

# La otra cara de la depresión, reducción del afecto positivo: papel de las catecolaminas en la etiología y el tratamiento

*Journal of Psychopharmacology*  
21(5) (2007) 461-471  
© 2007 British Association  
for Psychopharmacology  
ISSN 0269-8811  
SAGE Publications Ltd,  
Los Angeles, London,  
New Delhi and Singapore  
10.1177/0269881106069938

David Nutt *University of Bristol Psychopharmacology Unit, Bristol, Reino Unido.*

Koen Demyttenaere *UZ Gasthuisberg, Adult and Geriatric Psychiatry, Bélgica.*

Zoltan Janka *Department of Psychiatry, University of Szeged, Hungría.*

Trond Aarre *Nordfjord Psychiatric Centre, Sjukehusvegen, Noruega.*

Michel Bourin *Faculté de Médecine Pharmacologie Clinique, Nantes, Francia.*

Pier Luigi Canonico *Department Facoltà di Farmacia, Università del Piemonte Orientale, Italia.*

José Luis Carrasco *Departamento de Psiquiatría Clínica, U. Complutense de Madrid, Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, España.*

Steven Stahl *Neuroscience Educational Institute, California, EEUU.*

## Resumen

A pesar de los notables avances que se han realizado en el tratamiento farmacológico de la depresión a lo largo de las dos últimas décadas, hay un porcentaje considerable de pacientes que no responden, o que presentan tan sólo una respuesta parcial, a los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, y que sufren, por tanto, una limitación funcional crónica. Parece haber un determinado patrón de síntomas que no se aborda de manera suficiente con los antidepresivos serotoninérgicos (pérdida del placer, pérdida del interés, fatiga y pérdida de la energía). Éstos son síntomas clave para el mantenimiento del estímulo y la motivación. Aunque se definen de maneras diversas, concuerdan con el concepto de "disminución del afecto positivo". En la idea de afecto positivo se incluye una amplia gama de estados de ánimo positivos, como los sentimientos de felicidad (alegría), interés, energía, entusiasmo, alerta y autoconfianza. Aunque son todavía preliminares, existen evidencias que sugieren que los antidepresivos que potencian la actividad noradrenérgica y dopaminérgica pueden aportar una ventaja terapéutica respecto a los antidepresivos serotoninérgicos en el tratamiento de los síntomas asociados a una reducción del afecto

positivo. Con los fármacos dopaminérgicos y noradrenérgicos, incluidos los de acción dual que inhiben la recaptación de noradrenalina y de dopamina, se ha demostrado una actividad antidepresiva en ausencia de una función serotoninérgica, y su eficacia es similar a la de los tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina. Además, con el inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina bupropión, se ha demostrado una mejoría significativa de los síntomas de energía, placer e interés, en pacientes con depresión en los que los síntomas basales predominantes son los de reducción del placer, el interés y la energía.

Al centrar el tratamiento en la sintomatología predominante o determinante del trastorno de un paciente individual con depresión mayor podrían mejorarse tal vez las tasas de respuestas y de remisiones.

## Palabras clave

**MeSH (máx 10):** major depressive disorder; catecholamines; dopamine; norepinephrine; bupropión; positive affect.

## Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es uno de los trastornos mentales más frecuentes en Europa (tasas de prevalencia del 13% a lo largo de la vida y del 4% en 12 meses) (Alonso y cols., 2004a, b). A menudo es un trastorno recurrente y crónico que afecta gravemente a la calidad de vida, tanto del individuo afectado como de su familia, y que se asocia a un alto grado de discapacidad funcio-

nal (Ormel y cols., 1999; Alonso y cols., 2004b). Además, los individuos con depresión utilizan de manera significativamente mayor los recursos sanitarios, en comparación con los individuos no deprimidos, y los pacientes que no responden a los antidepresivos se encuentran entre los usuarios con un consumo más intenso de recursos (Pearson y cols., 1999).

La investigación realizada a lo largo de los últimos 20 años en la fisiopatología y el tratamiento del TDM se ha centrado funda-

mentalmente en el papel de la serotonina (5-HT). Sin embargo, desde los años sesenta se sabe que la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA) son también parte integrante de la fisiopatología subyacente del TDM, y desempeñan asimismo un papel central en la neurofisiología de numerosos síntomas crónicos y debilitantes, de alta prevalencia en la depresión (Schilkraut, 1965; Willner 1983a, b; 1995; Delgado, 2000, 2004).

Los investigadores han propuesto la existencia de dos grandes factores del estado de ánimo —el afecto positivo y negativo (Watson y cols., 1984; Watson y Tellegen, 1985; Watson y Clark 1988; Clark y Watson, 1991; Watson y cols., 1995a, b; Shelton y Tomarken, 2001)— que son dimensiones claramente diferenciadas y que no están correlacionadas. En el concepto de afecto positivo se incluye una amplia gama de estados de ánimo positivos, como los sentimientos de felicidad (alegría), interés, energía, entusiasmo, estado de alerta y autoconfianza. En cambio, el afecto negativo es un factor general de malestar subjetivo e incluye una amplia gama de estados de ánimo negativos, como temor, ansiedad, irritabilidad, soledad, culpabilidad, disgusto y hostilidad, y es frecuente tanto en los trastornos del estado de ánimo como en los de ansiedad (Clark y Watson, 1991). Los pacientes con depresión mayor presentan a menudo síntomas de pérdida del interés, pérdida de la energía y pérdida de la motivación, es decir, síntomas clave de la depresión asociados a una “disminución del afecto positivo” (Watson y Clark, 1988; Clark y Watson, 1991). Los síntomas de “disminución del afecto positivo” y de pérdida del placer (anhedonia) están correlacionados de manera uniforme con la depresión (Watson y Clark, 1988; Watson y cols., 1995a, b). Así pues, la pérdida del placer se incluirá en la definición de la “disminución del afecto positivo” que se describe en este artículo (Figura 1). Existe una evidencia preliminar que sugiere que los antidepresivos que potencian la actividad noradrenérgica y dopaminérgica pueden tener una ventaja terapéutica respecto a los antidepresivos serotoninérgicos en el tratamiento de estos síntomas (Bremner y cols., 1984; Rampello y cols., 1991; Dalery y cols., 1997; Jouvent y cols., 1998; Jamerson y cols., 2003; Papakostas, 2006; Jefferson y cols., en prensa).

En la Figura 1 se presenta un modelo hipotético que ilustra las acciones diferentes de los antidepresivos sobre los síntomas de afecto positivo y negativo. Los antidepresivos serotoninérgicos parecen ser más eficaces en el tratamiento de los síntomas asociados al afecto negativo, como temor, ansiedad e irritabilidad (síntomas que predominan en la depresión con ansiedad asociada). Los datos preliminares sugieren que los antidepresivos con actividad dopaminérgica y noradrenérgica pueden ser más eficaces para tratar los síntomas depresivos asociados a la pérdida del afecto positivo.

En este artículo revisaremos el papel de NA, DA y 5-HT en el tratamiento del TDM en general, y nos centraremos en especial en los síntomas de “disminución del afecto positivo” —pérdida del placer, pérdida del interés, fatiga o pérdida de la energía y pérdida de la motivación (Watson y Clark, 1988; Shelton y Tomarken, 2001)—.

## Necesidades médicas actuales insatisfechas

La introducción a finales de los años ochenta de los ISRS, con su mejor perfil de seguridad y su sencillez general de administración,

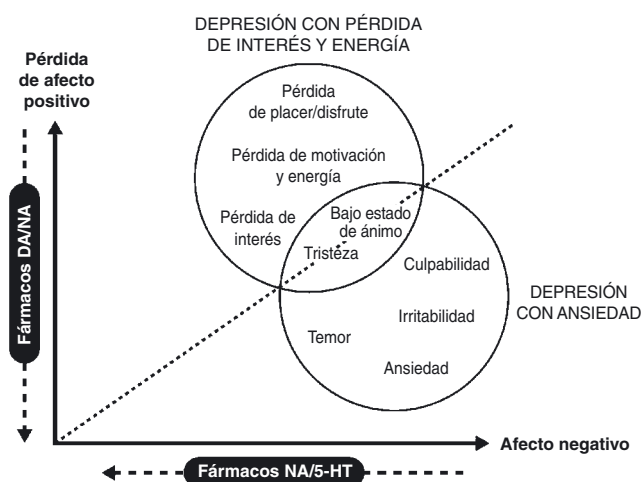


**Figura 1** Modelo hipotético en el que se indican las diferentes acciones de los fármacos antidepresivos sobre los síntomas de afecto positivo y negativo

facilitó el tratamiento de la depresión unipolar en el ámbito de la atención primaria. Desde entonces, los ISRS han pasado a ser el tratamiento de primera línea en el tratamiento de la depresión mayor. Sin embargo, una proporción considerable de los pacientes no responden al tratamiento con ISRS (28%-55%), el inicio de la eficacia antidepresiva es a menudo tardío y muchos pacientes continúan presentando síntomas residuales y una respuesta incompleta al tratamiento (Nierenberg y cols., 1999; Nierenberg y DeCocco, 2001; Peterson y cols., 2005; Trivedi y cols., 2006). Los síntomas residuales y la respuesta parcial predicen con exactitud las recaídas y recurrencias tempranas de la depresión. Las tasas de recaída estimadas son entre tres y seis veces mayores en los pacientes con síntomas residuales, en comparación con los que presentan una remisión completa de los síntomas (Thase y cols., 1992; Paykel y cols., 1995; Rush y Trivedi, 1995; Judd y cols., 1998; Lecrubier, 2002; Paykel, 2002). Los síntomas depresivos subsindrómicos que persisten tras la resolución del episodio depresivo, o que se dan en ausencia de un episodio depresivo mayor (EDM), se asocian también a un aumento del riesgo de suicidio o ideas suicidas, un mayor uso de recursos sanitarios y una mayor tendencia a solicitar prestaciones por incapacidad (Lecrubier, 2000). En un estudio de seguimiento a largo plazo (8-10 años) en la práctica clínica real, en pacientes con depresión recurrente grave que estaban en remisión (definida como dos meses consecutivos con síntomas que no alcanzan los Research Diagnostic Criteria para la depresión mayor), se observó que los pacientes continuaban presentando síntomas depresivos crónicos de baja intensidad que daban lugar a un deterioro social y laboral a largo plazo (Kennedy y Paykel, 2004). Se estima que tan sólo un 25% a 50% de los pacientes en los ensayos clínicos alcanza una remisión completa de sus síntomas depresivos (Rush y Trivedi, 1995; Thase y cols., 2001; Casacalenda y cols., 2002; Smith y cols., 2002), incluso después de un tratamiento prolongado (de más de 6 meses) (Nierenberg y DeCocco, 2001). Además, aproximadamente un 30% a 50% de los que presentan una remisión continúa experimentando sintomatología depresiva (Fawcett, 1994; Bothwell y Scott, 1997; Nierenberg y cols., 1999).

El número de estudios que han evaluado de manera sistemática la presencia y la naturaleza de los síntomas residuales después del tratamiento con antidepresivos o con psicoterapia es limitado. Sin embargo, los datos publicados sugieren que los síntomas residuales incluyen habitualmente síntomas como alteraciones del sueño, reducción del placer, pérdida de interés, fatiga o pérdida de energía y reducción de la motivación (Kopta y cols., 1994; Barkham y cols., 1996; Opdyke y cols., 1996-1997; Nierenberg y cols., 1999; Shelton y Tomarken, 2001). En un estudio abierto de 215 pacientes con depresión mayor tratados con 20 mg/día de fluoxetina durante 8 semanas, los síntomas residuales más frecuentes en los pacientes que alcanzaron una remisión ( $\text{HAM-D} \leq 7$ ) fueron las alteraciones del sueño (44%), la fatiga (38%) y la disminución del placer o el interés (38%) (Nierenberg y cols., 1999).

La fatiga y la pérdida de energía son los síntomas depresivos que se describen con mayor frecuencia en atención primaria y constituyen factores de riesgo para una depresión no identificada (Tylee y cols., 1993; Suh y Gallo, 1997). La inmensa mayoría de los pacientes que presentan un TDM en atención primaria y secundaria, un 73%-97%, refieren fatiga o pérdida de la energía (Baker y cols., 1971; Tylee y cols., 1999; Demyttenaere y cols., 2004). La pérdida del placer y la pérdida del interés son también síntomas frecuentes (Maurice-Tison y cols., 1998; Gaynes y cols., 2005; Nelson y cols., 2005). Los síntomas de fatiga o pérdida de energía o pérdida del interés parecen ser más difíciles de tratar y responden más lentamente al tratamiento existente, incluida la psicoterapia (Kopka y cols., 1994; Opdyke y cols., 1996-1997; Boyer y cols., 2000; Demyttenaere y cols., 2004).

Se ha observado que la presencia basal de fatiga o pérdida de energía o del interés son los mejores predictores de que no se alcance una remisión con el tratamiento antidepresivo, según lo indicado por un estudio de práctica clínica real realizado en 313 pacientes deprimidos que fueron objeto de un seguimiento de 10 años (Moos y Cronkite, 1999). En otro estudio de práctica clínica real en pacientes deprimidos de atención primaria, se observó que la pérdida de energía estaba correlacionada de manera muy intensa con un mayor número de días de permanencia en cama, días de ausencia al trabajo, reducción de la productividad laboral y disminución de la capacidad de mantener una actividad social en la situación basal y a los 3 meses de seguimiento (Swindle y cols., 2001). En una encuesta epidemiológica de una muestra representativa de los 7.076 individuos de la población general de Holanda (NEMESIS) se observó también que los síntomas de pérdida del placer y pérdida del interés asociados a la depresión eran factores de riesgo para una mala evolución clínica a 1 año (Spijker y cols., 2001).

Parece haber un patrón de síntomas que en la actualidad se abordan de manera insuficiente con los antidepresivos serotoninérgicos (pérdida del placer, pérdida del interés, fatiga y pérdida de la energía), todos los cuales contribuyen a producir la pérdida de estímulo y de motivación. Aunque hay diferentes clasificaciones y descriptores, este grupo de síntomas concuerdan con la "disminución del afecto positivo" (Watson y Clark, 1988). Hay datos que sugieren que los síntomas de "disminución del afecto positivo" se asocian a una disregulación de la neurotransmisión de DA y NA (Gold y Chrousos, 1998; Schmidt y cols., 2001).

## NA, DA y 5-HT en el tratamiento general del TDM

Los datos obtenidos en ensayos clínicos comparativos y controlados sugieren que los antidepresivos que potencian la actividad de NA, DA y/o 5-HT tienen un grado similar de eficacia general en el tratamiento del TDM. Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) previenen el catabolismo de los neurotransmisores NA, DA y 5-HT y se ha demostrado que son eficaces como antidepresivos. Sin embargo, su uso se ve limitado por el riesgo de acontecimientos adversos graves que pueden resultar mortales, como las crisis hipertensivas y el síndrome serotoninérgico, y por la necesidad de restricciones alimentarias estrictas. En consecuencia, los IMAO rara vez se utilizan como tratamiento de primera línea en el TDM.

Se ha demostrado que los compuestos selectivos para la NA son antidepresivos eficaces, como ocurre por ejemplo con el antidepresivo tricíclico (ATC) noradrenérgico desipramina. El inhibidor selectivo de la recaptación de NA (IRN), reboxetina, ha mostrado también una eficacia global equivalente a la de los ATC y los ISRS en el tratamiento del TDM (revisado por Montgomery, 1997; Massana, 1998). Además, los antidepresivos de acción dual, con un perfil farmacológico más amplio, es decir, los IRSN, venlafaxina, milnaciprán y duloxetina, presentan unas tasas de respuesta similares a las de los ISRS (Clerc y cols., 1994; Lopez-Ibor y cols., 1996; Entsuah y cols., 2001; Detke y cols., 2004). Sin embargo, existen datos que sugieren que los IRSN pueden ser más eficaces que los ISRS para alcanzar una remisión clínica (Lopez-Ibor y cols., 1996; Nemeroff y cols., 2002; Smith y cols., 2002; Thase, 2003). Los datos preclínicos sugieren que venlafaxina impide también la recaptación de DA, aunque en menor medida que la de 5-HT y NA (revisado por Bourin, 1999). Es improbable que la inhibición de la recaptación de DA sea relevante a las dosis autorizadas para el uso clínico.

Más recientemente, se ha centrado el interés en el papel de la DA en la depresión. Ello se basa en un amplio cuerpo de datos preclínicos (revisados por D'Aquila y cols., 2000; Willner, 2000), en la propuesta de Klein (1974) de que la pérdida del interés y el placer (anhedonia) son los síntomas clave de la depresión y todos los demás síntomas depresivos están relacionados causalmente con ello, y en la evidencia clínica que ha identificado unas concentraciones bajas de ácido homovanílico (HVA, un metabolito de DA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (véanse las revisiones de Willner, 1983a; Papakostas, 2006) y el plasma de los pacientes deprimidos (Lambert y cols., 2000). Además, los datos de los estudios clínicos han indicado que los agonistas de DA, como bromocriptina, pramipexol y ropinirol, muestran propiedades antidepresivas (Sitland-Marken y cols., 1990; Corrigan y cols., 2000; Cassano y cols., 2005). Amineptina, un derivado de ATC que inhibe predominantemente la recaptación de DA y tiene una actividad noradrenérgica y serotoninérgica mínima (Garattini y Mennini, 1989; Garattini, 1997) ha mostrado también una actividad antidepresiva (Boyer y cols., 1999). Diversos estudios indican que amineptina tiene una eficacia similar a la de los ATC, IMAO e ISRS (Macher y Mirabaud, 1992; Rampello y cols., 1995; Dalery y cols., 1997). Sin embargo, amineptina ha dejado de comercializarse como tratamiento para la depresión debido a los casos descritos

de posible abuso de la sustancia. Esto ha planteado una preocupación por los posibles efectos de refuerzo de los fármacos que bloquean los transportadores de dopamina (DAT). Volkow y colaboradores (1995, 1997, 1998) han demostrado que, para que estos fármacos tengan efectos de refuerzo, deben bloquear más del 50% del DAT en un período de tiempo relativamente corto (< 15 minutos tras la administración) y deben ser eliminados rápidamente del cerebro para permitir una administración repetida rápida.

Con el fármaco de acción dual, inhibidor de la recaptación de NA y de DA (IRND) bupropión (Stahl y cols., 2004), se ha demostrado una eficacia similar a la de los ISRS y los ATC en el tratamiento del TDM (Feighner y cols., 1986, 1991; Kiev y cols., 1994; Weisler y cols., 1994; Kavoussi y cols., 1997; Croft y cols., 1999; Weihs y cols., 2000). Bupropión presenta una potencia relativamente baja en el bloqueo del DAT (aproximadamente un 14%-26%, Meyer y cols., 2002; Learned-Coughlin y cols., 2003; Árgyelán y cols., 2005) y la rapidez de ocupación es baja a las dosis terapéuticas (150-300 mg/día) (Learned-Coughlin y cols., 2003; Stahl y cols., 2004). Así pues, es improbable que tenga un efecto de refuerzo.

A pesar de que la mayoría de los antidepresivos existentes parecen presentar una eficacia similar en el tratamiento general de la depresión, los antidepresivos con perfiles de acción diferente pueden abordar de manera más específica determinados síntomas del síndrome depresivo (Stahl y cols., 2003). De ser así, el tratamiento podría centrarse de manera más exacta en la sintomatología predominante en cada paciente concreto. Esto podría mejorar las tasas de respuesta y de remisión.

## **Relación de neurotransmisores, circuitos y síntomas específicos de la depresión**

Los avances recientes en las técnicas de neuroimagen funcionales, fundamentalmente la tomografía de emisión de positrones (PET), han permitido a los investigadores identificar correlaciones neuroanatómicas uniformes del TDM. La reducción del flujo sanguíneo cerebral (FSC) o del metabolismo de la glucosa se han observado de manera constante en la corteza prefrontal, la corteza del cíngulo anterior y el núcleo caudado. Todas estas alteraciones se recuperan con la remisión del TDM (revisado por Videbech, 2000). Sin embargo, las revisiones de la literatura sobre las exploraciones de imagen cerebrales funcionales señalan inconsistencias entre los estudios, que han llevado a pensar que la heterogeneidad clínica en los síntomas de TDM puede explicar los resultados de imagen diversos (véanse las revisiones de Kennedy y cols., 1997; Drevets y cols., 1998; Videbech 2000). Un mejor conocimiento de los neurotransmisores y los circuitos cerebrales que intervienen en los síntomas específicos de la depresión mayor puede permitir un enfoque más dirigido del tratamiento.

### *Estado de ánimo deprimido y tristeza*

El estado de ánimo deprimido es ampliamente reconocido como uno de los síntomas que definen la depresión mayor. Las exploraciones de neuroimagen funcionales han asociado la mayoría de las

veces el estado de ánimo deprimido y la tristeza a una actividad neuronal anormal en la corteza prefrontal medial, incluida la corteza del cíngulo anterior y la orbitofrontal (Drevets, 1999; Mayberg y cols., 1999; Davidson y cols., 2002; Drevets y cols., 2002; Liotti y cols., 2002; Levesque y cols., 2003). Estas regiones cerebrales reciben inervación de vías serotoninérgicas (rafe del mesencéfalo), noradrenérgicas (locus ceruleus) y dopaminérgicas (tegmento ventral, VTA). Las concentraciones bajas de NA, 5-HT y DA pueden asociarse a un bajo estado de ánimo, y los antidepresivos que aumentan los niveles de estos neurotransmisores monoamínicos mejoran el estado de ánimo deprimido y la tristeza (Zung y cols., 1983; Reimherr y cols., 1998; Davidson y cols., 2002; Davies y cols., 2003).

### *Disminución del interés o el placer*

Un elevado porcentaje de los pacientes con TDM presentan una disminución del interés o el placer por sus actividades cotidianas y por las cosas de las que normalmente habrían disfrutado. La reducción de la actividad dopaminérgica se ha relacionado con una reducción de la motivación incentivadora (Salamone, 1996; Salamone y cols., 2003), anhedonia (pérdida del placer) (revisado por: D'Aquila y cols., 2000; Delgado, 2000; Willner, 2000) y pérdida del interés (Wise, 1982; Willner, 1983a, b, c), mientras que el aumento de la actividad dopaminérgica funcional se ha relacionado con el afecto positivo (Depue y cols., 1994; Depue y Collins, 1999). La vía dopaminérgica mesocorticolímbica, y en concreto el núcleo accumbens, es un regulador clave del placer (revisado por Chau y cols., 2004). Se cree que el núcleo estriado ventral (núcleo accumbens y tubérculo olfatorio) y la corteza prefrontal son regiones importantes en la motivación y el afecto (Drevets, 2001). Puede haber una disfunción (por ejemplo, una hipofunción) del sistema de DA mesocorticolímbico (que inerva estructuras límbicas, como el núcleo accumbens, las amígdalas, el hipocampo ventral y áreas corticales como la corteza prefrontal) que subyazcan en los síntomas de pérdida de motivación, pérdida del interés e incapacidad de experimentar placer que se observan en el TDM. En consecuencia, los antidepresivos que potencian la liberación de dopamina en las regiones mesocorticolímbicas pueden mejorar los síntomas de pérdida del placer y del interés, y falta de motivación.

### *Fatiga y pérdida de energía*

Los síntomas de fatiga y pérdida de energía son poco conocidos y no se ha aclarado su fundamento neurobiológico exacto. Los síntomas de fatiga y pérdida de energía pueden ser de carácter físico o mental. Hipotéticamente, las áreas cerebrales que controlan la función motora pueden estar involucradas en la fatiga física, por ejemplo el estriado (inervado por neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas) y el cerebelo (inervado por neuronas noradrenérgicas) (Stahl y cols., 2003). El 5-HT inhibe la liberación de DA en el estriado. La fatiga mental o la falta de energía mental pueden estar relacionadas con otros síntomas de la depresión, como la apatía (ausencia de sentimientos, emoción, interés o preocupación) y falta de motivación. Las regiones cerebrales corticales, especialmente las de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), tienen una

mayor probabilidad de estar involucradas en la fatiga mental (MacHale y cols., 2000). Los antidepresivos que aumentan la NA, la DA, o ambas, en especial en las vías asociadas a la fatiga física y mental, pueden ser preferibles en los pacientes con un predominio de síntomas de fatiga y pérdida de energía (Bodkin y cols., 1997; Stahl y cols., 2003; Demyttenaere y cols., 2004).

## Ansiedad

Los circuitos nerviosos del temor parecen estar centrados en las amígdalas. Éstas reciben la innervación noradrenérgica del locus ceruleus y también proyecciones serotoninérgicas procedentes de los núcleos del rafe del mesencéfalo. Davidson y colaboradores (2002) han sugerido que un grado elevado de activación de las amígdalas se asocia a un aumento de la prevalencia de síntomas de ansiedad y de afecto negativo. La estimulación eléctrica de las amígdalas puede provocar experiencias emocionales, especialmente de temor y ansiedad, y recuerdos vívidos de episodios emocionales de la vida (Gloor y cols., 1982; Brothers, 1995). Bremner y colaboradores (1997) han descrito que los individuos con TDM tratados con antidepresivos, que presentan recaídas en respuesta a la depleción de serotonina, tienen un metabolismo amigdalino previo a la depleción más alto que el de individuos similares que no recaen, lo cual sugiere que la actividad anormal de las amígdalas puede comportar una vulnerabilidad frente a la recurrencia de los síntomas y la gravedad del episodio. Los antidepresivos que actúan sobre 5-HT y NA pueden ser más apropiados para tratar a los pacientes con depresión asociada a trastornos de ansiedad.

Aunque no está del todo claro, la mayor parte de la evidencia indica que la reducción del afecto positivo (pérdida del placer, el interés, la energía y la motivación) parece estar más estrechamente relacionada con las disfunciones de los circuitos de NA y DA. En cambio, los síntomas de afecto negativo parecen estar más directamente relacionados con los circuitos de 5-HT y NA. En la Figura 2 se presenta un esquema del papel de la dopamina en estas funciones.

## ¿Cuál es la evidencia clínica existente?

Hay datos clínicos limitados para respaldar esta hipótesis. Tal vez ello no deba resultar extraño teniendo en cuenta el hecho de que la mayoría de las escalas estándar de valoración de la ansiedad y la depresión han dado un gran peso a los síntomas de malestar general o afecto negativo y no permiten diferenciar entre las diversas dimensiones del estado de ánimo (Clark y Watson, 1991; Shelton y Tomarken, 2001). La evidencia indicativa de una mejoría sintomática en escalas como la HAM-D y la MADRS refleja fundamentalmente una reducción de los síntomas de malestar general que son comunes a los trastornos de ansiedad y de depresión.

### Pérdida del placer (anhedonia)

En unos pocos estudios se ha comparado la eficacia de diferentes clases de antidepresivos en el tratamiento de la pérdida del placer. En un ensayo doble ciego, el tratamiento con el inhibidor se-

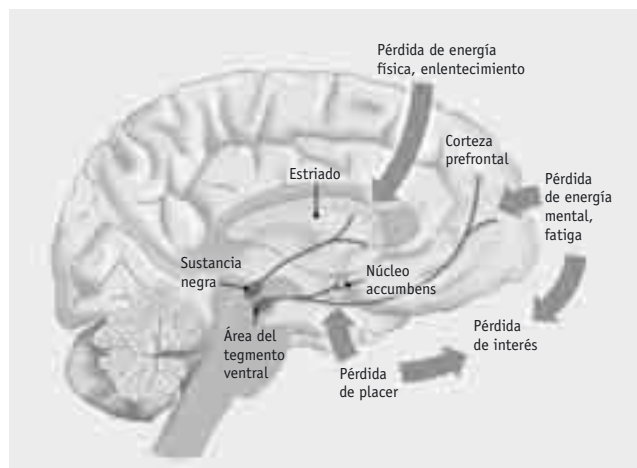


**Figura 2** Representación esquemática de los sistemas de dopaminérgicos cerebrales y posibles localizaciones de generación de los síntomas

lectivo de la monoamino oxidasa A (MAO-A), moclobemida (450 mg/día) produjo una mejoría de la anhedonia y el embotamiento afectivo en pacientes con TDM de manera más rápida que el ATC predominantemente serotoninérgico clomipramina (Jouvent y cols., 1998). Los autores plantearon la hipótesis de que la eficacia rápida de moclobemida respecto a la anhedonia, el embotamiento afectivo y el retraso podía estar relacionada con la capacidad de este fármaco de aumentar las concentraciones sinápticas de DA. Massana (1998) resumió los resultados de dos ensayos clínicos de 8 semanas en los que se comparó el IRN reboxetina (8-10 mg/día) con fluoxetina (20-40 mg/día) en 549 pacientes con TDM. Reboxetina se asoció con una mayor mejora de la función social, en especial en cuanto a la motivación para la acción y la autopercepción negativa, en comparación con fluoxetina. Además, en un ensayo abierto se ha observado que el ATC noradrenérgico desipramina (dosis diaria máxima media = 238 mg) es efectivo en el tratamiento de más del 80% de los pacientes deprimidos ( $n = 33$  total) que presentan una anhedonia persistente (Stewart y cols., 1980).

Existen evidencias que sugieren que los síntomas de anhedonia/pérdida del placer pueden responder de manera más lenta que otros complejos sintomáticos del TDM en los pacientes tratados con un ISRS. Boyer y colaboradores (2000) trataron a 140 pacientes ambulatorios con TDM utilizando sertralina (50-150 mg/día) en un ensayo clínico abierto, y observaron que la mejora del grupo de síntomas de ansiedad era máxima en los días 0-7, mientras que se observaba una mejora superior en el grupo de síntomas de depresión durante los días 7-21. La mejoría máxima del grupo de síntomas hedónicos no se producía hasta los días 21-56. Debe señalarse que sertralina tiene una afinidad relativamente elevada por el transportador de la recaptación de DA (DAT) ( $K_i$  230 nM) (Gondnick y Goldstein, 1998).

### Pérdida del interés y la motivación

Se ha observado que el fármaco dopaminérgico y noradrenérgico nomifensina es igual de eficaz en el tratamiento de la depresión

que el ATC imipramina, pero es superior a ésta en lo relativo al interés por el trabajo y las actividades (Bremner y cols., 1984). Esta observación ha sido respaldada por datos anecdóticos basados en estudios de casos individuales, lo cual sugiere que los agonistas de dopamina y el IRND bupropión pueden ser eficaces para tratar los síntomas de apatía (definida como la falta de emoción o interés y la reducción de la motivación) (Barrett, 1991; Marin y cols., 1995; Corcoran y cols., 2004).

En cambio, diversas series de casos indican la aparición de apatía durante el tratamiento con distintos ISRS. Se ha demostrado que los ISRS reducen la neurotransmisión tanto por NA como por DA de forma aguda (Prisco y Esposito, 1995), probablemente a través de la estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> (Gobert y cols., 2000; Di Matteo y cols., 2001). Esto puede explicar los síntomas de apatía y languidez que describen algunos pacientes, sobre todo al inicio del tratamiento. Hoehn-Saric y colaboradores (1990) describieron apatía, indiferencia y pérdida de la iniciativa en pacientes con trastornos de angustia y depresión tratados con ISRS. El mismo grupo de investigación (Hoehn-Saric y cols., 1991) describió también la aparición de apatía asociada a una disminución del flujo sanguíneo en el lóbulo frontal, en un paciente con un trastorno obsesivo compulsivo (TOC) tratado con dosis altas de fluoxetina. Estos síntomas desaparecieron en un plazo de 4 semanas tras la suspensión de fluoxetina. Garland y Baerg (2001) describieron la aparición de una falta de motivación y apatía en cuatro niños y un adolescente con diversos diagnósticos psiquiátricos, tratados con ISRS; estas manifestaciones fueron reversibles al reducir la dosis o suspender la administración del ISRS. Por último, Opbroek y colaboradores (2002) estudiaron a 15 pacientes ambulatorios con un tratamiento de mantenimiento con ISRS que presentaron disfunciones sexuales y observaron que el 80% de esos pacientes describía también un embotamiento significativo de varias emociones, incluida la capacidad de llorar, un menor interés por los sentimientos de otros, menor creatividad, dificultad para experimentar sorpresa y disminución de la expresión de sus sentimientos.

### *Fatiga y pérdida de energía*

Un metaanálisis de ensayos controlados de comparación de IMAO con ATC llevado a cabo por Thase y colaboradores (1995) sugirió que los IMAO pueden tener un uso preferente en el tratamiento de la depresión resistente a los ATC, sobre todo en pacientes con manifestaciones de fatiga, inhibición volitiva, retraso motor e hipersomnia. Esto puede ser consecuencia de la capacidad de los IMAO de aumentar las concentraciones sinápticas de DA, además de las de 5-HT y NA. Los IMAO parecen ser eficaces también en el tratamiento de la fatiga asociada a la fibromialgia (FM) o el síndrome de fatiga crónica (SFC) (Natelson y cols., 1996; White y Cleary, 1997; Hannonen y cols., 1998; Natelson y cols., 1998; Hickie y cols., 2000).

El IRND bupropión puede mejorar la pérdida de energía (Bodkin y cols., 1997; Shelton y Tomarken, 2001; Tomarken y cols., 2004). Bodkin y colaboradores (1997) observaron que cinco de seis pacientes tratados con bupropión (hasta 300 mg/día) refirieron una mejoría subjetiva de su energía. Los ISRS redujeron significativamente los síntomas de angustia y de ansiedad en 18 de

20 pacientes con depresión, pero no mejoraron la energía. De hecho, diez de los 21 pacientes refirieron una disminución subjetiva de la energía durante el tratamiento con ISRS.

En un reciente análisis de los grupos de síntomas de la escala HAM-D de 31 ítems llevado a cabo por Jamerson y colaboradores (2003) en 910 pacientes ambulatorios con TDM, se observó que la formulación de liberación sostenida (SR) de bupropión (300-400 mg/día) se asociaba a una reducción significativamente mayor en determinados dominios sintomáticos, como el enlentecimiento (enlentecimiento, enlentecimiento psíquico, enlentecimiento motor y pérdida de la libido) y la fatiga y el interés (tiempo de sueño excesivo, hipersomnia, cabezadas, trabajo e interés y anergia), en comparación con placebo.

También hay estudios que sugieren la posible eficacia de bupropión para la fatiga inducida por los ISRS (Green, 1997) y en el síndrome de fatiga crónica resistente a ISRS (Goodnick y cols., 1992). Además, en un estudio abierto de bupropión en 20 pacientes cancerosos con fatiga, o con depresión y fatiga intensa, se observaron mejoras de los síntomas de fatiga en un plazo de 2-4 semanas tras el inicio del tratamiento (Cullum y cols., 2004). Los análisis retrospectivos de los datos combinados de estudios controlados con placebo y doble ciego han indicado también que hay menos pacientes con TDM tratados con bupropión que tratados con ISRS que refieran fatiga (Trivedi y cols., 2001; Fava y cols., 2005; Thase y cols., 2005). Un análisis reciente de los datos combinados de seis estudios aleatorizados y doble ciego en los que se comparó bupropión ( $n = 662$ ), ISRS ( $n = 665$ ) y placebo ( $n = 489$ ) observó también que el tratamiento con bupropión producía una resolución de los síntomas basales de sueño (hipersomnia) y fatiga superior a la obtenida con el tratamiento de ISRS (Baldwin y Papakostas, en prensa). Además, aproximadamente uno de cada cinco pacientes con remisión al ser tratados con bupropión (puntuación de HAM-D17  $\leq 7$ ), frente a casi uno de cada tres pacientes con remisión al ser tratados con ISRS, presentaron hipersomnia y fatiga residuales al final del estudio.

Otra evidencia indirecta que indica una ventaja de los antidepresivos activos sobre NA o DA en el tratamiento de la fatiga en la depresión es la que procede de un estudio de amineptina. Rampello y colaboradores (1991) indicaron que amineptina era más eficaz que minaprina, clomipramina o placebo en pacientes con "depresión con enlentecimiento", que describían como la que se manifestaba por anergia (falta de energía), pero también con otros síntomas como hipocinesia, reducción del habla, hipersomnia, reducción de la actividad sexual, lentitud psicomotriz y somnolencia. Dalery y colaboradores (1997) observaron que amineptina era igual de eficaz que fluoxetina en el tratamiento general del TDM, pero era superior a ésta en el polo de enlentecimiento de la escala de estado de ánimo, ansiedad, enlentecimiento y peligro. Vauterin y Bazot (1979) indicaron también que amineptina era superior al ATC trimipramina en pacientes deprimidos ambulatorios, en cuanto al tratamiento de la tristeza (estado de ánimo deprimido), el retraso psicomotor y el aislamiento social.

Más recientemente, en un estudio aleatorizado y doble ciego, de 8 semanas, se ha comparado la eficacia del IRND bupropión (300-450 mg/día) con la de placebo en el tratamiento de 274 pacientes con TDM con predominio de síntomas de disminución del

placer, el interés y la energía (Jefferson y cols., en prensa). Estos síntomas se definieron con una puntuación total mínima de 7 en los ítems de interés general, energía, placer, interés sexual y energía física del *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS). El IDS es un instrumento validado que se ha diseñado para superar las limitaciones que tiene la HAM-D y la MADRS (Rush y cols., 1996). Bupropión produjo una mejoría estadísticamente significativa respecto a la situación basal tanto de la puntuación total de la IDS-SR (evaluada por el paciente) como de la puntuación total de la IDS-C (evaluada por el clínico) en la semana 8. Se observaron también mejorías significativas de los subgrupos de energía, placer e interés de la IDS-SR y la IDS-C, así como del subgrupo de insomnio al final del estudio. Se observó una superioridad estadísticamente significativa respecto a placebo en las puntuaciones de IDS-SR y IDS-C totales y en los subgrupos de síntomas de energía, placer e interés, que se apreciaba ya en la semana 1 y continuaba durante todo el estudio. Estos datos indican que bupropión es eficaz en el tratamiento de los pacientes deprimidos en los que predominan los síntomas de reducción del placer, el interés y la energía. En cambio, un estudio de Boyer y colaboradores (2000) demostró que el ISRS sertralina no mejoraba esos síntomas hasta 3 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento.

Estos datos son prometedores y respaldan el papel de DA y NA en el tratamiento de los síntomas depresivos clave asociados a la “disminución del afecto positivo”. Sin embargo, serán necesarias nuevas investigaciones para aclarar mejor los posibles beneficios aportados por los antidepresivos IRND en esta población de pacientes.

## Conclusiones

Parece haber un grupo de síntomas depresivos centrales y muy frecuentes, como la pérdida del placer, pérdida del interés, fatiga y pérdida de energía y reducción de la motivación, que no se abordan adecuadamente con los tratamientos antidepresivos serotoninérgicos. Aunque estos síntomas se definen de diversas maneras, concuerdan con una “disminución del afecto positivo” (Watson y Clark, 1988; Watson y cols., 1995b). La evidencia farmacológica, neurobiológica y clínica existente sugiere que los antidepresivos con un perfil de actividad noradrenérgico y dopaminérgico pueden aportar un beneficio terapéutico en el tratamiento de los síntomas asociados a la “disminución del afecto positivo”.

## Agradecimientos

Con el apoyo de una subvención de formación no condicionada de GlaxoSmithKline. Nuestro agradecimiento a Julie Wilson, redactora médica de este artículo.

## Fuentes de financiación

Financiado con una subvención de formación no condicionada de GlaxoSmithKline

## Exenciones de responsabilidad y conflictos de intereses

El Profesor Nutt ha sido consultor de Pfizer, GSK, MSD, Novartis, Asahi, Organon, Cypress, Lilly, Janssen, Lundbeck, Wyeth. Ha percibi-

do honorarios por conferencias (además de lo anterior) de Reckitt-Benckiser y Cephalon. Ha recibido subvenciones y pagos por ensayos clínicos de MSD, GSK, Novartis, Servier, Janssen, Yamanouchi, Lundbeck, Pfizer, Wyeth, Organon. Posee 300 acciones de GSK (antes Wellcome). El Profesor Demyttenaere ha sido consultor de Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Lundbeck. Forma parte del panel de conferenciantes y ha aceptado encargos de conferencias remuneradas de Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Glaxo-SmithKline, Lundbeck, Solvay y Organon. El Profesor Janka ha aceptado encargos de conferencias remuneradas en simposios de la industria farmacéutica en Hungría, sobre temas relacionados con la psicofarmacología (Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Eli Lilly, Glaxo-SmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Novartis, Pfizer, G. Richter, Roche, SanofiAventis, Servier, Solvay, UCB Pharma y Wyeth). El Dr Aarre ha sido consultor de Eli Lilly y Glaxo-SmithKline. Ha aceptado encargos de conferencias remuneradas de Pfizer, Eli Lilly y Glaxo-SmithKline y disfruta de subvenciones de investigación de Lundbeck. Ha aceptado facilidades de viaje no relacionadas con conferencias públicas de Eli Lilly y GlaxoSmithKline. Ha sido también consultor de las Autoridades de Medicamentos de Noruega. El Profesor Bourin es consultor de Servier, Wyeth, Glaxo-SmithKline (Francia), Bioproject, Pierre Fabre, Bristol-Myers Squibb (Francia). El Profesor Canonico es consultor de GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Pfizer, Novartis, UCB Pharma, Lundbeck y Boehringer Ingelheim. Ha recibido subvenciones de investigación de Eli Lilly, Astra Zeneca, Novartis, Sigma Tau, Pfizer y Boehringer Ingelheim. Ha aceptado encargos de conferencias remuneradas de Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Merck, Novartis, Lundbeck y Bristol-Myers Squibb. También ha aceptado facilidades de viaje no relacionadas con encargos de conferencias de Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Novartis, Schwarz Pharma, Wyeth, UCB Pharma, Lundbeck, Amgen y Bristol-Myers Squibb. El Profesor Carrasco ha recibido subvenciones de investigación de Pfizer, Eli Lilly y Janssen-Cilag y ha aceptado encargos de conferencias remuneradas de la mayoría de compañías farmacéuticas. El Dr Stahl es consultor y/o ha recibido honorarios de las siguientes compañías: Asahi, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Cypress Bioscience, Eli Lilly, Pierre Fabre, GlaxoSmithKline, Pfizer, Sanofi, Solvay y Wyeth Laboratories. También ha recibido subvenciones de investigación de las siguientes compañías farmacéuticas: Asahi, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Cypress Bioscience, Pierre Fabre, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer y Wyeth Laboratories.

## Bibliografía

- Alonso J, Angermeyer M C, Bernet S, Bruffaerts R, Brugha T S, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro J M, Katz S J, Kessler R C, Kovess V, Lepine J P, Ormel J, Polidori G, Russo L J, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman M A, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo S S, Martinez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacin C, Romera B, Taub N, Vollebergh W A; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project (2004a) Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 109 (Suppl. 420): 21–27
- Alonso J, Angermeyer M C, Bernet S, Bruffaerts R, Brugha T S, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro J M, Katz S J, Kessler R C, Kovess V, Lepine J P, Ormel J, Polidori G, Russo L J, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman M A, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo S S, Martinez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacin C, Romera B, Taub N, Vollebergh

- W A; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project (2004b) Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 109 (Suppl. 420): 38–46
- Árgyelán M, Szabó Z, Kanyó B, Tanács A, Kovács Z S, Janka Z, Pávics L (2005) Dopamine transporter availability in medication free and in bupropion treated depression: a <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT study. *J Affect Disord* 89: 115–123
- Baldwin D S, Papakostas G I (in press). Symptoms of fatigue and sleepiness in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*
- Baker M, Dorzab J, Winokur G, Cadoret R J (1971) Depressive disease: classification and clinical characteristics. *Compr Psychiatry* 12: 354–365
- Barkham M, Rees A, Shapiro D A, Hardy G E, Stiles W, Reynolds S (1996) Dose effect relations in time-limited psychotherapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 64: 927–935
- Barratt K (1991) Treating organic abulia with bromocriptine and lisuride: four case studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 718–722
- Bodkin J A, Lasser R A, Wines J D Jr, Gardner D M, Baldessarini R J (1997) Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 58: 137–145
- Bothwell R, Scott J (1997) The influence of cognitive variables on recovery in depressed inpatients. *J Affect Disord* 43: 207–212
- Bourin M (1999) Psychopharmacological profile of venlafaxine. *Encephale* 25: 21–25
- Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleuret O (1999) Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology* 39: 25–32
- Boyer P, Tassin J P, Falissart B, Troy S (2000) Sequential improvement of anxiety, depression and anhedonia with sertraline treatment in patients with major depression. *J Clin Pharm Ther* 25: 363–371
- Bremner J D, Abrahams L M, Crupie J E, McCawley A, Proctor R C, Sathananthan S L (1984) Multicenter double-blind comparison of nomifensine and imipramine for efficacy and safety in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 45: 56–59
- Bremner J D, Innis R B, Salamon R M (1997) Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 54: 364–374
- Brothers L (1995) Neurophysiology of the perception of intentions by primates. In Gazzaniga, M S (ed.), *The cognitive neurosciences*. MIT Press, Cambridge, MA
- Casacalenda N, Perry J C, Looper K (2002) Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry* 159: 1354–1360
- Cassano P, Lattanzi L, Fava M, Navari S, Battistini G, Abelli M, Cassano G B (2005) Ropinirole in treatment-resistant depression: a 16-week pilot study. *Can J Psychiatry* 50: 357–360
- Chau D T, Roth R M, Green A I (2004) The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Curr Psych Report* 6: 391–399
- Clark L A, Watson D (1991) Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 100: 316–336
- Clerc, G E, Ruimy P, Verdeau Palles J (1994) A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The Venlafaxine French Inpatient Study Group. *Int. Clin. Psychopharmacol* 9: 139–143
- Corcoran C, Wong M L, O'Keane V (2004) Bupropion in the management of apathy. *J Psychopharmacology* 18: 133–134
- 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: 58–65
- Croft H, Settle E Jr, 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: 643–658
- Cullum J L, Wojciechowski A E, Pelletier G, Simpson J S (2004) Bupropion sustained release treatment reduces fatigue in cancer patients. *Can J Psychiatr* 49: 139–144
- D'Aquila P S, Collu M, Gessa G L, Serra G (2000) The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol* 405: 365–373
- 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
- Davidson J R, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D (2002) Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety* 16: 4–13
- Davies J, Lloyd K R, Jones I K, Barnes A, Pilowsky L S (2003) Changes in regional cerebral blood flow with venlafaxine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 160: 374–376
- Delgado P L (2000) Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl. 6): 7–11
- Delgado P L (2004) How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl. 4): 25–30
- Demyttenaere K, Fruyt J, Stahl S M (2004) The many faces of fatigue in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 8: 93–105
- Depue R A, Collins P F (1999) Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci* 22: 491–569
- Depue R A, Luciana M, Arbisi P, Collins P, Leon A (1994) Dopamine and the structure of personality: relation of agonist-induced dopamine activity to positive emotionality. *J Pers Soc Psychol* 67: 485–498
- Detke M J, Wiltse C G, Mallinckrodt C H, McNamara R K, Demitrack M A, Bitter I (2004) Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: 457–470
- Di Matteo V, Di Blasi A, Di Giulio C, Esposito E (2001) Role of 5-HT(2C) receptors in the control of central dopamine function. *Trends Pharmacol Sci* 22: 229–232
- Drevets W C (1999) Prefrontal cortical-amygdala metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 877: 614–637
- Drevets W C (2001) Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features. *Curr Opin Neurobiol* 11: 240–249
- Drevets W C, Bogers W, Raichle M E (2002) Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 527–544
- Drevets W C, Ongur D, Price J L (1998) Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry* 3: 220–226, 190–191
- Entsuh A R, Huang H, Thase M E (2001) Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* 62: 869–877
- 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: 106–113
- Fawcett J (1994) Antidepressants: partial response in chronic depression. *Br J Psychiatry Suppl.* 26: 37–41

- Feighner J, Hendrickson G, Miller L, Stern W (1986) Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 6: 27–32
- 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: 329–335
- 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
- Garland E J, Baerg E A (2001) Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11: 181–186
- Gaynes B N, Rush A J, Trivedi M, Wisniewski S R, Balasubramani G K, Spencer D C, Petersen T, Klinkman M, Warden D, Schneider R K, Castro D B, Golden R N (2005) A direct comparison of presenting characteristics of depressed outpatients from primary vs. specialty care settings: preliminary findings from the STAR\*D clinical trial. *Gen Hosp Psychiatry* 27: 87–96
- Gloor P, Olivier A, Quesney L F, Andermann F, Horowitz S (1982) The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 12: 129–144
- Gobert A, Rivet J M, Lejeune F, Newman-Tancredi A, Adhumeau-Auclair A, Nicolas J P, Cistarelli L, Melon C, Millan M J (2000) Serotonin<sub>2C</sub> receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. *Synapse* 36: 205–221
- Gold P W, Chrousos G P (1998) The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians* 111: 22–34
- Goodnick P J, Goldstein B J (1998) Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I: Basic pharmacology. *J Psychopharmacol* 12 (Suppl. B): S5–S20
- Goodnick P J, Sandoval R, Brickman A, Klimas N G (1992) Bupropion treatment of fluoxetine-resistant chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 32: 834–838
- Green T R (1997) Bupropion for SSRI-induced fatigue. *J Clin Psychiatry* 58: 174.
- Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Raponen 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
- Hickie I B, Wilson A J, Wright J M, Bennet 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: 643–648
- Hoehn-Saric R, Lipsey J R, McLeod D R (1990) Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 10: 343–345
- Hoehn-Saric R, Harris G J, Pearlson G D, Cox C S, Machlin S R, Camargo E E (1991) A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive compulsive patient. *J Clin Psychiatry* 52: 131–133
- Jamerson B, Krishnan K R R, Roberts J, Krishnan A, Modell J G (2003) Effect of bupropion SR on specific symptoms clusters of depression: analysis of the 31-item Hamilton Rating Scale for Depression. *Psychopharmacol Bull* 37: 67–78
- Jefferson J W, Rush A J, Nelson J C, Vanmeter S A, Krishnan A, Hampton K D, Wightman D S, Modell J G (*in press*) Extended release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Clin Psychiatry*
- Jouvent R, Le Houezec J, Payan C, Mikkelsen H, Fermanian J, Millet V, Dufour H (1998) Dimensional assessment of onset of action of antidepressants: a comparative study of moclobemide vs. clomipramine in depressed patients with blunted affect and psychomotor retardation. *Psychiatry Res* 79: 267–275
- Judd L L, Akiskal H S, Maser J D, Zeller P J, Endicott J, Coryell W, Paulus M P, Kunovac J L, Leon A C, Mueller T I, Rice J A, Keller M B (1998) Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 50: 97–108
- 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: 532–537
- Kennedy N, Paykel E S (2004) Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord* 80: 135–144
- Kennedy S H, Javanmard M, Vaccarino F J (1997) A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 42: 467–475
- Kiev A, Masco H L, Wenger T L, Johnston J A, Batey S R, Holloman L C (1994) The cardiovascular effects of bupropion and nortriptyline in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry* 6: 107–115
- Klein D F (1974) Endogenomorphic depression: a conceptual and terminological revision. *Arch Gen Psychiatry* 31: 447–454
- Kopta S M, Howard K I, Lowry J L, Beutler L E (1994) Patterns of symptomatic recovery in psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 62: 1009–1116
- Learned-Coughlin S M, Bergström M, Savitcheva I, Ascher J, Schmith V D, Långström B (2003) In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 54: 800–805
- 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: 7877–7893
- Lecrubier Y (2000) Depressive illness and disability. *Eur Neuropsychopharmacol* 10 (Suppl. 4): S439–S443
- Lecrubier Y (2002) How do you define remission? *Acta Psychiatr Scand* 106 (Suppl. 415): 7–11
- Levesque M, Bedard A, Cossette M, Parent A (2003) Novel aspects of the chemical anatomy of the striatum and its efferent projections. *J Chem Neuroanat* 26: 271–281
- Liotti M, Mayberg H S, McGinnis S, Brannan S L, Jerabek P (2002) Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* 159: 1830–1840
- Lopez-Ibor J, Guelfi J D, Pletan Y, Tournoux A, Prost J F (1996) Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 11 (Suppl. 4): 41–46
- MacHale S M, Lawrie S M, Cavanagh J T, Glabus M F, Murray C L, Goodwin G M, Ebmeier K P (2000) Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression. *Br J Psychiatry* 176: 550–556
- Macher J P, Mirabaud C (1992) A double-blind comparison of moclobemide and amineptine in the treatment of depression in outpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 106 (Suppl): S116–S117
- Marin R S, Fogel B S, Hawkins J, Duffy J, Krupp B (1995) Apathy: a treatable syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 23–30
- Massana J (1998) Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry* 59: 8–10
- Maurice-Tison S, Verdoux H, Gay B, Perez P, Salamon R, Bourgeois M L (1998) How to improve recognition and diagnosis of depressive syn-

- dromes using international diagnostic criteria. *Br J Gen Pract* 48: 1245–1246
- Mayberg H S, Liotti M, Brannan S K, McGinnis B S, Mahurin R K, Jerabek P A, Silva J A, Tekell J L, Martin C C, Lancaster J L, Fox P T (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156: 675–682
- 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: 102–105
- Montgomery S A (1997) Reboxetine: additional benefits to the depressed patient. *J. Psychopharmacol* 11: S9–S15
- Moos R H, Cronkite R C (1999) Symptom-based predictors of a 10-year chronic course of treated depression. *J Nerv Ment Dis* 187: 360–368
- 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. *Neuropsychobiol* 37: 150–154
- 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 chronic fatigue syndrome. *Psychopharmacology (Berl)* 124: 226–230
- Nelson J C, Clary C M, Leon A C (2005) Symptoms of late life depression: frequency and change during treatment. *Am J Geriatric Psychiatry* 13: 520–526
- Nemeroff C B, Schatzberg A F, Goldstein D J, Detke M J, Mallinckrodt C, Lu Y, Tran P V (2002) Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 36: 106–132
- Nierenberg A A, DeCocco L M (2001) Definitions of antidepressant treatment response, remission, non-response, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl. 16): 5–9
- 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: 221–225
- Opbroek A, Delgado P L, Laukes C, McGahuey C, Katsanis J, Moreno F A, Manber R (2002) Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction: do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol* 5: 147–151
- Opdyke K S, Reynolds III C F, Frank E, Begley A E, Buysse D J, Drew M A, Mulsant B H, Shear M K, Mazumdar S, Kupfer D J (1996–1997) Effect of continuation treatment on residual symptoms in late-life depression: how well is 'well'. *Depress Anxiety* 4: 312–319
- Ormel J, Vonkorff M, Oldehinkel A J, Simon G, Tiemens B G, Üstun T B (1999) Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients. *Psychol Med* 29: 847–853
- Papakostas G I (2006) Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur Neuropsychopharmacol* (Epub ahead of print)
- Paykel E S (2002) Achieving gains beyond response. *Acta Psychiatr Scand* 106 (Suppl. 415): 12–17
- Paykel E S, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A (1995) Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 25: 1171–1180
- Pearson S D, Katzelnick D J, Simon G E, Manning W G, Helstad C P, Henk H J (1999) Depression among high utilizers of medical care. *J Gen Intern Med* 14: 461–468
- Petersen T, Papakostas G I, Pasternak 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: 336–341
- Prisco S, Esposito E (1995) Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area. *Br J Pharmacol* 116: 1923–1931
- Rampello L, Nicoletti G, Raffaele R (1991) Dopaminergic hypothesis for retarded depression: a symptom profile for predicting therapeutical responses. *Acta Psychiatr Scand* 84: 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: 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 300mg/d sustained-release bupropion tablets versus placebo in depressed outpatients. *Clin Ther* 20: 505–551
- Rush A J, Trivedi M H (1995) Treating depression to remission. *Psychiatr Ann* 25: 704–709.
- Rush A J, Gullion C M, Basco M R, Jarrett R B, Trivedi M H (1996) The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med* 26: 477–486
- Salamone J D (1996) The behavioural neurochemistry of motivation: methodological and conceptual issues in studies of the dynamic activity of nucleus accumbens dopamine. *J Neurosci Methods* 64: 137–149
- Salamone J D, Correa M, Mingote S, Weber S M (2003) Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *J Pharmacol Exp Ther* 305: 1–8
- Schildkraut J J (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122: 509–522
- Schmidt K, Nolte-Zenker B, Patzer J, Bauer M, Schmidt L G, Heinz A (2001) Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry* 34: 66–72
- Shelton R C, Tomarken A J (2001) Can recovery from depression be achieved? *Psych Serv* 52: 1469–1478
- Sitland-Marken P A, Wells B G, Froemming J H, Chu C C, Brown C S (1990) Psychiatric applications of bromocriptine therapy. *J Clin Psychiatry* 51: 68–82
- Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I (2002) Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 180: 396–404
- Spijker J, Bijl R V, de Graaf R, Nolen W A (2001) Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) *Acta Psychiatr Scand* 103: 122–130
- Stahl S M, Zhang L, Damatarca C, Grady M (2003) Brain circuits determine destiny in depression: a novel approach to psychopharmacology of wakefulness, fatigue and executive dysfunction in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 64 (Suppl. 14): 6–17
- Stahl S M, Pradko J F, Haight B R, Modell J G, Rockett C B, Learned-Coughlin S (2004) A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion, J Clin Psychiatry* 6: 159–166
- Stewart J W, Quitkin F, Fyer A, Rifkin A, McGrath P, Liebowitz M, Rosnick L, Klein D F (1980) Efficacy of desipramine in endogenomorphically depressed patients. *J Affect Disord* 2: 165–176
- Suh T, Gallo J J (1997) Symptom profiles of depression among general medical service users compared with specialty mental health service users. *Psychol Med* 27: 1051–1063
- Swindle R, Kroenke K, Braun L A (2001) Energy and improved workplace productivity in depression. In Farquhar I, Summers K, Sorkin A (eds), *Investing in health: the social and economic benefits of health care innovation*, vol. 14. Elsevier Science Ltd, New York.

- Thase M E (2003) Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates. *J Clin Psychiatry* 64 (Suppl. 2): 3–7
- Thase M E, Entsuah A R, Rudolph R L (2001) Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 178: 234–241
- Thase M E, Trivedi M H, Rush A J (1995) MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 12: 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 reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomised controlled trials. *J Clin Psychiatry* 66: 974–981
- Thase M E, Simons A D, McGeary J, Cahalane J F, Hughes C, Harden T, Friedman E (1992) Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry* 149: 1046–1052
- Tomarken A J, Dichter G S, Freid C, Addington S, Shelton R C (2004) Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. *J Affect Disord* 78: 235–241
- 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: 776–781
- Trivedi M H, Rush A J, Wisniewski S R, Warden D, McKinney W, Downing M, Berman S R, Farabaugh A, Luther J F, Nierenberg A A, Callan J A, Sackeim H A (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163: 28–40
- Tylee A T, Freeling P, Kerry S (1993) Why do general practitioners recognize major depression in one woman patient yet miss it in another? *Br J Gen Pract* 43: 327–330
- Tylee A, Gastpar M, Lepine J P, Mendlewicz J. for the DEPRES Steering Committee (1999) DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. *Int Clin Psychopharmacol* 14: 139–151
- Vauterin C and Bazot M (1979) A double-blind controlled trial of amineptine versus trimipramine in depression. *Curr Med Res Opin* 6: 101–106
- Videbech P (2000) PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatrica Scand* 101: 11–20
- Volkow N D, Ding Y S, Fowler J S, Wang G J, Logan J, Gatley J S, Dewey S L, Ashby C, Lieberman J, Hitzemann R, Wolf A P (1995) Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 52: 456–463
- Volkow N D, Wang G J, Fischman M W, Foltin R W, Fowler J S, Abumrad N N, Vitkun S, Logan J, Gatley S J, Pappas N, Hitzemann R, Shea C E (1997): Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 386: 827–830
- 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: 1325–1331
- Watson D, Clark L A (1988) Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. *J Abnormal Psychol* 97: 346–353
- Watson D, Tellegen A (1985) Toward a consensual structure of mood. *Psychol Bull* 98: 219–235
- Watson D, Clark L A, Tellegen A (1984) Cross cultural convergence in structure of mood: a Japanese replication and a comparison with US findings. *J Personal Soc Psychobiol* 47: 127–144
- Watson D, Weber K, Assenheimer J S, Clark L A, Strauss M E, McCormick R A (1995b) Testing a tripartite model: I. Evaluating the convergent and discriminant validity of anxiety and depression symptoms scales. *J Abnorm Psychol* 104: 3–14
- Watson D, Clark L A, Weber K, Assenheimer J S, Strauss M E, McCormick R A (1995a) Testing a tripartite model: II. Exploring the symptom structure of anxiety and depression in student, adult and patient samples. *J Abnorm Psychol* 104: 15–25
- Weihls K L, Settle E C Jr, 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: 196–202
- Weisler R H, Johnston J A, Lineberry C G, Samara B, Brannonier R J, Billow A A (1994) Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 14: 170–179
- White P D, Cleary K J (1997) An open study of the efficacy and adverse events of moclobemide in patients with the chronic fatigue syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 12: 47–52
- Willner P (1983a) Dopamine and depression: a review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain Res* 287: 211–224
- Willner P (1983b) Dopamine and depression: a review of recent evidence. II. Theoretical approaches. *Brain Res* 287: 225–236
- Willner P (1983c) Dopamine and depression: a review of recent evidence. III. The effects of antidepressant treatments. *Brain Res* 287: 237–246
- Willner P (1995) Animal models of depression: validity and applications. *Adv Biochem Psychopharmacol* 49: 19–41
- Willner P (2000) Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In Watson S (ed.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Lippincott, Williams and Wilkins, New York (online edition)
- Wise R A (1982) Neuroleptics and operant behaviour: the anhedonia hypothesis. *Behav Brain Sci* 5: 39–87
- Zung W W, Brodie H K, Fabre L, McLendon D, Garver D (1983) Comparative efficacy and safety of bupropion and placebo in the treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 79: 343–347



**Wolters Kluwer**  
Health

**Wolters Kluwer Health España, S.A.**

Orense, 16 - 2º (Oficinas). 28020 Madrid. España

Tel.: +34 91 555 40 62. Fax: +34 91 555 76 89

E-mail: [Juan.DeLaFuente@wolterskluwer.com](mailto:Juan.DeLaFuente@wolterskluwer.com)

<http://www.wkhealth.com>

**Título y publicación originales:**

“The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure”, David Nutt et al. *Journal of Psychopharmacology*. 2007; 21(5): 461-471.

Traducido por Wolters Kluwer Health España, S.A. del artículo original en inglés que ha sido publicado en la revista: *Journal of Psychopharmacology*. © 2007 BRITISH ASSOCIATION FOR PSYCHOPHARMACOLOGY AND SAGE PUBLICATIONS.

Wolters Kluwer Health España, S.A. mantiene, para España y Portugal, los derechos para la reproducción de separatas de British Association for Psychopharmacology and Sage Publications.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Wolters Kluwer Health.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, el Editor no se responsabilizará de la actualización continuada de la información o de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Asimismo, no se responsabilizará de los posibles perjuicios y/o daños a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se expresan en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, el Editor recomienda que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en el material aquí publicado.

The copyright in the contents and material in this publication is owned by the Publisher, British Association for Psychopharmacology and Sage Publications. Although great care has been taken in compiling the content of this publication, neither Wolters Kluwer Health, the Publisher nor their servants are responsible or liable in any way for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies in the original or following translation, or for any consequences arising therefrom. Approved product information should be reviewed before prescribing.