

C

apítulo 37

Terapéutica farmacológica (I). Antidepresivos

E. Baca Baldomero, L. Iruela Cuadrado

INTRODUCCIÓN

Las primeras observaciones acerca de la acción antidepresiva de un fármaco aparecen en 1952 (1) y están referidas a un derivado de las hidracidas –utilizadas entonces como tuberculostáticos– precursor de los actuales inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Poco después, en 1958, se publican los primeros resultados con imipramina (2), una molécula que fue comercializada el año siguiente en Europa y un año más tarde en USA. La imipramina sigue siendo un producto ampliamente utilizado y también la referencia en la mayoría de los ensayos comparativos con otros antidepresivos.

A partir de ese momento la investigación básica y clínica sobre nuevos productos con potencial efecto sobre la depresión ha tenido un crecimiento exponencial. Durante los últimos treinta años los trastornos depresivos se han convertido en una de las enfermedades más y mejor estudiadas de toda la patología psiquiátrica y los conocimientos sobre su fisiopatología han experimentado un desarrollo considerable. La investigación psicofarmacológica no ha sido ni mucho menos ajena a este fenómeno.

Esta progresión puede reflejarse en cifras: a comienzos de los años sesenta habían sido comercializados siete IMAOs y dos antidepresivos heterocíclicos, en 1980 los tricíclicos disponibles en USA eran seis (imipramina, desipramina, amitriptilina, nortrip-

tilina, doxepina y protriptilina) mientras que, por el contrario, algunos IMAOs habían sido retirados (3). Si referimos estos datos a España tenemos que, en 1982, el número de fármacos antidepresivos disponibles ascendía a 14 (4) mientras que en 1996 disponemos de 22 (fuera de España hay comercializados hasta 34 productos). Por último y también en 1996 existen alrededor de unas cien moléculas potencialmente antidepresivas en las distintas fases de la investigación en seres humanos (5).

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

El concepto de “antidepresivo” (AD) fue fijado en la segunda mitad de los cincuenta por Delay, quien estableció la diferencia entre la acción de las anfetaminas “que sólo tienen un efecto estimulante del ánimo” y los antidepresivos propiamente dichos “que resuelven la depresión”, aunque incluyó a ambos en un mismo grupo de fármacos psicoanalépticos a los que, en su conjunto, atribuía “elevar el tono mental y emocional”. En la actualidad la distinción de Delay se mantiene básicamente y se consideran AD aquellos productos que actúan sobre los sentimientos de tristeza, desesperanza y vacuidad emocional y mejoran concomitantemente el resto de síntomas, psíquicos y somáticos, de los cuadros depresivos.

La clasificación de los AD ha sufrido también algunas modificaciones. Inicialmente, como acabamos de decir, se distinguió entre antidepresivos y estimulantes (anfetaminas fundamentalmente) dentro de los psicoanalépticos. Pronto se excluyeron las anfetaminas y se dividió a los AD en dos grandes grupos: uno caracterizado por poseer una estructura química cíclica (antidepresivos cíclicos o heterocíclicos) y otro caracterizado no por su estructura sino por su principal acción farmacológica (IMAOs). Algo parecido sucede en la actualidad con los nuevos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los llamados inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRNS) que han acabado fuera de la clasificación basada en la estructura química para formar por razones prácticas grupos diferenciados (6).

Siguiendo estos criterios, una clasificación útil de los antidepresivos es la que sigue:

1. *Antidepresivos tricíclicos*
 - 1.1. Dibenzacepínicos: imipramina, clomipramina, desipramina, trimipramina, lofepramina.
 - 1.2. Dibenzodiacepínicos: dibencepina.
 - 1.3. Dibenzocicloheptenos.
 - 1.3.1. Dibenzocicloheptadienos: amitriptilina, nortriptilina, amineptino.
 - 1.3.2. Dibenzociclohetatrienos: protriptilina.
 - 1.4. Dibenzotiepínicos: dosulepina.
 - 1.5. Dibenzotiecepínicos: tianeptino.
 - 1.6. Dibenzoxepinas: doxepina.
 - 1.7. Dibenzoxacepinas: amoxapina.
 - 1.8. Antracenos: melitracén.
 - 1.9. Acridanos: dimetacrina.
 - 1.10. Indoles: iprindol.
2. *Antidepresivos tetracíclicos*.
 - 2.1. Dibenzobicyclooctadienos: maprotilina.
 - 2.2. Otros: mianserina, pirlindol.
3. *Antidepresivos no tricíclicos*.
 - 3.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram.
 - 3.2. Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina: velanfaxina.
 - 3.3. Precursores serotoninérgicos: triptófano, oxitriptan.
 - 3.4. Aminoketonas: bupropion.
4. *Antidepresivos atípicos*.
Viloxacina, trazodona, nefazodona.
5. *Substancias con posible acción antidepresiva*.
Bromocriptina, TRH, ademetionina.
6. *Inhibidores de la monoaminoxidasa*.
 - 6.1. No selectivos.
 - 6.1.1. Hidracidas: fenelcina, iproniacida,

isocarboxácida, nialamida.

6.1.2. Ciclopropilaminas: tranilcipromina.

6.1.3. Propargilaminas: pargilina.

6.1.4. Indoles: etriptamina.

6.2. Selectivos.

6.2.1. Inhibidores selectivos de la MAO-A: moclobemida, toloxatona, beflotaxona.

6.2.2. Inhibidores selectivos de la MAO-B: selegilina.

Como puede verse las clasificaciones han acabado por utilizar una fórmula pragmática en la que, sin renunciar del todo a basarse en la estructura química de los compuestos, se prescinde de ella cuando los productos pueden ser agrupados por su acción conocida, más o menos específica. En cualquier caso esto da lugar a algunas disfuncionalidades como es clasificar amineptino en el mismo grupo que amitriptilina, siendo así que ambos ejercen su acción aguda sobre dos monoaminas diferentes (amitriptilina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y de noradrenalina y amineptino tiene un efecto predominantemente dopaminérgico).

Al clínico práctico probablemente, le será más útil clasificar los antidepresivos en cuatro grandes grupos fundamentados en la combinación de los perfiles de acción, en los efectos secundarios y en la seguridad: antidepresivos clásicos (que coinciden sustancialmente con los tricíclicos y algún tetracíclico), antidepresivos atípicos, inhibidores selectivos (ISRS y ISRNS), IMAOs y un apartado final de "otros" donde encajan productos variados con acciones diversas y efectividad también variable.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Es ya clásico considerar que la fisiopatología de la depresión deriva de una deficiencia de monoaminas basándose en que los mecanismos de acción de los AD parecían estar fundamentados en el aumento de biodisponibilidad de serotonina y noradrenalina sinápticas, secundaria, a su vez, a la inhibición de los mecanismos de recaptación (heterocíclicos, ISRS y ISRNS) o a la disminución del catabolismo del neurotransmisor en el citoplasma presináptico por inhibición de la enzima que lo metaboliza (IMAOs).

Así pues los AD tienen dos mecanismos básicos de acción: o bien actúan en la sinapsis impidiendo la recaptación y manteniendo, por tanto, más neurotransmisor biodisponible en el espacio intersináptico, o bien impiden su destrucción en el interior del citoplasma con lo cual se aumenta la cantidad de estos que se libera desde la terminal presináptica. La diferencia estriba, en consecuencia, en inhibir la desaparición en la sinapsis o impedir la destrucción intracelular.

Las principales dificultades para aceptar la teoría subyacente (la depresión es un déficit de monoaminas en el espacio sináptico) estriban en las siguientes razones: a) La inducción bioquímica de los efectos de los AD sobre los neurotransmisores en la sinapsis es inmediata (ocurre a lo largo de pocas horas) mientras que la tardanza en aparecer la respuesta clínica del fármaco es de, al menos, semanas; b) No hay una relación directa entre la potencia de acción sobre el neurotransmisor, medida por la constante de inhibición o constante K_i , y la eficacia clínica del producto; c) Moléculas con una potente acción inhibitoria de la recaptación de aminas no poseen acción antidepressiva; d) La disminución de metabolitos de serotonina en el LCR (5-HIAA) tras el tratamiento con tricíclicos, IMAOs o ISRS no se correlaciona con la respuesta clínica (7).

La hipótesis más plausible desarrollada hasta el momento admite que si bien el sustrato de acción de los AD ha de ser los sistemas de proyección monoaminérgicos, el efecto antidepressivo no debe ser interpretado como un mero incremento de la biodisponibilidad del neurotransmisor a nivel sináptico, sino como un proceso de adaptación cerebral crónica, expresión de la plasticidad neural, que se desarrolla lentamente (8).

Una serie de hallazgos han planteado que el efecto crónico puede estar mediado por la disminución de la densidad de receptores (*down-regulation*) beta-adrenérgicos que se observa tras la administración crónica de muchos AD (aunque no de todos). Sin embargo este efecto se puede conseguir a las pocas horas de administrar desipramina. A pesar de ello el receptor beta-1 adrenérgico es el más consistentemente asociado a las modificaciones crónicas inducidas por los AD.

Y algo asimismo importante, la única área del cerebro en la cual los receptores beta-1 disminuyen en número (*down-regulated*) por la administración continuada de todos los AD es la amígdala, particularmente los núcleos basolateral y lateral. En dichos núcleos la magnitud de la reducción de beta-1 adrenerreceptores es igual o mayor que la reducción en el binding producida en cualquier otra región cerebral (9).

Otra posible acción crónica de los AD estaría mediada por el aumento de la respuesta a la estimulación alfa adrenérgica, serotoninérgica y noradrenérgica y, en menor medida, dopaminérgica. Se supone que los sistemas de receptores noradrenérgicos, alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos postsinápticos presentan una hiposensibilidad en los pacientes depresivos mientras que los receptores noradrenérgicos y alfa-2 presinápticos presentan una sensibilidad normal. En cualquier caso no hay que olvidar que la biodisponibilidad de la serotonina es anormal en los depresivos y se normaliza tras el tratamiento (7).

FARMACOCINÉTICA

ANTIDEPRESIVOS TRICÉCLICOS (ADT)

Constituyen un grupo de gran complejidad farmacológica en el que, no obstante, pueden establecerse algunas pautas farmacocinéticas comunes.

La absorción se realiza, muy lentamente, en el intestino delgado, llegando al hígado a través de la circulación enterohepática. En este órgano experimentan una metabolización de primer paso de hasta el 70% en algunos casos. Presentan una fuerte unión a las proteínas plasmáticas, que los transportan (75 a 95%), siendo moléculas muy lipofílicas que alcanzan un gran volumen de distribución. Las distintas moléculas tienen una vida media variable y el rango, para todo el grupo, oscila entre 16 y 126 horas.

La metabolización hepática sigue fundamentalmente tres vías: N-demetilación, N-oxidación e hidroxilación aromática.

Un aspecto de particular interés en la farmacocinética de los ADT es la relación entre las cifras de concentración plasmática del fármaco y la respuesta clínica.

Nortriptilina, desipramina, amitriptilina e imipramina han sido concienzudamente estudiadas en este sentido. Los datos disponibles indican que la nortriptilina presenta una ventana terapéutica en el rango de concentración plasmática entre 50 y 150 nanogramos/mililitro; esto significa que la respuesta antidepressiva óptima aparece con este fármaco cuando se obtienen esas concentraciones plasmáticas. Cifras menores son ineficaces y cifras mayores son ineficaces y tóxicas a la vez. Para desipramina el rango terapéutico en las concentraciones plasmáticas es de 110-160 nanogramos/mililitro, para amitriptilina, de 80-150 nanogramos/mililitro y para imipramina el límite superior es de 265 nanogramos/mililitro, más amplio y ya cercano a la toxicidad neurológica y cardiaca (10).

La consecuencia práctica más importante es la utilidad de la monitorización de los niveles séricos de los ADT durante todo el tratamiento, tanto para control de la eficacia y del cumplimiento por parte del paciente como para la prevención de posibles efectos tóxicos, algunos de los cuales como las arritmias pueden ser potencialmente fatales.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Todos ellos se absorben por vía oral sin ser interferidos por la ingestión conjunta de alimentos. Las diferencias farmacocinéticas entre los distintos ISRS provienen de sus distintas vidas medias y de la existencia o no de metabolitos activos. Fluoxetina se distingue al poseer la vida media más larga

(84 horas) a la que hay que sumar la de su metabolito activo (norfluoxetina) que alcanza hasta los 7-9 días.

El resto de los ISRS tiene en común una vida media de alrededor de 20 horas y carecen de metabolitos activos de importancia clínica.

El metabolismo de todo el grupo se realiza en el hígado por la acción del citocromo P450, una familia de isoenzimas localizadas en las membranas lipofílicas del retículo endoplásmico hepático así como en otros tejidos. Dichas isoenzimas están genéticamente controladas y son imprescindibles en la oxidación microsomal de los fármacos. Algunos de estos, al ser administrados repetidamente, producen una inducción de las enzimas de lo que resulta una aceleración del metabolismo del inductor y, eventualmente, de otros fármacos que se estén administrando conjuntamente, resultando de este proceso una disminución de sus acciones terapéuticas. Otras moléculas, en cambio, inhiben la actividad del sistema P450 con el consiguiente riesgo de un aumento de los niveles plasmáticos de dichos agentes y de las otras sustancias que se administren simultáneamente por disminución de su catabolismo, lo que puede resultar en un aumento de la toxicidad de unos y otros.

Se conocen, al menos, 10 familias de genes P450. De entre ellas las que han mostrado más importancia en el metabolismo de fármacos relevantes son seis: CYP1A2, CYP1A6, CYP1B6, CYP1C, CYP1D6 y CYP1A4.

Paroxetina y fluoxetina y, más moderadamente, citalopram son metabolizadas por la isoenzima CYP1D6, la misma que degrada a amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, y su metabolito activo principal (desmetilclomipramina), imipramina y trimipramina. Fluvoxamina se cataboliza por la CYP1A2 que también destruye clozapina, cuyo potencial tóxico es importante. Por su parte sertralina apenas sufre la acción del citocromo P450 (11-13).

Por tanto, el interés para el clínico del conocimiento farmacocinético de los inductores y de los inhibidores del sistema enzimático microsomal es doble: por una parte evitar la posibilidad de llegar a niveles plasmáticos tóxicos aún partiendo de dosis que están teóricamente dentro del rango de seguridad y, por otra, la posible potenciación de los efectos terapéuticos de las asociaciones de antidepresivos (Tabla I).

Por último, no se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos y la respuesta terapéutica en los ISRS (a diferencia de los ADT). Esto hace que la monitorización de este grupo sea menos útil en el control de los tratamientos. A pesar de ello no hay que olvidar que la monitorización puede tener importancia en la prevención de los efectos tóxicos por acumulación, especialmente cuando se recurre a las asociaciones de fármacos que siguen la misma vía metabólica. Un resumen de la farmacología comparativa de los ISRS puede verse en la Tabla II.

Tabla I
Citocromo P450 y metabolismo de fármacos

Tipo	CYP II D6	CYP III A4	CYP I A2
Antiarrítmicos	Ecaínida Flecaínida Mexiletina Propafenona	Lidocaína Propafenona Quinidina	
Antagonistas del calcio		Felodipino Nifedipino Verapamilo	
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina Nortriptilina Clomipramina N-desmetil clomipramina Desipramina Imipramina Trimipramina		Amitriptilina Clomipramina Imipramina
Benzodiazepinas		Diltiacem Midazolam Triazolam	
β-bloqueantes	Alprenolol Bufarolol Metoprolol Propranolol Timolol		Propranolol
ISRS	Fluoxetina Norfluoxitina N-desmetilcitalopram		
Neurolépticos	Perfenacina Haloperidol Tioridacina Zuclopentixol		
Opiáceos	Codeína Dextrometorfano Etilmorfina		
Varios	Amiflavina CGP 15210G Guanoxan 4-hidroanfetamina Indoramin- metoxianfetamina Perfexilina Performina M-propil-ajmalina Tomoxetina	Ciclosporina A Cortisol Eritromicina Etinilestradiol Tamoxifeno	Cafeína Paracetamol Tenacetina Teofilina

Tomada de Ferré, 1994.

Tabla II
Farmacología comparativa de los ISRS

	Fluoxetina	Fluvoxamina	Paroxetina	Sertralina	Citalopram
Tiempo para alcanzar el pico plasmático de concentración	6-8 h	5 h	5 h	4,5-8,4 h	2-4 h
Unión a proteínas	94,5%	77%	93-95%	98%	50%
Vida media de eliminación	Sustancia madre Toma aguda 1-3 d Toma crónica 4-6 d Metabolito 4-6 d	15 h	21 h 60-140 (metabolito)	26 h	33 h
Metabolito activo	Norfluoxetina	No	No	Desmetilsetralina	Desmetilcitalopram

Tomada de Ciraulo. DA, Shader RI, Greenblant DJ, Creelman W, 1995.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAOs)

Los IMAOs se absorben por vía oral aunque su absorción disminuye en presencia de antiácidos o alimentos. Tras dosis única por vía oral el máximo nivel plasmático se observa alrededor de las 1 a 2 horas. Su metabolismo se realiza fundamentalmente en el hígado mediante acetilación con una variabilidad individual determinada genéticamente que divide a los individuos en "acetiladores rápidos" y acetiladores lentos". Estos últimos, al menos en el caso de la fenelcina, parecen presentar mejores respuestas terapéuticas y menores efectos secundarios.

La vida media de los IMAOs depende, en consecuencia de la rapidez de acetilación y se estima entre una hora en los "rápidos" y tres horas en los "lentos". En cualquier caso y debido al carácter irreversible de la acción sobre la MAO, ni la vida media del fármaco ni los niveles plasmáticos son de utilidad en el cálculo de los efectos farmacológicos y clínicos. Así los efectos farmacológicos persisten de 7 a 14 días tras la retirada del medicamento, que es el tiempo que parece tardar la resíntesis de la MAO en alcanzar niveles biofuncionales (4). Este hecho es de particular importancia cuando se trata de evitar interacciones con otros fármacos (ADT especialmente) en los casos de cambio de tratamiento.

La enzima monoaminoxidasa (MAO) está presente en una gran cantidad de territorios orgánicos y presenta dos subtipos la MAO-A y la MAO-B. Existen fármacos que actúan específicamente sobre cada uno de estos subtipos y que, a diferencia de los inespecíficos, no tienen una acción irreversible sobre la enzima, que inciden fundamentalmente a nivel central y minimizan los efectos adversos por interacciones con la tiramina o con otros fármacos.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)

Es un grupo químicamente distinto (feniletilaminas) cuyo representante es velanfaxina. Actúa a nivel sináptico como inhibidor de tres aminas: 5-HT, noradrenalina y dopamina. La acción sobre la recaptación de la serotonina es muy potente, sobre la noradrenalina ejerce asimismo una acción potente aunque menor que sobre la serotonina y sobre la dopamina tiene una acción moderada aunque significativa. No presenta actividad relevante sobre receptores muscarínicos, histaminérgicos o alfa-adrenérgicos y tampoco tiene efectos sobre la MAO.

Se absorbe bien por vía oral y tiene una vida media relativamente corta (alrededor de 5 horas). Se metaboliza en hígado y se le conoce un metabolito activo.

POSOLOGÍA Y PAUTAS DE USO

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT)

Puede afirmarse que, a tenor de los datos procedentes de los ensayos clínicos controlados ya sea frente a placebo o comparativos entre sustancias activas, todos los fármacos de este grupo son igualmente eficaces en el tratamiento de los trastornos depresivos. No hay pues ninguna evidencia científicamente contrastada que permita apoyar las preferencias que el clínico puede mostrar o las diferencias que puedan aparecer entre los datos publicados y el comportamiento del fármaco en la práctica diaria. Su elección en cada caso concreto depende de la naturaleza del cuadro clínico y, sobre todo, de los efectos secundarios que sea aconsejable evitar pero tiene un fundamento básicamente empírico y está lejos de cualquier sistematización estandarizada.

Así nortriptilina se emplea en ancianos, en depresiones inhibidas y con componente vascular, amitriptilina en depresiones agitadas que precisen sedación, amoxapina en depresiones psicóticas por su componente antidopaminérgico, clomipramina en síntomas obsesivos asociados, etc.

Los efectos secundarios sí presentan diferencias que poseen una fundamentación sólida. Se sabe que las aminas terciarias producen más efectos secundarios en forma de sedación excesiva, síntomas anticolinérgicos e hipotensión. Deben, pues, emplearse solamente en pacientes sin patología cardíaca, prostática y glaucomatosa, así como evitarse en ancianos y enfermos debilitados. Algunos ADT presentan riesgos tóxicos específicos que los hacen desaconsejables en determinados pacientes. Por ejemplo maprotilina es un agente con un notable poder convulsivante, lo que le contraindica en las depresiones de los enfermos comiciales.

La determinación de las dosis constituye otra dificultad importante. Los ADT son productos de “amplio espectro” con aplicación en diversas patologías: depresiones, trastornos por ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, dolor, enuresis, fibromialgia, insomnio idiopático resistente, etc. Se conocen bien las dosis antidepresivas de los ADT clásicos, sin embargo no están igualmente determinadas las dosis para los otros cuadros clínicos.

Una pauta práctica y recomendable para el manejo de los ADT consiste en comenzar con dosis bajas e ir aumentando cada tres o cuatro días hasta alcanzar la respuesta deseada con el mínimo de efectos secundarios. Este procedimiento individualizado es aplicable para cualquier patología, depresiva o no. La monitorización de los niveles plasmáticos es una considerable ayuda para obtener un uso ajustado de los ADT y debe utilizarse siempre que sea posible. No hay que olvidar que el efecto clínico de los ADT se presenta tras un período de latencia de, al menos, una semana, siendo lo más frecuente que tarde dos semanas en manifestarse.

Las dosis recomendadas de los distintos ADT pueden verse en la Tabla III (14).

Hay que tener siempre presente que la retirada de todos los ADT ha de seguir una pauta de supresión progresiva a un ritmo descendente similar al ascendente que se empleó en la instauración del tratamiento. Ha de tenerse en cuenta que las retiradas bruscas o rápidas propician la aparición de recurrencias o de síndromes colinérgicos.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Los ISRS tienen un manejo claramente más fácil que los ADT. Como decíamos más arriba aquí tampoco hay datos contrastables que abonen cualquier diferencia de eficacia entre los distintos ISRS, ni tam-

Tabla III
Dosis habituales y niveles plasmáticos eficaces de los antidepresivos heterocíclicos

Nombre	Dosis (mg/día)	Niveles (mg/día)
Imipramina	150-300	150-265
Desipramina	150-300	110-160
Trimipramina	150-300	
Amitriptilina	150-300	80-150
Nortriptilina	50-150	50-150
Protriptilina	16-50	75-250
Amoxapina	150-400	
Doxepina	150-300	100-250
Maprotilina	150-225	150-300
Clomipramina	150-250	

poco entre los ISRS y los ADT. En principio, por tanto, todos los ISRS son igualmente eficaces en las patologías para las que están indicados: depresiones, trastorno obsesivo-compulsivo, fobias, crisis de pánico, bulimia, impulsividad y etilismo. No obstante la práctica clínica sorprende a veces con diferencias de resultados entre ellos (y, en el caso concreto de los trastornos depresivos, entre los ISRS y los ADT) que merecería la pena estudiar con mayor curiosidad y detenimiento.

En cualquier caso la elección va a depender de la experiencia, del cuadro clínico y de los efectos secundarios que se deseen evitar, como sucedía en los ADT. Así para tratamientos prolongados puede estar más indicada fluoxetina por facilitar niveles plasmáticos estables debido a su larga vida media, para soslayar interacciones indeseables con otros medicamentos es apropiada sertralina por su escasa inducción de las isoenzimas del citocromo P450, si se pretende una cierta sedación es útil paroxetina, etc.

Las dosis antidepresivas aconsejadas son: fluoxetina: 20-40 miligramos/día; fluvoxamina: 100 miligramos/día; sertralina: 100-120 miligramos/día; paroxetina: 40 miligramos/día; citalopram: 40 miligramos/día.

Como se ha dicho, los ISRS tienen otras indicaciones además de la depresión: una de ellas la constituye las crisis de pánico, para las que se recomienda comenzar con 10 miligramos/día de fluoxetina y ajustar después semanalmente. Las crisis bulímicas pueden ser tratadas con este mismo fármaco a dosis que alcancen progresivamente los 60-80 miligramos/día.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAOs)

Los IMAOs constituyen en la actualidad una indicación de segundo nivel en el tratamiento de los trastornos depresivos. Se han recomendado en depresiones resistentes y también en distimias o en cuadros en los que la ansiedad es un síntoma predominante. No hay pruebas de diferencias de eficacia ni de ventajas sobre los otros antidepresivos, en parte debido a que no se ha investigado con suficiente amplitud este punto y en parte a que son productos cuya disponibilidad ha ido disminuyendo por retiradas sucesivas del mercado, seguidas, a veces, de reapariciones.

Moclobemida (IMAO reversible y selectivo sobre la MAO-A) ha replanteado la posibilidad de usar IMAOs como primera indicación en trastornos distímicos fundamentalmente.

Las dosis varían según el producto. Se recomienda comenzar el tratamiento con fenelcina con una dosis de prueba de 15 miligramos al día, ascendiendo después en una semana hasta 45 miligramos al día, pudiéndose alcanzar la dosis de 90 miligramos al día a lo largo de un mes. Otros IMAOs como la trancilipromina y la isocarboxacida se usan a dosis de 30 a 40 miligramos al día.

INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)

La dosis inicial de velanfaxina es de 75 miligramos al día, que se va incrementando, según eficacia, hasta llegar a 300 miligramos en dos o tres tomas diarias. La dosis máxima se sitúa en los 375 miligramos al día.

TOLERANCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS

ANTIDEPRESIVOS TRICÉCLICOS (ADT)

En general los ADT son fármacos con peor tolerancia que el resto de los antidepresivos y, especialmente, que los ISRS y los ISRSN. Las principales molestias derivan de sus efectos anticolinérgicos que inicialmente pueden manifestarse con más fuerza, pero que suelen disminuir con el uso continuado de la medicación. Los principales de estos efectos son: sequedad de boca, visión borrosa, sensación de mareo, estreñimiento y riesgo de retención urinaria, junto a acciones de tipo quinidínico sobre el corazón. También por este motivo los ADT están formalmente contraindicados en caso de glaucoma de ángulo cerrado.

Todas estas molestias pueden conducir al abandono del tratamiento o un mal cumplimiento del mismo.

Hay, no obstante, dos aspectos especialmente importantes en el conjunto de los síntomas secundarios anticolinérgicos. El primero lo constituyen las acciones sobre el corazón: taquicardia, efectos sobre el ECG (aplanamiento de la onda T, ensanchamiento del complejo QRS, depresión del segmento ST y alargamiento del intervalo PR). Todos estos efectos, similares a los producidos por los antiarrítmicos tipo quinidina, se ejercen a dosis terapéuticas. A dosis tóxicas, los ADT son claramente arritmógenos y también pueden provocar cardiomiopatías o agravaciones serias de una insuficiencia cardíaca preexistente. Todo ello limita seriamente su uso en pacientes con antecedentes o padecimientos cardiovasculares. De entre todos los ADT la amitriptilina es la que tiene el mayor potencial cardiotoxico. El segundo, menos frecuente pero a tener en cuenta, es el riesgo de delirium anticolinérgico en los ancianos.

La acción sobre los receptores histaminérgicos H1 produce sedación que puede ser también mal tolerada en algunos pacientes pero que en otros se convierte, por el contrario, en un efecto positivo sobre el insomnio o la ansiedad. Otros efectos secundarios a tener en cuenta son la hipotensión ortostática por bloqueo de los receptores alfa-1 adrenérgicos y la hiperfagia secundaria a la acción antihistaminérgica H2 que puede inducir aumento de peso.

Algunos ADT (clomipramina, amoxapina y, sobre todo, maprotilina) disminuyen el umbral convulsivo y pueden desencadenar crisis comiciales en pacientes con antecedentes especialmente.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Una de las principales ventajas con las que aparecieron desde el comienzo estos productos fue precisamente el perfil relativamente aceptable de efectos secundarios. Utilizando como indicador de tolerancia los abandonos del tratamiento las tasas que ofrecen los ISRS son significativamente menores que las que presentan los ADT (las cifras generalmente manejadas dan un 14% de abandonos con ISRS frente a un 20% de abandonos con ADT). Por el contrario no hay datos consistentes para apoyar que un ISRS tenga un perfil de tolerancia significativamente distinto a otros de la misma clase aunque la experiencia clínica pueda hacerlo parecer.

Los efectos secundarios más comunes de los ISRS son las náuseas (entre el 20 y 30% de los casos), la cefalea (entre el 15 y el 20% de los casos), la disfunción sexual que comprende disminución de la libido, dificultades en la consecución del orgasmo o incluso anorgasmia (este efecto secundario sin embargo aparece con menos frecuencia en los ISRS que en la administración de fenelcina o imipramina y en términos absolutos su frecuencia es baja: aproximadamente un 2 por mil de los casos) y el aumento temporal

de la ansiedad en las primeras semanas del tratamiento.

Otros efectos secundarios descritos son gastrointestinales (diarrea, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, boca seca, estreñimiento y flatulencias) y pérdida de peso (más acentuada con fluoxetina y sertralina a dosis altas).

Existen también una serie de efectos secundarios infrecuentes pero que por su importancia conviene tener en cuenta. Son los siguientes:

a) Trastornos extrapiramidales entre los que se encuentran síntomas parkinsoniformes (especialmente con fluoxetina sobre todo si se le añade a la carbamapina), acatisia (fluoxetina, fluvoxamina y sertralina), distonias (fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina), disquinesias (fluoxetina y fluvoxamina). Estos efectos secundarios son raros pero su presentación puede revestir aspectos dramáticos (aparición de ideas de suicidio en las acatisias).

b) Problemas de sangrado en el caso de tratamientos muy prolongados. Se ha descrito en la fluvoxamina, la fluoxetina y la paroxetina pero no hay datos para afirmar que el resto de ISRS estén exentos de este efecto secundario, que parece estar mediado por la inhibición de la recaptación de la serotonina plaquetaria. Es, no obstante, de muy infrecuente aparición.

c) Bradicardia, especialmente en ancianos y en cardiopatas. Generalmente no suele revestir una gran importancia clínica.

d) Hiponatremia, especialmente también en ancianos. Se ha descrito con todos los ISRS a excepción del citalopram y se resuelve generalmente con la suspensión del fármaco.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAOs)

Los IMAOs pueden producir efectos secundarios sobre el sistema nervioso central: excitabilidad, insomnio, agitación e incluso cuadros confusionales que remedan una psicosis tóxica. También se han descrito aumentos de apetito y de peso. Sobre el sistema vegetativo inducen hipotensión ortostática.

Pero el efecto secundario más importante y más grave es la hepatotoxicidad presente en todos ellos (quizá menor en la triancilpromina), que hace imprescindible el control de la función hepática durante el tratamiento con estos fármacos.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)

El efecto secundario más importante de la velanfaxina es la hipertensión que puede producir a dosis mayores de 300 miligramos/día y, especialmente, en sujetos previamente hipertensos. Sin embargo no

parece ser un fenómeno clínicamente significativo en sujetos normotensos. Otros efectos secundarios son náuseas, somnolencia, sequedad de boca, vértigo y ansiedad. Si el tratamiento se interrumpe bruscamente puede aparecer un síndrome de retirada con náuseas, somnolencia diurna e insomnio nocturno.

SEGURIDAD

La seguridad de los psicofármacos está, como es lógico, en razón inversa a la toxicidad de los mismos. Dicha toxicidad puede establecerse experimentalmente por medio del cálculo de la dosis letal 50 (DL50). En los antidepresivos se ha considerado como DL50 índice la de la amitriptilina que corresponde a 464 miligramos por kilo de peso en la rata. Una clasificación de la toxicidad de algunos antidepresivos en relación a la amitriptilina puede verse en la Tabla IV en la que se asigna el valor índice (100) al citado producto.

En la práctica clínica, la seguridad suele medirse por número de envenenamientos mortales producidos a raíz de sobredosis. Un indicador fiable del riesgo de muerte por sobredosificación lo constituye el número de tentativas de suicidio mortales en las que un fármaco en concreto está implicado.

En el caso de los antidepresivos y al tratarse de una medicación prescrita precisamente a una de las patologías psiquiátricas con mayor riesgo de autolisis, la toxicidad de los compuestos, y por tanto, la seguridad de los mismos, es un tema de capital importancia toda vez que el número de procesos depresivos tratados ambulatoriamente es abrumadoramente mayoritario. En general se considera que la seguridad depende por tanto de la toxicidad de la droga y de la disponibilidad de la misma por el paciente potencial suicida.

Teniendo en cuenta ambas variables, los resultados de los estudios sobre seguridad suelen expresarse en el número de muertes relacionadas con un fármaco por cada millón de prescripciones realizadas de dicho fármaco. Los datos publicados coinciden

Tabla IV
Toxicidad de los antidepresivos

Nombre	Ratio DL50
Dotiepina	103
Amitriptilina	100
Impiramina	89
Maprotilina	61-44
Mianserina	49-22

casi todos en afirmar que los antidepresivos “clásicos” (tricíclicos) comercializados antes de 1970 ofrecen más riesgo que los nuevos. La Tabla V ofrece un resumen de los datos referidos al período de tiempo entre 1975 y 1985 en el Reino Unido, donde puede comprobarse este hecho. Datos parecidos se han obtenido en Finlandia, Noruega y Australia.

La seguridad de los nuevos antidepresivos y especialmente de los inhibidores selectivos es considerablemente mayor que la de los compuestos tricíclicos y tetracíclicos. Aunque se han descrito aumentos de los efectos secundarios con dosis muy altas generalmente han evolucionado bien sin necesidad de otras medidas que la suspensión de la medicación y cuidados generales. No obstante aquí hay que tener presente la importancia que tiene, en los casos de intoxicaciones mixtas de un ISRS y un tricíclico, las posibles interacciones entre ambos y, específicamente, los aumentos de los niveles plasmáticos del antidepresivo tricíclico por efecto de la inhibición de las isoenzimas hepáticas (citocromo P450) por el ISRS. Cuando se produce esta situación la toxicidad la ejerce el tricíclico pero el responsable de que se alcancen niveles tóxicos es del ISRS (ver farmacocinética de los antidepresivos).

Basándose en estos datos Montgomery y cols. (15) han clasificado los antidepresivos según su seguridad en caso de riesgo de sobredosis, de la siguiente manera:

1. Relativamente seguros (menos de 10 muertes por millón de prescripciones): lofepramina, todos los ISRS.
2. Potencialmente peligrosos (entre 10 y 20 muertes por millón de prescripciones): clomipramina, protriptilina, trazodona.
3. Peligrosos (entre 20 y 30 muertes por cada millón de prescripciones): imipramina, fenelcina.
4. Muy peligrosos (entre 30 y 40 muertes por cada millón de prescripciones): maprotilina.
5. Riesgo inaceptable (más de 40 muertes por cada millón de prescripciones): dotiepina, amitriptilina, tranilcipromina.

Tabla V
Muertes por millón de prescripciones de antidepresivos (Reino Unido 1975-1985)

Nombre	Muertes/millón de prescripciones
Antidepresivos tricíclicos (1970 y antes)	38,5
IMAOs	26,7
Antidepresivos tricíclicos (después de 1970)	13,0

INTERACCIONES

INTERACCIONES DE LOS ADT

Depresores del sistema nervioso central

El etanol, las benzodiacepinas, los antihistamínicos y algunos hipnóticos potencian el efecto sedante de los ADT y pueden agravar la acción tóxica de los mismos. Igualmente sucede con los analgésicos opiáceos. Los antihistamínicos anti H1 aumentan el riesgo anticolinérgico por suma de efectos.

Simpaticomiméticos

Existe potenciación de los efectos con la posibilidad de aparición de crisis hipertensivas.

Neurolépticos

La interacción con las fenotiacinas produce un aumento de la sedación y de la acción anticolinérgica a través de un mecanismo de inhibición enzimática. La asociación amitriptilina-tioridacina es la de mayor riesgo cardiaco: los dos son potentes anticolinérgicos. Los neurolépticos de alta potencia (haloperidol, pimocida, risperidona) inducen una inhibición en el metabolismo de los ADT y, por tanto, pueden aumentar los efectos secundarios de los mismos.

Antihipertensivos

Los ADT bloquean la acción terapéutica de algunos de estos agentes como guanetidina, propranolol y clonidina.

ISRS

Como se ha señalado en el epígrafe de farmacocinética, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina y citalopram al inhibir las isoenzimas del citocromo P450, interfieren el metabolismo de los ADT elevando los niveles plasmáticos de los mismos.

IMAOs

Por suma de acciones se produce un incremento central de serotonina y noradrenalina. Esto puede inducir un cuadro grave de delirium, hipertensión, fiebre, convulsiones y coma. Los IMAOs reversibles como la moclobemida no parecen tener este

riesgo aunque se ha descrito un síndrome serotoninérgico al asociar moclobemida y clomipramina (16).

Antidiabéticos orales

La asociación con ADT produce un aumento del efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas.

Anticonceptivos orales

Inhiben el metabolismo de los ADT y pueden propiciar un aumento de la toxicidad de estos.

INTERACCIONES DE LOS ISRS

El síndrome serotoninérgico

Es la interacción más grave que pueden presentar los ISRS. Se caracteriza por un cuadro clínico en el cual se dan, al menos, tres de los siguientes síntomas (18): cambios en el estado mental (confusión o hipomanía), agitación, mioclonías, hiperreflexia, sudación profusa, tiritona, temblor, diarrea, incoordinación motora, fiebre.

La causa principal es una dosis elevada de ISRS o la interacción con otro fármaco que potencie la acción serotoninérgica del primero, aunque puede aparecer a dosis terapéuticas en personas con especial sensibilidad. La gravedad del cuadro oscila entre una severidad moderada a letal y los casos más graves se refieren a combinaciones o administración próxima en el tiempo, de IMAOs (principalmente fenelcina o tranilcipromina) e ISRS. También hay casos descritos con sertralina más isocarboxácida, citalopram con moclobemida, fluoxetina y sergilida, etc. Asimismo, las combinaciones de litio, carbamacepina, l-triptófano y clomipramina con ISRS han demostrado tener riesgo de inducir este síndrome.

El tratamiento del síndrome serotoninérgico es de mantenimiento del estado general aunque se han descrito efectos beneficiosos con productos como ciproheptadina, metisergida y propranolol (17).

Interacciones con el alcohol

Los ISRS no interactúan con el alcohol e incluso hay datos consistentes que demuestran que, en algunas situaciones, pueden antagonizar el efecto perturbador que sobre los rendimientos psicomotores tiene la intoxicación etílica.

Interacciones con ADT

Además de la posible inducción de un síndrome serotoninérgico más arriba descrito, las interacciones

con los ADT están mediadas fundamentalmente por la inhibición del sistema isoenzimático hepático del citocromo P450 del cual se ha hablado en el apartado de farmacocinética. Hay que recalcar que además de estar sometidas a variaciones interindividuales estas interacciones dependen de la capacidad diferencial de cada ISRS para inhibir algunas enzimas específicas del sistema P450 y también que este efecto inhibitorio está influido por la vida media del producto y de sus metabolitos activos. En cualquier caso el efecto que induce es un aumento del nivel y de la persistencia de los niveles plasmáticos del ADT administrado junto con el ISRS. Las consecuencias pueden ser indeseables (un aumento de la toxicidad del ADT) o incluso terapéuticas (un aumento de su eficacia).

Interacciones con estabilizadores del ánimo (litio, carbamacepina, valproato)

Los ISRS no presentan, en principio, interacciones farmacocinéticas con el litio pero se han observado aumentos de niveles plasmáticos de litio con la fluoxetina y la fluvoxamina. Asimismo fluoxetina, fluvoxamina y sertralina han producido casos de elevación de los niveles de carbamacepina en sangre con aparición de síntomas tóxicos.

INTERACCIONES DE LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO s)

Los IMAOs presentan dificultades en su manejo debido a sus numerosas interacciones y a la gravedad de las mismas. La más importante es la llamada "reacción tiramínica" que consiste en una crisis hipertensiva intensa con cefalea occipital, náuseas, vómitos, fiebre y riesgo grave de hemorragia cerebral. Se presenta (de ahí su nombre) al tomar alimentos ricos en tiramina cuando se está en tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

Con los inhibidores de la MAO-A selectivos no se han descrito reacciones de este tipo.

Con selegilina (un IMAO-B selectivo) la selectividad solo aparece a dosis menores a los 10 miligramos diarios. Una dosis mayor podría producir la reacción tiramínica.

Son alimentos ricos en tiramina: aguacates, cerveza, embutidos, crustáceos, vísceras, higos, levaduras, conservas, plátanos, quesos, soja, sopas precocinadas, vino tipo chianti y caviar.

En cuanto a las interacciones medicamentosas de los IMAOs no selectivos pueden verse en la Tabla VI.

Moclobemida (IMAO-A selectivo reversible) debe evitarse administrarla junto a cimetidina (aumento de la toxicidad de la moclobemida por inhibición metabólica), clomipramina (riesgo de síndrome serotoninérgico), meperidina y dextrometorfano (riesgo de encefalopatía).

Tabla VI
Fármacos que no deben usarse con IMAOs irreversibles. No selectivos

Nombre	Comentarios
Anestésicos	Sobre todo los anestésicos espinales que contengan adrenalina (lidocaína y procaína están permitidas)
Antiasmáticos	
Antihipertensivos	(α -metil-dopa, guanetidina, reserpina, pargilina)
L-Dopa	
L-Triptófano	
Narcóticos	En especial <i>meperdina</i> ; morfina y codeína son menos peligrosas
Antigripales	Sobre todo si contienen dextrometorfano; la aspirina, acetaminofeno (paracetamol) y pastillas de mentol no son peligrosas
Simpaticomiméticos	Anfetaminas, cocaína, metilfenidato, dopamina, metaraminol, adrenalina, noradrenalina, isoproterenol
ISRS	
Clomipramina	
Antihistamínicos	
Hidralacina	
Propanolol	
Hidrato de terpina con codeína	
Antidepresivos heterocíclicos	

Tomada de Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA, 1994.

Bibliografía

1. Delay J, Laine B, Buisson JF. Note concernant l'action de l'isonicotinylhydrazide dans le traitement des états depressives. *Annales Médico-Psychologiques* 1952; 110: 689-699.
2. Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *American Journal of Psychiatry* 1958; 115: 459-464.
3. Goodman A, Goodman LS, Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (6ª ed). MacMillan Pub. New York, 1980.
4. Bueno JA, Sabanés F, Salvador L, Gascón J. *Psicofarmacología Clínica*. Salvat. Barcelona, 1985.
5. Lundbeck Foundation. *Psychotropics 95/96*. Lundbeck. Copenhagen. 1995.
6. Pödingner W, Wilder F. *Index Psychopharmacorum*. 7ª ed. Hans Huber. Bern, 1990.
7. Heninger GR, Charney DS. Mechanisms of action of antidepressant treatment: Implications for the etiology and treatment of depressive disorders. En: Meltzer HY. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press. New York, 1987; 533-544.
8. Hyman SE, Nestler EJ. *The Molecular Foundations of Psychiatry*. American Psychiatric Press. Washington, 1993.
9. Frazer A, Scott PA. Onset of action of antidepressant treatment: Neuropharmacological aspects. En: Langer SZ, Bruello G, Mendlewitz J. (eds). *Critical Issues in the Treatment of Affective Disorders*. Karger Basel 1994; 82-89.
10. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd Jr. F. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Williams and Wilkins. Baltimore, 1993.
11. Ayd Jr F. *Lexicon of Psychiatry, Neurology and Neurosciences*. Williams and Wilkins. Baltimore, 1993.
12. Ferré F. Nuevos antidepresivos y citocromo P450. *Psiquiatría Biológica* 1994; 1: 150-156.
13. Brösen K, Buur Rasmussen B. Selective serotonin reuptake-inhibitors: Pharmacokinetics and drug interactions. En: Feighner JP, Boyer WF (eds). *Selective Re-uptake Inhibitors*. Wiley. Chichester 1996; 87-108.
14. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb DJ. *Synopsis of Psychiatry*. Williams and Wilkins. Baltimore, 1994.
15. Montgomery SA, Baldwin D, Green M. Why do amitriptyline and dothiepin appear to be so dangerous in overdose?. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1989; 80 (suppl 354): 47-53.
16. Ciraulo DA, Shader RI, Grebb DJ, Creelman W. *Drug Interactions in Psychiatry*. Williams and Wilkins. Baltimore. 1995.
17. Sternbach H. The serotonin syndrome. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148: 705-713.