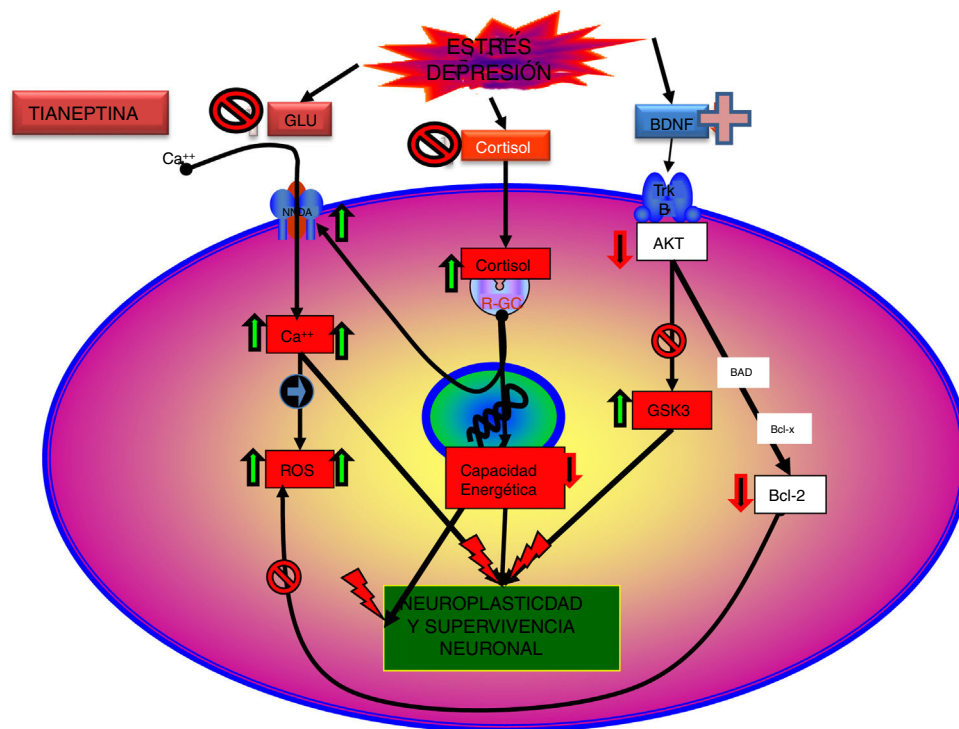


Figura 4 Mecanismos implicados en los efectos antidepresivos de tianeptina.

restauración de las redes funcionales del hipocampo, lo que a su vez redundaría en un mejor funcionamiento del eje HHA.

Tianeptina como ansiolítico experimental

Los trastornos depresivos exhiben unas altas tasas de comorbilidad con la ansiedad, por lo que la coexistencia de un antidepresivo con propiedades ansiolíticas es sumamente interesante. En este sentido, existen evidencias experimentales y clínicas de la reducción de ansiedad por la tianeptina. En tratamiento agudo, la tianeptina contrarresta el efecto ansiogénico de la abstinencia a benzodiazepinas y alcohol, y resulta eficaz en modelos experimentales de ansiedad por interacción social¹¹⁹⁻¹²⁰. Como se ha comentado, la acción de la tianeptina sobre la amígdala avalaría su eficacia ansiolítica.

Por otra parte, se ha demostrado que la tianeptina crónica previene la agresividad inducida por el estrés¹²¹. Además, Burghardt et al.¹²² demostraron que la tianeptina en tratamiento de 3 semanas fue superior a los ISRS en la reducción del miedo condicionado. Además, la tianeptina después de su administración aguda, al contrario de lo que sucede con los ISRS, no fue ansiogénica¹¹⁵.

Recientemente, Gassaway et al.⁴⁷ han postulado que en las acciones antidepresivas y ansiolíticas de la tianeptina podrían participar su efecto agonista débil sobre receptores opioides Mu y Delta que podrían ser el interruptor inicial de la comentada modulación del sistema glutamatérgico.

Conclusiones

La revisión bibliográfica llevada a cabo ha pretendido recoger la información publicada sobre el mecanismo de acción de la tianeptina, declarando que se ha reflejado de forma honesta y transparente la información contenida en este, tal y como sugiere Catalá et al.¹²³⁻¹²⁴ y Dal-Ré¹²⁵ para la publicación de artículos científicos.

La tianeptina es un antidepresivo con un perfil farmacológico atípico y diferencial que ha desafiado la hipótesis monoaminérgica de la depresión. Asimismo, cuestiona que todos los antidepresivos tengan que poner en marcha mecanismos monoaminérgicos como elemento básico y común de su efecto terapéutico (figs. 2-4)¹²⁶⁻¹²⁷.

La base biológica generalmente aceptada de la depresión, un déficit monoaminérgico, fundamentalmente serotoninérgico y/o noradrenérgico, no puede explicar la actividad antidepresiva de la tianeptina. En la actualidad se sabe que este antidepresivo no ejerce su efecto mediante la modificación de niveles de monoaminas. Por tanto, deben existir mecanismos que van más allá de la regulación monoaminérgica para explicar sus propiedades clínicas.

Las características neurobiológicas de la tianeptina parecen implicar una interacción dinámica entre los numerosos sistemas de neurotransmisión y su capacidad de restaurar la neuroplasticidad normal en regiones límbicas, a la vez que revierten muchos de los efectos deletéreos centrales provocados por las situaciones estresantes. En este sentido, la modulación por la tianeptina de la transmisión sináptica

glutamatérgica, que desempeña papeles cruciales en prácticamente todas las funciones alteradas por el estrés, parece ser la hipótesis actual que explique su eficacia terapéutica.

Los efectos de la tianeptina sobre el sistema glutamatérgico pueden representar la diana más proximal de la cascada de eventos bioquímicos que se encuentran en la base de su eficacia antidepressiva. Así, parecen existir fuertes evidencias de que la tianeptina potencia la función del receptor AMPA, afectando a la cascada de transducción intraneuronal. Puesto que la tianeptina tiene un inicio rápido de acción antidepressiva (7-14 días), sería interesante examinar los mecanismos subyacentes en este efecto. Se sabe que la tianeptina potencia la función de receptores AMPA en relación con la de los receptores NMDA en circuitos neuronales relacionados con la fisiopatología de la depresión.

Independientemente de las disquisiciones sobre el mecanismo de acción de la tianeptina, no cabe duda de que nos encontramos ante un antidepressivo que actúa de forma diferente a como lo hacen el resto de antidepressivos de nuestro actual arsenal farmacológico, lo cual, salvando las distancias traslacionales entre investigación básica y clínica, puede tener una traducción desde el punto de vista terapéutico.

En este sentido, desde una perspectiva clínica, la característica principal de la tianeptina es su efecto antidepressivo, que se acompaña de un efecto ansiolítico adicional sin provocar sedación. Puesto que la comorbilidad de depresión con ansiedad es sumamente frecuente, el empleo de tianeptina en estos pacientes se traduce por una eficacia clínica de espectro más amplio. Además, una serie de datos preclínicos indican que sería atractivo estudiar, desde una perspectiva clínica, los efectos de la tianeptina en cuadros de depresión provocados por situaciones de estrés social, cuadro en los que los ISRS tienen poca eficacia.

Por otra parte, durante las últimas décadas los inhibidores de la recaptación de monoaminas han sido el mecanismo más utilizado para el tratamiento de la depresión. Es posible que esta reiteración en estos mecanismos sea la causa por la que una proporción significativa de los pacientes no responden a estos agentes. La tianeptina supone una nueva estrategia farmacodinámica que evita una acción directa sobre la terminal sináptica aminérgica para superar este mecanismo universal de los antidepressivos actuales.

La tianeptina como modulador de mecanismos glutamatérgicos es una gran promesa en el tratamiento de la depresión. Cada día existen más evidencias de que muchos pacientes con depresión se beneficiarán de los antidepressivos que exploran, entre otros, mecanismos glutamatérgicos^{26,47}.

Conflicto de intereses

C. Alamo ha colaborado en labores de formación e información mediante ponencias en actos científicos destinados a personal sanitario patrocinadas por Adamed, Exeltis, Janssen, Lundbeck, Normon, Otsuka, Pfizer, Sevier, Zambon.

P. García García trabaja en el Departamento Médico de Exeltis Healthcare S.L.

Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. McEwen BS, Chattarji S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: The example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14:5497-502.
2. Gómez E, Catalán R, Navinés R, Gastó C. [Serotonin receptor changes in depression: Evidences and limitations]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2001;29:186-94.
3. Álamo C, López-Muñoz F. Fármacos antidepressivos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. p. 345-82.
4. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry.* 1965;122:509-22, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>.
5. Bailey SJ, Almatroudi A, Kouris A. Tianeptine: An atypical antidepressant with multimodal pharmacology. *Curr Psychopharmacol.* 2017;6:94-110, <https://doi.org/10.2174/2211556006666170525154616>.
6. Álamo C, López-Muñoz F. Optimizando el tratamiento de los pacientes deprimidos. *Depresión y ritmos circadianos: relación farmacológica. El papel de la agomelatina.* *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* 2010;3:S3-11.
7. López-Muñoz F, Álamo C. Monoaminergic neurotransmission: The history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des.* 2009;15:1563-86.
8. Salagre E, Grande I, Solé B, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;11:48-59, <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.006>.
9. Álamo C, Cuenca E, López-Muñoz F. Avances en psicofarmacología y perspectivas de futuro. En: *Avendaño MC, Tamargo J, editores. Nuevos avances en medicamentos.* Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2004. p. 351-429.
10. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. It is possible find an antidepressant with faster onset of action? Ketamine: Promise or reality? *Ann Depress Anxiety.* 2014;1:4.
11. Pereira T. Antidepressivos y memoria. *Rev Psiquiatr Urug.* 2008;72:65-87.
12. Brink CB, Harvey BH, Brand L. Tianeptine: A novel atypical antidepressant that may provide new insights into the biomolecular basis of depression. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2006;1:29-41.
13. Labrid C, Mocaer E, Kamoun A. Neurochemical and pharmacological properties of tianeptine, a novel antidepressant. *Br J Psychiatry.* 1992;160:56-60, <https://doi.org/10.1192/S0007125000296694>.
14. Stahl, SM. *Essential Psychopharmacology Online*, 2017 [consultado 9 Abr 2018]. Disponible en: <http://stahlonline.cambridge.org/prescribers.drug.jsf?page=9781316618134c123.html.therapeutics&name=TIANEPTINE&title=Therapeutics/>.
15. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: A review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs.* 2001;15:231-59.
16. Royer RJ, Albin H, Barrucand D, Salvadori-Failler C, Kamoun A. Pharmacokinetic and metabolic parameters of tianeptine in healthy volunteers and in populations with risk factors. *Clin Neuropharmacol.* 1988;11:590-6.
17. Dresse A, Rosen JM, Brems H, Masset H, Defrance R, Salvadori C. Influence of food on tianeptine and its main metabolic kinetics. *J Clin Pharmacol.* 1988;28:1115-9.
18. Zini R, Morin D, Salvadori C, Tillement JP. Tianeptine binding to human plasma proteins and plasma from patients with hepatic cirrhosis or renal failure. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;29:9-18.
19. Salvadori C, Ward C, Defrance R, Hopkins R. The pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine and its main metabolite

- in healthy humans influence of alcohol coadministration. *Fundam Clin Pharmacol.* 1990;4:115–25.
20. Demotes-Mainard F, Galley P, Manciet G, Vinson G, Salvadori C, Galley P, et al. Pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine at steady state in the elderly. *J Clin Pharmacol.* 1991;31:174–8.
 21. Graseola TH, Fiedler-Kelly JB, Salvadori C, Marey C, Jochensen R. Development of a population pharmacokinetic database for tianeptine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45:173–9.
 22. Saiz Ruiz J, Montes JM, Alvarez E, Cervera S, Giner J, Guerrero J, et al. [Treatment with tianeptine for depressive disorders in the elderly]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1997;25:79–83.
 23. Saiz-Ruiz J, Montes JM, Alvarez E, Cervera S, Giner J, Guerrero J, et al. Tianeptine therapy for depression in the elderly. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1998;22:319–29.
 24. Kato G, Weitsch AF. Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clin Neuropharmacol.* 1988;11:543–50.
 25. Chamba G, Lemoine P, Flachaire E, Ferry N, Quincy C, Sassard J, et al. Increased serotonin platelet uptake after tianeptine administration in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 1991;30:609–17.
 26. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P, et al. The neurobiological properties of Tianeptine (Stablon): From monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry.* 2010;15:237–49, [https://doi: 10.1038/mp.2009.80](https://doi.org/10.1038/mp.2009.80).
 27. Svenningsson P, Tzavara ET, Witkin JM, Fienberg AA, Nomikos GG, Greengard P. Involvement of striatal and extrastriatal DARPP-32 in biochemical and behavioral effects of fluoxetine (Prozac). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:3182–7, [https://doi: 10.1073/pnas.052712799](https://doi.org/10.1073/pnas.052712799).
 28. Rogoz Z, Skuza G, Dlaboga D, Maj J, Dziedzicka-Wasylewska M. Effect of repeated treatment with tianeptine and fluoxetine on the central Alpha (1)-adrenergic system. *Neuropharmacology.* 2001;41:360–8.
 29. Invernizzi G, Aguglia E, Bertolino A, Casacchia M, Ciani N, Marchesi GF, et al. The efficacy and safety of tianeptina in the treatment of depressive disorder: Results of controlled double-blind multicentre study versus amitriptyline. *Neuropsychobiology.* 1994;30:85–93.
 30. Mennini T, Mocaer E, Garattini S. Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1987;336:478–82.
 31. Mocaer E, Rettori MC, Kamoun A. Pharmacological antidepressive effects and tianeptine-induced 5-HT uptake increase. *Clin Neuropharmacol.* 1988;11:532–42.
 32. Watanabe Y, Sakai RR, McEwen BS, Mendelson S. Stress and antidepressant effects on hippocampal and cortical 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors and transport sites for serotonin. *Brain Res.* 1993;615:87–94.
 33. Malagie I, Deslandes A, Gardier AM. Effects of acute and chronic tianeptine administration on serotonin outflow in rats: Comparison with paroxetine by using in vivo microdialysis. *Eur J Pharmacol.* 2000;403:55–65.
 34. Piñeyro G, Deveault L, de Montigny C, Blier P. Effect of prolonged administration of tianeptine on 5-HT neurotransmission: An electrophysiological study in the rat hippocampus and dorsal raphe. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1995;351:119–25.
 35. Woo YS, Bahk WM, Jeong JH, Lee SH, Sung HM, Pae CU, et al. Tianeptine combination for partial or non-response to selective serotonin re-uptake inhibitor monotherapy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;67:219–27, [http://doi: 10.1111/pcn.12042](http://doi.org/10.1111/pcn.12042).
 36. Levin OS. Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol.* 2007;37:419–24.
 37. Aleksandrovskii IA, Avedisova AS, Boev IV, Bukhanovskii AO, Voloshin VM, Tsygankov BD, et al. Efficacy and tolerability of coaxil (tianeptine) in the therapy of posttraumatic stress disorder. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2005;105:24–9. Polish.
 38. Onder E, Tural U, Aker T. A comparative study of fluoxetine, moclobemide, and tianeptine in the treatment of posttraumatic stress disorder following an earthquake. *Eur Psychiatry.* 2006;21:174–9, <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.03.007>.
 39. Karpukhin IB. Use of Coaxil (tianeptine) in elderly patients with combined mild cognitive and depressive-anxiety disorders. *Neurosci Behav Physiol.* 2009;39:53–6, [https://doi: 10.1007/s11055-008-9099-x](https://doi.org/10.1007/s11055-008-9099-x).
 40. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Buyukbayram A. Switching to tianeptine in patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hum Psychopharmacol.* 2003;18:277–80.
 41. Vaugeois JM, Corera AT, Deslandes A, Costentin J. Although chemically related to amineptine, the antidepressant tianeptine is not a dopamine uptake inhibitor. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999;63:285–90.
 42. Kim YJ, Shin MC, Kim SA, Kang KW, Kang YJ, Kim TW, et al. Modulation of tianeptine on ion currents induced by inhibitory neurotransmitters in acutely dissociated dorsal raphe neurons of Sprague-Dawley rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12:417–25, [https://doi: 10.12965/jer.150263](https://doi.org/10.12965/jer.150263).
 43. Filliol D, Ghazizadeh S, Chluba J, Martin M, Matthes HW, Simonin F, et al. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nat Genet.* 2000;25:195–200.
 44. Richards EM, Mathews DC, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Machado-Vieira R, Niciu MJ, et al. A randomized, placebo-controlled pilot trial of the delta opioid receptor agonist AZD2327 in anxious depression. *Psychopharmacology.* 2016;233:1119–30, [https://doi: 10.1007/s00213-015-4195-4](https://doi.org/10.1007/s00213-015-4195-4).
 45. Almatroudi A, Husbands SM, Bailey CP, Bailey SJ. Combined administration of buprenorphine and naltrexone produces antidepressant-like effects in mice. *J Psychopharmacol.* 2015;29:812–21, [https://doi: 10.1177/0269881115586937](https://doi.org/10.1177/0269881115586937).
 46. Steele A. Depression Drug Disappoints in Trials. *The Wall Street Journal.* 2016 [consultado 10 Abril 2018]. Disponible en: <https://www.wsj.com/articles/alkermes-reports-disappointing-trial-results-for-depression-drug-1453382946/>
 47. Gassaway MM, Rives ML, Kruegel AC, Javitch JA, Sames D. The atypical antidepressant and neurorestorative agent tianeptine is a μ -opioid receptor agonist. *Transl Psychiatry.* 2014;4:1–5, [https://doi: 10.1038/tp.2014.30](https://doi.org/10.1038/tp.2014.30) 2014.
 48. Samuels BA, Nautiyal KM, Kruegel AC, Levinstein MR, Magalong VM, Gassaway MM, et al. The behavioral effects of the antidepressant Tianeptine require the Mu Opioid Receptor. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42:2052–63, [https://doi: 10.1038/npp.60.2017](https://doi.org/10.1038/npp.60.2017).
 49. Bernard K, Penelaud PF, Mocaer E, Donazzolo Y. Absence of psychostimulant effects of a supratherapeutic dose of tianeptine: A placebo-controlled study versus methylphenidate in young healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:441–8, [https://doi: 10.1097/JCP.0b013e318217a503182](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318217a503182).
 50. Chu CC, Shieh JP, Shui HA, Chen JY, Hsing CH, Tzeng JI, et al. Tianeptine reduces morphine antinociceptive tolerance and physical dependence. *Behav Pharmacol.* 2010;21:523–9, [https://doi: 10.1097/FBP.0b013e318217a503182](https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e318217a503182).
 51. Cavalla D, Chianelli F, Korsak A, Hosford PS, Gourine AV, Marina N. Tianeptine prevents respiratory depression without affecting analgesic effect of opiates in conscious rats. *Eur J Pharmacol.* 2015;761:268–72, [https://doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.067](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.067).
 52. Kalkman H, Feuerbach D. Antidepressant therapy inhibit inflammation and microglial M-1-polarization.

- Pharmacol Ther. 2016;163:82–93, [https://doi:10.1016/j.pharmthera.2016.04.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.001).
53. Eisenstein TK, Hilburger ME. Opioid modulation of immune responses: Effects on phagocyte and lymphoid cell populations. *J Neuroimmunol.* 1998;83:36–44.
 54. Harry GJ. Microglia during development and aging. *Pharmacol Ther.* 2013;13:313–26, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.013>.
 55. Kraus J, Borner C, Giannini E, Hickfang K, Braun H, Mayer, et al. Regulation of mu-opioid receptor gene transcription by interleukin-4 and influence of an allelic variation within a STAT6 transcription factor binding site. *J Biol Chem.* 2001;276:43901–8.
 56. Bencsics A, Elenkov IJ, Vizi ES. Effect of morphine on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production in vivo: Involvement of the sympathetic nervous system. *J Neuroimmunol.* 1997;73:1–6.
 57. Nobile B, Jaussenta I, Gorwood PH, Lopez Castromana J, Oli ea E, Guillaumea S, et al. Tianeptine is associated with lower risk of suicidal ideation worsening during the first weeks of treatment onset compared with other antidepressants: A naturalistic study. *J Psychiatr Res.* 2018;96:167–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychires.2017.10.007>.
 58. Kasper S, McEwen BS. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs.* 2008;22:15–26.
 59. Bonanno G, Giambelli R, Raiteri L, Tiraboschi E, Zappettini S, Musazzi L, et al. Chronic antidepressants reduce depolarization-evoked glutamate release and protein interactions favoring formation of SNARE complex in hippocampus. *J Neurosci.* 2005;25:3270–9, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5033-04.2005>.
 60. Sanacora G, Rothman DL, Mason G, Krystal JH. Clinical studies implementing glutamate neurotransmission in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;1003:292–308.
 61. Machado-Vieira R, Salvatore G, Ibrahim LA, Diaz Granados N, Zarate CA Jr. Targeting glutamatergic signaling for the development of novel therapeutics for mood disorders. *Curr Pharm Des.* 2009;15:1595–611.
 62. Zarate CA, Quiroz J, Payne J, Manji HK. Modulators of the glutamatergic system: Implications for the development of improved therapeutics in mood disorders. *Psychopharmacol Bull.* 2002;36:35–83.
 63. Reagan LP, Rosell DR, Wood GE, Spedding M, Mu oz C, Rothstein J, et al. Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: Reversal by tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:2179–84, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0307294101>.
 64. Wla  P, Kasperek R, Wla  A, Szumilo M, Wr bel A, Nowak G, et al. NMDA and AMPA receptors are involved in the antidepressant-like activity of tianeptine in the forced swim test in mice. *Pharmacol Rep.* 2011;63:1526–32.
 65. Poleszak E, Wla  P, Wr bel A, Dybala M, Sowa M, Fidecka S, et al. Activation of the NMDA/glutamate receptor complex antagonizes the NMDA antagonist-induced antidepressant-like effects in the forced swim test. *Pharmacol Rep.* 2007;59:595–600.
 66. Kole MH, Swan L, Fuchs E. The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *Eur J Neurosci.* 2002;16:807–16.
 67. Alt A, Nisenbaum ES, Bleakman D, Witkin JM. A role for AMPA receptors in mood disorders. *Biochem Pharmacol.* 2006;71:1273–88, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.12.022>.
 68. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Ku ma M, Wr bel A, Stotwiński S, Listos J, et al. The involvement of NMDA and AMPA receptors in the mechanism of antidepressant-like action of zinc in the forced swim test. *Amino Acids.* 2010;39:205–17, [https://doi:10.1007/s00726-009-0412-y](https://doi.org/10.1007/s00726-009-0412-y).
 69. Zhang H, Etherington LA, Hafner AS, Belelli D, Coussen F, Delagr ange P, et al. Regulation of AMPA receptor surface trafficking and synaptic plasticity by a cognitive enhancer and antidepressant molecule. *Mol Psychiatry.* 2013;18:471–84, <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2012.80>.
 70. Hagewoud R, Havekes R, Novati A, Keijsers JN, van der Zee EA, Meerlo P. Sleep deprivation impairs spatial working memory and reduces hippocampal AMPA receptor phosphorylation. *J Sleep Res.* 2010;19:280–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00799.x>.
 71. Uslaner JM, Parmentier-Batteur S, Flick RB, Surles NO, Lam JS, McNaughton CH, et al. Dose-dependent effect of CDPPB, the mGluR5 positive allosteric modulator, on recognition memory is associated with GluR1 and Dose-dependent effect of CDPPB, the mGluR5 positive allosteric modulator, on recognition memory is associated with GluR1 and CREB phosphorylation in the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuropharmacology.* 2009;57:531–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.022>.
 72. Bark oczi B, Juh asz G, Averkin RG, V ros I, Vertes P, Penke B, et al. GluA1 Phosphorylation Alters Evoked Firing Pattern In Vivo. *Neural Plast* 2012; 2012: Article ID. 286215. <https://doi.org/10.1155/2012/286215>.
 73. Qi H, Mailliet F, Spedding M, Rocher C, Zhang X, Delagr ange P, et al. Antidepressants reverse the attenuation of the neurotrophic MEK/MAPK cascade in frontal cortex by elevated platform stress; reversal of effects on LTP is associated with GluA1 phosphorylation. *Neuropharmacology.* 2009;56:37–46, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.068>.
 74. Szegedi V, Juh asz G, Zhang X, Bark oczi B, Qi H, Madeira A, et al. Tianeptine potentiates AMPA receptors by activating CaMKII and PKA via the p38, p42/44 MAPK and JNK pathways. *Neurochem Int.* 2011;59:110922, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2011.10.008>.
 75. Banke TG, Bowie D, Lee HK, Haganir RL, Schousboe A, Traynelis SF. Control of GluR1 AMPA receptor function by cAMP-dependent protein kinase. *J Neurosci.* 2000;20:89–102.
 76. Derkach VA. Silence analyses of AMPA receptor mutated at the CAM-kinase II phosphorylation site. *Biophys.* 2003;84:1701–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(03\)74978-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(03)74978-9).
 77. Hayashi Y, Shi SH, Esteban JA, Piccini A, Poncer JC, Malinow R. Driving AMPA receptors into synapses by LTP and CaMKII: Requirement for GluR1 and PDZ domain interaction. *Science.* 2000;287:2262–7.
 78. Lee HK, Barbarosie M, Kameyama K, Bear MF, Haganir RL. Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature.* 2000;405:955–9, <http://dx.doi.org/10.1038/35016089>.
 79. Reznikov LR, Grillo CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fadel J, et al. Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: Differential effects of antidepressant treatment. *Eur J Neurosci.* 2007;25:3109–14, <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05560.x>.
 80. Deutschenbaur L, Beck J, Kiyhankhadiv A, M hlhauser M, Borgwardt S, Walter M, et al. Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;64:325–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.02.015>.
 81. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006;59:1116–27, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>.
 82. Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, Palumbo ML, Genaro AM, Frasch AC, et al. Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and

- antidepressant treatments. *Biol Psychiatry*. 2006;59:244–51, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.036>.
83. Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR, Piroli GG, Wood GE, McEwen BS, et al. Tianeptine increases brain derived neurotrophic factor expression in the rat amygdala. *Eur J Pharmacol*. 2007;565:68–75, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.02.023>.
 84. Della FP, Abelaira HM, Réus GZ, Ribeiro KF, Antunes AR, Scaini G, et al. Tianeptine treatment induces antidepressive-like effects and alters BDNF and energy metabolism in the brain of rats. *Behav Brain Res*. 2012;233:526–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2012.05.039>.
 85. Nowacka MM, PaulSamojedny M, Bielecka AM, Obuchowicz E. Chronic social instability stress enhances vulnerability of BDNF response to LPS in the limbic structures of female rats: A protective role of antidepressants. *Neurosci Res*. 2014;88:74–83, <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.08.008>.
 86. Lee H, Im J, Won H, Nam W, Kimm YO, Lee SW, et al. Effects of tianeptine on symptoms of fibromyalgia via BDNF signaling in a fibromyalgia animal model. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2017;21:361–70, <http://dx.doi.org/10.4196/kjpp.2017.21.4.361>.
 87. Slusarczyk J, Trojan E, Glombik K, Piotrowska A, Budziszewska B, Kubera M, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome-related pathways via tianeptine treatment-suppressed microglia polarization to the M1 phenotype in lipopolysaccharide-stimulated cultures. *Int J Mol Sci*. 2018;5:19, <https://doi.org/10.3390/ijms19071965>.
 88. Della FP, Abelaira HM, Reus GZ, Antunes AR, dos Santos MAB, Zappelinni G, et al. Tianeptine exerts neuroprotective effects in the brain tissue of rat exposed to the chronic stress model. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;103:395–402, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2012.09.018>.
 89. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:477–501.
 90. Palazidou E. The neurobiology of depression. *Br Med Bull*. 2012;101:127–45, <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/lds004>.
 91. Szymańska M, Budziszewska B, JaworskaFeil L, BastaKaim A, Kubera M, Leśkiewicz M, et al. The effect of antidepressant drugs on the HPA axis activity, glucocorticoid receptor level and FKBP51 concentration in prenatally stressed rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:822–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.12.012>.
 92. Checkley S. Neuroendocrine mechanism and the precipitation of depression by life events. *Br J Psychol*. 1992;160:717.
 93. Rogoz S, Skuza G, Leoekiewicz M, Budziszewska B. Effects of co-administration of fluoxetine or tianeptine with metyrapone on immobility time and plasma corticosterone concentration in rats subjected to the forced swim test. *Pharmacol Rep*. 2008;60:880–8.
 94. Fontanges R, Mimmouni J, de Grieve X. Effect of tianeptine on neuroendocrine, enzyme and behavioral responses to restraint stress in male rats. *Eur Psychiatry*. 1993;8:56772.
 95. Curzon G, Kennett GA, Sarna GS, Whitton PS. The effects of tianeptine and other antidepressants on a rat model of depression. *Br J Psychiatry*. 1992;160 Suppl:51–555.
 96. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, McEwen BS. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol*. 1992;222:157–62.
 97. Kuipers SD, Trentani A, van der Zee EA, den Boer JA. Chronic stress-induced changes in the rat brain: Role of sex differences and effects of long-term tianeptine treatment. *Neuropharmacology*. 2013;75:426–36.
 98. Wilde MI, Benfield P. Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs*. 1995;49:411–39.
 99. Markham A, Bains R, Franklin P, Spedding M. Changes in mitochondrial function are pivotal in neurodegenerative and psychiatric disorders: How important is BDNF? *Br J Pharmacol*. 2014;171:2206–29, <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12531>.
 100. Glombik K, Stachowicz A, Olsanek R, Slusarczyk J, Trojan E, Lason W, et al. The effect of chronic tianeptine administration on the brain mitochondria: Direct links with an animal model of depression. *Mol Neurobiol*. 2016;53:7351–62.
 101. Hroudová J, Fišar Z. In vitro inhibition of mitochondrial respiratory rate by antidepressants. *Toxicol Lett*. 2012;213:345–52.
 102. Mattson MP, Gleichmann M, Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron*. 2008;60:748–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.010>.
 103. Wallace DC, Fan W. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. *Mitochondrion*. 2010;10:12–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2009.09.006>.
 104. Cataldo AM, McPhie DL, Lange NT, Punzell S, Elmiligy S, Ye NZ, et al. Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. *Am J Pathol*. 2010;177:575–85, <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2010.081068>.
 105. Shao L, Martin MV, Watson SJ, Schatzberg A, Akil H, Myers RM, et al. Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *An Med*. 2008;40:281–95, <http://dx.doi.org/10.1080/07853890801923753>.
 106. Mairesse J, Silletti V, Laloux C, Zuena AR, Giovine A, Consolazione M, et al. Chronic agomelatine treatment corrects the abnormalities in the circadian rhythm of motor activity and sleep/wake cycle induced by prenatal restraint stress in adult rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;1:323–38, <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145711001970>.
 107. Trofimova L, Lovat M, Groznaya A, Efimova E, Dunaeva T, Maslova M, et al. Behavioral impact of the regulation of the brain 2-oxoglutarate dehydrogenase complex by synthetic phosphonate analog of 2-oxoglutarate: Implications into the role of the complex in neurodegenerative diseases. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010. ID 74906.
 108. Gibson GE, Blass JP, Beal MF, Bunik V. The alpha-ketoglutarate-dehydrogenase complex: A mediator between mitochondria and oxidative stress in neurodegeneration. *Mol Neurobiol*. 2005;31:43–63, <http://dx.doi.org/10.1385/MN:31:1-3:043>.
 109. Akyurek S, Senturk V, Oncu B, Ozyigit G, Yilmaz S, Gokce SC. The effect of tianeptine in the prevention of radiation-induced neurocognitive impairment. *Med Hypotheses*. 2008;71:930–2.
 110. Álamo C, López-Muñoz F, Armada MJ. Agomelatina: un nuevo enfoque farmacológico en el tratamiento de la depresión con traducción clínica. *Psiquiatr Biol*. 2008;15:125–39.
 111. Wu GY, Cline HT. Stabilization of dendritic arbor structure in vivo by CaMKII. *Science*. 1998;279:222–6.
 112. Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, et al. 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*. 2001;98:12796–801, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.211427898>.
 113. Lucassen PJ, Muller MB, Holsboer F, Bauer J, Holtrop A, Wouda J, et al. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol*. 2001;158:453–68, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63988-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63988-0).
 114. Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*. 2002;22:6810–8, 20026655.
 115. Vouimba RM, Munoz C, Diamond DM. Differential effects of predator stress and the antidepressant tianeptine on physiological plasticity in the hippocampus and basolateral amygdala. *Stress*. 2006;9:29–40, <http://dx.doi.org/10.1080/10253890600610973>.

116. Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry*. 2004;55:789–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.12.014>.
117. Plaisant F, Dommergues MA, Spedding M, Cecchelli R, Brillault J, Kato G, et al. Neuroprotective properties of tianeptine: Interactions with cytokines. *Neuropharmacology*. 2003;44:801–9.
118. Roca M, Vives M, López-Navarro E, García-Campayo J, Gili M. Cognitive impairments and depression: A critical review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2015;43:187–93.
119. Diamond DM, Campbell A, Park CR, Vouimba RM. Preclinical research on stress, memory, and the brain in the development of pharmacotherapy for depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:S491–5.
120. Zethof TJ, van der Heyden JA, Tolboom JT, Olivier B. Stress-induced hyperthermia as a putative anxiety model. *Eur J Pharmacol*. 1995;294:125–35.
121. Wood GE, Reagan LP, Grillo CA, Piroli GG, McEwen BS. Chronic antidepressant treatment with tianeptine prevents the stress-induced potentiation of aggressive conflicts. *J Neurosci*. 2003;217:7.
122. Burghardt NS, Sullivan GM, McEwen BS, Gorman JM, LeDoux JE, Burghardt NS, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram increases fear after acute treatment but reduces fear with chronic treatment: a comparison with tianeptine. *Biol Psychiatry*. 2004;55:1171–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.02.029>.
123. Catalá-López F, Moher D, Tabarés-Seisdedos R. Improving transparency of scientific reporting to increase value and reduce waste in mental health research / Mejorar la transparencia de la información científica para incrementar el valor y reducir el despilfarro en la investigación en salud mental (editorial). *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016;9:1–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.01.002>.
124. Catalá-López F, Hutton B, Page MJ, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R, Moher D. Declaración de transparencia: un paso hacia la presentación completa de artículos de investigación / Declaration of transparency: A step towards complete reporting of research articles (carta al Director). *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016;9:63–4.
125. Dal-Ré R. Transparencia en los ensayos clínicos y el acceso a los datos individuales anonimizados de los participantes / Clinical trials transparency and access to anonymized individual participant data (editorial). *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10:1–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.11.001>.
126. Calabozo B, Molina V, Uribe F. Tianeptina: ¿por qué en España no ha sido catalogada como estupefaciente? / Tianeptine: Why has not been classified as a narcotic in Spain? (carta al Director). *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016;9:176–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.01.006>.
127. García-García P. Tianeptina antidepresivo con perfil beneficio/riesgo positivo (carta al Director). *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2016;9:234–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.07.001>.