

# Neurofarmacología de Venlafaxina

Patrick H. Rosenboom y Ned H. Kalin

Venlafaxina (Effexor) es un eficaz antidepresivo que ha sido aprobado también para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado. Venlafaxina se clasificó inicialmente como un inhibidor tanto de la captación de serotonina (5HT) como de noradrenalina (NA) por lo que se le denominó “inhibidor dual de la captación”. Este artículo revisa datos de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* en relación con sus efectos sobre la neurotransmisión de 5HT y NA. Además, se describen los efectos de venlafaxina sobre otros sistemas que pueden estar implicados en su eficacia terapéutica. Los datos indican que venlafaxina es un inhibidor débil del transporte de NA *in vitro*. Estudios *in vivo* indican que venlafaxina inhibe selectivamente la captación de 5HT a dosis terapéuticas bajas e inhibe tanto la captación de 5HT como de NA a dosis terapéuticas altas. Este escrito concluye con una discusión sobre los efectos de venlafaxina en varios aspectos de la fisiología.

**Palabras claves:** antidepresivo, ansiolítico; Effexor; serotonina, noradrenalina; inhibidor de captación; ISRS

## QUÍMICA

Originalmente venlafaxina fue descubierta en una serie química dirigida a modificaciones estructurales del opiáceo mixto agonista-antagonista, ciramadol [Yardley y col., 1990]. Venlafaxina es un 2-fenil -2(-1-hidroxicicloalquilo) derivado de la etilamina que no está químicamente relacionado con los tricíclicos, los tetracíclicos u otros antidepresivos disponibles (Figura 1). Consta de una estructura mixta en racimo con las designaciones químicas de (R/S)-1-2{dimetilamino)-1-(4metoxifenil)} ciclohexanol hidrocloreto o ( $\pm$ )-1-( $\alpha$ -{(dimetilamino)metil}-*p*-metoxibenzil) ciclohexanol hidrocloreto. Tiene la fórmula empírica de  $C_{17}H_{27}NO_2$  hidrocloreto y un peso molecular de 313.87. Venlafaxina hidrocloreto es un sólido cristalino blancuzco que apenas es muy soluble en agua.

El metabolito principal de venlafaxina es *O*-desmetilvenlafaxina (ODV) que es similar a venlafaxina en la potencia de inhibición de la captación de 5HT y NA (Muth y col., 1991) y en afinidad por los transportadores de 5HT y NA (Owens y col., 1997). Debido a que ODV tiene un vida media más larga que venlafaxina, las concentraciones plasmáticas de ODV exceden a los de venlafaxina y ODV contribuye, con toda probabilidad, signi-

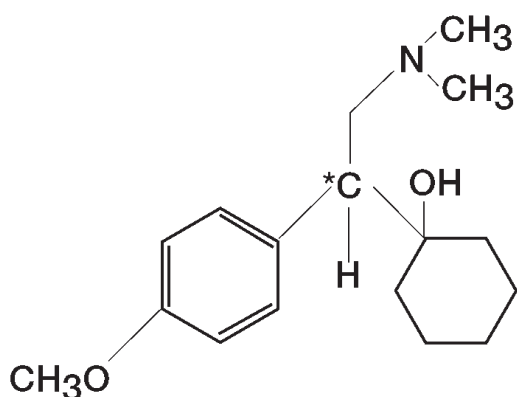
ficativamente a la eficacia antidepresiva del fármaco (Klamerus y col., 1992). Los metabolitos menores *N*-desmetilvenlafaxina y *N,O*-didesmetilvenlafaxina son mucho menos potente en la inhibición de la captación de las aminas biógenas comparados con el componente madre (Muth y col., 1991).

## EFEECTO SOBRE LOS SISTEMAS 5HT Y NA

### TRANSPORTE DE NEUROTRANSMISORES Y FIJACIÓN EN LOS RECEPTORES

Venlafaxina fue identificado como un antidepresivo potencial debido a su habilidad para inhibir la fijación de la imipramina [ $^3H$ ] a las membranas corticales en la rata (Muth y col., 1986). Estudios posteriores usando sinaptosomas de cerebro de rata mostraron que venlafaxina es potente inhibiendo tanto la captación de 5HT como de NA, demostrando una potencia entre 3 y 5 veces mayor para 5HT. Además, es mucho menos potente inhibiendo la captación de dopamina (DA) mostrando una potencia entre 13 y 130 veces superior por el 5HT. (Muth y col., 1986; Bolden-Watson y Richelson, 1993).

Este artículo se ha publicado en la revista *Depresión y Ansiedad*, en el año 2000



El enantiómero (+) inhibe selectivamente la captación de 5HT; mientras que el enantiómero (-) es como el racémico en su potencia por la captación de ambos, el 5HT y la NA (Muth y col., 1986). Debido a su efecto sobre la captación de 5HT y NA, se ha denominado a la venlafaxina como “inhibidor dual de captación”. Comparado con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) venlafaxina es menos potente inhibiendo la captación de 5HT y comparado con los antidepresivos tricíclicos (ATCs), venlafaxina es menos potente inhibiendo la captación de NA (Bolden-Watson y Richelson, 1993).

Venlafaxina no tiene una afinidad significativa por los receptores colinérgicos muscarínicos,  $H_1$  histamínicos,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ -adrenérgicos,  $5HT_{1A}$ -,  $5HT_{2A}$ -serotoninérgicos,  $D_2$ -dopaminérgicos, y benzodiazepínicos y no inhibe la monoaminoxidasa (Muth y col., 1986; Cusack y col., 1994; Owens y col., 1997). Por tanto no debería tener los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos (ATCs).

Estudios más recientes sugieren que venlafaxina tiene una actividad mucho menor contra el transporte de NA que el descrito anteriormente. Venlafaxina inhibió la captación de 5HT y NA en células transfectadas ya fuera con la 5HT clonada de humanos o con transportadores de NA con  $K_s$  de 0.102  $\mu M$  y 1,6  $\mu M$ , respectivamente; los valores para el metabolito activo ODV fueron similares. Esto representa una potencia 16 veces menor en la inhibición de la captación de NA (Owens y col., 1997). Además otros estudios que

medían la capacidad de de venlafaxina para inhibir la fijación del radioligando al transportadores de 5HT y NA en ratas y en humanos reportaron una afinidad entre 17 y 300 veces menor para el transporte de la NA comparado al transportador de la serotonina (Owens y col., 1997; Tsanumi y col., 1997; Beique y col., 1998b)

Los estudios *in vitro* recientes han conducido a algunos a re-catalogar a venlafaxina como un ISRS (Tsanumi y col., 1997). Sin embargo, esto se contradice con los datos de los estudios *in vivo* que indican que la capacidad de venlafaxina para inhibir 5HT y NA es similar. Además es importante destacar que la concentración plasmática de venlafaxina más ODV que se asocia con la eficacia anti-depresiva es suficiente para inhibir parcialmente el transporte de NA. Las concentraciones máximas de alcanzadas entre la suma de venlafaxina y ODV con tres dosis diarias diferentes de venlafaxina son como sigue: 75/mg/0.6  $\mu M$ , 225 mg/1,8 $\mu M$  y 450mg/3,4 $\mu M$  (Klamerus y col., 1992). Debido a que la fijación a proteínas plasmáticas para venlafaxina es solo del 20-30%, estos datos sugieren que la concentración en el cerebro estaría en el rango de 1,6 $\mu M$  lo que es el  $K_i$  para la inhibición del transporte del transportador de la NA humana clonada (Owens y col., 1997).

## ELECTROFISIOLOGÍA

La capacidad de una droga para disparar la excitación de las neuronas serotoninérgicas en el rafe del núcleo dorsal (RND) y las neuronas noradrenérgicas en el locus ceruleus (LC) se usa como un indicador de su capacidad para aumentar los niveles extracelulares de 5HT y NA respectivamente. (Quinaux y col., 1982). El efecto sobre las neuronas serotoninérgicas en el RND está probablemente mediado por autoreceptores somatodendríticos  $5HT_{1A}$  porque se bloquea por el antagonista de los autoreceptores  $5HT_{1A}$  WAY 100635 (Gartside y col., 1995). El efecto sobre las neuronas noradrenérgicas en el LC está mediado probablemente por autoreceptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos porque se bloquea por el antagonista de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, piperoxan (Beique y col., 1999).

Los estudios electrofisiológicos realizados con

venlafaxina son consistentes con la inhibición dual de la captación de 5HT y NA. Venlafaxina fue tan potente como el ISRS, paroxetina, en la inhibición del disparo de las neuronas serotoninérgicas en el RND. Los efectos de la venlafaxina fueron revertidos totalmente por WAY 100635 (Gartside y col., 1997; Beique y col., 1999). Venlafaxina inhibió el disparo de las neuronas noradrenérgicas en el LC pero fue 3 veces menos potente que el bloqueante selectivo de la captación de NA, desipramina. Los efectos de venlafaxina fueron totalmente revertidos por piperoxan (Haskins y col., 1985; Beique y col., 1999). La comparación directa de los dos paradigmas revela que venlafaxina es tres veces más potente inhibiendo el disparo de las neuronas serotoninérgicas en el RND que inhibiendo el disparo de las neuronas noradrenérgicas en el LC (Beique y col., 1999). Esto es consistente con los estudios de captación que indican que venlafaxina es ligeramente más potente inhibiendo la captación de 5HT que la de NA (Ruth y col., 1986; Bolden-Watson y Richelson, 1993).

Se han reportado resultados similares a los de RND y LC para el hipocampo dorsal. Venlafaxina administrada por vía intravenosa prolongó el tiempo requerido para la recuperación del 50% de la actividad de disparo de las neuronas piramidales CA3 consiguientes a la supresión de la actividad inducida por 5HT y NA aplicados por iontoforesis (Beique y col., 1998a). Este efecto probablemente resulta del bloqueo que produce venlafaxina en la captación neuronal del 5HT y la NA aplicadas y por tanto prolongando sus efectos inhibitorios sobre las neuronas piramidales. Venlafaxina fue más potente prolongando el tiempo de recuperación tras el tratamiento con 5HT que tras el tratamiento con NA. Venlafaxina y paroxetina incrementaron con potencia similar el tiempo de recuperación tras el tratamiento con 5HT; mientras venlafaxina fue 3 veces menos potente que desipramina en incrementar el tiempo de recuperación tras el tratamiento con NA.

Para un fármaco que bloquea la captación de NA también es posible estimular la liberación de 5HT en el RND a través de la activación de los receptores somatodendríticos  $\alpha_1$ -adrenérgicos localizados en las neuronas serotoninérgicas. Teóricamente, la NA actuando

sobre los receptores estimuladores  $\alpha_1$ -adrenérgicos podría antagonizar los efectos inhibitorios del 5HT<sub>1A</sub> actuando sobre los autoreceptores 5HT<sub>1A</sub>. Por tanto, un bloqueador mixto actuando sobre la captación 5HT/NA puede ser menos potente inhibiendo el disparo de las neuronas serotoninérgicas RND.

El hecho de que venlafaxina sea equipotente al ISRS paroxetina, indica que si venlafaxina realmente aumenta la NA en RND, los efectos de activación de los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos parece ser insuficiente para vencer las acciones inhibitorias del 5HT sobre los autoreceptores 5HT<sub>1A</sub>.

Los datos electrofisiológicos anteriores en ratas sugieren que venlafaxina tiene una modesta selectividad para inhibir 5HT vs. la captación de NA. Esto concuerda con estudios previos sobre los efectos de venlafaxina sobre la captación de 5HT y NA en los sinaptosomas de cerebro de rata (Muth y col., 1986; Bolden-Watson y Richelson, 1993). Por el contrario estos datos difieren de recientes estudios in vitro de fijación de radio ligandos en córtex de rata de los transportadores de 5HT y de NA que predicen que venlafaxina debería ser 56 veces más potente inhibiendo 5HT que NA (Owens y col., 1997). Esto sugiere que la inhibición del transporte de 5HT y NA, y finalmente inhibiendo el disparo neuronal de 5HT y NA, requiere de más pasos para fijarse la transportador.

Hay otra discrepancia evidente cuando se compara los efectos electrofisiológicos de venlafaxina con otros antidepresivos. Basados en los estudios in vitro de transporte y de fijación de radioligando en la rata, venlafaxina debería ser la menos 50 veces menos potente que paroxetina en la inhibición de el transporte de 5HT, y por tanto, inhibiendo la descarga neuronal en el DRN de la rata. (Owens y col., 1997). Por el contrario, venlafaxina y paroxetina son equipotentes en la inhibición de la descarga de las neuronas 5HT. Solo una parte de la potencia mayor de la esperada de venlafaxina en los estudios in vivo puede achacarse a la baja fijación a proteínas plasmáticas de venlafaxina comparado con paroxetina. Otra posible explicación es que la inhibición de la captación dual producida por venlafaxina podría ocasionar interacciones entre el sistema 5HT en

el DNR y el sistema NA en LC. Sin embargo, estudios de lesiones sugieren que este no es el caso. Además, dado que un derivado feniletilamínico y por tanto relacionado con la amfetamina, es posible que pudiera estimular la liberación de 5HT o NA. Sin embargo se demostró que no ocurría con venlafaxina (Beique y col., 1999). Por tanto la capacidad de venlafaxina para inhibir la descarga neuronal de puede involucrar mecanismos que se suman a sus efectos sobre los transportadores 5HT y NA.

### MICRODIÁLISIS IN VIVO

Estudios agudos. Se han usado diversos estudios de microdiálisis in vivo para determinar los efectos de la venlafaxina sobre la concentración de 5HT y NA. El córtex frontal recibe proyecciones serotoninérgicas desde DNR. Los efectos de la venlafaxina sobre la concentración extracelular de 5HT en el córtex frontal concuerdan con sus efectos sobre el disparo de las neuronas serotoninérgicas en el DNR. En dos estudios diferentes, venlafaxina aumentó los niveles extracelulares de 5HT en el córtex frontal (Gur y col., 1999; Hatanaka y col., 2000b). Un estudio fracasó para reportar un incremento de los niveles de 5HT en el córtex frontal cuando se daba venlafaxina sola, pero encontró un aumento significativo de 5HT en presencia del antagonista del receptor 5HT<sub>1A</sub>, WAY100635 (Dawson y col., 1999). Esto se debe probablemente a que el WAY100635 previene la inhibición de 5HT de la descarga neuronal a través de los autoreceptores somatodendríticos 5HT<sub>1A</sub> en el DNR como se reportó en los estudios electrofisiológicos descritos en la sección anterior (Gartside y col., 1997; Beique y col., 1999). Adicionalmente, en presencia del receptor antagonista de 5HT<sub>1B/D</sub>, GR 127935, la combinación de venlafaxina con WAY100635 produjo un aumento significativamente mayor en los niveles de 5HT en el córtex frontal, sugiriendo que los receptores 5HT<sub>1B/D</sub> presinápticos tienen también un efecto inhibitorio sobre la descarga de la neuronas serotoninérgicas DNR (Dawson y col., 1999).

La administración de venlafaxina produjo un incremento

más marcado de 5HT extracelular en el hipocampo comparado con el córtex frontal. Este efecto fue aumentado por el antagonista mixto  $\beta$ -adrenérgico/5HT<sub>1A</sub>, pindolol (Gur y col., 1999). La diferencia en la magnitud de la respuesta entre las dos regiones del cerebro puede deberse en parte a la mayor densidad de lugares de captación de 5HT presentes en el hipocampo (Hrdina y col., 1990). Además, hay una menor densidad de autoreceptores somatodendríticos 5HT<sub>1A</sub> presentes en el rafe medio, el cual inerva el hipocampo comparado al rafe dorsal que inerva el córtex frontal.

Los efectos de venlafaxina sobre los niveles extracelulares de NA en el córtex frontal son también consistentes con sus efectos sobre la descarga de neuronas noradrenérgicas en el LC. Venlafaxina incrementó significativamente los niveles extracelulares de NA en el córtex frontal (Dawson y col., 1999). Hatanaka y col., 2000a) y su efecto fue aumentado por idazoxan, un antagonista autoreceptor  $\alpha_2$ -adrenérgico (Dawson y col., 1999). Esto indica que los autoreceptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos son activados por los incrementos de la NA extracelular inducidos por venlafaxina.

En las condiciones adecuadas también es posible demostrar que la inhibición de la captación de NA inducida por venlafaxina afecta los niveles extracelulares de 5HT. Como se ha mencionado anteriormente la NA puede tener un efecto estimulador sobre las neuronas serotoninérgicas en el DNR activando los receptores somatodendríticos  $\alpha_1$ -adrenérgicos localizados en las neuronas serotoninérgicas. La administración de prazosina, antagonista de los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos atenuó significativamente el incremento de los niveles de 5HT en el córtex frontal inducido por venlafaxina/WAY100635 (Dawson y col., 1999). Adicionalmente la administración de idazoxan, antagonista autoreceptor  $\alpha_2$ -adrenérgico aumentó significativamente el incremento de los niveles de 5HT extracelular en el córtex frontal inducido por venlafaxina/WAY100635. Esto podría deberse al bloqueo del efecto inhibitorio de la NA sobre los heteroreceptores presinápticos  $\alpha_2$ -adrenérgicos, sobre las neuronas serotoninérgicas o del efecto estimulador de la NA sobre los receptores somatodendríticos

$\alpha_2$ -adrenérgicos sobre las neuronas serotoninérgicas. No se observó ninguno de estos efectos adrenérgicos sobre los niveles de 5HT en ausencia de WAY100635. Esto indica que el regulador dominante de la actividad neuronal serotoninérgica es el 5HT actuando sobre el receptor 5HT<sub>1A</sub>. Solo cuando esta vía está inhibido por el WAY100635 es posible desenmascarar los efectos de los receptores  $\alpha_1$ - y  $\alpha_2$ -adrenérgicos sobre la transmisión serotoninérgica.

**Estudios crónicos.** Algunos estudios han reportado que la administración de varios inhibidores de la captación de 5HT y NA elevan los niveles basales extracelulares de estos neurotransmisores en varias regiones del cerebro (Bel y Artigas, 1993, 1996; Rutter y col., 1994; Auerbach y Hjorth, 1995; Kreiss y Lucky, 1995; Tanda y col., 1996). Este incremento se ha achacado a una desensibilización de los autoreceptores 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1B</sub> y este efecto se ha demostrado en diversos estudios (Invernizzi y col., 1994; Ruter y col., 1994; Kreiss y Lucki, 1995). Por el contrario otros estudios han fracasado al demostrar cambios en los niveles basales de neurotransmisores (Sleight y col., 1989; Hjorth y Auerbach, 1994; Bosker y col., 1995a 1995b; Invernizzi y col., 1995,1996; Kihara e Ikeda, 1995; Arborelius y col., 1996; Moret y Briley 1996; Gundlah y col., 1997) o en la desensibilización de los autoreceptores 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1B</sub> (Hjorth y Auerbach, 1994; Bosker y col.,1995b; Invernizzi y col., 1995; Gur y col., 1999). Hasta la fecha el único estudio crónico realizado con venlafaxina, cuatro semanas de inyecciones diarias, no mostró efecto sobre los niveles basales de 5HT extracelular en el córtex o en el hipocampo, y no demostró desensibilización de los autoreceptores 5HT<sub>1A</sub> (Gur y col., 1999). Es evidente que se precisa más estudios para definir los efectos crónicos de venlafaxina sobre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico.

## MODELOS ANIMALES DE ACTIVIDAD ANTIDEPRESIVA

La capacidad de venlafaxina para inhibir tanto la captación de 5HT como de NA cuenta presumi-

blemente en su actividad en varios modelos in vivo que son sensibles a los antidepresivos. Venlafaxina revertió la hipotermia inducida por la reserpina en ratones CF-1, lo que es un test pensado para ver los efectos sobre el sistema noradrenérgico (Yardley y col., 1990). Venlafaxina fue igualmente activa en un test de comportamiento desesperado, el test del ratón forzado a nadar, sin producir sedación o estimulación (Lloyd y col., 1992). En otro estudio, venlafaxina fue activa en el test del ratón forzado a nadar pero incrementó también la actividad locomotora con todas menos con la dosis mínima del test. Los autores concluyeron que venlafaxina era activa por medio de la inhibición de la captación de 5HT a las dosis más bajas y por medio de la inhibición de la captación tanto de 5HT como de NA a las dosis más altas (Redrobe y col., 1998). Además, este grupo mostró que venlafaxina revertía la hipotermia producida por dosis altas de apomorfina, lo que es un efecto que se ve con los antidepresivos que inhiben la captación de NA. Venlafaxina no bloqueó el comportamiento estereotipado que se produce con dosis altas de apomorfina actuando por medio de los receptores DA lo que indica que venlafaxina no tiene actividad dopaminérgica.

Solo un estudio examinó los efectos de venlafaxina en el test de la natación forzada usando ratas. En este estudio venlafaxina produjo una disminución dosis-dependiente de inmovilidad similar a los resultados informados con ratones. El examen de los comportamientos activos producidos en el test de la natación forzada reveló que venlafaxina incrementó la conducta en la natación en todas las dosis administradas y también incrementó la conducta en la escalada solo a las dosis más altas probadas. Los efectos sobre la conducta en la natación son consistentes con la acción de la venlafaxina tanto sobre la captación de 5HT como de NA. La observación de que la dosis más alta de venlafaxina incrementó tanto la conducta en natación como en escalada sugiere que a esta dosis puede tener efecto sobre la neurotransmisión dopaminérgica (Reneric y Lucki, 1998). Esto sería consistente con los estudios de captación que revelan que venlafaxina tiene una

actividad débil en la inhibición de la captación de DA hacia los sinaptosomas de rata (Ruth y col., 1986).

Venlafaxina tiene efectos similares a otros antidepresivos en el paradigma de la interacción social del residente-intruso. El tratamiento agudo con venlafaxina de las ratas residentes redujo su conducta agresiva hacia la rata intrusa no familiar con un aumento concomitante del comportamiento de escape-huida. Por el contrario, la infusión constante de venlafaxina durante 7 ó 14 días incrementó el comportamiento agresivo hacia el intruso con un descenso concomitante de la conducta escape-huida. (Mitchell y Fletcher, 1993). Los efectos diametralmente opuestos entre la administración aguda y la crónica del fármaco en este paradigma son consistentes con las respuestas observadas para una amplia variedad de antidepresivos sin relación estructural (Mitchell y Redfern, 1992).

## ESTUDIOS EN HUMANOS

Para determinar en humanos los efectos in vivo de venlafaxina sobre los neurotransmisores 5HT y NA se pueden tomar varias medidas periféricas. En su totalidad estos estudios sugieren que venlafaxina afecta tanto a la captación de 5HT como a la de NA a las dosis más altas usadas en clínica.

Para comparar la capacidad de venlafaxina de inhibir el transporte in vivo de 5HT y NA, se emplea la captación de 5HT por las plaquetas como una medida de la actividad de transporte y la respuesta presora a la tiramina intravenosa se emplea como medida de la actividad de transporte de la NA. En la última respuesta, la tiramina entra en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas vía el transporte de NA, desplaza a la NA de los depósitos intracelulares y ello conduce a la liberación de NA y a un incremento transitorio de la presión sanguínea. En humanos voluntarios sanos tanto la administración diaria durante 15 días de 75mg como de 375mg de venlafaxina inhibió significativamente la captación de 5HT por las plaquetas. Por el contrario solo la dosis alta de venlafaxina inhibió la respuesta presora a la tiramina (Harvey y col., 2000). Este estudio proporciona

evidencias in vivo de que en humanos a concentraciones clínicamente relevantes, venlafaxina afecta secuencialmente la neurotransmisión de 5HT y NA inhibiendo presumiblemente la captación de 5HT y NA. Una limitación de este estudio es que se emplearon medidas periféricas y no en el cerebro para determinar los efectos sobre la función de 5HT y NA.

Otro método usado para demostrar la capacidad de venlafaxina para inhibir la captación de NA in vivo en humanos es medir la potenciación de la vasoconstricción de la vena dorsal de la mano inducida por la NA (Aellig, 1981). Una dosis oral única de 150mg de venlafaxina, pero no una de 75mg, dada a humanos voluntarios sanos potenció la capacidad de la NA perfundida localmente para producir vasoconstricción de la vena dorsal de la mano (Abdelmawla y col., 1999). En el mismo paradigma, venlafaxina no alteró los efectos de vasoconstricción de metoxamina, un agonista  $\alpha$ 1-adrenérgico que no está sujeto a captación neuronal. Una dosis única diaria de 100mg de desipramina un ATC con propiedades de bloque de la captación de NA, produjo efectos similares a 150mg de venlafaxina. Por el contrario placebo o 20mg del ISRS, paroxetina no tuvieron efecto sobre las respuestas vasoconstrictoras. Estos resultados indican que dosis únicas clínicamente relevantes (150mg) de venlafaxina inhiben la captación periférica de NA en humanos. La observación de que 75mg de venlafaxina no tenía efecto sugiere que las concentraciones titulares alcanzadas con esta dosis no son suficientes para afectar la captación de la NA administrada exógenamente. Esto es consistente con la mayor potencia de venlafaxina para inhibir la captación de NA sobre la captación de NA, lo que sugiere que a dosis más bajas venlafaxina puede inhibir selectivamente la captación de 5HT. Es de destacar que en este estudio venlafaxina por si misma elevó muy ligeramente la presión arterial, un efecto que puede reflejar el bloqueo de la captación de NA conduciendo a una potenciación simpática. Los efectos de venlafaxina sobre el sistema cardiovascular se describen con más detalle más adelante.

También se usa la pupila humana como un método no invasivo para valorar las respuestas noradrenérgicas in vivo.

La dilatación de la pupila (midriasis) inducida por una droga puede ser el resultado de un aumento del tono simpático (noradrenérgico) o de un descenso del tono parasimpático (colinérgico) sobre el iris. La administración sistémica de 75 ó 150mg de venlafaxina a 15 humanos voluntarios sanos produjo una midriasis significativa. (Bitsios y col., 1999). Dado que venlafaxina no tiene afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos la midriasis inducida por venlafaxina resulta probablemente de la inhibición de la captación de NA que potencia los efectos de la actividad simpática sobre el iris. Estos efectos de venlafaxina probablemente no están mediados a través de la inhibición de la captación de 5HT porque en el mismo experimento el ISRS, paroxetina, no tuvo un efecto restaurador del diámetro de la pupila.

El tiempo de respuesta del reflejo pupilar a la luz también está influenciado por la cantidad relativa de tono simpático contrapuesto al tono parasimpático. La latencia y la amplitud de la respuesta están bajo control del sistema parasimpático y la recuperación está bajo control del sistema simpático. Venlafaxina incrementó significativamente la latencia, disminuyó la amplitud y acortó el periodo de recuperación del reflejo pupilar a la luz. (Bitsios y col., 1999). El ISRS paroxetina, no tuvo efecto sobre estos tres parámetros del reflejo pupilar. Los efectos de venlafaxina sobre el periodo de recuperación son consistentes con su potenciación de los efectos de la NA sobre el iris. Por el contrario los efectos de venlafaxina sobre la latencia y la amplitud son sorprendentes ya que estos efectos están normalmente asociados a la inhibición parasimpática. Estas respuestas pueden resultar de la potenciación de los efectos inhibitorios de la NA sobre las neuronas parasimpáticas en el núcleo de Edinger-Westphal, que daría como resultado un efecto “pseudo-anticolinérgico” sobre el reflejo pupilar a la luz. Por tanto, los efectos de venlafaxina sobre la pupila son consistentes con la inhibición de la captación de NA in vivo.

#### **EFFECTOS SOBRE OTROS SISTEMAS RECEPTOR $\beta$ -ADRENÉRGICO - FIJADO A ADENILATO CICLASA**

La administración crónica, que no la aguda, de antidepresivos desensibiliza en el cerebro de rata el sistema receptor  $\beta$ -adrenérgico – fijado a adenilato-ciclasa ( $\beta$ AR-AC) y esto se asocia con frecuencia a una regulación a la baja de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (Mobler y Sulser, 1981). Este efecto se ve más consistentemente con antidepresivos que inhiben la captación de NA y menos consistentemente con antidepresivos que inhiben selectivamente la captación de 5HT. Sorprendentemente la inyección dos veces al día de venlafaxina tanto durante 10 como durante 14 días fracasó en la desensibilización de  $\beta$ AR-AC o en alterar la densidad de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el córtex de rata (Yardley y col., 1990; Nalepa y col., 1998). Sin embargo, venlafaxina fue capaz de desensibilizar este sistema en cerebros de ratas deplecionadas de 5HT mediante un pretratamiento con p-clorofenilalanina (Nalepa y col., 1998). Este estudio señala una posible interacción entre los sistemas receptores de NA y 5HT en la desensibilización antidepresiva inducida de la respuesta  $\beta$ AR-AC.

El tratamiento antidepresivo crónico ha demostrado también desensibilizar el sistema  $\beta$ AR-AC y regular hacia abajo los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en la glándula pineal de rata. (Moyer y col., 1979,1981; Cowen y col., 1983), La síntesis pineal de melatonina está bajo el control de la NA liberada hacia los receptores adrenérgicos (Klein y col., 1970). La desensibilización y la regulación a la baja se producen muy probablemente por la inhibición de la captación de NA que incrementa el nivel extracelular de NA en la glándula pineal. En contraste con los efectos en el córtex, venlafaxina y su metabolito principal ODV fueron capaces de desensibilizar en la rata el  $\beta$ AR-AC tanto tras una administración única como tras administraciones repetidas (Yardley y col., 1990; Muth y col., 1991; Franklin y col., 1998). Esta desensibilización precoz del sistema pineal  $\beta$ AR-AC inducida por venlafaxina ha sido sugerida por algunos como relacionada al mencionado inicio más precoz de la respuesta clínica vista con venlafaxina (Montgomery, 1995; Rickels y col., 1995).

## CA<sup>++</sup>/ CAM DEPENDIENTE DE LA PROTEINCINASA II

El tratamiento de ratas con antidepresivos durante largo tiempo ha demostrado incrementar la neurotransmisión en proyecciones desde el rafe del núcleo. En el caso de las neuronas serotoninérgicas se cree que esto es el resultado de un incremento de la liberación de 5HT desde las terminaciones presinápticas producida por una desensibilización de los autoreceptores 5HT presinápticos (Kreiss y Lucki, 1995). El Ca<sup>2+</sup>/ calmodulina dependiente de la proteincinasa II está involucrado en la maquinaria que regula la liberación de neurotransmisores. El tratamiento a largo plazo con venlafaxina incrementó la actividad del Ca<sup>2+</sup>/calmodulina dependiente de la proteincinasa II y la autofosforilación en el hipocampo (Popoli y col., 1995). Se vieron también efectos similares con los ISRS paroxetina y fluvoxamina. El efecto parecía ser selectivo para la actividad de la cinasa presináptica versus la postsináptica. Se requieren más estudios para determinar hasta que punto este incremento de la actividad de la cinasa está involucrado en la eficacia terapéutica de la venlafaxina.

## FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA

El factor liberador de corticotropina (FLC) es un 41 aminoácido peptídico que integra las respuestas endocrinas, autonómicas y de conducta al estrés. La administración de FLC en el cerebro produce cambios somáticos en los animales que son análogos a los observados en la depresión y la ansiedad. Los niveles de FLC están elevados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes deprimidos y tratamientos antidepresivos útiles disminuyen los niveles de FLC en el LCR (Veith y col., 1993; Mitchell, 1998; Arborelius y col., 1999). Hasta la fecha se ha reportado poco sobre los efectos de venlafaxina en el sistema FLC. En un estudio reciente, monos rhesus (N=12) recibieron vehículo o 15 mg/Kg. de venlafaxina por vía oral al día durante 17 días. Se hizo un análisis de los datos basales antes de iniciar el tratamiento y otro los días 15-17. El tratamiento con venlafaxina disminuyó la actividad del sistema

FLC del cerebro como se evidenció por un descenso de un 21% de los niveles del FLC en el LCR ( $P < 0.02$ ); sin embargo no tenía actividad sobre el cortisol plasmático o sobre los niveles de ACTH (Kalin y Shelton, datos no publicados). Estos datos indican que venlafaxina produce efectos sobre el sistema FLC que son consistentes con los reportados para otros antidepresivos.

## EFFECTOS SOBRE LA FISIOLÓGÍA SUEÑO

La mayoría de los antidepresivos alteran los patrones de sueño y en general reducen o suprimen la fase REM del sueño. En este aspecto venlafaxina parece ser similar a otros antidepresivos. En ratas, venlafaxina produjo una supresión dosis-dependiente de la fase REM del sueño, redujo la duración de la onda lenta del sueño e incrementó el tiempo de vigilia. (Salin-Pascual y Moro-López, 1997). En humanos el tratamiento con venlafaxina de pacientes con una depresión mayor redujo la continuidad del sueño, lo que se vio como un aumento de la duración de la vigilia tras la fase inicial del sueño. El tiempo total de sueño y el tiempo de vigilia aumentó. También aumentó el periodo de latencia para el inicio de la fase REM y redujo la fase de sueño REM total. Estos efectos se observaron tras una semana de tratamiento y estaban todavía presentes después de un mes de tratamiento. Se vio una reducción similar de la fase REM en voluntarios no deprimidos tratados con venlafaxina (Luthringer y col., 1996)

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se valoraron los registros electroencefalográficos (EEG) de sujetos normales tras una dosis de placebo, 12,5mg, 25mg ó 50mg de venlafaxina. Venlafaxina produjo un descenso significativo del poder absoluto, que se asoció con un incremento de la actividad delta/theta y beta y una disminución de la actividad alfa (Saletu y col. 1992). De forma diferente a los efectos del tratamiento agudo, el tratamiento crónico con venlafaxina en monos rhesus (15mg/k/día) ocasionó un

incremento de la actividad alfa en el EEG (banda 8-12 Hz) en las regiones frontal y parietal (Kalin, Shelton y Davidson, datos no publicados). En humanos el tratamiento agudo con venlafaxina se asoció también con una mejora dosis-dependiente de la atención, la concentración, la memoria, la actividad motora fina, el tiempo de reacción y de vigilancia (Saletu y col., 1992). Estos efectos de venlafaxina fueron similares a los vistos con el ATC, imipramina. En el mismo estudio el tratamiento con venlafaxina no afectó los potenciales cognitivos, la frecuencia de parpadeo o el estado de ánimo en comparación con placebo (Semlitsch y col., 1993). Estos estudios indican que el tratamiento agudo con venlafaxina tiene efectos sobre el proceso de la información cognitiva, pero aún no se ha determinado como se relacionan estos efectos agudos con los efectos de los regímenes a dosis terapéuticas.

En un estudio preliminar, se emplearon técnicas de imagen funcional de resonancia magnética (IFRM) para estudiar los cerebros de dos controles y de dos sujetos deprimidos al inicio y dos semanas más tarde. Los pacientes deprimidos tras la resonancia inicial fueron tratados con venlafaxina. Se empleó la imagen eco-planar para obtener imágenes de todo el cerebro mientras los individuos recibían estímulos visuales con valencias positivas y negativas. En ambos grupos los estímulos negativos produjeron una mayor activación global que disminuyó desde la imagen inicial a la imagen a las dos semanas. Se vio una disminución similar de la activación en los sujetos control expuestos a estímulos positivos. Por el contrario, cuando los sujetos deprimidos recibían estímulos positivos no mostraban activación en el inicio. Sin embargo, en la resonancia a las dos semanas emergía un área de activación en el córtex visual secundario derecho (Kalin y col., 1997). Estos estudios preliminares sugieren que venlafaxina tiene efecto sobre el proceso emocional que puede ser monitorizado por IFRM. El punto hasta el que estos efectos están involucrados en la respuesta terapéutica a la venlafaxina aún debe establecerse.

## CARDIOVASCULAR

Se ha asociado a venlafaxina con un ligero y

sostenido incremento de la presión arterial que se debe probablemente a la inhibición de la captación central de NA. En un grupo de 2897 pacientes tratados por depresión se definió un elevación sostenida de la presión arterial como una presión diastólica en posición supina de 90 mmHg o superior concomitante con un incremento de 10 mmHg o mayor por encima de la basal en tres tomas consecutivas. Para los pacientes recibiendo dosis de venlafaxina por debajo de 100mg durante 6 semanas la posibilidad de tener un aumento sostenido de la presión arterial no era mayor que con placebo. Para pacientes que recibían dosis diarias de venlafaxina de hasta 300mg la posibilidad de tener un aumento sostenido de la presión arterial era 3 ó 4 veces más alta que la de los pacientes tratados con placebo y para los pacientes que recibían dosis superiores a 300mg la probabilidad era de un 11% más alta que la de los pacientes tratados con placebo (Rudolph y Derivan, 1996). En la mitad de los pacientes tratados con venlafaxina que tenían aumentos sostenidos de la presión arterial, sus tomas descendieron por debajo de la definición de presión sanguínea elevada sostenida durante el tratamiento continuado con venlafaxina. En este estudio, el incremento de riesgo de tener un aumento sostenido de la presión arterial fue similar al observado con el ATC, imipramina. Además, otros dos estudios comparativos de los efectos de venlafaxina (150 a 375 mg/día) y de imipramina (200 ó 225 mg/día) sobre la presión arterial no encontraron diferencias significativas entre los dos agentes. (Ferguson y col., 1994; Grunder y col., 1996).

En el grupo de 2897 pacientes, la frecuencia cardíaca también se incrementó significativamente en los pacientes tratados con venlafaxina en aproximadamente unos tres latidos por minuto, pero no hubo indicios de arritmias graves o de prolongación significativa de los intervalos PR, QRS y QT (Rudolph y Derivan, 1996).

La sobredosis de venlafaxina en humanos se ha asociado con hipotensión y taquicardia sinusal (Peano y col., 1997; Rosen y col., 1997). Además se ha observado en algunos pacientes el alargamiento del intervalo QRS (Kokan y Dart, 1996). Ha habido pocos informes

de muerte asociada con sobredosis de venlafaxina y los mecanismos subyacentes a estas fatalidades no están claros (Parsons y col., 1996; Jaffe y col., 1999). Para comprender las propiedades cardiovasculares de venlafaxina, Khalifa y col. (1999) examinaron sus efectos sobre la corriente interior de INA, que es la principal corriente despolarizante involucrada en la propagación del impulso en el interior de los ventrículos. Los estudios se realizaron en miocitos cardíacos de cobaya usando un clamp-de voltaje en configuración de célula-entera de la técnica de clamp-parche. Venlafaxina fue un bloqueador potente de INA. El bloqueo no cambió con la hiperpolarización y pareció estar producido de una manera independiente del uso. Esto sugiere que venlafaxina se fija al estado de reposo del canal (Khalifa y col., 1999). Este efecto difiere del producido por los ATC y otras drogas antiarrítmicas de clase I, que producen ambas una inhibición tónica y uso-dependiente de INA. (Krafte y col. 1994).

## NEUROENDOCRINO

En humanos, la administración intravenosa de L-triptófano ocasiona un aumento en los niveles en sangre de la hormona del crecimiento (HC). Se piensa que esta respuesta está mediada por la activación de los receptores postsinápticos  $5HT_{1A}$  y se usa como una medida in vivo de la función de los receptores  $5HT_{1A}$ . La respuesta de la HC al L-triptófano está consistentemente contrastada en la enfermedad depresiva (Power y Cowen, 1992) y parece recuperarse tras un tratamiento exitoso (Upadhyaya y col., 1991). En sujetos sanos la administración aguda del ATC, clomipramina, aumenta la respuesta de la HC al L-triptófano (Anderson y Cowen, 1986). Asimismo la administración de 18,75mg de venlafaxina a 12 varones voluntarios sanos 3 horas antes de la infusión de L-triptófano mejoró significativamente la respuesta a la HC comparado al pretratamiento con placebo. (Porter y col., 1999). Estos resultados son consistentes con venlafaxina actuando para mejorar la transmisión serotoninérgica por medio de los receptores postsinápticos  $5HT_{1A}$ . Sin embargo, se ha demostrado que los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos

regulan la liberación de HC (Siever y Uhde, 1984), existe la posibilidad de que los efectos de venlafaxina sobre los niveles de HC se deban a la inhibición de la captación de NA lo que ocasiona la activación de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Esto sin embargo parece improbable dada la baja dosis de venlafaxina usada en este estudio que haría esperable que solo afectara la captación de 5HT.

La administración aguda de inhibidores tanto de la captación de 5HT como de NA puede incrementar los niveles de cortisol plasmático en humanos (Laakmann y col., 1984). Esto contrasta con los efectos crónicos de la administración de antidepresivos que tiende a disminuir la hipercortisolemia asociada con la depresión (Arborelius y col., 1999). En un estudio que incluyó 6 varones voluntarios sanos, venlafaxina produjo un incremento dosis-dependiente de los niveles plasmáticos de cortisol 2-3 horas después de una dosis única (Daffner- Bugia y col., 1996). Estos resultados son consistentes con la inhibición por venlafaxina de la captación de 5HT y NA in vivo. Es improbable que este efecto agudo en el eje hipotalámico participe en la eficacia terapéutica de los antidepresivos.

## DOLOR

Durante años se han usado los antidepresivos ATC para el tratamiento del dolor severo en pacientes no deprimidos. (Spiegel y col., 1983; Tura y Tura, 1990). Dado que venlafaxina comparte algunas de las características de los ATC, se ha investigado su utilidad en el tratamiento del dolor severo. Hay algunos informes acerca de la analgesia producida por venlafaxina en humanos que padecían varias formas de dolor (Songer y Schulte, 1996; Dwight y col., 1998; Davis y Smith 1999). En estudios preclínicos usando el test del ratón calentaplatos, venlafaxina produjo una analgesia dosis-dependiente con una  $DE_{50}$  de 46,7mg/Kg. (Schreiber y col., 1999). Estos efectos se bloqueaban por antagonistas de los receptores opiáceos, sugiriendo que la analgesia inducida por venlafaxina está mediada por opiáceos. En otro estudio, venlafaxina demostró reducir la hiperalgesia termal en ratas con

mononeuropatía experimental (Lang y col., 1996). En este momento se precisan más estudios para determinar si venlafaxina puede emplearse como analgésico.

## RESUMEN

Venlafaxina es un antidepresivo estructuralmente nuevo que bloquea selectivamente la captación de neurotransmisores sin afinidad significativa por una amplia variedad de receptores de neurotransmisores. Esto es probablemente lo que explica su perfil de pocos efectos adversos. La capacidad de venlafaxina para afectar la neurotransmisión de 5HT y NA se ha demostrado en una extensa variedad de sistemas *in vitro* e *in vivo*. Datos farmacológicos recientes indican que venlafaxina y su metabolito activo ODV son, al menos, del orden de una magnitud menos potentes en la inhibición de NA comparado con la de 5HT. Sin embargo, los datos de la concentración plasmática en humanos, indican que los niveles en sangre asociados con la eficacia anti-depresiva afectarían predominantemente el transporte de 5HT a dosis terapéuticas bajas y tanto el transporte de 5HT como el de NA a dosis terapéuticas altas. El reclutamiento de NA a dosis más altas es también evidente en el perfil de pocos efectos adversos a dosis altas, que parece asociarse a los inhibidores de la captación de NA (por ejemplo, elevación de la presión arterial).

Se precisan más estudios para definir el mecanismo exacto por el que venlafaxina produce su acción anti-depresiva. La terapia con venlafaxina a dosis altas se ha asociado a producir una respuesta terapéutica más rápida comparada con otros antidepresivos (Rickels y col., 1995) y el mecanismo subyacente a ello es controvertido (Frazer, 1997). El extremo hasta el cual la inhibición de la captación tanto de 5HT como de NA contribuye a ello permanece por determinar. Hasta hoy se ha hecho poco para definir los cambios a largo plazo que se producen por la inhibición por venlafaxina de la captación de 5HT y NA. Mediante la descripción de los efectos del tratamiento crónico con venlafaxina sobre la expresión genética podría ser posible identificar objetivos adicionales para agentes psicofarmacológicos incluso más selectivos. Finalmente, debido a que venlafaxina

es muy selectivo en sus acciones sobre la captación de neurotransmisores sin interactuar con los receptores neurotransmisores puede ser una útil herramienta experimental para elucidar más sobre los papeles de 5HT y NA en la función normal del cerebro.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto de Investigación de las Emociones de la Salud de la Universidad de Wisconsin (Madison, WI) su apoyo durante la preparación de este manuscrito.