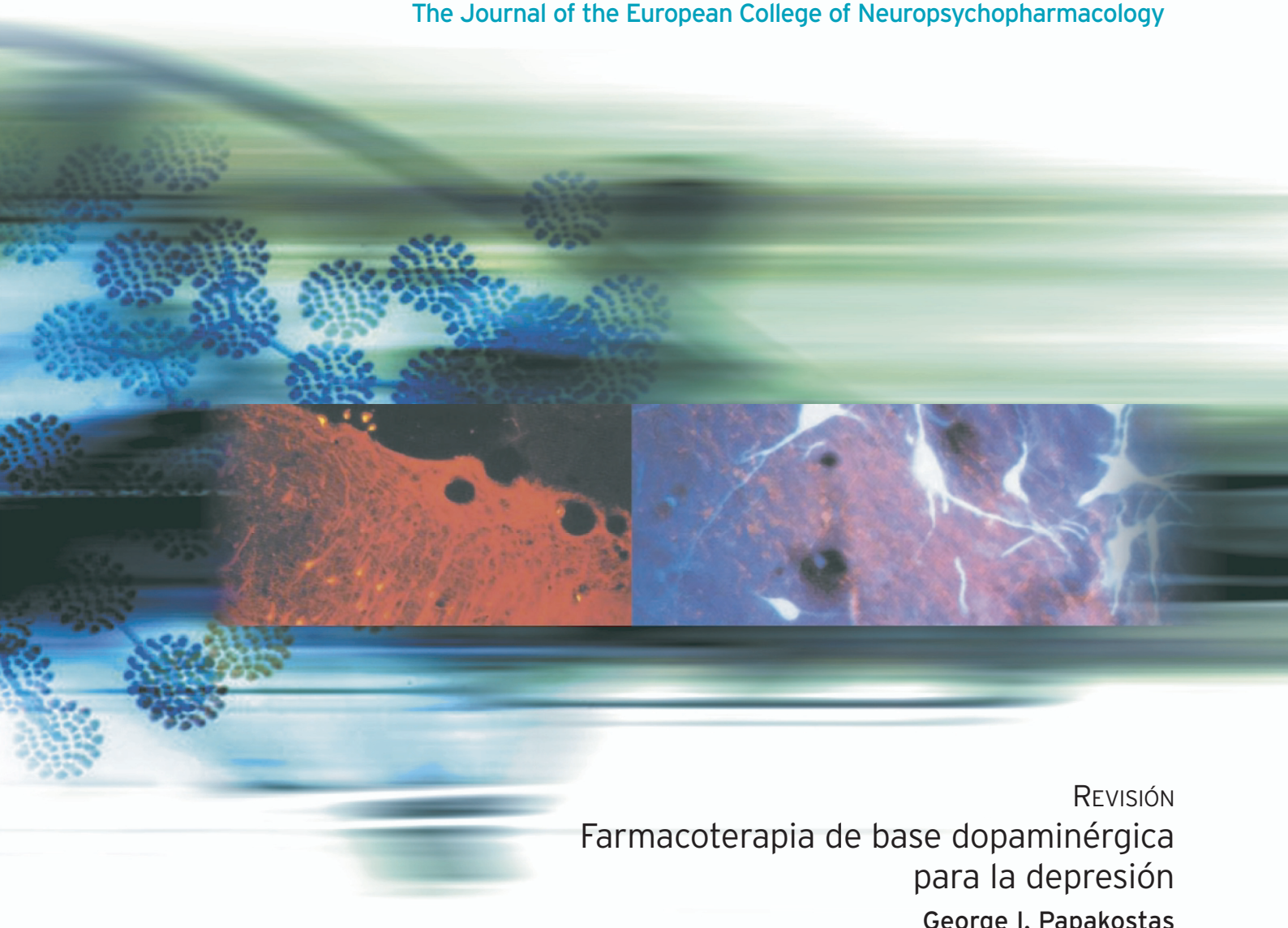


Volumen 16 Número 6 Agosto 2006
16(6)391-402

European Neuropsychopharmacology

The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology



REVISIÓN
Farmacoterapia de base dopaminérgica
para la depresión
George I. Papakostas

Separata en español



Título y publicación originales:

"Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression", George I. Papakostas, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 16, Issue 6, August 2006, Pages 391-402.

© 2007 Elsevier Doyma, S.L.

© 2005 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

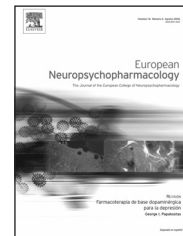
Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, guardada en un sistema de recuperación o transmitida en forma alguna ni por medio alguno, electrónico, mecánico, de fotocopia, de grabación o de otro tipo, sin el permiso previo del propietario del Copyright.

El editor no asume responsabilidad alguna por los posibles perjuicios y/o daños a personas o propiedades como consecuencia de responsabilidades de productos, negligencias u otros motivos, ni por cualquier uso o aplicación de ninguno de los métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en la publicación. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, el editor recomienda que se realice una verificación independiente de los diagnósticos y las dosis y formas de administración de los fármacos.

Esta publicación ha sido posible gracias a la colaboración de GLAXOSMITHKLINE, S.A.

Editado por:
Elsevier Doyma, S.L.
(A member of Elsevier)
Travesera de Gracia 17-21 2º planta
08021 Barcelona
Tel: 932000711
Fax: 932091136

ISSN: 0924-977



REVISIÓN

Farmacoterapia de base dopaminérgica para la depresión

George I. Papakostas*

Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, EEUU

Recibido el 10 de septiembre de 2005; recibido en forma revisada el 22 de noviembre de 2005; aceptado el 1 de diciembre de 2005

PALABRAS CLAVE

Dopamine;
Treatment;
Depression

Resumen. El descubrimiento fortuito de los precursores de las dos principales familias de fármacos antidepresivos contemporáneos a finales de los años cincuenta, iproniazida para los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) e imipramina para los antidepresivos tricíclicos (ATC) ha guiado el posterior desarrollo de compuestos antidepresivos con una actividad predominantemente serotoninérgica, noradrenérgica o combinada serotoninérgica y noradrenérgica. Sin embargo, lamentablemente, muchos pacientes deprimidos continúan presentando síntomas a pesar de un tratamiento adecuado con los fármacos actualmente existentes. Al revisar la relación de agentes farmacológicos actualmente autorizados para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM), se pone claramente de manifiesto que hasta el momento se han desarrollado relativamente pocos tratamientos con actividad dopaminérgica. El desarrollo de tratamientos antidepresivos eficaces con propiedades dopaminérgicas que tengan también un margen de seguridad relativamente amplio podría mejorar el nivel de asistencia de la depresión. En este artículo revisaremos brevemente los estudios recientes relativos al papel de dopamina en la depresión, seguido de una revisión detallada de las farmacoterapias existentes para la depresión que poseen actividad prodopaminérgica.

© 2005 Elsevier B.V. y ECNP. Reservados todos los derechos.

Índice

1. Introducción	2
2. Papel de la dopamina en la depresión	2
3. Tratamientos farmacológicos con actividad prodopaminérgica	3
3.1. Fármacos no selectivos con actividad prodopaminérgica	3
3.1.1. Fármacos que inhiben fundamentalmente el catabolismo de la dopamina y otras monoaminas	3

*Massachusetts General Hospital, Department of Psychiatry, Depression Clinical and Research Program, 15 Parkman Street, WAC 812, Boston, MA 02114, EEUU. Tel.: +1 617 726 6667; fax: +1 617 726 7541.

E-mail: gpapakostas@partners.org.

3.1.2. Fármacos que inhiben fundamentalmente la recaptación de dopamina y otras monoaminas.	5
3.2. Fármacos dopaminérgicos selectivos	7
3.2.1. Fármacos que inhiben principalmente la recaptación de dopamina.	7
3.2.2. Fármacos que actúan fundamentalmente sobre los receptores dopaminérgicos	7
4. Conclusión	8
Agradecimientos	8
Bibliografía	8

1. Introducción

El descubrimiento fortuito, a finales de los años cincuenta, de los precursores de las dos principales familias de fármacos antidepresivos contemporáneos, los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC), fue crucial para dar forma al desarrollo de nuevos fármacos antidepresivos en las cinco décadas siguientes. Concretamente, con la administración de iproniazida, un fármaco antibacteriano, se observó por primera vez la aparición de efectos antidepresivos en pacientes con depresión que presentaban tuberculosis (Crane, 1956). Poco después, se observó que iproniazida inhibía la enzima monoamino oxidasa, que interviene en el catabolismo de la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. Paralelamente, se desarrolló imipramina, inicialmente como antihistamínico, pero Kuhn (1958) descubrió que, de unos 500 pacientes con diversos trastornos psiquiátricos que fueron tratados, solamente los que presentaban una depresión endógena con enlentecimiento mental y motora mostraban una mejoría notable después de entre 1 y 6 semanas de tratamiento diario con el fármaco. Posteriormente, el desarrollo de otros compuestos antidepresivos relacionados ha sido diseñado más que accidental. Como resultado de ello, a lo largo de las pocas décadas siguientes, las modificaciones químicas de estos primeros antidepresivos han llevado a la creación de una amplia gama de antidepresivos predominantemente serotoninérgicos, noradrenérgicos o con acciones combinadas adrenérgicas y noradrenérgicas. Lamentablemente, a pesar del aumento progresivo del número de fármacos de este tipo, muchos pacientes con depresión continúan presentando síntomas a pesar del tratamiento intensivo. Por ejemplo, recientemente se ha descrito que hasta la mitad del total de pacientes tratados en dos clínicas universitarias especializadas en la depresión no alcanzó una remisión, a pesar de realizarse múltiples ensayos de tratamiento antidepresivo a dosis suficientes (Petersen y cols., 2005). Para complicar aún más la situación, en los pacientes que presentan una remisión, los síntomas residuales son frecuentes (Nierenberg y cols., 1999) y se asocian con una mala función psicosocial y evolución a largo plazo (Papakostas y cols., 2004; Fava y Kaji, 1994). A la vista de este hecho, parece claro que existe una urgente necesidad de desarrollo y aprobación de tratamientos nuevos y novedosos para la depresión. Al revisar el conjunto de tratamientos para la depresión basados en monoaminas, se pone claramente de manifiesto que se han desarrollado relativamente pocos trata-

mientos basados en la dopamina (Papakostas y Fava, 2005). En consecuencia, hasta hace poco se había puesto en duda, en general, que ésta pudiera desempeñar algún papel en el tratamiento del TDM. Sin embargo, hay un número creciente de estudios que indican que en la depresión existe una disregulación dopaminérgica. Además, cada vez son más los estudios aleatorizados y doble ciego que muestran una mayor eficacia antidepresiva con agentes selectivos dopaminérgicos en comparación con placebo, y estos estudios sugieren que no es necesaria una actividad serotoninérgica y/o noradrenérgica significativa para que un agente farmacológico muestre propiedades antidepresivas en ensayos clínicos. De hecho, hay una evidencia creciente que sugiere que los agentes farmacológicos que poseen también una actividad prodopaminérgica pueden aportar ventajas respecto a otras farmacoterapias basadas en monoaminas, no dopaminérgicas, en cuanto al alivio de determinados síntomas como fatiga, sueño excesivo y enlentecimiento psicomotor. Así pues, el desarrollo de agentes farmacológicos con actividad dopaminérgica podría mejorar el nivel de tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). En este trabajo revisamos brevemente los estudios centrados en el papel de la dopamina en la depresión y presentamos luego una revisión detallada de la farmacoterapia para la depresión que tiene actividad prodopaminérgica.

2. Papel de la dopamina en la depresión

La evidencia que indica la presencia de una disregulación del sistema dopaminérgico en la depresión se basa en diversos tipos de datos, como los siguientes: 1) estudios de las concentraciones de dopamina (DA) y metabolitos de ésta, 2) estudios de neuroimagen, 3) estudios histopatológicos y 4) estudios neuroendocrinos. Concretamente, diversos estudios sugieren no sólo que la depresión puede estar ligada a unas concentraciones anormalmente bajas de dopamina (DA), sino también que la gravedad de la depresión está inversamente correlacionada con las concentraciones de metabolitos de DA en el sistema nervioso central (SNC). Por ejemplo, Roy y cols. (1995) observaron concentraciones de ácido homovanílico (HVA), un metabolito importante de la DA, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) más bajas en el TDM melancólico que en el TDM no melancólico, y también una correlación negativa entre las concentraciones de HVA en LCR y la gravedad de la depresión. De igual modo, Hamner y Diamond (1996) observa-

ron que las concentraciones plasmáticas de DA presentaban una correlación negativa con las puntuaciones de la escala de valoración de la depresión de Hamilton (HDRS — Hamilton, 1960) en el TDM. Además, un reciente estudio ha demostrado una reducción de la concentración plasmática veno-arterial de HVA en la depresión resistente al tratamiento, mediante el empleo de catéteres colocados en la vena yugular interna (Lambert y cols., 2000).

En paralelo con esto, diversos estudios han descrito de manera uniforme unas concentraciones bajas de DA y/o de metabolitos de DA en el suero, el LCR y la orina de los pacientes suicidas. Por ejemplo, Engstrom y cols. (1999) observaron unas concentraciones de HVA en LCR más baja en 120 pacientes hospitalizados por intentos de suicidios que en los controles sanos. Además, Roy y cols. (1992) describieron unas concentraciones más bajas de HVA en orina en las víctimas de suicidio. Por otra parte, Roy y cols. (1992) encontraron unas concentraciones urinarias de HVA más bajas en los individuos que intentaban suicidarse que en los que no lo hacían o en los controles normales, aunque no observaron diferencias entre los alcohólicos que habían intentado o no suicidarse (Roy y cols., 1990). De hecho, Roy y cols. (1989) describieron un mayor riesgo de intento de suicidio tras un seguimiento de 5 años en los pacientes con TDM que presentaban concentraciones bajas de HVA en el LCR en la situación basal.

Por último, Bergquist y cols. (2002) observaron un aumento de las concentraciones de inmunoglobulina G (IgG) para la DA en el LCR de los pacientes que intentaban suicidarse en comparación con los controles, lo cual sugiere un mecanismo alternativo por el cual podría haber unas concentraciones de DA normales pero una baja actividad de DA debido a la unión de la IgG a la DA. Este estudio no ha sido reproducido todavía.

Los estudios del transportador de dopamina (DAT) y de los receptores de dopamina sugieren también una disregulación dopaminérgica en el TDM. Diversos estudios de neuroimagen sugieren, por ejemplo, que la depresión se asocia a un aumento de unión a los receptores D2/D3 en los ganglios basales (D'Haenen y Bossuyt, 1994) y en el estriado (Shah y cols., 1997). El hecho de que los pacientes con TDM presenten una mayor unión a receptores D2/D3 en determinadas regiones cerebrales ha sido confirmado también por un reciente estudio histopatológico de Klimek y cols. (2002), en el que se observó que los pacientes con TDM tenían una mayor fijación a receptores D2/D3 amigdaloides y una fijación de DAT inferior a lo existente en los pacientes no deprimidos, en estudios post-mortem (Klimek y cols., 2002). Paralelamente, se ha descrito también un aumento de la sensibilidad de los receptores D2 del SNC, dada la elevación de la respuesta de prolactina inducida por sulpirida (agonista D2), en pacientes con TDM, en comparación con controles normales (Verbeeck y cols. (2001). Es interesante señalar que el aumento de la sensibilidad de los receptores D2 se ha relacionado, a su vez, con la resistencia a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Healy y McKeon, 2000) y a los ATC (Ebert y cols., 1996) en la depresión. Junto a ello, la observación histopatológica de que los pacientes con TDM presentaban una unión de DAT post-mortem inferior a la de los controles sanos (Klimek y cols., 2002) ha sido confirmada también por estudios de neuroimagen. Por ejemplo, Meyer y cols. (2001) han descrito una fijación de DAT

inferior en el estriado de los pacientes con TDM que en los controles sanos. De igual modo, Neumeister y cols. (2001) observaron que el DAT del estriado era inferior en los individuos con un trastorno afectivo estacional (TAE) que en los controles sanos.

Así pues, considerados conjuntamente, estas comunicaciones preliminares de 1) una disminución o un valor inferior de las concentraciones de DA o de metabolitos de DA (Roy y cols., 1995, 1989, 1990, 1992; Engstrom y cols., 1999; Lambert y cols., 2000), 2) un aumento de la unión/sensibilidad de los receptores D2/D3 de dopamina (D'Haenen y Bossuyt, 1994; Shah y cols., 1997; Verbeeck y cols., 2001; Klimek y cols., 2002) y 3) una disminución de la actividad de DAT (Meyer y cols., 2001; Neumeister y cols., 2001) en la depresión y/o el suicidio, sugieren que la depresión puede acompañarse a menudo de un estado hipodopaminérgico relativo, de tal manera que el aumento de la fijación a los receptores D2/D3 del SNC y la disminución de la fijación de DAT reflejan un cambio compensatorio secundario a unas bajas concentraciones primarias de DA mesolímbica. Sin embargo, es importante señalar que otros varios estudios de neuroimagen no han descrito una mayor fijación a los receptores D2 del estriado en la depresión en comparación con los controles normales (Klimek y cols., 1999; Parsey y cols., 2001; Allard y Norlen, 2001; Ebert y cols., 1996). De igual modo, no todos los estudios de imagen respaldan el concepto de que la depresión se asocie a una disminución de la actividad de DAT (Brunswick y cols., 2003; Laasonen-Balk y cols., 1999; Allard y Norlen, 1997; Bowden y cols., 1997). No se ha determinado todavía si la diferencia de resultados entre los estudios que respaldan y los que no respaldan el concepto de que el TDM se acompaña a menudo de un estado hipodopaminérgico relativo se debe a una discrepancia de metodología/tecnología o se debe a diferencias en las poblaciones de pacientes estudiados, pero esto podría ser útil para aclarar si existe algún subtipo depresivo concreto que se asocie a un estado dopaminérgico bajo. A su vez, un descubrimiento de este tipo permitirá dirigir mejor la búsqueda de tratamientos para estas subpoblaciones de pacientes.

3. Tratamientos farmacológicos con actividad prodopaminérgica

3.1. Fármacos no selectivos con actividad prodopaminérgica

3.1.1. Fármacos que inhiben fundamentalmente el catabolismo de la dopamina y otras monoaminas

3.1.1.1. Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). Los IMAO actúan inhibiendo la MAO, una enzima que se encuentra en la membrana externa de las mitocondrias, en donde cataboliza diversas monoaminas, como dopamina, noradrenalina y serotonina. Existen dos formas de MAO: la MAO-A que oxida preferentemente la serotonina y la MAO-B que oxida preferentemente la feniletilamina y la benzilamina. Los IMAO más antiguos, como fenelzina (Nardil), tranilcipromina (Parnate) e isocarboxazida (Marplan), inhiben la actividad enzimática tanto de la MAO-A como de la MAO-B. Los más recientes son relati-

vamente selectivos, como brofaromina (Consonar) y moclobemida (Manerix), que inhiben preferentemente la MAO-A, y selegilina (Eldepryl) que, al menos a dosis de 10 mg diarios, inhibe selectivamente la MAO-B (Fowler y cols., 2001). De estos fármacos, tan sólo fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida están autorizados por la FDA para el tratamiento de la depresión.

Dado que la dopamina es un sustrato para ambas formas de MAO (Fava y Rosenbaum, 1995), todos los IMAO inhiben el catabolismo de la dopamina en diversos grados. Más recientemente, se han descubierto otras propiedades farmacológicas prodopaminérgicas de los IMAO. Así por ejemplo, los IMAO parecen inhibir también la unión de [3H] quinpirol, un agonista de dopamina con una alta afinidad por los receptores de dopamina D2 y D3 (Levant y cols., 1996; Levant y Bancroft, 1998). Además, selegilina y tranilcipromina tienen metabolitos metanfetamínicos y anfetamínicos (Slawson y cols., 2002; Baker y cols., 1999). Por otra parte, R[-]-selegilina parece inducir también directamente la liberación de dopamina (Neusch y cols., 1997). Por último, el enantiómero (-) de tranilcipromina parece inhibir también la captación de catecolaminas en cierto grado (Baker y Prior, 2002).

Lamentablemente, el uso amplio de los IMAO se limita en gran parte a los centros especializados y está casi prohibido en la consulta de atención primaria debido al riesgo de acontecimientos adversos que pueden ser letales, como las crisis hipertensivas y el síndrome serotoninérgico, así como a las restricciones alimentarias estrictas que son necesarias para reducir al mínimo estos riesgos. En consecuencia, estos fármacos rara vez se utilizan como medicación de primera línea en el tratamiento de la depresión (Petersen y cols., 2002); su principal uso se limita al tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (DRT) (McGrath y cols., 1993; Thase y cols., 1992; McGrath y cols., 1987a).

Debido tal vez a su capacidad de inhibir la recaptación de dopamina, además de la de serotonina y noradrenalina, los IMAO parecen ser más eficaces que los ATC (Thase y cols., 1995) en el tratamiento de pacientes con depresiones atípi-

cas, como las que se caracterizan por una reactividad del estado de ánimo además de síntomas como hipersomnia, hiperfagia, fatiga extrema y sensibilidad al rechazo. En paralelo con ello, aunque los IMAO parecen ser eficaces en el tratamiento de la fatiga de la fibromialgia (FM) o el síndrome de fatiga crónica (SFC) (White y Cleary, 1997; Natelson y cols., 1996; Hickie y cols., 2000; Hannonen y cols., 1998; Natelson y cols., 1998), 4 de 5 estudios doble ciego realizados no han mostrado efecto alguno de los ISRS sobre la fatiga de la FM o el SFC (Goldenberg y cols., 1996; Wolfe y cols., 1994; Cantini y cols., 1994; Norregaard y cols., 1995; Vercoulen y cols., 1996). En consecuencia, es muy posible que el tratamiento del TDM con fármacos con actividad prodopaminérgica como los IMAO pueda dar lugar a una mayor resolución de determinados síntomas de depresión como la fatiga, la letargia y la hipersomnia, en comparación con el tratamiento con fármacos que tiene una actividad predominantemente serotoninérgica o noradrenérgica, como los ATC y los ISRS.

3.1.1.2. Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

La enzima COMT se encuentra en todo el cuerpo humano y, de modo similar a la MAO, interviene en el catabolismo de la dopamina, la noradrenalina y también la serotonina. Tolcapona (Tasmar) y entacapona (Comtan) son dos inhibidores de la enzima COMT que han sido autorizados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Estos compuestos se han desarrollado fundamentalmente como medicación adyuvante en esta enfermedad. Aunque los resultados de un único ensayo abierto de tolcapona en el TDM sugirieron un posible efecto antidepresivo de este compuesto, el tratamiento con tolcapona se asoció a diarrea y elevación de las pruebas de la función hepática en una gran parte de los pacientes tratados (Fava y cols., 1999), lo cual dificultaba su empleo en el TDM fuera de las indicaciones autorizadas. Es posible que se investiguen nuevos compuestos con actividad de inhibición de la COMT y una capacidad suficiente de cruzar la barrera hematoencefálica como posibles tratamientos de la depresión en el futuro.

Tabla 1. Ensayos controlados con placebo y doble ciego de comparación de bupropión con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en el trastorno depresivo mayor

Estudio	ISRS	n ITT Bupr.	n ITT ISRS	n ITT Pbo	Remisión Bupr. (%)	Remisión ISRS (%)	Remisión Pbo (%)
Feighner y cols., 1991	Fluoxetina	60	60		50	40	
Kavoussi y cols., 1997	Sertralina	118	118		57	57	
Croft y cols., 1999	Sertralina	116	116	116	47	52	31
Coleman y cols., 1999	Sertralina	118	109	117	45	43	37
Weihs y cols., 2000	Paroxetina	47	49		47	61	
No publicado (estudio 4001)*	Fluoxetina	138	133	134	40	42	40
Coleman y cols., 2001	Fluoxetina	135	146	145	47	42	36
Segraves y cols., 2005	Escitalopram	129	133	126	46	42	38
No publicado (estudio 30972)*	Escitalopram	134	133	130	40	49	31
Kennedy y cols., en prensa	Paroxetina	65	66		38	36	
Estudios combinados		1.060	1.063	768	45,6%	46,1%	35,5%

*Datos de archivo: GlaxoSmithKline. Research Triangle Park, Durham, NC, EEUU.

Abreviaturas: n = tamaño muestral; ITT = muestra de análisis por intención de tratar; Bupr. = Bupropión. Remisión definida como HDRS17 < 8 al final del estudio (arrastré anterógrado de la última observación).

Tabla 2. Datos agrupados de ensayos controlados con placebo y doble ciego de comparación de bupropión con un inhibidor para el trastorno depresivo mayor

	Metaanálisis de efectos aleatorios RR*	Valor p	(IC del 95%)
Bupropión frente ISRS**	0,989	0,867	(0,872, 1,122)
Bupropión frente a Pbo**	1,238	0,009	(1,056, 1,453)
ISRS frente a Pbo**	1,258	0,005	(1,073 1,475)

*Los resultados del metaanálisis de efectos fijos fueron idénticos para las 3 comparaciones.

**No hay evidencia alguna de heterogeneidad entre los estudios de comparación de bupropión frente a ISRS (Q = 3,792 con 9 grados de libertad (p = 0,925), bupropión frente a placebo (Q = 2,271 con 5 grados de libertad (p = 0,811)) o ISRS frente a placebo (Q = 4,790 con 5 grados de libertad (p = 0,442)).

**No hay evidencia alguna de sesgo de publicación según la prueba de Egger para bupropión frente a ISRS (p = 0,871), bupropión frente a placebo (p = 0,312) o ISRS frente a placebo (p = 0,287).

Abreviaturas: RR = razón de riesgos para la remisión (HDRS17 al final del estudio < 8, arrastre anterógrado de la última observación), ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; Pbo = placebo. IC del 95% = intervalo de confianza del 95%.

3.1.2. Fármacos que inhiben fundamentalmente la recaptación de dopamina y otras monoaminas.

3.1.2.1. Inhibidores de la recaptación de noradrenalina—dopamina. El mecanismo de acción de bupropión (Wellbutrin) no se ha aclarado por completo, aunque parece bloquear fundamentalmente la recaptación de dopamina y de noradrenalina (Ascher y cols., 1995). Concretamente, se ha demostrado que bupropión y sus metabolitos inhiben la captación en el estriado del radioligando de fijación selectiva de DAT (11)C-bCIT-FE *in vivo*, alcanzando una ocupación del DAT que va de aproximadamente el 14% (Meyer y cols., 2002) al 26% (Learned-Coughlin y cols., 2003; Szabo y cols., 2003) a las dosis (150–300 mg diarios), que se ha observado que son terapéuticas en estudios controlados con placebo y doble ciego en el TDM (Reimherr y cols., 1998). Este grado de ocupación del DAT parece ser equivalente al alcanzado tras una sola dosis oral de metilfenidato de 5-10 mg en individuos voluntarios (Volkow y cols., 1998). Se ha descrito también que bupropión tiene una afinidad ligera por el transportador de noradrenalina (Foley y Cozzi, 2002), aunque algunos investigadores han argumentado

que el efecto de bupropión sobre la noradrenalina se produce fundamentalmente a través de un aumento de la liberación de noradrenalina presináptica (Dong y Blier, 2001). Sea cual sea el mecanismo exacto, el efecto global de bupropión parece consistir en un aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina y noradrenalina en el cerebro, que muestra una dependencia de la dosis (Li y cols., 2002; Nomikos y cols., 1989). Además, bupropión parece inhibir también de manera no competitiva los receptores acetilcolinérgicos nicotínicos $\alpha 3\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ y $\alpha 4\beta 2$ *in vitro* (Fryer y Lukas, 1999; Slemmer y cols., 2000; Miller y cols., 2002; Bondarev y cols., 2003).

Hasta la fecha, se han realizado 10 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en los que se ha comparado el inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (IRND) bupropión con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en el tratamiento del TDM; en 6 de ellos se utilizó también un grupo de comparación con placebo. En la Tabla 1 se presentan las características de estos ensayos, que se combinan en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2. De forma resumida, bupropión parece ser igual de eficaz que los ISRS y más eficaz que placebo en el tratamiento del TDM, con unas tasas de remisión glo-

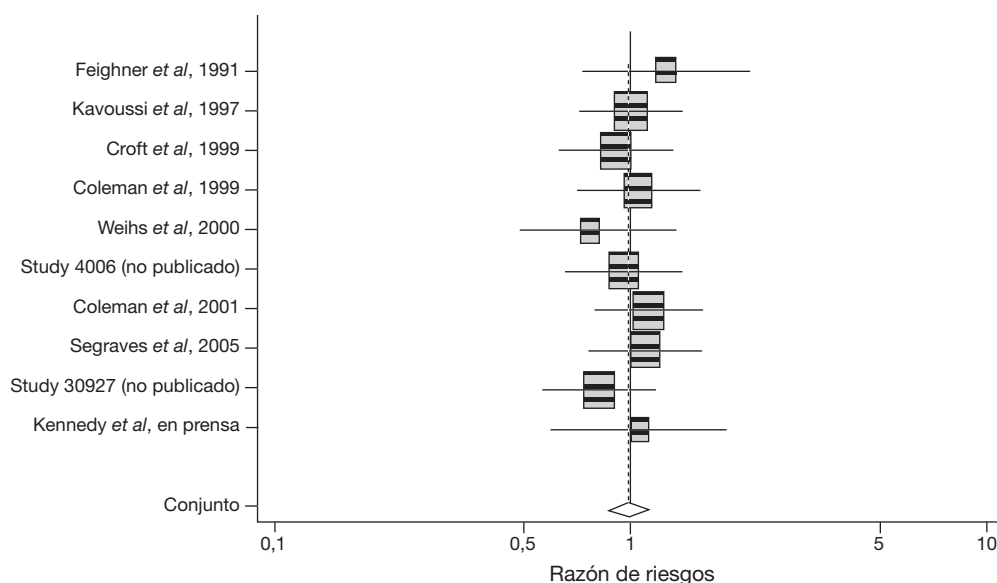


Figura 1. Resultados metaanalíticos (efectos aleatorios): comparación de bupropión con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina para el trastorno depresivo mayor.

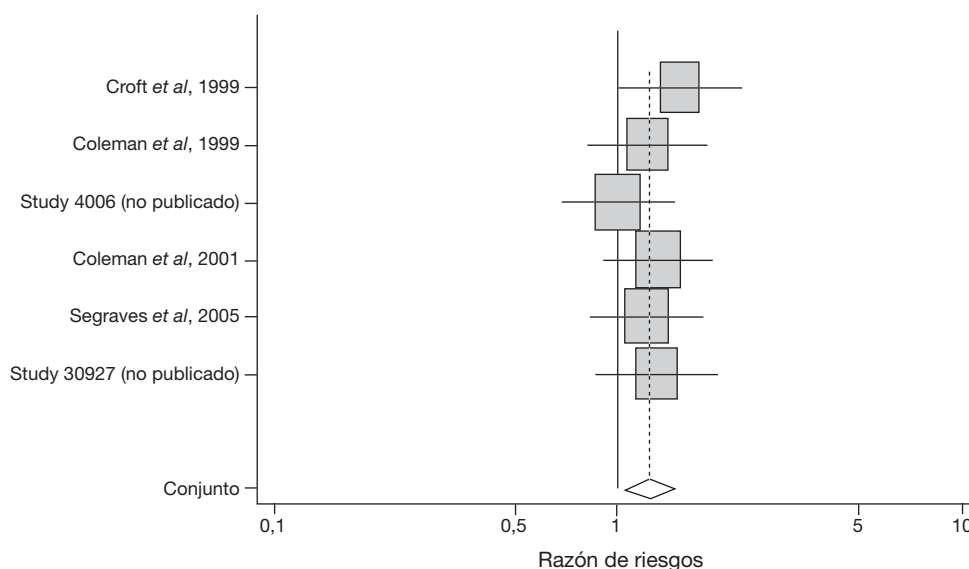


Figura 2. Resultados metaanalíticos (efectos aleatorios): comparación de bupropión con placebo en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

bales del 45,1%, 46,1% y 35,5%, respectivamente, para bupropión, los ISRS y placebo. Además, bupropión es igual de eficaz que los ISRS en el tratamiento de los síntomas de ansiedad del TDM (Trivedi y cols., 2001). De hecho, bupropión es igual de eficaz en el tratamiento de los síntomas depresivos, sea cual sea el grado de ansiedad e insomnio presente en la situación basal (Rush y cols., 2001, 2003). En consecuencia, bupropión se utiliza a menudo como tratamiento de primera línea para la depresión mayor (Petersen y cols., 2002), pero también como adyuvante de los ISRS en la depresión resistente a estos fármacos (Lam y cols., 2004; DeBattista y cols., 2003; Spier, 1998; Bodkin y cols., 1997), o como adyuvante para aliviar la disfunción sexual asociada a los ISRS (Clayton y cols., 2004). También hay una evidencia derivada de estudios abiertos pequeños que respalda el uso de bupropión como estrategia de "siguiente paso" (cambio de tratamiento) en la depresión resistente a los ISRS (Fava y cols., 2003; Kennedy y cols., 2002) o a los ATC (Stern y cols., 1983; Ferguson y cols., 1994). Además, debido tal vez a su doble actividad dopaminérgica y noradrenérgica, la evidencia preliminar existente sugiere que bupropión puede ser especialmente eficaz en el tratamiento de determinados síntomas de la depresión, como la alteración cognitiva y la fatiga. Por ejemplo, en un amplio ensayo controlado con placebo, se observó que bupropión era especialmente eficaz para el control de los síntomas de alteración cognitiva, ansiedad somática y enlentecimiento psicomotor en el TDM (Fabre y cols., 1983). Se ha descrito también la eficacia de bupropión en la fatiga que se asocia con los ISRS (Green, 1997) y en el síndrome de fatiga crónica resistente a ISRS (Goodnick y cols., 1992), aunque los análisis combinados de estudios controlados con placebo y doble ciego indican un menor número de pacientes con TDM tratados con bupropión que tratados con ISRS que refieren fatiga (Trivedi y cols., 2001; Thase y cols., 2005; Fava y cols., 2005). De hecho, un reciente análisis combinado de ensayos aleatorizados y doble ciego de comparación de bupropión con un ISRS para el TDM ha revelado una mayor resolución de los síntomas de fatiga y somnolencia durante el tratamien-

to con bupropión en comparación con el de ISRS (Papakostas y cols., 2005).

Otras ventajas del tratamiento con bupropión en comparación con los ISRS es el menor riesgo de disfunción sexual. (Clayton y cols., 2002; Coleman y cols., 2001, 1999; Montejo y cols., 2001; Segraves y cols., 2000; Croft y cols., 1999; Kavoussi y cols., 1997; Modell y cols., 1997) y de efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, náuseas o diarrea) en comparación con los ISRS (Croft y cols., 1999; Kavoussi y cols., 1997). Además, los pacientes con TDM tratados con bupropión parecen tener una mayor probabilidad de presentar una pérdida de peso durante la fase aguda del tratamiento en comparación con los pacientes tratados con placebo (Settle y cols., 1999), y se ha descrito que el tratamiento de la obesidad con bupropión es más eficaz que el empleo de placebo en dos estudios distintos de diseño doble ciego (Gadde y cols., 2001; Jain y cols., 2002). De hecho, los efectos anti-obesidad de bupropión observados durante la administración aguda (es decir, varias semanas) parecen mantenerse también durante períodos de tratamiento más prolongados (1 año) (Anderson y cols., 2002; Croft y cols., 2002).

El principal acontecimiento adverso médicamente importante de bupropión son las crisis epilépticas. Con la formulación de liberación inmediata, su frecuencia es del 0,4% (4/1.000) a dosis de hasta 450 mg/día. Los antidepresivos ISRS se asocian también a crisis epilépticas con una frecuencia similar del 0,1% (información de prescripción de Wellbutrin SR). Dado que el riesgo de crisis epilépticas parece estar relacionado con la dosis y con las concentraciones plasmáticas máximas, se cree que las formulaciones SR y XL se asocian a un riesgo de crisis epilépticas algo inferior, que se estima en un 0,1% para dosis diarias inferiores a 450 mg (Dunner y cols., 1998).

Nomifensina (Merital) es un derivado de ATC que bloquea la recaptación de dopamina (Mercuri y cols., 1992), pero también la de noradrenalina (Kinney, 1985). Aunque, en el tratamiento general de la depresión, nomifensina pareció ser igual de eficaz que los IMAO (Schiwy y cols., 1989), los antagonistas de

receptores de serotonina 2 (Granier y cols., 1985) y los ATC (Fann y cols., 1984; Bremner y cols., 1984; Wistedt y cols., 1983; Goldstein y cols., 1984; Lopez-Ibor Alino y cols., 1982; Ong y Lee, 1981; Levin, 1982; Poldinger y Streichenwein, 1982), este fármaco parece actuar con mayor rapidez que los ATC (Cohn y cols., 1984; Jansen y Siegfried, 1984; Bremner y cols., 1984). Nomifensina ha dejado de comercializarse como tratamiento de la depresión en EEUU debido al riesgo de anemia hemolítica (Giers y cols., 1991).

3.1.2.2. Inhibidores de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina (IRSND). Sibutramina (Meridia) es un inhibidor de triple acción sobre la recaptación de serotonina, dopamina y noradrenalina (Glick y cols., 2000) que ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento de la obesidad. Sugiere el potencial antidepressivo de sibutramina su actividad en modelos animales de la depresión (Glick y cols., 2000) pero no se han publicado todavía estudios controlados con placebo en el ser humano. Sin embargo, los resultados de un pequeño ensayo abierto de sibutramina en pacientes obesos con un tratamiento de la conducta alimentaria por atracones indican una reducción significativa de los síntomas depresivos durante el tratamiento (Appolinario y cols., 2002).

3.2. Fármacos dopaminérgicos selectivos

3.2.1. Fármacos que inhiben principalmente la recaptación de dopamina

Amineptina (Survector) es un derivado de ATC que inhibe predominantemente la recaptación dopaminérgica, con una actividad noradrenérgica mínima y una acción serotoninérgica nula (Garattini, 1997; Garattini y Mennini, 1989). El empleo de amineptina como antidepressivo está respaldado por numerosos ensayos abiertos (Boral y Shah, 1989; Scarzella y cols., 1985; Paes de Sousa y Tropa, 1989), así como por ensayos controlados con placebo (Boyer y cols., 1999; Alevizos y cols., 1989). Amineptina parece ser además igual de eficaz que los ATC (Rampello y cols., 1995; Mendis y cols., 1989; Lemoine y cols., 1981; Van Amerongen, 1979; Bornstein, 1979; Vauterin y Bazot, 1979), los IMAO (Macher y Mirabaud, 1992) y los ISRS (Dalery y cols., 1997) en el tratamiento de la depresión. Por otra parte, en un estudio de Rampello y cols. (1991), amineptina fue más eficaz que minaprina, clomipramina o placebo en el tratamiento de pacientes con "depresión con enlentecimiento", que los autores describían como caracterizada por anergia, pero también con otros síntomas como hipersomnia, somnolencia, lentitud psicomotriz, hipocinesia y reducción del habla. Amineptina ha dejado de comercializarse en EEUU como tratamiento para la depresión debido a los casos descritos de abuso de esta sustancia.

Los psicoestimulantes dextroanfetamina, pemolina y metilfenidato se han considerado tradicionalmente liberadores presinápticos de dopamina y bloqueantes de la recaptación de dopamina (Cardenas y cols., 2004; Volkow y cols., 2002; Saunders y cols., 2000). El empleo de dextrodina (Olin y Masand, 1996; Woods y cols., 1986; Kaufmann y cols., 1984; Little, 1933) y metilfenidato (Masand y cols., 1991a,b; Stoll y cols., 1996; Little, 1933; Lazarus y cols., 1994, 1992; Rothenhausler y cols., 2000; El-Mallakh, 2000; Lingam y cols.,

1988; Pickett y cols., 1990; Askinazi y cols., 1986; Woods y cols., 1986; Kaufmann y cols., 1984) en la depresión, en especial en pacientes deprimidos con enfermedades médicas comórbidas, está respaldado por estudios amplios de revisión de historias clínicas y ensayos clínicos abiertos pequeños, que en conjunto incluyen centenares de pacientes. También hay varias series de casos y ensayos abiertos que respaldan el uso de una potenciación de los ATC (Feighner y cols., 1985), los ISRS (Masand y cols., 1998; Lavretsky y Kumar, 2001; Lavretsky y cols., 2003) y los IMAO (Fawcett y cols., 1991; Feighner y cols., 1985) con psicoestimulantes para el tratamiento del TDM. Sin embargo, los estudios prospectivos y controlados de los psicoestimulantes en la depresión son limitados. En un estudio de este tipo, Wagner y Rabkin (2000) describieron una mejoría significativa del estado de ánimo y la energía en pacientes VIH+ deprimidos tratados en un diseño doble ciego con dextrodina, pero no con placebo. De igual modo, se observó que metilfenidato era igual de eficaz que desipramina en el tratamiento del TDM en pacientes VIH+ en un ensayo doble ciego (Fernandez y cols., 1995), mientras que tanto metilfenidato como pemolina fueron más eficaces que placebo en el tratamiento de la depresión y la fatiga en pacientes VIH+ (Breitbart y cols., 2001).

3.2.2. Fármacos que actúan fundamentalmente sobre los receptores dopaminérgicos

Piribedil, bromocriptina y pergolida son agonistas dopaminérgicos. Amantadina es un antagonista no competitivo de los receptores de NMDA, y se cree que esta acción da lugar a un aumento de la función de los receptores de dopamina y, secundariamente, del transportador de dopamina (Peeters y cols., 2003). Piribedil (Trivastal) no ha sido autorizado por la FDA, pero se comercializa en Europa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, mientras que bromocriptina (Parlodel), amantadina (Symmetrel) y pergolida (Permax) son fármacos autorizados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los ensayos abiertos realizados sugieren que la monoterapia con los fármacos dopaminérgicos piribedil (Post y cols., 1978) y bromocriptina (Nordin y cols., 1981) son eficaces para aliviar la depresión. Además, los ensayos abiertos sugieren también la utilidad de un tratamiento adyuvante (a los ATC) con los agonistas de dopamina pergolida (Izumi y cols., 2000; Bouckoms y Mangini, 1993) y bromocriptina (Inoue y cols., 1996) para la depresión, mientras que tres estudios doble ciego distintos indican también que bromocriptina es igual de eficaz que los ATC en el tratamiento de la depresión (Waehrens y Gerlach, 1981; Bouras y Bridges, 1982; Theohar y cols., 1982). Existe también una evidencia anecdótica que sugiere un posible efecto antidepressivo de amantadina cuando se utiliza conjuntamente con antidepressivos estándar en el TDM (Stryjer y cols., 2003; Rogóz y cols., 2003), y un estudio doble ciego ha revelado una mejoría superior a la obtenida con placebo en la fatiga residual cuando se añade amantadina a la pauta de ISRS en mujeres con TDM que han presentado una respuesta incompleta a los ISRS (Michelson y cols., 2000).

Pramipexol (Mirapex) y ropinirol (Requip) son agonistas selectivos de los receptores de dopamina D2 y D3 (Piercey, 1998; Maggio y cols., 2003; Gerlach y cols., 2003), que han sido autorizados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad

de Parkinson. En series de casos pequeñas se ha respaldado el uso de pramipexol en la depresión unipolar (Sporn y cols., 2000), y también el empleo de pramipexol y de ropinirol en la depresión bipolar (Sporn y cols., 2000; Perugi y cols., 2001). En un estudio doble ciego posterior se observó que pramipexol era más eficaz que placebo en el tratamiento del TDM (Longborn y cols., 1999). Esto fue confirmado poco después por un estudio doble ciego más amplio (n = 174) en el que se comparó pramipexol con fluoxetina y placebo y se observó que pramipexol era igual de eficaz que fluoxetina y más eficaz que placebo en el TDM (Corrigan y cols., 2000), y en un segundo estudio doble ciego que demostró que pramipexol era más eficaz que placebo en el tratamiento de la depresión bipolar II (Zarate y cols., 2004). De igual modo, un estudio abierto que sugería una utilidad adyuvante (a los ISRS y los ATC) de pramipexol en el tratamiento de la depresión unipolar y bipolar (Lattanzi y cols., 2002) fue seguido al poco tiempo de un estudio controlado con placebo y doble ciego de pramipexol adyuvante en la depresión bipolar (Goldberg y cols., 2004).

4. Conclusión

Cada vez hay más estudios que describen anomalías del sistema dopaminérgico en la depresión. Además, aunque comparativamente menos estudiados que los tratamientos de tipo serotoninérgico y noradrenérgico, cada vez hay más estudios controlados con placebo con resultados positivos utilizando fármacos dopaminérgicos selectivos como amineptina, dexedrina, metilfenidato, pemolina y pramipexol, y ello sugiere que no es necesaria una actividad serotoninérgica y/o noradrenérgica significativa para que un agente farmacológico muestre propiedades antidepresivas en ensayos clínicos. De hecho, existe una evidencia preliminar que sugiere que los fármacos que poseen también una actividad prodopaminérgica pueden aportar ventajas respecto a otros fármacos basados en monoaminas, no dopaminérgicos, en cuanto a alivio de determinados síntomas como fatiga, sueño excesivo y enlentecimiento psicomotor. En la actualidad, nuestro arsenal terapéutico para la depresión se basa casi exclusivamente en antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos. Lamentablemente, una parte considerable de los pacientes con TDM continúan presentando síntomas a pesar de un tratamiento con dosis suficientes de los antidepresivos actualmente existentes. Por consiguiente, el desarrollo de tratamientos antidepresivos efectivos que posean propiedades prodopaminérgicas y que tengan también un margen de seguridad amplio podría mejorar la asistencia estándar de la depresión.

Agradecimientos

Quisiera expresar mi agradecimiento a Elizabeth P. Goodale, Pharm.D. y Alok X. Krishen, M.Sc. (Hons. Sch.), M.S. de GlaxoSmithKline por proporcionarme los tamaños muestrales y las tasas de remisión basadas en un análisis por intención de tratar (ITT) de 9 ensayos aleatorizados y doble ciego de comparación de bupropión con un ISRS para el TDM, y también al Profesor Sidney H. Kennedy, M.D. FRCP(C) de la University

Health Network por proporcionarme los tamaños muestrales y las tasas de remisión basadas en un análisis por intención de tratar (ITT) correspondientes al décimo estudio aleatorizado de comparación de bupropión con paroxetina para el TDM.

Bibliografía

- Allard, P., Norlen, M., 1997. Unchanged density of caudate nucleus dopamine uptake sites in depressed suicide victims. *J. Neural Transm.* 104 (11–12), 1353–1360.
- Allard, P., Norlen, M., 2001. Caudate nucleus dopamine D(2) receptors in depressed suicide victims. *Neuropsychobiology* 44 (2), 70–73.
- Alevizos, B., Christodoulou, G.N., Ioannidis, C., Voulgari, A., Mantidis, A., Spiliadis, C., 1989. The efficacy of amineptine in the treatment of depressive patients with irritable bowel syndrome. *Clin. Neuropharmacol.* 12 (Suppl 2), S66–S76.
- Anderson, J.W., Greenway, F.L., Fujioka, K., Gadde, K.M., McKenney, J., O'Neil, P.M., 2002. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes. Res.* 10 (7), 633–641.
- Appolinario, J.C., Godoy-Matos, A., Fontenelle, L.F., Carraro, L., Cabral, M., Vieira, A., Coutinho, W., 2002. An open-label trial of sibutramine in obese patients with binge-eating disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63 (1), 28–30.
- Ascher, J.A., Cole, J.O., Colin, J.N., Feighner, J.P., Ferris, R.M., Fibiger, H.C., Golden, R.N., Martin, P., Potter, W.Z., Richelson, E., 1995. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J. Clin. Psychiatry* 56 (9), 395–401.
- Askinazi, C., Weintraub, R.J., Karamouz, N., 1986. Elderly depressed females as a possible subgroup of patients responsive to methylphenidate. *J. Clin. Psychiatry* 47 (9), 467–469.
- Baker, G.B., Prior, T.I., 2002. Stereochemistry and drug efficacy and development: relevance of chirality to antidepressant and antipsychotic drugs. *Ann. Med.* 34 (7–8), 537–543.
- Baker, G.B., Urchuk, L.J., McKenna, K.F., Kennedy, S.H., 1999. Metabolism of monoamine oxidase inhibitors. *Cell. Mol. Neurobiol.* 19 (3), 411–426.
- Bergquist, J., Traskman-Bendz, L., Lindstrom, M.B., Ekman, R., 2002. Suicide-attempters having immunoglobulin G with affinity for dopamine in cerebrospinal fluid. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12 (2), 153–158.
- Bodkin, J.A., Lasser, R.A., Wines Jr., J.D., Gardner, D.M., Baldessarini, R.J., 1997. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J. Clin. Psychiatry* 58 (4), 137–145.
- Bondarev, M.L., Bondareva, T.S., Young, R., Glennon, R.A., 2003. Behavioral and biochemical investigations of bupropion metabolites. *Eur. J. Pharmacol.* 474 (1), 85–93.
- Boral, G.C., Shah, L.P., 1989. The beneficial effects of amineptine (Survector 100) in the treatment of depression: preliminary results of an Indian multicenter trial. *Clin. Neuropharmacol.* 12 (Suppl 2), S51–S57.
- Bornstein, S., 1979. Cross-over trial comparing the antidepressant effects of amineptine and maprotiline. *Curr. Med. Res. Opin.* 6 (2), 107–110.
- Bouckoms, A., Mangini, L., 1993. Pergolide: an antidepressant adjuvant for mood disorders? *Psychopharmacol. Bull.* 29 (2), 207–211.
- Bouras, N., Bridges, P., 1982. Bromocriptine in depression. *Curr. Med. Res. Opin.* 8, 150–153.
- Bowden, C., Cheetham, S.C., Lowther, S., Katona, C.L., Crompton, M.R., Horton, R.W., 1997. Dopamine uptake sites, labelled with [3H]GBR12935, in brain samples from depressed suicides and controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 7 (4), 247–252.

- Boyer, P., Lecrubier, Y., Stalla-Bourdillon, A., Fleurot, O., 1999. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology* 39 (1), 25- 32.
- Breitbart, W., Rosenfeld, B., Kaim, M., Funesti-Esch, J., 2001. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch. Intern. Med.* 161 (3), 411- 420.
- Bremner, J.D., Abrahams, L.M., Crupie, J.E., McCawley, A., Proctor, R.C., Sathananthan, G.L., 1984. Multicenter double-blind comparison of nomifensine and imipramine for efficacy and safety in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 45 (4 Pt 2), 56- 59.
- Brunswick, D.J., Amsterdam, J.D., Mozley, P.D., Newberg, A., 2003. Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by [99 m Tc]TRODAT-1 SPECT imaging. *Am. J. Psychiatry* 160 (10), 1836-1841.
- Cantini, F., Bellandi, F., Niccoli, L., Di Munno, O., 1994. Fluoxetine associated with cyclobenzaprine in the treatment of primary fibromyalgia. *Minerva Med.* 85, 97-100.
- Cardenas, L., Houle, S., Kapur, S., Busto, U.E., 2004. Oral D-amphetamine causes prolonged displacement of [11C]raclopride as measured by PET. *Synapse* 51 (1), 27- 31.
- Clayton, A.H., Pradko, J.F., Croft, H.A., Montano, C.B., Leadbetter, R.A., Bolden-Watson, C., Bass, K.I., Donahue, R.M., Jamerson, B.D., Metz, A., 2002. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 63 (4), 357-366.
- Clayton, A.H., Warnock, J.K., Kornstein, S.G., Pinkerton, R., Sheldon-Keller, A., McGarvey, E.L., 2004. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J. Clin. Psychiatry* 65 (1), 62- 67.
- Cohn, J.B., Varga, L., Lyford, A., 1984. A two-center double-blind study of nomifensine, imipramine, and placebo in depressed geriatric outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 45 (4 Pt 2), 68- 72.
- Coleman, C.C., Cunningham, L.A., Foster, V.J., Batey, S.R., Donahue, R.M., Houser, T.L., Ascher, J.A., 1999. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann. Clin. Psychiatry* 11 (4), 205- 215.
- Coleman, C.C., King, B.R., Bolden-Watson, C., Book, M.J., Segraves, R.T., Richard, N., Ascher, J., Batey, S., Jamerson, B., Metz, A., 2001. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin. Ther.* 23 (7), 1040-1058.
- Corrigan, M.H., Denahan, A.Q., Wright, C.E., Ragual, R.J., Evans, D.L., 2000. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 11 (2), 58- 65.
- Crane, G.E., 1956. The psychiatric side-effects of iproniazid. *Am. J. Psychiatry* 112, 494- 501.
- Croft, H., Settle Jr., E., Houser, T., Batey, S.R., Donahue, R.M., Ascher, J.A., 1999. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin. Ther.* 21 (4), 643- 658.
- Croft, H., Houser, T.L., Jamerson, B.D., Leadbetter, R., Bolden-Watson, C., Donahue, R., Metz, A., 2002. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin. Ther.* 24 (4), 662-672.
- Dalery, J., Rochat, C., Peyron, E., Bernard, G., 1997. The efficacy and acceptability of amineptine versus fluoxetine in major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 12 (Suppl 3), S35- S38.
- DeBattista, C., Solvason, H.B., Poirier, J., Kendrick, E., Schatzberg, A.F., 2003. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J. Clin. Psychopharmacol.* 23 (1), 27- 30.
- D'Haenen, H.A., Bossuyt, A., 1994. Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biol. Psychiatry* 35 (2), 128- 132.
- Dong, J., Blier, P., 2001. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology (Berl.)* 155 (1), 52- 57.
- Dunner, D.L., Zisook, S., Billow, A.A., Batey, S.R., Johnston, J.A., Ascher, J.A., 1998. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J. Clin. Psychiatry* 59 (7), 366- 373.
- Ebert, D., Feistel, H., Loew, T., Pirner, A., 1996. Dopamine and depression-striatal dopamine D2 receptor SPECT before and after antidepressant therapy. *Psychopharmacology (Berl.)* 126 (1), 91- 94.
- El-Mallakh, R.S., 2000. An open study of methylphenidate in bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2 (1), 56- 59.
- Engstrom, G., Alling, C., Blennow, K., Regnell, G., Traskman-Bendz, L., 1999. Reduced cerebrospinal HVA concentrations and HVA/5- HIAA ratios in suicide attempters. Monoamine metabolites in 120 suicide attempters and 47 controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 9 (5), 399- 405.
- Fabre, L.F., Brodie, H.K., Garver, D., Zung, W.W., 1983. A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. *J. Clin. Psychiatry* 44 (5 Pt 2), 88- 94.
- Fann, W.E., Lyle, F.A., Higginbotham, W., 1984. Nomifensine vs. imipramine in depressed inpatients. *J. Clin. Psychiatry* 45 (4 Pt 2), 60- 62.
- Fava, M., Kaji, J., 1994. Continuation and maintenance treatments of major depressive disorder. *Psychol. Annals* 42, 281- 290.
- Fava, M., Rosenbaum, J.F., 1995. Pharmacotherapy and somatic therapies. In: Beckham, E.E., Leber, W.R. (Eds.), *Handbook of Depression*. Guilford Publications, New York, pp. 280-301.
- Fava, M., Rosenbaum, J.F., Kolsky, A.R., Alpert, J.E., Nierenberg, A.A., Spillmann, M., Moore, C., Renshaw, P., Bottiglieri, T., Moroz, G., Magni, G., 1999. Open study of the catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone in major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 19 (4), 329- 335.
- Fava, M., Papakostas, G.I., Petersen, T., Mahal, Y., Quitkin, F., Stewart, J., McGrath, P., 2003. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann. Clin. Psychiatry* 15 (1), 17- 22.
- Fava, M., Rush, A.J., Thase, M.E., Clayton, A., Stahl, S.M., Pradko, J.F., Johnston, J.A., 2005. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim care companion. J. Clin. Psychiatry* 7 (3), 106- 113.
- Fawcett, J., Kravitz, H.M., Zajecka, J.M., Schaff, M.R., 1991. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 11 (2), 127-132.
- Feighner, J.P., Herstein, J., Damlouji, N., 1985. Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 46 (6), 206-209.
- Feighner, J.P., Gardner, E.A., Johnston, J.A., Batey, S.R., Khayrallah, M.A., Ascher, J.A., Lineberry, C.G., 1991. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 52 (8), 329- 335.
- Ferguson, J., Cunningham, L., Merideth, C., Apter, J., Feighner, J., Ionescu-Pioggia, M., Samara, B., Johnston, J.A., Ascher, J., 1994. Bupropion in tricyclic antidepressant nonresponders with unipolar major depressive disorder. *Ann. Clin. Psychiatry* 6 (3), 153-160.
- Fernandez, F., Levy, J.K., Samley, H.R., Pirozzolo, F.J., Lachar, D., Crowley, J., Adams, S., Ross, B., Ruiz, P., 1995. Effects of methylphenidate in HIV-related depression: a comparative trial with desipramine. *Int. J. Psychiatry Med.* 25 (1), 53- 67.
- Foley, K.F., Cozzi, N.V., 2002. Inhibition of transport function and desipramine binding at the human noradrenaline transporter by N-ethylmaleimide and protection by substrate analogs. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 365 (6), 457- 461.

- Fowler, J.S., Volkow, N.D., Logan, J., Franceschi, D., Wang, G.J., MacGregor, R., Shea, C., Garza, V., Pappas, N., Carter, P., Netusil, N., Bridge, P., Liederma, D., Elkashef, A., Rotrosen, J., Hitzemann, R., 2001. Evidence that l-deprenyl treatment for one week does not inhibit MAO A or the dopamine transporter in the human brain. *Life Sci.* 68 (24), 2759-2768.
- Fryer, J.D., Lukas, R.J., 1999. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288 (1), 88-92.
- Gadde, K.M., Parker, C.B., Maner, L.G., Wagner II, H.R., Logue, E.J., Drezner, M.K., Krishnan, K.R., 2001. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes. Res.* 9 (9), 544-551.
- Garattini, S., 1997. Pharmacology of amineptine, an antidepressant agent acting on the dopaminergic system: a review. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 12 (Suppl 3), S15-S19.
- Garattini, S., Mennini, T., 1989. Pharmacology of amineptine: synthesis and updating. *Clin. Neuropharmacol.* 12 (Suppl 2), S13-S18.
- Gerlach, M., Double, K., Arzberger, T., Leblhuber, F., Tatschner, T., Riederer, P., 2003. Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J. Neural Transm.* 110 (10), 1119-1127.
- Giers, G., Salama, A., Mueller-Eckhardt, C., 1991. Follow-up study on 24 patients with nomifensine-induced immune haemolytic anaemia. *Transfus. Med.* 1 (2), 115-119.
- Glick, S.D., Haskew, R.E., Maisonneuve, I.M., Carlson, J.N., Jerussi, T.P., 2000. Enantioselective behavioral effects of sibutramine metabolites. *Eur. J. Pharmacol.* 397 (1), 93-102.
- Goldberg, J.F., Burdick, K.E., Endick, C.J., 2004. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 161 (3), 564-566.
- Goldenberg, D., Mayskiy, M., Mossey, C., Ruthazer, R., Schmid, C., 1996. A randomized, double-blind, crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 39, 1852-1859.
- Goldstein, B.J., Brauser, B., Kentsmith, D., Rosenthal, S., Charalampous, K.D., 1984. Double-blind placebo-controlled multicenter evaluation of the efficacy and safety of nomifensine in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 45 (4 Pt 2), 52-55.
- Goodnick, P.J., Sandoval, R., Brickman, A., Klimas, N.G., 1992. Bupropion treatment of fluoxetine-resistant chronic fatigue syndrome. *Biol. Psychiatry* 32 (9), 834-838.
- Granier, F., Girard, M., Schmitt, L., Boscredon, J., Oules, J., Escande, M., 1985. Depression and anxiety: mianserin and nomifensine compared in a double-blind multicentre trial. *Acta Psychiatr. Scand., Suppl.* 320, 67-74.
- Green, T.R., 1997. Bupropion for SSRI-induced fatigue. *J. Clin. Psychiatry* 58 (4), 174.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62.
- Hamner, M.B., Diamond, B.I., 1996. Plasma dopamine and norepinephrine correlations with psychomotor retardation, anxiety, and depression in non-psychotic depressed patients: a pilot study. *Psychiatry Res.* 64 (3), 209-211.
- Hannonen, P., Malmiemi, K., Yli-Kerttula, U., Isomeri, R., Roponen, P., 1998. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br. J. Rheumatol.* 37, 1279-1286.
- Healy, E., McKeon, P., 2000. Dopaminergic sensitivity and prediction of antidepressant response. *J. Psychopharmacol.* 14 (2), 152-156.
- Hickie, I.B., Wilson, A.J., Wright, J.M., Bennett, B.K., Wakefield, D., Lloyd, A.R., 2000. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Psychiatry* 61 (9), 643-648.
- Inoue, T., Tsuchiya, K., Miura, J., Sakakibara, S., Denda, K., Kasahara, T., Koyama, T., 1996. Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 40 (2), 151-153.
- Izumi, T., Inoue, T., Kitagawa, N., Nishi, N., Shimanaka, S., Takahashi, Y., Kusumi, I., Odagaki, Y., Denda, K., Ohmori, T., Koyama, T., 2000. Open pergolide treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *J. Affect Disord.* 61 (1-2), 127-132.
- Jain, A.K., Kaplan, R.A., Gadde, K.M., Wadden, T.A., Allison, D.B., Brewer, E.R., Leadbetter, R.A., Richard, N., Haight, B., Jamerson, B.D., Buaron, K.S., Metz, A., 2002. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes. Res.* 10 (10), 1049-1056.
- Jansen, W., Siegfried, K., 1984. Nomifensine in geriatric inpatients: a placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry* 45 (4 Pt 2), 63-67.
- Kaufmann, M.W., Cassem, N.H., Murray, G.B., Jenike, M., 1984. Use of psychostimulants in medically ill patients with neurological disease and major depression. *Can. J. Psychiatry* 29 (1), 46-49.
- Kavoussi, R.J., Segraves, R.T., Hughes, A.R., Ascher, J.A., Johnston, J.A., 1997. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 58 (12), 532-537.
- Kennedy, S.H., McCann, S.M., Masellis, M., McIntyre, R.S., Raskin, J., McKay, G., Baker, G.B., 2002. Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J. Clin. Psychiatry* 63 (3), 181-186.
- Kennedy, S.H., Fulton, K., Rafi-Tari, S., Green, A., Cohen, N.L., Bagby, M.R., in press. Differences in sexual dysfunction between men and women with depression: a comparison before and after treatment with bupropion and paroxetine. *Can. J. Psychiatry*.
- Kinney, J.L., 1985. Nomifensine maleate: a new second-generation antidepressant. *Clin. Pharm.* 4 (6), 625-636.
- Klimek, V., Schenck, J.E., Han, H., Stockmeier, C.A., Ordway, G.A., 2002. Dopaminergic abnormalities in amygdaloid nuclei in major depression: a postmortem study. *Biol. Psychiatry* 52 (7), 740-748.
- Klimke, A., Larisch, R., Janz, A., Vosberg, H., Muller-Gartner, H.W., Gaebel, W., 1999. Dopamine D2 receptor binding before and after treatment of major depression measured by [123I]IBZM SPECT. *Psychiatry Res.* 90 (2), 91-101.
- Kuhn, R., 1958. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J. Psychiatry* 115, 459-464.
- Laasonen-Balk, T., Kuikka, J., Viinamaki, H., Husso-Saastamoinen, M., Lehtonen, J., Tiihonen, J., 1999. Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology (Berl.)* 144 (3), 282-285.
- Lam, R.W., Hossie, H., Solomons, K., Yatham, L.N., 2004. Citalopram and bupropion-SR combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 65 (3), 337-340.
- Lambert, G., Johansson, M., Agren, H., Friberg, P., 2000. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 787-793.
- Lattanzi, L., Dell'Osso, L., Cassano, P., Pini, S., Rucci, P., Houck, P.R., Gemignani, A., Battistini, G., Bassi, A., Abelli, M., Cassano, G.B., 2002. Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord.* 4 (5), 307-314.
- Lavretsky, H., Kumar, A., 2001. Methylphenidate augmentation of citalopram in elderly depressed patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 9 (3), 298-303.

- Lavretsky, H., Kim, M.D., Kumar, A., Reynolds III, C.F., 2003. Combined treatment with methylphenidate and citalopram for accelerated response in the elderly: an open trial. *J. Clin. Psychiatry* 64 (12), 1410-1414.
- Lazarus, L.W., Winemiller, D.R., Lingam, V.R., Neyman, I., Hartman, C., Abassian, M., Kartan, U., Groves, L., Fawcett, J., 1992. Efficacy and side effects of methylphenidate for poststroke depression. *J. Clin. Psychiatry* 53 (12), 447-449.
- Lazarus, L.W., Moberg, P.J., Langsley, P.R., Lingam, V.R., 1994. Methylphenidate and nortriptyline in the treatment of poststroke depression: a retrospective comparison. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 75 (4), 403-406.
- Learned-Coughlin, S.M., Bergstrom, M., Savitcheva, I., Ascher, J., Schmith, V.D., Langstrom, B., 2003. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol. Psychiatry* 54 (8), 800-805.
- Lemoine, P., Achaintre, A., Balvay, G., Bonnet, H., Burgat, R., Carrier, C., Perrin, J., 1981. Double-blind trial of amineptine and clomipramine in the treatment of depression. *Curr. Med. Res. Opin.* 7 (4), 234-240.
- Levant, B., Bancroft, G.N., 1998. Inhibition of [3H]quinpirole binding by a monoamine oxidase inhibitor in subcellular fractions of rat striatum. *Life Sci.* 63 (18), 1643-1651.
- Levant, B., Moehlenkamp, J.D., Morgan, K.A., Leonard, N.L., Cheng, C.C., 1996. Modulation of [3H]quinpirole binding in brain by monoamine oxidase inhibitors: evidence for a potential novel binding site. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278 (1), 145-153.
- Levin, A., 1982. Nomifensine and maprotiline in endogenous depression: comparative efficacy and side effects. *Int. Pharmacopsychiatry* 17 (Suppl 1), 89-96.
- Li, S.X., Perry, K.W., Wong, D.T., 2002. Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats. *Neuropharmacology* 42 (2), 181-190.
- Lingam, V.R., Lazarus, L.W., Groves, L., Oh, S.H., 1988. Methylphenidate in treating poststroke depression. *J. Clin. Psychiatry* 49 (4), 151-153.
- Little, K.Y., 1933. d-Amphetamine versus methylphenidate effects in depressed inpatients. *J. Clin. Psychiatry* 54 (9), 349-355.
- Longborn, P.D., Glaudin, V., Painter, J.R., 1999. Pramipexole in the treatment of markedly depressed outpatients. 39th New Clinical Drug Evaluation Unit Annual Meeting.
- Lopez-Ibor Alino, J.J., Ayuso Gutierrez, J.L., Montejo Iglesias, M.L., Ramons, J.L., 1982. A double-blind clinical comparison between nomifensine and amitriptyline in the treatment of endogenous depressions. *Int. Pharmacopsychiatry* 17 (Suppl 1), 97-105.
- Macher, J.P., Mirabaud, C., 1992. A double-blind comparison of moclobemide and amineptine in the treatment of depressed outpatients. *Psychopharmacology (Berl.)* 106 (Suppl), S116-S117.
- Maggio, R., Scarselli, M., Novi, F., Millan, M.J., Corsini, G.U., 2003. Potent activation of dopamine D3/D2 heterodimers by the antiparkinsonian agents, S32504, pramipexole and ropinirole. *J. Neurochem.* 87 (3), 631-641.
- Masand, P., Murray, G.B., Pickett, P., 1991a. Psychostimulants in post-stroke depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 3 (1), 23-27.
- Masand, P., Pickett, P., Murray, G.B., 1991b. Psychostimulants for secondary depression in medical illness. *Psychosomatics* 32 (2), 203-208.
- Masand, P.S., Anand, V.S., Tanquary, J.F., 1998. Psychostimulant augmentation of second generation antidepressants: a case series. *Depress Anxiety* 7 (2), 89-91.
- McGrath, P.J., Stewart, J.W., Harrison, W., Quitkin, F.M., 1987. Treatment of tricyclic refractory depression with a monoamine oxidase inhibitor antidepressant. *Psychopharmacol. Bull.* 23 (1), 169-172.
- McGrath, P.J., Stewart, J.W., Nunes, E.V., Ocepek-Welikson, K., Rabkin, J.G., Quitkin, F.M., Klein, D.F., 1993. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am. J. Psychiatry* 150 (1), 118-123.
- Mendis, N., Hanwella, D.R., Weerasinghe, C., Illesinghe, D.S., De Silva, D.A., 1989. Double-blind comparative study: amineptine (Survector 100) versus imipramine. *Clin. Neuropharmacol.* 12 (Suppl 2), S58-S65.
- Mercuri, N.B., Calabresi, P., Bernardi, G., 1992. The electrophysiological actions of dopamine and dopaminergic drugs on neurons of the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area. *Life Sci.* 51 (10), 711-718.
- Meyer, J.H., Kruger, S., Wilson, A.A., Christensen, B.K., Goulding, V.S., Schaffer, A., Minifie, C., Houle, S., Hussey, D., Kennedy, S.H., 2001. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *NeuroReport* 12 (18), 4121-4125.
- Meyer, J.H., Goulding, V.S., Wilson, A.A., Hussey, D., Christensen, B.K., Houle, S., 2002. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology (Berl.)* 163 (1), 102-105.
- Michelson, D., Bancroft, J., Targum, S., Kim, Y., Tepner, R., 2000. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am. J. Psychiatry* 157 (2), 239-243.
- Miller, D.K., Sumithran, S.P., Dwoskin, L.P., 2002. Bupropion inhibits nicotine-evoked [(3)H]overflow from rat striatal slices preloaded with [(3)H]dopamine and from rat hippocampal slices preloaded with [(3)H]norepinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302 (3), 1113-1122.
- Modell, J.G., Katholi, C.R., Modell, J.D., DePalma, R.L., 1997. Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin. Pharmacol. Ther.* 61 (4), 476-487.
- Montejo, A.L., Llorca, G., Izquierdo, J.A., Rico-Villademoros, F., 2001. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish working group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. *J. Clin. Psychiatry* 62 (Suppl 3), 10-21.
- Natelson, B.H., Cheu, J., Pareja, J., Ellis, S.P., Policastro, T., Findley, T.W., 1996. Randomized, double blind, controlled placebo-phase in trial of low dose phenelzine in the chronic fatigue syndrome. *Psychopharmacology (Berl.)* 124 (3), 226-230.
- Natelson, B.H., Cheu, J., Hill, N., Bergen, M., Korn, L., Denny, T., Dahl, K., 1998. Single-blind, placebo phase-in trial of two escalating doses of selegiline in the chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 37 (3), 150-154.
- Neumeister, A., Willeit, M., Praschak-Rieder, N., Asenbaum, S., Stastny, J., Hilger, E., Pirker, W., Konstantinidis, A., Kasper, S., 2001. Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. *Psychol. Med.* 31 (8), 1467-1473.
- Neusch, C., Schnierle, S., Moser, A., 1997. Selegiline induces dopamine release through ATP-sensitive potassium channels in the rat caudate-putamen in vitro. *Neurochem. Int.* 31 (2), 307-311.
- Nierenberg, A.A., Keefe, B.R., Leslie, V.C., Alpert, J.E., Pava, J.A., Worthington III, J.J., Rosenbaum, J.F., Fava, M., 1999. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J. Clin. Psychiatry* 60 (4), 221-225.
- Nomikos, G.G., Damsma, G., Wenkstern, D., Fibiger, H.C., 1989. Acute effects of bupropion on extracellular dopamine concentrations in rat striatum and nucleus accumbens studied by in vivo microdialysis. *Neuropsychopharmacology* 2 (4), 273-279.
- Nordin, C., Siwers, B., Bertilsson, L., 1981. Bromocriptine treatment of depressive disorders. Clinical and biochemical effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 64 (1), 25-33.

- Norregaard, J., Volkmann, H., Danneskiold-Samsoe, B., 1995. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 61, 445-449.
- Olin, J., Masand, P., 1996. Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 37 (1), 57-62.
- Ong, S.B., Lee, C.T., 1981. A double-blind comparison of nomifensine and amitriptyline in the treatment of depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 63 (3), 198-207.
- Paes de Sousa, M., Tropa, J., 1989. Evaluation of the efficacy of amineptine in a population of 1,229 depressed patients: results of a multicenter study carried out by 135 general practitioners. *Clin. Neuropharmacol.* 12 (Suppl 2), S77-S86.
- Papakostas, G.I., Fava, M., 2005. Monoamine-based pharmacotherapy. *Biology of Depression*, First Edition. Edited by Licino. J. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany.
- Papakostas, G.I., Petersen, T., Denninger, J.W., Tossani, E., Pava, J.A., Alpert, J.E., Nierenberg, A.A., Fava, M., 2004. Psychosocial functioning during the treatment of major depressive disorder with fluoxetine. *J Clin. Psychopharmacol.* 24 (5), 507-511.
- Papakostas, G.I., Nutt, D.J., Tucker, V.L., Krishen, A.X., Fava, M., 2005. Resolution of fatigue and sleepiness during the treatment of MDD with Bupropion and the SSRIs. *American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting*.
- Parsey, R.V., Oquendo, M.A., Zea-Ponce, Y., Rodenhiser, J., Kegeles, L.S., Prata, M., Cooper, T.B., Van Heertum, R., Mann, J.J., Laruelle, M., 2001. Dopamine D(2) receptor availability and amphetamine-induced dopamine release in unipolar depression. *Biol. Psychiatry* 50 (5), 313-322. (Sep 1).
- Peeters, M., Maloteaux, J.M., Hermans, E., 2003. Distinct effects of amantadine and memantine on dopaminergic transmission in the rat striatum. *Neurosci. Lett.* 343 (3), 205-209.
- Perugi, G., Toni, C., Ruffolo, G., Frare, F., Akiskal, H., 2001. Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: an open case series. *Pharmacopsychiatry* 34 (4), 137-141.
- Petersen, T., Dording, C., Neault, N.B., Kornbluh, R., Alpert, J.E., Nierenberg, A.A., Rosenbaum, J.F., Fava, M., 2002. A survey of prescribing practices in the treatment of depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 26 (1), 177-187.
- Petersen, T., Papakostas, G.I., Posternak, M.A., Kant, A., Guyker, W.M., Iosifescu, D.V., Yeung, A.S., Nierenberg, A.A., Fava, M., 2005. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25 (4), 336-341.
- Pickett, P., Masand, P., Murray, G.B., 1990. Psychostimulant treatment of geriatric depressive disorders secondary to medical illness. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 3 (3), 146-151.
- Piercey, M.F., 1998. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 21 (3), 141-151.
- Poldinger, W., Streichenwein, S.M., 1982. A clinical trial comparing nomifensine and nortriptyline. *Int. Pharmacopsychiatry* 17 (Suppl 1), 106-115.
- Post, R.M., Gerner, R.H., Carman, J.S., Gillin, J.C., Jimerson, D.C., Goodwin, F.K., Bunney Jr., W.E., 1978. Effects of a dopamine agonist pibedil in depressed patients: relationship of pretreatment homovanillic acid to antidepressant response. *Arch. Gen. Psychiatry* 35 (5), 609-615.
- Rampello, L., Nicoletti, G., Raffaele, R., 1991. Dopaminergic hypothesis for retarded depression: a symptom profile for predicting therapeutic responses. *Acta Psychiatr. Scand.* 84 (6), 552-554.
- Rampello, L., Nicoletti, G., Raffaele, R., Drago, F., 1995. Comparative effects of amitriptyline and amineptine in patients affected by anxious depression. *Neuropsychobiology* 31 (3), 130-134.
- Reimherr, F.W., Cunningham, L.A., Batey, S.R., Johnston, J.A., Ascher, J.A., 1998. A multicenter evaluation of the efficacy and safety of 150 and 300 mg/d sustained-release bupropion tablets versus placebo in depressed outpatients. *Clin. Ther.* 20 (3), 505-516.
- Rogóz, Z., Kubera, M., Basta-Kaim, A., Lason, W., Dudek, D., Wróbel, A., Zieba, A., 2003. Effect of combined treatment with imipramine and amantadine in patients with drug-resistant unipolar depression - clinical and immunological studies citation. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 13 (4), S207.
- Rothenhauser, H.B., Ehrentaut, S., von Degenfeld, G., Weis, M., Tichy, M., Kilger, E., Stoll, C., Schelling, G., Kapfhammer, H.P., 2000. Treatment of depression with methylphenidate in patients difficult to wean from mechanical ventilation in the intensive care unit. *J. Clin. Psychiatry* 61 (10), 750-755.
- Roy, A., Pickar, D., Linnoila, M., Potter, W.Z., 1995. Plasma norepinephrine level in affective disorders. Relationship to melancholia. *Arch. Gen. Psychiatry* 42 (12), 1181-1185.
- Roy, A., De Jong, J., Linnoila, M., 1989. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. A 5-year follow-up study. *Arch. Gen. Psychiatry* 46 (7), 609-612.
- Roy, A., Lamparski, D., De Jong, J., Adinoff, B., Ravitz, B., George, D.T., Nutt, D., Linnoila, M., 1990. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in alcoholic patients who attempt suicide. *Acta Psychiatr. Scand.* 81 (1), 58-61.
- Roy, A., Karoum, F., Pollack, S., 1992. Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. *Arch. Gen. Psychiatry* 49 (6), 447-450.
- Rush, A.J., Batey, S.R., Donahue, R.M., Ascher, J.A., Carmody, T.J., Metz, A., 2001. Does pretreatment anxiety predict response to either bupropion SR or sertraline? *J. Affect Disord.* 64 (1), 81-87.
- Rush, A.J., Schmid, R., Haight, B., Zisook, S., Rockett, C., Carmody, T., 2003. Does pretreatment anxiety or insomnia predict acute response to bupropion SR? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 13 (4), S253.
- Saunders, C., Ferrer, J.V., Shi, L., Chen, J., Merrill, G., Lamb, M.E., Leeb-Lundberg, L.M., Carvelli, L., Javitch, J.A., Galli, A., 2000. Amphetamine-induced loss of human dopamine transporter activity: an internalization-dependent and cocaine-sensitive mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97 (12), 6850-6855.
- Scarzella, L., Scarzella, R., Mailland, F., Bergamasco, B., 1985. Amineptine in the management of the depressive syndromes. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 9 (4), 429-439.
- Schiwy, W., Heath, W.R., Delini-Stula, A., 1989. Therapeutic and side-effect profile of a selective and reversible MAO-A inhibitor, brofaromine. Results of dose-finding trials in depressed patients. *J. Neural Transm., Suppl.* 28, 33-44.
- Segraves, R.T., Kavoussi, R., Hughes, A.R., Batey, S.R., Johnston, J.A., Donahue, R., Ascher, J.A., 2000. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 20 (2), 122-128.
- Segraves, R.T., Horrigan, J.P., Wightman, D.S., Modell, J.G., Richard, N.E., Krishen, A., Tucker, V.L., 2005. Comparative antidepressant efficacy of bupropion and escitalopram. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 15 (s3), 453.
- Settle, E.C., Stahl, S.M., Batey, S.R., Johnston, J.A., Ascher, J.A., 1999. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin. Ther.* 21 (3), 454-463.
- Shah, P.J., Ogilvie, A.D., Goodwin, G.M., Ebmeier, K.P., 1997. Clinical and psychometric correlates of dopamine D2 binding in depression. *Psychol. Med.* 27 (6), 1247-1256.
- Slawson, M.H., Taccogno, J.L., Foltz, R.L., Moody, D.E., 2002. Quantitative analysis of selegiline and three metabolites (N-desmethylselegiline, methamphetamine, and amphetamine) in human plasma by high-performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 26 (7), 430-437.

- Slemmer, J.E., Martin, B.R., Damaj, M.I., 2000. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295 (1), 321- 327.
- Spier, S.A., 1998. Use of bupropion with SRIs and venlafaxine. *Depress Anxiety* 7 (2), 73- 75.
- Sporn, J., Ghaemi, S.N., Sambur, M.R., Rankin, M.A., Recht, J., Sachs, G.S., Rosenbaum, J.F., Fava, M., 2000. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *Ann. Clin. Psychiatry* 12 (3), 137- 140.
- Stern, W.C., Harto-Truax, N., Bauer, N., 1983. Efficacy of bupropion in tricyclic-resistant or intolerant patients. *J. Clin. Psychiatry* 44 (5 Pt 2), 148- 152.
- Stoll, A.L., Pillay, S.S., Diamond, L., Workum, S.B., Cole, J.O., 1996. Methylphenidate augmentation of serotonin selective reuptake inhibitors: a case series. *J. Clin. Psychiatry* 57 (2), 72-76.
- Stryjer, R., Strous, R.D., Shaked, G., Bar, F., Feldman, B., Kotler, M., Polak, L., Rosenzweig, S., Weizman, A., 2003. Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 18 (2), 93- 96.
- Szabo, Z., Argyelan, M., Kanyo, B., Juhasz, A., Kovacs, Z.S., Pavics, L., Janka, Z., 2003. The effects of bupropion on the activity of dopamine transporter in depression – preliminary results. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 13 (4), S210.
- Thase, M.E., Frank, E., Mallinger, A.G., Hamer, T., Kupfer, D.J., 1992. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, III: efficacy of monoamine oxidase inhibitors. *J. Clin. Psychiatry* 53 (1), 5- 11.
- Thase, M.E., Trivedi, M.H., Rush, A.J., 1995. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 12 (3), 185- 219.
- Thase, M.E., Haight, B.R., Richard, N., Rockett, C.B., Mitton, M., Modell, J.G., Vanmeter, S., Harriett, A.E., Wang, Y., 2005. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* 66 (8), 974-981.
- Theohar, C., Fischer-Cornelissen, K., Brosch, H., Fischer, E., Petrovic, D., 1982. A comparative, multicenter trial between bromocriptine and amitriptyline in the treatment of endogenous depression. *Arzneimittelforschung* 32, 783- 787.
- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Carmody, T.J., Donahue, R.M., Bolden-Watson, C., Houser, T.L., Metz, A., 2001. Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J. Clin. Psychiatry* 62 (10), 776-781.
- Van Amerongen, P., 1979. Double-blind clinical trial of the antidepressant action of amineptine. *Curr. Med. Res. Opin.* 6 (2), 93-100.
- Vauterin, C., Bazot, M.A., 1979. Double-blind controlled trial of amineptine versus trimipramine in depression. *Curr. Med. Res. Opin.* 6 (2), 101- 106.
- Verbeeck, W.J., Berk, M., Paiker, J., Jersky, B., 2001. The prolactin response to sulpiride in major depression: the role of the D2 receptor in depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 11 (3), 215-220.
- Vercoulen, J.H., Swanink, C.M., Zitman, F.G., 1996. Randomized double-blind placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 347 (9005), 858- 861.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Gatley, S.J., Logan, J., Ding, Y.S., Hitzemann, R., Pappas, N., 1998. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am. J. Psychiatry.* 155 (10), 1325- 1331.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G., Ding, Y., Gatley, S.J., 2002. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J. Atten. Disord.* 6 (Suppl 1), S31- S43.
- Waehrens, J., Gerlach, J., 1981. Bromocriptine and imipramine in endogenous depression. A double-blind controlled trial in outpatients. *J. Affect. Disord.* 3 (2), 193- 202.
- Wagner, G.J., Rabkin, R., 2000. Effects of dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV: a double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 61 (6), 436- 440.
- Weihs, K.L., Settle Jr., E.C., Batey, S.R., Houser, T.L., Donahue, R.M., Ascher, J.A., 2000. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J. Clin. Psychiatry* 61 (3), 196- 202.
- White, P.D., Cleary, K.J., 1997. An open study of the efficacy and adverse effects of moclobemide in patients with the chronic fatigue syndrome. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 12 (1), 47- 52.
- Wistedt, B., Agren, H., Bjaring, B., Kallstrom, B., Lund, M., Mansby, J., Peterson, L.E., Roos, B.E., 1983. Nomifensine and amitriptyline in the treatment of depression. A multi-centre double-blind comparison. *Acta Psychiatr. Scand.* 68 (3), 212- 220.
- Wolfe, F., Cathey, M.A., Hawley, D.J., 1994. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand. J. Rheumatol.* 23, 255- 259.
- Woods, S.W., Tesar, G.E., Murray, G.B., Cassem, N.H., 1986. Psychostimulant treatment of depressive disorders secondary to medical illness. *J. Clin. Psychiatry.* 47 (1), 12- 15.
- Zarate, C.A., Payne, J.L., Singh, J., Quiroz, J.A., Luckenbaugh, D.A., Denicoff, K.D., Charney, D.S., Manji, H., 2004. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol. Psychiatry* 56 (1), 54- 60.

