

Antidepresivos

Revisión

La depresión es una enfermedad mental cuya prevalencia se estima en el 3-5% de la población adulta, y que, en el transcurso de la vida, puede afectar a un 10-20% con un riesgo entre dos y tres veces mayor en mujeres que en hombres. Como síntomas predominantes de esta enfermedad destacan: pérdida de interés por las actividades usuales, fatiga, sentimiento de inutilidad, falta de concentración, deseo de morir, pérdida de apetito o de peso, insomnio, agitación o retraso psicomotor, etc., junto con somatizaciones más o menos pronunciadas. Cuando varios de estos síntomas se mantienen presentes de forma constante, *la depresión debe ser tratada*.

JUANA BENEDÍ. Profesora titular de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid.
CARMEN ROMERO. Licenciada en Farmacia.

Generalidades de los fármacos antidepresivos

La depresión parece estar asociada a la existencia de niveles bajos de determinados neurotransmisores a nivel cerebral, como serotonina, noradrenalina o dopamina. Por ello, los fármacos antidepresivos intentan aumentar alguna de estas sustancias en el cerebro a través de distintos mecanismos de acción.

La mayor parte de los antidepresivos actúan sobre la recaptación de monoaminas. La acción inhibitoria sobre la recaptación de noradrenalina o 5-HT conduce a un incremento de estas aminas en el espacio sináptico, gracias al cual se produce el efecto antidepresivo. El aumento inicial de las monoaminas en la sinapsis lleva inicialmente a una hiperactivación de los autorreceptores presinápticos α_2 -adrenérgicos o 5-HT_{1A}, mediante la que se potencia la retroacción negativa sobre la síntesis y liberación de noradrenalina y 5-HT, respectivamente. Posteriormente, el tratamiento durante una o dos semanas con estos antidepresi-

vos puede acabar produciendo una desensibilización o disminución de los mencionados autorreceptores, lo que debe conducir a que el funcionamiento noradrenérgico o serotoninérgico se normalice e incluso se incrementa.

Clasificación de los antidepresivos

Hay dos grandes grupos de fármacos antidepresivos:

Antidepresivos heterocíclicos (ATC).

Los tricíclicos fueron los primeros en aparecer. Presentan una elevada eficacia aunque, debido a los efectos secundarios que producen (sedación, sequedad de boca, estreñimiento, temblores, hipotensión, etc.), se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentándolas en función de la tolerancia del paciente y del efecto antidepresivo, hasta conseguir la dosis que equilibre la mayor eficacia posible con los menores efectos secundarios. Se tienden a utilizar en casos graves de

depresión. Por su perfil sedante, alguno de ellos se indica también en las depresiones con elevado nivel de ansiedad. Destacan imipramina, clomipramina, trimipramina y desipramina, entre otros.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o noradrenalina.

De introducción reciente en los últimos 10 años, su uso está muy extendido. Su mecanismo de acción es más selectivo, y por ello son fármacos con un perfil de efectos secundarios mejor tolerados que los fármacos heterocíclicos. Por tanto, se puede iniciar el tratamiento con dosis usualmente efectivas. Al poder indicarse desde el primer día a dosis terapéuticas, es posible que necesiten menor tiempo de inicio de la acción antidepresiva. Ejemplos:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina y citalopram.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina: reboxetina.

Clasificación de la depresión

Los criterios actuales de clasificación de la depresión permiten una orientación diagnóstica eficaz, que es de vital importancia a la hora de comenzar con la terapia adecuada. En la actualidad, los distintos síndromes depresivos se clasifican atendiendo, sobre todo, a las directrices del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* de la Asociación Psiquiátrica de Norteamérica:

Trastorno depresivo mayor.

Caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores en un período de al menos 2 semanas durante los que hay un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades.

Trastorno distímico. Estado de ánimo crónicamente deprimido que se hace presente la mayor parte de los días en un período de 2 años.



Trastornos depresivos no específicos. Trastornos depresivos que no cumplen con los criterios de los subtipos anteriores.

Trastornos bipolares. Se caracterizan por cambios cíclicos en el estado de ánimo, con fases de ánimo elevado o eufórico (manía) y fases de bajo ánimo o depresión.

• Inhibidores específicos de la recaptación de noradrenalina y serotonina: venlafaxina.

Otros grupos son:

Inhibidores del metabolismo monoaminérgico (IMAO). Estos agentes actúan causando una inhibición irreversible de la enzima mitocondrial monoaminoxidasa (MAO), que participa en la oxidación de las monoaminas. Los IMAO parecen ser algo menos eficaces que los ATC en la depresión grave, aunque presentan mayor eficacia en las depresiones atípicas. Por ello y por la mayor posibilidad de interacciones con diversos fármacos y alimentos, no se consideran fármacos de primera elección. Ejemplos: trancipromina, fenelzina. La moclobemina

es un inhibidor reversible de la MAO.

Antidepresivos noradrenérgicos o serotoninérgicos selectivos (NaSSA).

La mirtazapina tiene un mecanismo de acción diferente (antagonismo de los receptores α_2 -adrenérgicos centrales, potenciación de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico). Tiene un efecto favorecedor del sueño y ansiolítico, aunque puede causar somnolencia y ganancia de peso; parece no tener efectos secundarios en la esfera sexual.

Hipérico. El hipérico (*Hypericum perforatum*) o hierba de San Juan es una planta utilizada en trastornos del sueño y del ánimo. En una revisión sistemática de 27 ensayos clínicos, el hipé-

rico ha sido superior al placebo, y de una eficacia similar a dosis bajas de antidepresivos en pacientes con depresión leve-moderada, siendo menos eficaz en pacientes ambulatorios diagnosticados de depresión mayor, por lo que no se recomienda su uso en esta situación. El perfil de efectos secundarios descrito en los ensayos incluye problemas digestivos, mareos, confusión, cansancio, sedación, sequedad de boca; efectos adversos que aparecieron en menor medida que los antidepresivos de comparación. Especial precaución ha de tenerse con el potencial de interacciones de esta sustancia, por lo que no se recomienda administrarla junto con otros fármacos como anticonvulsivantes, ciclosporina, digoxina, triptanos, antidepresivos ISRS, anticonceptivos orales, etc.

Acciones farmacológicas de los antidepressivos

Conviene diferenciar las acciones que favorecen la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica como consecuencia de la inhibición de la recaptación del transmisor y de la facilitación de su liberación, de aquellas otras que contribuyen a la presencia de reacciones adversas.

Acción antidepressiva

La mayoría de los fármacos antidepressivos no modifican el estado de ánimo en individuos normales. En general, no producen efectos euforizantes y, por tanto, no crean adicción. Al seleccionar un fármaco antidepressivo hay que tener en cuenta algunos factores como: la experiencia conocida de un episodio anteriormente tratado, el subtipo de depresión, el perfil de efectos secundarios propio de cada medicamento y la posibilidad de interacción con otros medicamentos que ya se estén tomando.

Período de latencia. Es necesario conocer de antemano que todos los fármacos antidepressivos tienen un período de latencia de respuesta, y que éste puede variar entre 2 y 4 semanas. El paciente, en este período, además de no notar importante mejoría, percibirá los efectos secundarios posibles de la medicación, lo que añade frustración y desconfianza hacia la eficacia del tratamiento. Se ha de ser, por tanto, paciente y esperar la mejoría de la depresión dentro de ese plazo de tiempo. Si es posible observar, en ocasiones, una cierta mejoría a los pocos días de iniciar la toma del medicamento, pero este efecto (no depresivo) posiblemente se deba a cierta acción sedativa o inductora del sueño que mejora aspectos que suelen presentarse asociados a la depresión, como la ansiedad o el insomnio. Hasta un 70% de pacientes responde al primer antidepressivo si se utiliza a dosis correctas.

Indicación. Aunque la eficacia de la mayoría de los antidepressivos es similar, hay diferencias respecto a su perfil clínico, de efectos secundarios y tolerabilidad, lo que permite seleccionar su indicación. La determinación de los niveles de fármaco antidepressivo en

sangre puede ser útil cuando se quiere evaluar el posible mal cumplimiento del tratamiento, la presencia de efectos secundarios anormalmente exagerados, la posibilidad de niveles tóxicos del fármaco o la interacción con otros medicamentos que esté tomando el paciente.

Eficacia y recaída. En caso de ineficacia del tratamiento antidepressivo, el planteamiento será sustituir el medicamento por otro, habitualmente de distinto mecanismo de acción, o bien combinar dos fármacos antidepressivos de mecanismo de acción complementario. Al sustituir un fármaco, en ocasiones es necesario dejar pasar unos días de eliminación antes de iniciar el nuevo tratamiento con el fin de evitar interacciones entre ambos. Una vez conseguida la remisión completa del cuadro depresivo, es necesario continuar el tratamiento y no abandonarlo aunque el paciente ya se sienta totalmente bien. Con ello se intenta disminuir en lo posible el riesgo de recaída. El riesgo de recaída de la depresión es elevado en los primeros meses tras la finalización del tratamiento antidepressivo eficaz. Este riesgo es del 50% en 6 meses y alcanza el 85% en los 3 primeros años. Por ello, cualquier tratamiento antidepressivo ha de durar un mínimo de 6 a 12 meses tras la recuperación de la depresión.

Retirada. La retirada del tratamiento debe hacerse de modo progresivo, para evitar tanto la posibilidad de síntomas de abstinencia como el posible resurgimiento de la depresión, si la decisión de retirada del fármaco fuera prematura. Respecto a la abstinencia, los fármacos antidepressivos no generan adicción, pero pueden producir los denominados síntomas de retirada del medicamento. Ante un segundo episodio depresivo, habitualmente se deberá mantener la medicación durante uno o dos años antes de retirarla. A partir del tercer episodio depresivo, el médico deberá plantearse, y plantear al paciente, la necesidad de tomar el medicamento a dosis de mantenimiento durante varios años, incluso de por vida, con el fin de disminuir la posibilidad de nuevas recaídas, ya

que cuanto mayor es el número de episodios mayor es la probabilidad de recaer en la depresión. Se ha comprobado que la dosis de mantenimiento debe ser la misma cantidad que se administraba al final del episodio agudo, ya que esta dosis es más protectora frente a la recurrencia.

Niños y adolescentes. El empleo de antidepressivos en la infancia y la adolescencia en la clínica diaria se ha adelantado a la obtención de resultados definitivos que demuestren su eficacia en esta población. Mientras que no se ha comprobado la eficacia de los antidepressivos heterocíclicos en este grupo de pacientes, los resultados disponibles con fluoxetina sí parecen depender su uso. No obstante, estudios recientes han asociado el empleo de ISRS (paroxetina) con un incremento de riesgo de suicidio en niños con depresión.

Acción ansiolítica

La distinción entre trastornos de ansiedad y depresión no siempre es neta y hay un grupo importante de pacientes en los que ambos síndromes se superponen caracterizándose por un estado mixto de ansiedad-depresión. Así, se ha comprobado que el tratamiento a largo plazo con algunos antidepressivos es clínicamente eficaz en todos los trastornos de ansiedad. Muchos antidepressivos han demostrado su eficacia en el trastorno de las crisis de angustia, la ansiedad generalizada, la fobia social y el síndrome de estrés postraumático. Algunos antidepressivos pueden ser eficaces en el tratamiento de trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) y trastornos de la personalidad. Entre ellos se encuentran los ISRS y la clomipramina. Las dosis de ISRS necesarias en este caso son a menudo más altas que las que se administran para el tratamiento de la depresión.

Acción analgésica

Esta acción es independiente del efecto antidepressivo o sedante. El mecanismo de acción analgésica parece estar mediado, en parte, por la potencia-

ción de las acciones de las vías serotoninérgicas que desempeñan un papel importante en los mecanismos endógenos de la nocicepción. Además, estudios experimentales sugieren que los antidepresivos potencian los sistemas de opioides endógenos, lo que supondría una base racional a su utilización conjunta con analgésicos opiáceos, aunque esta sinergia no siempre se demuestra en la práctica clínica. Y así, amitriptilina, clomipramina o tri-

mipramina se emplean frecuentemente en el tratamiento de distintas formas de dolor crónico, bien de índole neurogénica o no. Se utilizan tanto de forma individual como en combinación con otros analgésicos, incluidos los opiáceos. También son de gran utilidad en situaciones en las que el dolor forma parte de la somatización de la depresión. Por otro lado, la fluoxetina se ha experimentado con éxito en la profilaxis de la migraña.

Efectos adversos de los antidepresivos

Los efectos adversos de los tratamientos antidepresivos difieren en función de los grupos terapéuticos empleados:

Inhibidores de la MAO. Una complicación relativamente frecuente es la hipotensión arterial, incluso en decúbito. En cuanto a los efectos sobre el SNC, los IMAO pueden causar sedación o, por el contrario, excitación conductual.

Antidepresivos heterocíclicos. Una importante causa de efectos adversos es su acción bloqueante de los receptores colinérgicos, que es dependiente de la dosis, mientras que sus efectos sedativos centrales máximos se desencadenan con bajas dosis. Con el tiempo se desarrolla tolerancia a los efectos sedativos y anticolinérgicos. Los antidepresivos heterocíclicos pueden causar confusión, delirio o problemas de la memoria y la concentración en más del 30% de los pacientes mayores de 50 años.

Otro posible efecto de estos fármacos en el SNC es la disminución del umbral convulsivo, con la aparición de crisis epilépticas. Las reacciones adversas más preocupantes son las cardiovasculares, que pueden producirse a concentraciones terapéuticas. Estos fármacos alteran la frecuencia, el ritmo y la contractilidad del corazón. El efecto más comúnmente observable es la taquicardia sinusal.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En comparación con los antidepresivos heterocíclicos, poseen menor efecto anticolinérgico y no producen cardiotoxicidad. Sin embargo, pueden generar, con mayor frecuencia que los antidepresivos heterocíclicos, síntomas gastrointestinales, nerviosismo o agitación, alteraciones del sueño y, posiblemente, alteraciones sexuales. Las reacciones adversas más comunes son las alteraciones gastrointestinales que conllevan relativamente al abandono del tratamiento, aunque a menudo desaparecen tras varias semanas. Se han apreciado efectos extrapiramidales, al igual que sucede con los antidepresivos heterocíclicos, por ello se han de extremar las precauciones cuando se administran a pacientes con enfermedad de Parkinson, así como cuando se asocian a neurolepticos.

Nuevos antidepresivos. Cabe destacar la mayor frecuencia de crisis convulsivas asociadas a bupropión o maprotilina. Asimismo, se han descrito alteraciones cardiovasculares causadas por reboxetina (taquicardia, extrasístoles), bupropión o venlafaxina (hipertensión arterial). Los efectos sobre la esfera sexual son, al parecer, menores con mirtazapina que con los ISRS.



Síndrome de retirada de antidepresivos

El síndrome de retirada puede producirse con gran parte de los antidepresivos. Debido a que también puede presentarse al cambiar un antidepresivo por otro, se recomienda reducir y aumentar, respectivamente, las dosis de forma progresiva. La retirada súbita del tratamiento con algunos antidepresivos heterocíclicos puede causar malestar, escalofríos, coriza y mialgias. El síndrome de retirada con ISRS puede aparecer en aproximadamente un tercio de los pacientes que abandonan su consumo, y los síntomas consisten en sensación de desequilibrio, náuseas y vómitos, clínica de tipo gripal y alteraciones sensoriales y del sueño.

Intoxicación aguda

El cuadro clínico de la intoxicación aguda por sobredosis de antidepresivos heterocíclicos es complejo. Pueden producirse arritmias hasta las 36 h después de la sobredosis. El riesgo de alteraciones cardíacas graves puede alcanzar el 46% cuando las dosis superan los 2 g de imipramina o su equivalente.

Gestación y lactancia

Todos los antidepresivos atraviesan la barrera placentaria, por lo que sólo deben prescribirse en la gestación cuando sean absolutamente necesarios. No se ha demostrado una relación entre la exposición fetal a los antidepresivos heterocíclicos y el riesgo de anomalías congénitas, pero sí se han descrito varios casos de síndrome de retirada perinatal. Aunque se desaconseja asociar el consumo de antidepresivos con la lactancia si no es estrictamente necesario, no se ha demostrado la asociación causal con trastornos transitorios o permanentes.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones con otros medicamentos suelen aparecer generalmente a los 3-5 días. En fármacos de vida media larga, como la fluoxetina, pueden detectarse mucho más tarde.

Inhibidores de la monoaminoxidasa.

La interacción más grave pero menos frecuente corresponde a la administración concomitante de un IMAO con un antidepresivo heterocíclico. El síndrome resultante puede causar toxicidad grave para el SNC, con la presencia de hiperpirexia, convulsiones y coma. Los IMAO inhiben las reacciones de oxidación metabólica de varios grupos de fármacos, entre los que se incluyen antidepresivos heterocíclicos, neurolépticos, alcohol, sedantes, anestésicos locales, antihistamínicos, anticolinérgicos, analgésicos opiáceos, etc. Así, potencian los efectos de estos fármacos sobre el SNC. Del mismo modo, la administración de aminas exógenas de metabolización preferente por la MAO causará un aumento de sus concentraciones, lo que puede conducir a efectos tóxicos. Las personas que siguen un tratamiento con IMAO deben evitar comer ciertos alimentos que contienen elevados niveles de tiramina, como el queso o el vino, así como los tratamientos con descongestionantes. La interacción de tiramina con IMAO puede dar lugar a una crisis hipertensiva.

Antidepresivos heterocíclicos. Son preferentemente metabolizados por el hígado, por tanto, fármacos que producen inducción o inhibición de las enzimas microsomaes hepáticas causarán alteraciones en las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos. Por un mecanismo aún no dilucidado, los antidepresivos heterocíclicos potencian de forma importante los efectos centrales del alcohol, y se han registrado casos de muerte, en pacientes que habían ingerido abundante alcohol consumiendo de forma simultánea estos fármacos. Bloquean la acción de compuestos que para ejercer su efecto deben entrar por el transportador a la terminal presináptica. Entre estos compuestos figuran tiramina, guanetidina y clonidina; para estos dos últimos casos la eficacia antihiperensiva estará disminuida. Como ya se



dijo anteriormente, potencian la acción de los IMAO, ejerciendo efectos tóxicos conjuntos.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los ISRS son inhibidores del citocromo P450. Entre ellos, sertralina y citalopram son los producen menor inhibición. El hecho de que en pacientes ancianos se registren muy a menudo casos de polimedicación hace que esta inhibición sea más relevante. □

Bibliografía general

- Ashton AK, D'Mello DA, Dantz B, Hefner J, Leon FG, Matson GA, et al. Applying neuropharmacology when treating patients with depression. *J Fam Pract.* 2003;Suppl:S34-9.
- Ramasubbu R. Cerebrovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1642-53.
- Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson Ch. Pharmacologic Treatment of Acute Major Depression and Dysthymia. Clinical Guideline, Part 1. *Ann Intern Med.* 2000;132:738-42.
- Taylor WD, Doraiswamy PM. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:2285-99.
- Tolosa C, Duño R, Escoté D. Antidepresivos tricíclicos: efectos adversos y ventajas de la monitorización terapéutica. *Med Clin.* 2002;2:620-6.
- Travé AL, Reneses A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* 2002;26:1-8.

www.doymafarma.com

Material complementario para suscriptores
FICHAS DE EDUCACIÓN SANITARIA

1 Ficha descargable:

- La depresión afecta al equilibrio químico del cerebro

Personalizables con el logotipo de su farmacia para entregar como cortesía a sus clientes