



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: EVOLUCIÓN DE LOS
ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS EN LA
HISTORIA RECIENTE

Autor: Jesús Carlos Germán Maldonado; Eva Galán Ramos

Tutor: Pedro Gutiérrez Ríos

Convocatoria: Junio 2015

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
OBJETIVOS.....	5
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
Antidepresivos tricíclicos (ADT)	8
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).....	11
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO s)	13
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).....	15
Nuevas alternativas y perspectivas de futuro.....	16
Consumo de antidepresivos	18
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

RESUMEN

Desde la prehistoria tenemos indicios acerca de la depresión. Hoy en día, se contempla como uno de los problemas más graves de salud para la medicina occidental. La depresión supone una importante carga en la salud de la población y en los sistemas sanitarios de los países desarrollados, y es una de las principales causas de discapacidad.

Es a partir de los años 50 cuando surgen los primeros antidepresivos, los IMAO y los antidepresivos tricíclicos, apareciendo después los inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS) llamados también antidepresivos duales.

En España se ha triplicado el consumo de este tipo de fármacos en la última década.

Palabras clave: depresión, antidepresivos, evolución de los antidepresivos.

ABSTRACT

From prehistory, we have hints about depression. Nowadays it is regarded as one of the great problems that the developed world has to face. Depression is regarded as a heavy burden on the health of the population, as well as in the health systems of the developed countries and it is a major cause of disability.

It is from the 50s when the first antidepressants, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and tricyclic antidepressants arise, appearing after selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), reversible inhibitor of monoamine oxidase A (RIMA), serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors (SNRIs).

In Spain, the consumption of antidepressants has tripled in the last years.

Key words: depression, antidepressants, evolution of antidepressants.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud define la depresión como *“Un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración.”*¹

Una de las características más importantes de la depresión es que no es una patología que está causada por un único factor sino que es de origen multicausal, siendo el resultado de interacciones complejas entre factores sociales, psicológicos y biológicos.²

Es importante tanto saber detectar la depresión a tiempo como distinguir entre los diferentes tipos de trastornos depresivos:

El trastorno depresivo grave, se caracteriza por un conjunto de síntomas que impiden realizar el día a día de una persona con normalidad. La depresión mayor es incapacitante y puede cursar con un único episodio pero en la mayoría de los casos suele ser recurrente para toda la vida.

El trastorno distímico o distimia, se caracteriza por una menor gravedad de sus episodios pero estos son más duraderos (dos años o más). Aunque no es incapacitante, sí limita el funcionamiento cotidiano. Al contrario que la depresión grave, en este caso si puede haber uno, dos o más episodios a lo largo de la vida.

Los dos tipos de depresión explicados son los más comunes pero en determinadas ocasiones pueden surgir otros que no consiguen aunar unas características definidas de estas formas de depresión. Estos son:

Depresión psicótica, se produce cuando la depresión está presente junto a una patología psicótica como alucinaciones, delirios, ruptura de la realidad...

Depresión posparto, la cual se diagnostica si una mujer sufre un episodio de depresión grave dentro del primer mes después del parto. Entre un 10 y 15 % de las mujeres que dan a luz sufren este tipo de depresión.

Trastorno afectivo estacional, es un tipo de depresión que aparece durante los meses de invierno y sobre todo en países donde las horas de luz al día son escasas (elevadas incidencias de suicidios por ejemplo, en los países nórdicos).

Trastorno bipolar, también llamado enfermedad maníaco-depresiva, no es tan común como la depresión grave o la distimia. Se caracteriza por cambios cíclicos en el estado de ánimo que van desde estados de ánimo muy elevado (fase de manía) a estados de ánimo muy bajo (fase de depresión).³

Según la Organización Mundial de la Salud, la depresión afecta en el mundo a unos 350 millones de personas, de los que más del 50 % (y más del 90% en algunos países) no tienen acceso a tratamientos efectivos. Hoy en día la depresión supone una de las principales causas de discapacidad y contribuye de manera importante a incrementar la carga mundial de

morbilidad. En el peor de los casos puede llevar al suicidio, que es la causa de aproximadamente 1 millón de muertes anuales.

En cuanto al tratamiento, los antidepresivos pueden resultar eficaces en la depresión moderada o grave no siendo elegidos como primera línea en las formas leves. No se deben utilizar en niños y en los adolescentes hay que usarlos con cautela.² Son eficaces en aproximadamente 60% de los pacientes, aunque más de 30% responden a un placebo. Hay un tiempo de latencia en el comienzo de sus efectos terapéuticos que puede ser de 2 a 4 semanas, aunque algunos estudios señalan una respuesta más temprana, especialmente en aquellos pacientes que al final alcanzan la remisión del cuadro.^{4,5}

La eficacia del tratamiento farmacológico de la depresión mayor en los adultos está bien documentada, aunque existe controversia sobre qué antidepresivo es el más idóneo. En general, cuanto más graves son los síntomas de depresión más beneficio produce el tratamiento farmacológico. Como norma general, se recomienda elegir los antidepresivos que presenten menor interferencia con el metabolismo de otros fármacos, especialmente en el caso de pacientes polimedicados.⁵

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es exponer y comentar los diferentes grupos de fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión, así como las nuevas alternativas terapéuticas y líneas de investigación futura. También analizar el consumo de estos fármacos en la sociedad actual.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica durante los meses de febrero a junio, en diferentes libros, artículos científicos y páginas web que estuvieran en relación con los objetivos de este trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Lo que hoy llamamos depresión ha acompañado al ser humano durante toda su existencia, pero es en el siglo XX cuando eclosiona la industria farmacéutica y es entonces cuando los estudios contra la depresión se hacen cada vez más intensos. Esta continua investigación lleva a la comprensión de los mecanismos farmacológicos, fisiológicos y bioquímicos de la

depresión posibilitando el desarrollo de la teoría de las monoaminas.⁶ La evidencia de que la depresión mejoraba al tratarla con fármacos que incrementan las concentraciones sinápticas de monoaminas por diferentes mecanismos dio lugar a esta hipótesis. Por lo tanto, según esta teoría, la depresión se debería a un déficit de los sistemas centrales de noradrenalina, dopamina y/o serotonina (5HT) cuya funcionalidad debería ser restaurada por los tratamientos.⁷

Es en los años 50 cuando aparecen los primeros antidepresivos. Los IMAO se introdujeron en la terapéutica junto con los antidepresivos tricíclicos clásicos. El primer IMAO utilizado fue la iproniazida, fármaco utilizado en el tratamiento de la tuberculosis. Se observó que podía inducir una mejoría del estado de ánimo, lo que hizo que fuese utilizada en el tratamiento de pacientes depresivos. Fue éste el primer paso que condujo a la síntesis de los inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO) y a la generalización de su uso en la terapia de la enfermedad depresiva.⁸

En 1958, se comprobó que la imipramina carecía de actividad antipsicótica, pero mejoraba el estado de ánimo de los pacientes esquizofrénicos tratados, observación que condujo a que más tarde se pudiera demostrar que era un antidepresivo eficaz en pacientes depresivos. El estudio de sus mecanismos de acción (inhibición de la recaptación de monoaminas) dio paso a la formulación de la anteriormente mencionada hipótesis monoaminérgica de la depresión y a la síntesis del resto de los antidepresivos tricíclicos, que han sido durante décadas el tratamiento de elección de la patología depresiva.⁸

En la década de los 70 aparecen los llamados antidepresivos atípicos, heterocíclicos o de segunda generación.

Es a partir de la mitad de la década de los 80 que son desarrolladas nuevas familias de fármacos más selectivos y que supusieron una revolución en el tratamiento de la depresión. Primero fueron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).⁹ La comprobación de que presentaban una eficacia similar a la de los antidepresivos tricíclicos pero con la ausencia de algunos de sus inconvenientes modificó la situación previa, de manera que en los últimos años se ha incrementado progresivamente su uso.⁸ Sucesivamente, surgieron los inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRND), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS) llamados también antidepresivos duales, noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN), y recientemente un agonista melatoninérgico.⁹

Los antidepresivos se pueden clasificar, por el momento histórico de su aparición, pero también por su estructura química o por su actividad sobre los receptores. Basándonos en esta última, los antidepresivos se clasifican en:

Inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Son tricíclicos y tetracíclicos.

Los antidepresivos tricíclicos pueden presentar en la cadena lateral alifática la estructura de la amina terciaria (imipramina, amitriptilina, clomipramina) o la estructura de la amina secundaria (desipramina, nortriptilina). Ambos actúan, además sobre receptores muscarínicos, histaminérgicos y α -adrenérgicos, pero los antidepresivos tricíclicos de amina terciaria muestran cierta selectividad por la inhibición de la recaptación de serotonina y los de amina secundaria (derivados metabólicos de los antidepresivos tricíclicos terciarios) por la inhibición de noradrenalina.

Los antidepresivos tetracíclicos son: maprotilina, mianserina, mirtazapina y amoxapina.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Actúan predominantemente sobre el neurotransmisor serotonina. En la actualidad se dispone de fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, sertralina y paroxetina. La acción de los ISRS tiene que ver con la inhibición de la recaptación de la serotonina y con cambios en la activación de los receptores 5-HT_{1A} presentes en el cuerpo de las células serotoninérgicas (receptores somatodendríticos).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), también denominados de acción dual: venlafaxina, milnaciprán, duloxetina y sibutramina. No ejercen acción sobre los receptores α -adrenérgicos, histaminérgicos o muscarínicos.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Estos a su vez, pueden clasificarse en:

IMAO no selectivos: fenelzina, nialamida, trancilpromina.

IMAO selectivo A reversible (RIMA): moclobemida.

Los antidepresivos de tipo IMAO inhiben el metabolismo neuronal de las aminas biógenas. La enzima monoaminoxidasa existe en dos formas: la MAO-A y la MAO-B. La primera cataboliza el metabolismo de la noradrenalina y la serotonina y la segunda preferentemente la dopamina.

Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN): reboxetina.

Otros:

Mirtazapina: bloquea los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos y los 5-HT_{2A} postsinápticos (noradrenérgicos y serotoninérgicos), con afinidad histaminérgica moderada.

Trazodona: inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina como su próximo, nefrazodona, retirado.

Bupropión: inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la dopamina.

Psicoestimulantes como dextroanfetamina o metilfenidato.

La capacidad de los antidepresivos para inhibir la recaptación de la noradrenalina o la serotonina, de mayor a menor, iría en este orden: reboxetina, maprotilina, desipramina, nortriptilina, viloxacina, imipramina, amitriptilina, clormipramina, trazodona, fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram y citalopram. Es decir, reboxetina sería de predominio noradrenérgico y citalopram, serotoninérgico.¹⁰

En resumen, los antidepresivos 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.¹¹

Antidepresivos tricíclicos (ADT)

Los antidepresivos tricíclicos tienen varias acciones farmacológicas, cuyo punto común es el bloqueo de diversos receptores: colinérgicos muscarínicos, histamina H1, adrenérgicos α_2 , recaptación de serotonina y de noradrenalina. Los dos últimos son los responsables del efecto antidepresivo, al aumentar la concentración de estas sustancias en los espacios sinápticos, mientras que los primeros inducen efectos secundarios.^{9,12}

Según los datos obtenidos en ensayos clínicos controlados, todos los fármacos de este grupo resultan igual de eficaces en el tratamiento de la depresión. La elección en cada caso depende del cuadro clínico y sobre todo, de los efectos adversos que sea conveniente evitar.

En los últimos años se ha observado una tendencia al abandono del uso de antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión mayor. Esto es debido en parte, al menor espectro de efectos colaterales de los agentes serotoninérgicos, lo que resulta en la

preferencia de otros agentes antidepresivos. Sin embargo, algunos estudios han revelado una mayor eficacia de los tricíclicos en el tratamiento de las depresiones severas.¹³

Farmacocinética

Los antidepresivos tricíclicos son fármacos que se absorben bien por vía oral, aunque el efecto de primer paso suele ser intenso y la biodisponibilidad es generalmente baja. Se fijan fuertemente, en el 80-95 %, a las proteínas plasmáticas.

Debido a su alta liposolubilidad atraviesan la barrera placentaria y también pasan a la leche materna, pudiendo alcanzar concentraciones elevadas. La semivida de eliminación es alta, situándose usualmente entre 10-20 horas, pero puede llegar a alcanzar las 80 horas como en el caso de la protriptilina, o incluso más en pacientes de edad avanzada. En función de esta alta semivida, suelen ser suficientes 1- 2 administraciones diarias de fármaco para conseguir un efecto terapéutico.

Un aspecto de particular interés en la farmacocinética de los antidepresivos tricíclicos es la relación entre las cifras de concentración plasmática del fármaco y la respuesta clínica. Las concentraciones plasmáticas a las que se manifiesta un efecto terapéutico suelen estar comprendidas entre 50 y 300 ng/ml, y generalmente empiezan a aparecer efectos tóxicos a partir de concentraciones de 0,5-1 µg/ml. La monitorización de los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos durante todo el tratamiento es de utilidad, tanto para el 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.

La metabolización hepática de los antidepresivos tricíclicos sigue fundamentalmente tres vías: N-demetilación, N-oxidación e hidroxilación aromática dando lugar a metabolitos que, en general, retienen toda la actividad biológica o parte de ella. La inactivación se lleva a cabo por glucuronidación de los metabolitos oxidados para dar origen a derivados que se excretan por vía renal.^{11, 14}

Efectos adversos

Como ya hemos comentado antes, los antidepresivos tricíclicos ejercen su acción terapéutica a través del bloqueo de las bombas de recaptación de serotonina y de noradrenalina, con mayor o menor potencia de cada una de ellas según el fármaco, pero el bloqueo de otros receptores es la causa de sus efectos secundarios.^{9,12}

Entre los efectos secundarios derivados de los tricíclicos se destacan la sedación, y el aumento de peso, como consecuencia del bloqueo histaminérgico, los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, agitación, confusión), los efectos cardiovasculares (hipotensión ortostática, taquicardia, arritmias), la hipertrofia prostática, y el glaucoma de ángulo cerrado.^{4,9}

La hipotensión postural deriva del bloqueo de los receptores α_1 -adrenérgicos, mientras que la taquicardia se produce como consecuencia del bloqueo de la recaptación de noradrenalina y del efecto antimuscarínico.¹⁴

También se comprobó que disminuían el umbral convulsivo, con la aparición de crisis epilépticas, sobre todo en pacientes susceptibles.^{9,15}

Interacciones

Entre las interacciones que presentan los antidepresivos tricíclicos destacan:

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

Su combinación con simpaticomiméticos produce potenciación de los efectos con la posibilidad de aparición de crisis hipertensivas.

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

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

Los ISRS pueden inhibir las isoenzimas del citocromo P450, interfiriendo por tanto en el metabolismo de los ADT elevando los niveles plasmáticos de los mismos.

La interacción con los IMAO, por sumación de acciones 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.

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

Los anticonceptivos orales inhiben el metabolismo de los ADT y pueden propiciar un aumento de la toxicidad de estos.¹¹

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Todos ellos tienen en común su potente y selectiva inhibición de la recaptación de serotonina, con el consiguiente efecto antidepresivo. Esta acción es análoga a la de los antidepresivos tricíclicos aunque superior en la recaptación de norepinefrina e inferior o nula en el bloqueo de receptores α_1 - adrenérgicos, de histamina H1 o colinérgicos muscarínicos.

La capacidad de los ISRS para bloquear los canales de sodio es prácticamente nula, incluso en el caso de sobredosis, lo que los hace seguros en el tratamiento de la depresión en pacientes cardíacas.^{9, 12}

Como consecuencia de un espectro de efectos colaterales menor, una eficacia comparable y una baja toxicidad, la elección de ISRS en el tratamiento de la depresión ha sido favorecida por la mayoría de psiquiatras clínicos. Actualmente se estima que por lo menos el 35 % de los tratamientos de la fase aguda se inicia con ISRS.¹³

Farmacocinética

Todos se absorben por vía oral sin ser interferidos por la ingestión con alimentos. Las diferencias farmacocinéticas entre los distintos ISRS provienen de sus distintas vidas medias y de la existencia o no de metabolitos activos. Su semivida de eliminación oscila de 15-24 horas, siendo la fluoxetina la de acción más prolongada (24-96 horas). La norfluoxetina, metabolito desmetilado de la fluoxetina, tiene una semivida de 7-15 días, dato a tener en cuenta en pacientes de edad avanzada y en casos de insuficiencia hepática.

Su unión a proteínas plasmáticas varía entre el 50 y el 95% y tienen un volumen de distribución elevado. El tiempo que tardan en conseguir el pico plasmático es de 2-8 horas.

El metabolismo se realiza en el hígado por la acción del citocromo P450 dando metabolitos inactivos, a excepción de la fluoxetina, sertralina y citalopram que originan metabolitos con

actividad biológica.^{7,11,12} La fluoxetina y la fluvoxamina se eliminan en gran parte por vía renal, mientras que el citalopram y la sertralina lo hacen por las heces.

A diferencia de los ADT, no se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos y la respuesta terapéutica en los ISRS. 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.^{11,12}

Efectos adversos

Como hemos explicado anteriormente, las principales ventajas de los ISRS en comparación con los antidepresivos tricíclicos son su menor efecto anticolinérgico y la ausencia de cardiotoxicidad. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los ISRS pueden generar con mayor frecuencia que estos síntomas gastrointestinales, nerviosismo o agitación, alteraciones del sueño, y posiblemente alteraciones sexuales como disminución de la libido o placer sexual, anorgasmia y/o retraso en la eyaculación. No obstante, en este último aspecto hay que considerar que la reducción del deseo sexual puede ser debido a la propia depresión. Las reacciones adversas más comunes son las alteraciones gastrointestinales y entre ellas, las náuseas, que conllevan con relativa frecuencia el abandono del tratamiento, aunque a menudo desaparecen tras varias semanas. Los trastornos diarreicos son más comunes con fluoxetina, citalopram y sertralina, y el estreñimiento con fluvoxamina y paroxetina. La fluoxetina causa pérdida de peso a diferencia de los antidepresivos tricíclicos.

Se han apreciado efectos extrapiramidales con los ISRS, especialmente en individuos susceptibles. Por ello, se recomienda precaución cuando se administran a pacientes con enfermedad de Parkinson, así como cuando se asocian a neurolépticos.^{9,15}

Interacciones

Los ISRS pueden producir una inhibición de las enzimas de citocromo P-450. Destacan las interacciones de los ISRS con los antidepresivos tricíclicos por inhibición de diferentes enzimas (por ejemplo CYP2D6). Como ejemplo, la fluoxetina en dosis de 60 mg puede incrementar las concentraciones de desipramina por encima de 600%. Estas interacciones pueden desencadenar *delirium*, convulsiones, deterioro neurológico y alteraciones de la conducción cardíaca.

La paroxetina y la fluoxetina son más potentes inhibiendo el CYP2D6 que los restantes ISRS. Otros sustratos de esta enzima que pueden ocasionar notables complicaciones clínicas son fármacos antiarrítmicos (por ejemplo flecainida) y antipsicóticos (por ejemplo fenotiazinas, haloperidol), entre otros.

La fluvoxamina y la fluoxetina (mediante su metabolito norfluoxetina principalmente) son inhibidores del CYP3A4. Como consecuencia de esto, pueden incrementar las concentraciones de alprazolam y carbamacepina, entre otros. La fluvoxamina inhibe también potentemente el CYP1A2, pudiendo incrementar las concentraciones de warfarina. La fluoxetina, la paroxetina, y la sertralina parecen producir, en cambio, un efecto mínimo o nulo sobre las concentraciones de este anticoagulante. Otros sustratos del CYP1A2 y que por tanto se verían afectados por esta inhibición son clomipramina, imipramina, duloxetina, agomelatina, propranolol, cafeína, haloperidol, antipsicóticos atípicos y teofilina.^{9,15}

Con respecto a las interacciones farmacodinámicas de los ISRS, el problema más destacado es el síndrome serotoninérgico, caracterizado por taquicardia, escalofríos, hipertermia, agitación, mioclonias, hiperreflexia, rigidez muscular, diaforesis, diarrea y alucinaciones. Puede acompañarse de rabdomiólisis y más raramente de crisis convulsivas, hipotensión y coma profundo. Este síndrome es causado por una dosis elevada de ISRS y más frecuentemente por la interacción con fármacos que también incrementan las concentraciones sinápticas de serotonina como los IMAO, ADT, el triptófano y el litio. 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.^{11, 12, 15}

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO s)

Como se ha comentado anteriormente, los antidepresivos de tipo IMAO inhiben a la enzima monoaminoxidasa (MAO) y como consecuencia, el metabolismo neuronal de las aminas biógenas. Esta enzima presenta dos subtipos, la MAO-A que cataboliza el metabolismo de la noradrenalina y la serotonina y la MAO-B preferentemente el de la dopamina.¹⁰

Los IMAO clásicos o de primera generación, se unen tanto a la MAO A como a la MAO B. Son por tanto no selectivos, y la unión a la enzima es irreversible.

Los IMAO de segunda generación son irreversibles pero selectivos, actuando preferentemente sobre la MAO A o la MAO B.

Los IMAO de tercera generación son los inhibidores reversibles y selectivos de la MAO tipo A (RIMA).

Para lograr el efecto antidepresivo es suficiente inhibir la MAO A quedando la MAO B libre para metabolizar la tiramina de la dieta.

La unión de los antidepresivos RIMA a la MAO A es de corta duración (12-24 horas); pudiendo ser desplazado el inhibidor cuando hay exceso de tiramina. Por lo tanto se minimizan las restricciones dietéticas y el peligro de crisis hipertensivas.¹⁶

Como hemos mencionado anteriormente, los IMAO se introdujeron en terapéutica al mismo tiempo que los ADT, pero el potencial de interacciones con otros medicamentos y con alimentos ricos en tiramina los ha relegado al papel de medicamentos que se usan en los casos en que los ADT y afines no estén indicados o no sean eficaces. Su eficacia general es comparable a la de los ADT, pero hay pacientes que responden mejor como los que están diagnosticados de “depresión atípica” o los que presentan ansiedad intensa o fobias. Los IMAO tradicionales mantienen el efecto hasta que vuelve a generarse la enzima (unas dos semanas).⁷

Farmacocinética

Los IMAOs se absorben por vía oral aunque su absorción resulta disminuida en presencia de antiácidos o alimentos. 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 fenelzina, parecen presentar mejores respuestas terapéuticas y menores efectos secundarios. La vida media de los IMAOs depende de esta característica y se estima entre una hora en los “acetiladores rápidos” y tres horas en los “acetiladores 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. Los efectos farmacológicos persisten de 7 a 14 días tras la retirada del medicamento. Este hecho es de particular importancia cuando se trata de evitar interacciones con otros fármacos (ADT especialmente) en los casos de cambio de tratamiento.¹¹

Efectos adversos

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.¹³

Interacciones

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. Este aumento peligroso de la presión sanguínea es debido a la capacidad de los IMAO para inhibir de manera irreversible y no selectiva la monoaminoxidasa favoreciendo la acumulación en el organismos de aminas vasopresoras exógenas. Esta interacción se presenta con muchos medicamentos y con alimentos ricos en tiramina (ciertos quesos, vino tinto, cerveza, jerez, licores, higos, hígado, salchichas, arenques o embutidos)

Pueden interactuar con los IMAO los antidepresivos tricíclicos, levodopa, 5-hidroxitriptofano, anfetaminas, y simpaticomiméticos como efedrina y felinefrina.^{11, 12, 17}

Con los inhibidores de la MAO-A selectivos no se han descrito reacciones de este tipo. Con selegilina (IMAO-B selectivo) la selectividad solo aparece a dosis menores a los 10 miligramos diarios. Una dosis mayor podría producir la reacción tiramínica.

Debe evitarse la administración de moclobemida (IMAO-A selectivo reversible) junto a cimetidina (aumento de la toxicidad de la moclobemida por inhibición metabólica), clomipramina (riesgo de síndrome serotoninérgico), meperidina y dextrometorfano (riesgo de encefalopatía).¹¹

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.

Farmacocinética

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.

Efectos adversos

El efecto secundario más importante de la velanfaxina es la hipertensión que puede producir a dosis mayores de 300 mg/día y, especialmente, en sujetos previamente hipertensos. En pacientes normotensos no parece ser un fenómeno clínicamente significativo. 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.¹¹

Interacciones

La similitud de la venlafaxina con los ISRS hace necesario no combinar este agente con los antidepresivos IMAO, con fenfluramina o dexfenfluramina por el riesgo a desarrollar un síndrome serotoninérgico. La combinación con zolpidem puede producir un síndrome confusional y alucinaciones.¹³

Nuevas alternativas y perspectivas de futuro

La investigación farmacológica de nuevos agentes antidepresivos ha presentado una notable evolución en los últimos años, especialmente en las áreas de la Farmacogenética y de la Farmaconeuroimagenología. Se han descrito varias vías de desarrollo, que comprenden acciones sobre los siguientes sistemas: transportadores de serotonina y noradrenalina, CRF/HPA, sustancia P, y GABA.

Actualmente gran parte de las investigaciones clínicas se están dirigiendo hacia lo que se ha denominado Farmacogenética, que es el estudio de las bases genéticas de las respuestas terapéuticas y de los efectos colaterales de los antidepresivos. Aquí encontramos un particular interés por las variaciones individuales del sistema citocromo 450, especialmente del CYP2D6, el que jugaría un papel central en la farmacogenética de la terapia antidepresiva. También se ha estado estudiando la farmacogenética del transportador humano de serotonina (5-HTT).

Por otro lado, los estudios de neuroimágenes funcionales del cerebro han demostrado tener una importante capacidad predictiva, especialmente en el campo de las psicosis. El análisis

de la ocupación de receptores D2 mediante neuroimágenes ha revelado prometedoras contribuciones a la capacidad predictiva de respuesta terapéutica y efectos adversos. Se espera que algo similar ocurra con los agentes antidepresivos actuales y por desarrollar.¹³

Nuevos tratamientos físicos no farmacológicos

En los últimos años, se han producido avances en el tratamiento de la depresión resistente mediante formas de tratamiento físico no farmacológico, incluyendo la estimulación del nervio vago (ENV) y la estimulación magnética transcraneal (EMTC). Los tratamientos de este tipo posiblemente sólo se van a aplicar de manera infrecuente en pacientes que no han respondido a otras terapias más convencionales, pero pueden ofrecer una cierta información adicional acerca de la fisiopatología de la depresión y acerca del mecanismo de la respuesta antidepresiva. Tras la observación de que la estimulación eléctrica intermitente del nervio vago puede alterar la actividad eléctrica y disminuir la incidencia de convulsiones en el perro, más de 6.000 pacientes con epilepsia resistente fueron tratados mediante este procedimiento: en la actualidad, está siendo investigado como un posible tratamiento de la depresión refractaria. En un estudio preliminar sobre la aplicación de la ENV en la depresión resistente, su realización durante un período de 10 semanas fue eficaz en el 30,5 % de los pacientes, y el efecto adverso más frecuente fue la ronquera. En otro estudio, se observó un aumento de las tasas de respuesta y de remisión. Las pruebas neuropsicológicas indican que la ENV no influye de manera adversa en las funciones cognitivas; más que ello, la mejoría de la depresión se acompaña de un incremento en la velocidad motora, en la función psicomotora y en las funciones de carácter ejecutivo. La EMTC repetitiva puede ser eficaz como alternativa al tratamiento electroconvulsivo en pacientes con depresión. En un estudio terapéutico preliminar efectuado con diseño paralelo y control con simulación doble sobre 30 pacientes, se observó que la aplicación diaria de EMTC en la corteza prefrontal izquierda era significativamente más eficaz que la aplicación del tratamiento simulado. En un estudio posterior realizado en pacientes que no habían respondido a una media de cuatro tratamientos antidepresivos administrados previamente, se observó una reducción estadísticamente significativa pero clínicamente modesta en la sintomatología depresiva. No obstante, los resultados preliminares obtenidos en un estudio terapéutico de comparación realizado recientemente indican que la EMTC y el tratamiento electroconvulsivo presentan una eficacia global similar. En dos revisiones sistemáticas efectuadas recientemente acerca de la eficacia de la EMTC se han obtenido resultados contradictorios. El mecanismo subyacente de los efectos antidepresivos en la EMTC no ha sido determinado, pero los

efectos neuroendocrinos y sobre el comportamiento observados en modelos animales son similares a los que acompañan a los fármacos antidepresivos.¹⁸

Consumo de antidepresivos

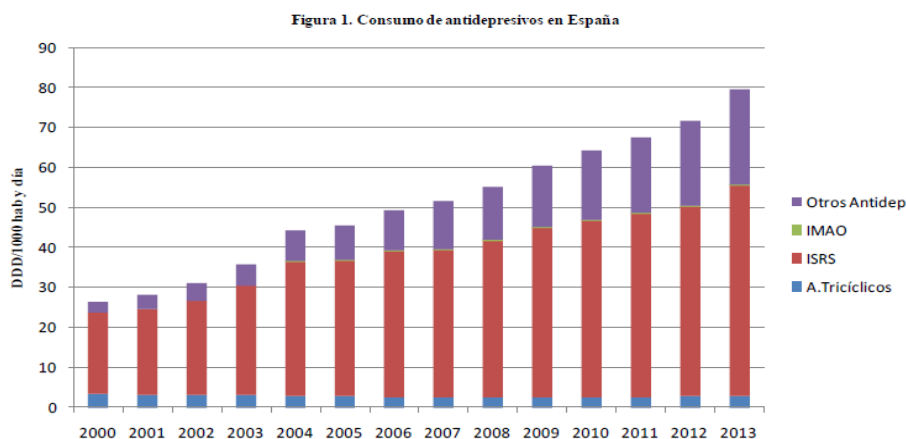
Según un informe de la AEMPS¹⁹, el consumo de antidepresivos en España ha pasado de 26,5 DHD en el año 2000 a 79,5 DHD en el año 2013, representando un incremento del 200%. En cuanto a los diferentes tipos de antidepresivos señala que:

Los ISRS han mostrado un incremento acentuado (159,3%).

Venlafaxina, duloxetina y trazodona también han aumentado su consumo notablemente. Es llamativo el caso de este último, la trazodona, un antidepresivo con actividad antihistamínica y acción sedante que no dispone de indicación autorizada para el tratamiento del insomnio ni en Estados Unidos ni en Europa y que pese a llevar comercializado más de 40 años ha registrado un aumento sostenido de su consumo pasando de 0,23 DHD en el año 2000, a 2,39 DHD en 2013.

Con un aumento modesto tenemos el Bupropión y la Agomelatina que a pesar de su hepatotoxicidad, incrementó su consumo.

Por otro lado, se observa la disminución en el uso de antidepresivos tricíclicos (excepto la amitriptilina gracias a su indicación en el dolor neuropático) y de los IMAO.¹⁹



En España, los antidepresivos figuran como el cuarto grupo terapéutico más prescrito, por detrás de IBP, estatinas y antiagregantes.²⁰ Según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, en 2007 se recetaron casi 24 millones de envases de antidepresivos, lo que supone un gasto de aproximadamente 745 millones de euros.⁷

Este incremento en el consumo de los antidepresivos puede ser debido a la mayor incidencia de trastornos depresivos, gracias a la mayor detección diagnóstica, así como a la extensión

de indicaciones aprobadas para esta clase de medicamentos.¹⁹ Por otra parte también se cree que responde a la creciente medicalización para afrontar circunstancias difíciles, pero cotidianas y normales tales como una ruptura, duelo, problemas laborales.... Que cada vez manejamos con más dificultad.⁷

CONCLUSIONES

El tratamiento antidepresivo ha ido evolucionando con los años, llegando a fármacos más selectivos y por tanto con menos efectos adversos que los primeros que se desarrollaron. Por un lado, durante los últimos años se ha observado una disminución en el consumo de los antidepresivos de primera generación, con el objetivo de evitar estos efectos adversos que son mal tolerados por los pacientes y las interacciones importantes con otros fármacos o alimentos y dando por tanto más preferencia a otro tipo de antidepresivos con un espectro de efectos colaterales menor y que sin embargo poseen una eficacia comparable.

Por otro lado, se observa en general un aumento del consumo de antidepresivos, esto se cree que es debido al avance de las técnicas de diagnóstico y a la variedad de indicaciones aprobadas para este tipo de fármacos. Sin embargo, existe una controversia, y es que este hecho es llamativo, y puede ser debido al aumento en la medicalización para sobrellevar situaciones que si bien son corrientes y cotidianas, nos resultan complicadas y cada vez manejamos con más dificultad.

En cuanto al desarrollo de la terapia antidepresiva, los estudios de las bases genéticas de las respuestas terapéuticas y de los efectos adversos así como estudios de neuroimágenes del cerebro podrían tener un importante papel en el tratamiento antidepresivo.

La depresión es una enfermedad con una elevada prevalencia y que causa gran impacto en la calidad de vida del paciente, resultando una de las principales causas de discapacidad y que en muchos casos puede convertirse en un problema de salud serio, llegando en algunos casos al suicidio. Por todo esto la depresión sigue siendo un desafío para los sistemas de sanidad y por tanto, para la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1: Organización Mundial de la Salud. Temas de salud: depresión. [Internet].2015. [Acceso 2 marzo 2015] Disponible en: <http://www.who.int/topics/depression/es/>

2: Organización Mundial de la Salud. La depresión [Internet].Octubre 2012. [Acceso 1 marzo 2015].Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/>

3: National Institute of Mental Health. ¿Qué es la depresión? [Internet]; NIMH [Actualizado enero de 2009; Acceso 2 marzo 2015] Health and Education [aprox. 16 pantallas] Disponible en: <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/depression/index.shtml>

4: Organización Mundial de la Salud. Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud. [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2010 [Acceso 1 marzo 2015] Disponible en:

http://www.who.int/mental_health/management/psychotropic_book_spanish.pdf?ua=1

5: Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalía-t 2013/01.

6: Serafín G. león .Brevísima historia de la depresión [Internet] Julio de 2012. [Acceso 27 febrero 2015] Disponible en: <http://e-ciencia.com/blog/divulgacion/brevisima-historia-de-la-depresion/>

7: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Trastornos del estado del ánimo: depresión y ansiedad. Plan estratégico para el desarrollo de la atención farmacéutica '09.[Internet] 2009.[Acceso 16 de abril 2015] Disponible en:

http://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales/planestrategico/acciones/Documents/MT6_guiafarma.pdf

8: Travé Rodríguez A L, Reneses Sacristán A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. Inf Ter Sist Nac Salud. 2002; 26: 1-8.[Internet].2002.[Acceso 16 de febrero 2015]; Vol. 26(1):1-8. Disponible en:

http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol26_1_depresion.pdf

9: Sánchez AJ. Psicofarmacología de la depresión. CM de Psicobioquímica [Internet] 2013.[Acceso 15 marzo 2015] 2: 37 - 51. Disponible en:

<http://www.psicobioquimica.org/documentos/cuadernos/REVISTA%20NUM%202%20DEPRESION.pdf#page=43>

10: De la Serna de Pedro I. Psicofármacos en geriatría [Internet]. Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación; 2005. [Acceso 22 de febrero 2015]. Disponible en: http://www.imedicinas.com/pfw_files/cma/pdffiles/De%20la%20Serna/C02751150.pdf

11: Baca Baldomero B, Iruela Cuadrado L. Terapéutica farmacológica (I). Antidepresivos. En: García Salorio D, director. Tratado de psiquiatría. Madrid: Arán Ediciones; 2000.p. 689-699.

12: Morán I, Baldirà J, Marruecos L, Nogué S. Toxicología clínica. Madrid: Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A;2011.

13: Heerlein A.Tratamientos farmacológicos antidepresivos. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet].2002.[Acceso 5 de marzo];v.40 (1): 21-45.Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-92272002000500003&script=sci_arttext

14: Del Río J. Fármacos antidepresivos y antimaníacos. En: Florez J. Farmacología Humana.3ª Ed.Barcelona: Masson S.A.; 2008.p.643-666

15: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica.18ª ed. Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana; 2009.

16: De la Cuba A. Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa-A en el tratamiento de la depresión. Revista de Neuro-Psiquiatría.1994; Vol. 57(núm. 2): 123-128.

17: Portalfarma.com [Internet].Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [Acceso 16 de abril 2015]. Disponible en

https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/Introducciones%20Farmacologicas/N06A_Antidepresivos_.pdf

18: Baldwin D, Thompson C. El futuro de la farmacoterapia antidepresiva. Word Psychiatry [Internet]. 2003 [citado 8 de marzo 2015]; 2: 3-8. Disponible en:

http://www.imedicinas.com/pfw_files/cma/ArticulosR/WP/2003/01/113010300030008.pdf

19: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. Informe de utilización de medicamentos [Internet] 2015 [Acceso: 8 de marzo del 2015] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>

20: Calabozo Freile B, Concejo Alfaro B .La cara oculta de los antidepresivos [Internet] 2015. [Acceso 5 de marzo 2015] Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/cara-oculta-antidepresivos>