

NUEVOS ANTIDEPRESIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Dr. A. Martínez Larrea.

- Psiquiatra. Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Virgen del Camino. SNS-O.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del humor, incluyendo episodios depresivos y distimias, son enfermedades que afectan a casi una de cada cinco personas en algún momento de su vida. Originan un coste personal a los pacientes y a sus familias, incrementan la mortalidad e incapacitan significativamente a los pacientes en diversas esferas de la vida cotidiana, generan altos costes sanitarios y mayores pérdidas aun por disminución de la capacidad de producción. Según la OMS, la depresión mayor es actualmente la cuarta causa de discapacidad en el mundo, y se estima que será la segunda en el 2020^{1,2}.

En los años 80 se produjo una gran revolución en el enfoque mundial de los trastornos afectivos. Se impulsaron campañas de detección y tratamiento de las depresiones, se confeccionaron guías de tratamiento, y se comercializaron muchos nuevos fármacos. Todo esto dio lugar a un crecimiento explosivo en la prescripción de antidepresivos y en el coste de los mismos para los planes de salud (Figura 1). Parte de este incremento en la prescripción de antidepresivo se debió a la utilización de los nuevos antidepresivos en otras indicaciones.

En medio de esta tormenta los clínicos hemos tenido que navegar sometidos a tres grandes presiones: las demandas crecientes de los pacientes de remedios más rápidos, sencillos y eficaces para su sufrimiento; las promesas continuas de fármacos mejores que los anteriores y los avisos repetidos de los costes crecientes de nuestras prescripciones.

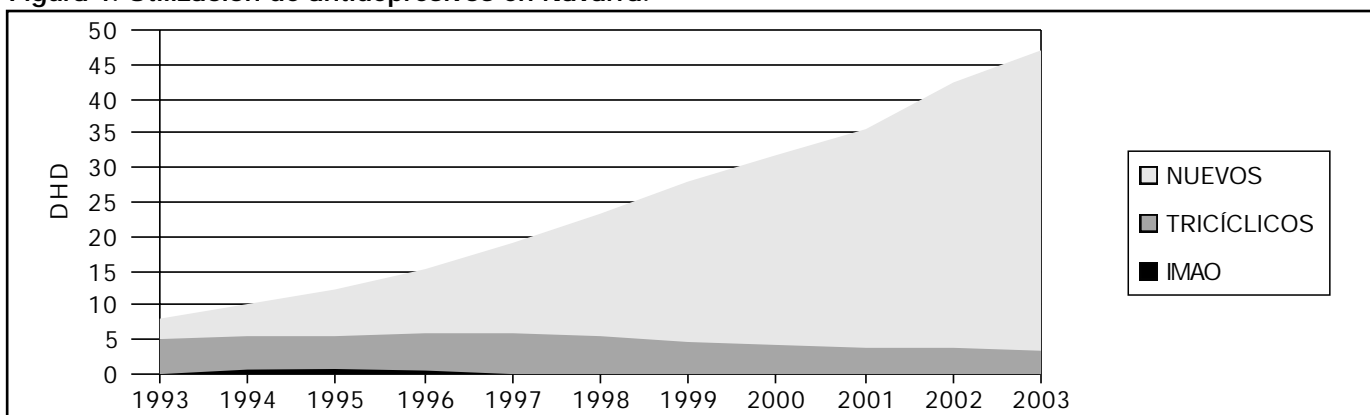
En este contexto debemos decidir cada día entre una oferta amplia pero a veces confusa de alternativas diferentes.

NUEVOS Y VIEJOS ANTIDEPRESIVOS

Las propiedades antidepresivas de un fármaco se atribuyen a su capacidad para modular la función noradrenérgica y serotoninérgica. Hasta la década de los 80, el tratamiento de las depresiones se basaba fundamentalmente en la primera generación de antidepresivos, los Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas (**Antidepresivos Tricíclicos (ADT)** y **Heterocíclicos**) y los **Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)**^{2,3}. Estos "viejos antidepresivos" son notablemente eficaces pero sus múltiples acciones sobre otros neurotransmisores causan considerables efectos secundarios.

Los ADT tienen un efecto antagonista de los receptores colinérgicos muscarínicos, los histaminérgicos H₁ y

Figura 1. Utilización de antidepresivos en Navarra.



los adrenérgicos α_1 , causando estreñimiento, retención urinaria, sequedad de boca, sedación, hipotensión postural y temblor.

Además de estos efectos secundarios, los IMAO tienen el riesgo adicional de provocar crisis hipertensivas graves asociadas a la tiramina de la dieta, lo que obliga a restricciones alimentarias durante su uso. El desarrollo de una segunda generación de inhibidores de la MAO, la moclobemida, un Inhibidor Reversible de la Monoaminoxidasa (RIMA), redujo significativamente este riesgo pero sin modificar el perfil general de efectos secundarios y sin igualar la eficacia clínica de los IMAO.

Por otra parte, tanto los ADT como los IMAO son letales en caso de sobredosis y requieren un lento y progresivo ajuste de dosis. Además los IMAO interactúan peligrosamente con múltiples fármacos y sustancias.

Estas limitaciones impulsaron el desarrollo de "nuevos antidepresivos". Se iban buscando moléculas con una mayor especificidad y en consecuencia meno-

res efectos adversos, así como con una mayor rapidez de acción.

Al final de la década de los 80 se desarrolló la **segunda generación** de antidepresivos. Varias moléculas con capacidad antidepresiva se agruparon en una misma clase, los **Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)**. Esta clase de fármacos se ha convertido en el principal tratamiento de la depresión⁴ tanto en Atención Primaria como en Salud Mental ambulatoria. Su éxito se ha fundamentado en un perfil beneficioso de seguridad, tolerabilidad y comodidad de empleo frente a los ADT y los IMAO, con un perfil de eficacia terapéutica similar. Sin embargo, han demostrado sus propias limitaciones. Por una parte, la relativa eficacia en las formas más graves de depresión. Por otra, los abandonos de tratamiento por efectos secundarios, fundamentalmente molestias gastrointestinales, nerviosismo e inquietud o disfunción sexual. Esto ha provocado que, tras los esfuerzos por constituirse en un grupo aparentemente homogéneo, se haya desencadenado un inusitado interés por acentuar y demostrar las diferencias entre los fármacos del mismo.

TABLA 1. Fármacos antidepresivos

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS (mg)		CONSIDERACIONES INDICACIONES ESPECIALES
	Inicial	Diaria	
A) INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE AMINAS: ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y HETEROCICLICOS (ADT)			
• Amitriptilina	75	150-300	Efecto sedante. Dolor crónico
• Clomipramina	25	150-300	TOC. Pánico
• Doxepina	75	75-300	Efecto sedante
• Imipramina	75	150-300	Enuresis nocturna. Pánico
• Lofepramina	140	140-210	
• Nortriptilina	25	75-150	
• Trimipramina	50	150-300	Efecto sedante
• Maprotilina	25-75	150-225	
• Mianserina	30	90-120	
• Trazodona	100	400	Insomnio
B) INHIBIDORES IRREVERSIBLES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)			
• Tranilcipromina	20	30-60	Fobia social. Pánico
C) INHIBIDORES REVERSIBLES DE LA MONOAMINOOXIDASA (RIMA)			
• Moclobemida	300	300-600	
D) INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)			
• Citalopram	20	20-60	TOC. Pánico
• Fluoxetina	20	20-60	TOC. Pánico. Bulimia nerviosa
• Fluvoxamina	50	150-300	TOC. Pánico
• Paroxetina	20	20-40	TOC. Pánico. Fobia social. Ansiedad Generalizada
• Sertralina	50	50-200	TOC. Pánico
E) INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA			
• Venlafaxina	75	150-375	Fobia social
F) NORADRENÉRGICOS Y SEROTONINÉRGICOS ESPECÍFICOS (NASSA)			
• Mirtazapina	15	30-45	Insomnio. Efecto sedante
G) INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA			
• Reboxetina	4	8	

TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo

Al margen de los ISRS se han desarrollado los **anti-depresivos de tercera generación**. Se incluyen entre ellos tres fármacos con diferentes mecanismos de acción. La venlafaxina y mirtazapina se conocen como "antidepresivos de acción dual" al actuar sobre el sistema noradrenérgico y serotoninérgico. La reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. Se supone que encabezan lo que serán en el futuro tres nuevas clases de antidepresivos. Con ellos se busca ampliar el mecanismo de acción antidepressiva más allá de la serotonina, para mejorar su eficacia, pero sin caer en los efectos adversos y la toxicidad de los viejos antidepresivos.

La tabla 1 resume los antidepresivos actualmente disponibles en España.

ISRS

Características generales

Los ISRS se constituyeron como una única clase de fármacos con cinco moléculas, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y citalopram^{5,6}. Cada uno pertenece a una familia químicamente distinta, pero comparten el mismo **mecanismo principal de acción**, una potente y selectiva inhibición de la recaptación de serotonina.

Comparten también los **perfiles terapéuticos**. Está reconocida su indicación en trastornos depresivos, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de pánico. Algunos han conseguido la indicación en trastorno de ansiedad generalizada, bulimia y fobia social (tabla 1).

También tienen en común los perfiles generales de interacciones y efectos secundarios aunque se ha insistido mucho, especialmente desde el marketing en las diferencias entre ellos en estos aspectos.

Se ha prestado mucha atención a las **interacciones** por interferencia con el sistema del citocromo P450 hepático. La sertralina y el citalopram tienen un bajo potencial de riesgo de interacciones, a diferencia de la

TABLA 2. Efectos secundarios de los ISRS

✓ Intolerancia digestiva
o Náuseas
o Anorexia
o Diarreas
o Sequedad de boca
✓ Disfunción sexual
o Disminución de la libido
o Anorgasmia
o Disfunción erectil
✓ Estimulación central
o Intranquilidad
o Ansiedad
o Insomnio
✓ Temblor
✓ Cefaleas

TABLA 3. Síndrome serotoninérgico

✓ Cambios en el estado mental,
o Confusión
o Hipomanía
✓ Agitación
✓ Mioclonías
✓ Diaforesis
✓ Escalofríos
✓ Temblores
✓ Náuseas, diarrea, dolor abdominal
✓ Ataxia

fluoxetina, la fluvoxamina y la paroxetina. Sin embargo, muchas de las interacciones teóricas sólo tienen trascendencia en pacientes de riesgo como los afectados por enfermedades cardiovasculares, metabólicas, hepáticas o renales graves, al interactuar con antidiabéticos orales, insulina, digitálicos o anticoagulantes orales. Por otra parte, la baja incidencia de comunicaciones de interacciones en fármacos tan ampliamente utilizados nos hace ser escépticos respecto a la relevancia real de las mismas.

Los **efectos secundarios** aparecen normalmente al inicio del tratamiento y suelen atenuarse con el tiempo. Los más frecuentes se recogen en la tabla 2, y son comunes a todos los fármacos del grupo. Raramente pueden inducir parkinsonismo farmacógeno o agravar la enfermedad de parkinson. Al igual que otros antidepresivos, se han relacionado con la inducción de fases hipomaniacas o maniacas de pacientes bipolares.

Como clase, están asociados con menos efectos anticolinérgicos y menor frecuencia de hipotensión postural. El ajuste de dosis es más sencillo, lo que disminuye el riesgo de utilización de dosis subterapéuticas. Son menos cardiotoxicos y más seguros que los ADT y los IMAO en casos de sobredosificación.

El **síndrome serotoninérgico** es uno de los problemas potenciales de todo el grupo. Sus características se resumen en la tabla 3. Se debe al aumento de la disponibilidad de serotonina en el SNC y periférico.

También hemos de tener en cuenta que un fallo de cumplimiento o cualquier otra causa de supresión brusca de los ISRS puede dar lugar al **síndrome de discontinuación** (tabla 4). Aparece entre las 24-72 horas de la supresión o disminución de dosis y puede durar hasta una semana y muchas veces obliga a reintrodu-

TABLA 4. Síndrome de discontinuación

✓ Síntomas pseudogripales
✓ Náuseas
✓ Vómitos
✓ Mialgias
✓ Escalofríos
✓ Parestesias
✓ Síntomas vertiginosos

cir un ISRS, a ser posible de vida media más larga. Parece deberse a la reducción de la actividad de la serotonina debido a la desensibilización de los receptores postsinápticos, que se manifiesta al cesar la inhibición de la recaptación.

Fármacos específicos

Fluoxetina

La dosis de inicio habitual es de 20 mg al día, con un rango entre 5 y 80 mg al día. Suele emplearse en dosis única matutina por su perfil activador, aunque algunos pacientes refieren sedación secundaria. En ocasiones conviene iniciar el tratamiento con dosis de 10 mg para mejorar la tolerancia y con ella la adhesión al tratamiento. La dosis antidepressiva habitual es de 20 a 40 mg día.

Destaca por su prolongada vida media, de hasta 7 días debido a la presencia de un metabolito activo. Esto le da ventaja a la hora de soslayar los efectos del incumplimiento y evitar el síndrome de discontinuación. Sin embargo, obliga a periodos de lavado más largos, de hasta 5 semanas, y hace que se prolonguen las interacciones y efectos secundarios en el tiempo.

Paroxetina

La dosis de inicio es de 20 mg pero en ocasiones es recomendable empezar por 10 mg, especialmente en ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática. La dosis puede aumentarse hasta 40-60 mg al día si no hay efecto trascurridas 4 semanas.

Tiene una vida media de 21 horas, pero sus niveles plasmáticos pueden variar significativamente al ser capaz de actuar sobre el isoenzima responsable de su metabolismo. Es el ISRS que más se ha relacionado con el síndrome de discontinuación.

Se le atribuye un efecto sedante superior a otros ISRS lo que le ha convertido en el más utilizado en las formas con depresión y ansiedad asociadas sin evidencias de eficacia superior en estas formas de depresión. Con este fármaco se ha de prestar especial atención a la ganancia de peso y a las disfunciones sexuales.

Fluvoxamina

La dosis de inicio es de 50 mg pero se puede aumentar hasta 200 mg al día, fraccionándola en dos tomas, comida y cena. Tiene una vida media de 15 horas. Es el que más se ha relacionado con alteraciones gastrointestinales y el más sedante, por lo que suele administrarse en una sola toma nocturna.

Sertralina

La dosis de inicio es de 50 mg y se recomienda aumentar hasta 100 mg al día como mínimo en adultos sanos, pudiendo alcanzar los 200 mg en una o varias tomas diarias, generalmente en desayuno y comida. Tiene una vida media de 25 horas, con un metabolito activo menos potente de 60-70 horas de vida media.

Con frecuencia se utiliza a dosis inferiores a las comparables para llegar a la misma eficacia que los anteriores.

Citalopram

Con un rango de dosis entre 20 y 60 mg, suelen iniciarse los tratamientos con dosis de 10 mg y aumentar progresivamente.

Es el más selectivo de los ISRS, aunque menos potente que la paroxetina. La selectividad del mecanismo de acción le proporciona un perfil de efectos secundarios diferenciado, con menos riesgo de ansiedad e insomnio, pero más incidencia de náuseas. Su perfil de interacciones teóricas es el más beneficioso. También se ha utilizado a dosis inferiores a las equivalente de los demás ISRS. Pronto se comercializará un enantiómero, escitalopram, cuyas ventajas reales en la clínica diaria habrá que comprobar.

¿Una sola clase de fármacos o 5 fármacos distintos?

Los pacientes pueden reaccionar de forma distinta frente a distintos ISRS. Estas diferencias son difíciles de documentar mediante ensayos clínicos, pero en la práctica vemos con frecuencia que un paciente responde a un ISRS y no a otro, y tolera bien un ISRS pero no otro.

No existe hoy por hoy una explicación generalmente aceptada para estas diferencias. En realidad, los ISRS son unos Inhibidores "no tan selectivos" de la recaptación de serotonina⁵. También actúan sobre otros receptores o enzimas y no hay dos ISRS con idénticas características farmacológicas secundarias.

No se ha demostrado que estas diferencias en los perfiles farmacológicos secundarios puedan explicar las diferencias en eficacia y tolerabilidad en los pacientes individuales. Sin embargo ello sustenta con mayor fundamento la idea de que no todos son iguales y la práctica de probar con un segundo ISRS si no se tolera o no es eficaz el primero.

Aunque podríamos hipotetizar qué perfil farmacológico resultaría a priori más beneficioso para un determinado perfil de paciente, la verdadera relevancia clínica de estas diferencias está en entredicho. La realidad es que, hoy por hoy, sólo una prueba empírica de diferentes ISRS permite descubrir cuál es el fármaco que mejor se adapta a un paciente individual.

En el momento actual, parece que se está produciendo una convergencia entre clínicos, administración y fuentes de medicina basada en la evidencia, reconociendo los **ISRS** como fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión por la relación entre eficacia, perfil de seguridad y tolerancia y coste⁷. A esta convergencia ha contribuido significativamente la introducción de los genéricos y los precios de referencia que han mejorado significativamente la relación coste/beneficio de estos fármacos.

Establecida la capacidad de los fármacos antidepresivos para prevenir las recaídas y la necesidad de realizar tratamientos de mantenimiento, el menor riesgo de abandono prematuro del tratamiento con los ISRS que con los viejos antidepresivos es un factor esencial para considerarlos de primera elección^{7,8}.

ANTIDEPRESIVOS DE TERCERA GENERACIÓN

Los antidepresivos de tercera generación³ constituyen un grupo más heterogéneo aun que el de los ISRS, pero podemos decir que los tres fármacos que lo componen actualmente ofrecen un perfil de seguridad ventajoso frente a Antidepresivos Tricíclicos e IMAOS. Comparados con los ISRS ofrecen similar eficacia y un perfil diferenciado de efectos secundarios.

En los casos de depresiones más graves los antidepresivos de tercera generación de acción dual (venlafaxina y mirtazapina) se están mostrando más eficaces que los ISRS^{3,7,9}. Sin embargo, de nuevo los costes de estos antidepresivos de tercera generación hacen controvertido su uso de primera elección en depresiones leves o moderadas.

Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN): Venlafaxina

La venlafaxina es el primer antidepresivo de una nueva clase, los IRSN. A dosis bajas, menos de 150 mg al día, tiene un perfil de acción similar a los ISRS al predominar la inhibición de recaptación de serotonina. Sin embargo, a dosis de 150 mg o más, es más prominente la inhibición de recaptación de noradrenalina. Esta característica hace que su mayor eficacia se alcance a dosis altas.

Inicialmente se comercializó una forma de liberación rápida, con una dosis de inicio de 75 mg al día en dos o tres tomas y una dosis máxima recomendada de 375 mg al día en tres tomas.

Actualmente está disponible una forma de liberación sostenida, venlafaxina XR, que permite una única toma diaria, lo que facilita el cumplimiento y minimiza los efectos secundarios, disminuyendo las tasas de abandono. La dosis de inicio habitual es de 75 mg. Las dosis habituales se encuentran entre 150 y 300 mg al día, pudiendo utilizarse en dos tomas para dosis superiores a 150 mg.

Su vida media de 5 horas, y la de su metabolito activo de 11 horas, indican que la supresión ha de hacerse de forma gradual para evitar el síndrome de discontinuación, un problema relativamente frecuente.

No actúa sobre receptores histamínicos, muscarínicos ni adrenérgicos. Su acción sobre la recaptación de serotonina hace que comparta los efectos secundarios

de los ISRS. A dosis bajas se tolera peor que los ISRS, pero a dosis altas se tolera mejor que los ADT.

A dosis altas puede aumentar la presión arterial sistólica, y esto ha de ser tenido en cuenta especialmente en pacientes hipertensos. Se asocia con alta incidencia de síntomas de discontinuación y en sobredosis es menos seguro que los ISRS.

La venlafaxina a dosis altas, en paciente que no responden a ISRS y no toleran los tricíclicos aparece como el fármaco de elección. Pero, en atención primaria, no hay una justificación clara para su uso de primera elección por la ausencia de ventajas clínicamente significativas y la posibilidad de más incidencia de efectos secundarios cuando se emplea a dosis bajas en comparación con ISRS, la mayor toxicidad en caso de sobredosis y el coste económico superior^{3,7}.

Antidepresivos Noradrenérgicos y Serotoninérgicos Específicos (NaSSA): Mirtazapina

La mirtazapina incrementa la transmisión noradrenérgica y específicamente la serotoninérgica 5-HT₁ mediante un complejo sistema de antagonismo de receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos. También es un potente antihistamínico H₁ y no actúa sobre la recaptación de monoaminas. Estas características le confieren un perfil de antidepresivo y ansiolítico eficaz, con menor riesgo de incidencia de efectos adversos en la esfera sexual, escasos efectos anticolinérgicos y cardiotoxicos y aceptable seguridad en caso de sobredosis^{3,5,6}.

Por su efecto sedante suele administrarse de noche. Entre sus efectos secundarios, hay que prestar especial atención al riesgo de sedación y mareos diurnos, aunque normalmente remiten a los pocos días de tratamiento. Suelen utilizarse dosis entre 30 y 45 mg, pudiendo alcanzar hasta los 60 mg al día. La dosis recomendada de inicio es 15 mg y parece ser que dosis menores no son menos sedantes, debido probablemente a que el efecto noradrenérgico aparece con dosis más altas y revierte parcialmente la sedación.

El aumento de apetito con ganancia secundaria de peso, especialmente en mujeres jóvenes con peso previo normal, ha de ser tenido en cuenta.

Hay evidencias de que la mirtazapina puede ser más eficaz que otros antidepresivos para conseguir la remisión de los síntomas depresivos, y más eficaz que los ISRS en la reducción de síntomas depresivos. Sin embargo, el tamaño de las diferencias hacen que tengan una dudosa significación clínica, y estos resultados se han obtenido únicamente en pacientes ambulatorios de centros especializados en salud mental, pero no en pacientes ingresados ni de Atención Primaria. Las tasas de abandono precoz del tratamiento con mirtazapina por efectos secundarios son menores que con otros antidepresivos^{3,7}.

Combinado con un ISRS o con venlafaxina, mejora la eficacia y el perfil de efectos secundarios en pacientes que no responden o lo hacen solo parcialmente a la monoterapia y no toleran dosis altas de estos fármacos.

Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Noradrenalina (IRNa): Reboxetina

La reboxetina es el primer IRNa, sin efecto aparente sobre la serotonina. La acción sobre la noradrenalina mejora especialmente a aquellos pacientes depresivos con disminución de la motivación, la interacción social y la energía.

La dosis habitual es de 8 mg al día en dos tomas, evitando dosis nocturnas y realizando un progresivo aumento de dosis.

Por su acción noradrenérgica presenta un perfil de efectos secundarios diferenciado del resto, especialmente taquicardia, dificultades para iniciar la micción, estreñimiento, sudoración e insomnio, sin interferir en la función sexual.

La reboxetina ha demostrado ser superior a placebo y tan eficaz como otros antidepresivos en el tratamiento de la depresión, pero los datos sobre tolerabilidad comparada con placebo y otros antidepresivos son escasos^{3,7}.

CLAVES PARA ELEGIR ENTRE LOS ANTIDEPRESIVOS

El incremento progresivo en la utilización de los nuevos antidepresivos, hasta convertirse en los tratamientos de primera línea (tablas 5 y 6), no ha sido avalado desde el inicio por datos de **medicina basada en la evidencia**^{10,11}. El principal caballo de batalla ha sido la

TABLA 5. Utilización de distintos grupos de antidepresivos en DHD en Navarra. Año 2003

Grupo farmacológico	DHD
tricíclicos	3,42
IMAO	0,03
nuevos (ISRS + 3ª generación)	43,40
total antidepresivos	46,85

DHD: Dosis Diaria Definida por mil habitantes y día

TABLA 6. Utilización de nuevos antidepresivos en DHD en Navarra. Año 2003

Principio activo	DHD
paroxetina	10,20
sertralina	9,02
citalopram	8,18
fluoxetina	6,81
venlafaxina	4,44
mirtazapina	3,09
fluvoxamina	0,89
reboxetina	0,21

DHD: Dosis Diaria Definida por mil habitantes y día

TABLA 7. Precio medio de la DDD de distintos principios activos en Navarra. Año 2003

Principio activo	PM DDD	Precio ref*
venlafaxina	1,61	no
mirtazapina	1,54	no
reboxetina	1,31	no
paroxetina	1,11	1,02
citalopram	1,00	0,77
sertralina	0,91	no
fluoxetina	0,76	0,47
fluvoxamina	0,57	0,53

DDD: Dosis Diaria Definida

* precio de la DDD según los precios de referencia aprobados a partir del 1 de enero de 2004

relación coste y efectividad. Sin evidencias suficientes de mayor eficacia en el tratamiento, el coste de los nuevos antidepresivos se incrementaba de forma inaceptable (tabla 7).

Los ensayos clínicos han de ser sometidos a una lectura crítica por las limitaciones metodológicas que presentan^{3,7,8}.

La presión del "marketing", ofreciendo soluciones a problemas frecuentes y acuciantes de los pacientes, y la demanda de los pacientes de soluciones para estos problemas así como la percepción del propio médico y del paciente en la práctica diaria de ventajas clínicas en la utilización de los nuevos fármacos, ha reforzado su uso, en ocasiones en ausencia de evidencias suficientes.

Ante una evidencia de escasa y sutiles diferencias en la eficacia entre los distintos antidepresivos, las diferencias las encontramos en el perfil de efectos secundarios, la tolerabilidad, la seguridad y la relación coste/beneficio². Para ayudar en esa decisión se presenta en la tabla 8 el perfil de efectos secundarios de los antidepresivos^{12,13}.

Una menor incidencia de un efecto secundario determinado en un ensayo clínico puede orientarnos a la hora de elegir un antidepresivo en un paciente concreto, en el que ese efecto secundario tengan especial relevancia. Pero un efecto secundario puede o no afectar a la eficacia global del fármaco en función de su repercusión sobre la calidad de vida y el estado general de salud del paciente y sobre su decisión de seguir o no tomando el mismo.

Por otra parte, algunos efectos secundarios de los fármacos no son detectados o evaluados en su verdadera magnitud hasta que se generaliza su uso en la práctica clínica diaria, como ocurrió en el caso de los ISRS y puede ocurrir con los antidepresivos de tercera generación.

La evaluación de los **datos farmacoeconómicos** basada únicamente en los costes directos de adquisición del producto es insuficiente. Si un producto es más eficaz en el tratamiento del episodio o en la prevención

TABLA 8. Efectos adversos

FÁRMACO	Anti-colinérgicos	Sedación	Insomnio/agitación	Hipotensión postural	Náuseas/Gastro-intestinales	Disfunción sexual	Aumento de peso	Mortalidad por sobredosis
1ª GENERACIÓN								
Tricíclicos								
Amitriptilina	++	++	-	++	-	+	++	Alta
Clomipramina	++	++	+	++	+	++	+	Moderada
Imipramina	++	+	+	++	-	+	++	Alta
Lofepramina	+	-	+	+	-	?	-	Baja
Nortriptilina	+	+	+	+	-	+	-	Alta
Heterocíclicos								
Maprotilina	++	++	-	-	-	+	++	Alta
Mianserina	+	++	-	-	-	-	-	Baja
Trazodona	-	++	-	++	-	-	+	Baja
2ª GENERACIÓN ISRS								
Citalopram	-	-	+	-	++	++	-	Baja
Fluvoxamina	-	-	+	-	++	++	-	Baja
Fluoxetina	-	-	+	-	++	++	-	Baja
Paroxetina	-	-	+	-	++	++	-	Baja
Sertralina	-	-	+	-	++	++	-	Baja
3ª GENERACIÓN NaSSA, IRSN, IRNa*								
Mirtazapina	-	++	-	-	-	-	++	Baja
Venlafaxina	-	-	+	-	++	++	-	Baja
Reboxetina	+	-	-	-	-	+	-	Baja

++ Relativamente frecuente o grave

+ Puede ocurrir o moderado

- Raro o leve

? Desconocido o insuficiente información

* Disponemos de menos información sobre el perfil de efectos secundarios de los antidepresivos de tercera generación, especialmente de reboxetina, que del resto de antidepresivos

de recaídas, el coste total de su utilización será menor, ya que se disminuyen los costes directos totales, como la utilización de recursos sanitarios, especialmente la hospitalización, disminuyen también el número de días de incapacidad laboral y con ello los costes indirectos y, del mismo modo, se reducen los costes intangibles, el sufrimiento de los pacientes y sus familiares. Cada vez más son los estudios que abordan los costes desde esta perspectiva global. No obstante, el patrocinio de estos estudios por parte de la industria y su influencia en las reuniones científicas y publicaciones cuestiona los resultados de los mismos. El compromiso serio de la administración pública en los estudios comparativos entre antidepresivos sería la mejor garantía².

Para elegir un antidepresivo basándose en su eficacia, el clínico debe tener en cuenta las propiedades demostradas de cada fármaco y no hacer atribuciones de eficacia basadas únicamente en un perfil de efectos farmacológicos a corto plazo sobre neurotransmisores y receptores, puesto que tanto la patofisiología como la terapéutica de la depresión tienen más relación con fenómenos de plasticidad neuronal complejos y lentos (recuerdese el tiempo de latencia de acción de los antidepresivos), que con cambios rápidos en los niveles de monoaminas^{14,15}. Del mismo modo que el hecho de

tener el mismo mecanismo de acción principal no significa que sea igual de eficaz, tampoco significa que no aporte nada nuevo y pueda ser suprimido del vademécum por redundante, como ya hemos explicado al hablar de los ISRS.

Las **nuevas formas de presentación** del mismo producto farmacéutico, no suponen en sí mismas una aportación significativa y sus ventajas han de ser demostradas. De lo contrario se convierten en estrategias para prolongar la vida de las patentes y mantener los precios. En el campo de los nuevos antidepresivos han aparecido formas farmacéuticas de liberación modificada (fluoxetina semanal, mirtazapina flas) o enantiómeros simples (escitalopram) que deben ser evaluados críticamente y utilizados cuando exista justificación para ello^{16,17}.

MANEJO DE LOS NUEVOS ANTIDEPRESIVOS EN DISTINTAS CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS

Tratamiento de los Episodios Depresivos.

Nos referimos a los episodios depresivos únicos o recurrentes de las depresiones monopolares que se

solapan con el concepto de depresión mayor o endógena^{1,2}. Si hay antecedentes de buena respuesta a un antidepressivo, este ha de ser el de primera elección.

Todos los nuevos antidepressivos han demostrado ser superiores a placebo en el tratamiento a corto plazo de estos episodios en adultos y han demostrado ser tan efectivos como los antidepressivos tricíclicos. Al comparar los nuevos antidepressivos entre sí, no se han demostrado diferencias clínicamente significativas de eficacia entre ellos. Los abandonos globales del tratamiento en los ensayos clínicos son similares entre viejos y nuevos antidepressivos, pero los abandonos específicos por efectos secundarios son mayores con los antidepressivos tricíclicos. Más importante aún que el dato global es la diferencia en los perfiles de efectos secundarios que motivan esos abandonos y que permiten orientar los cambios de tratamiento.

Por otra parte, los nuevos antidepressivos también han demostrado su capacidad para prevenir recaídas en el tratamiento a largo plazo y capacidad para disminuir el riesgo de suicidio en pacientes depresivos.

Tratamiento de las distimias

Es un trastorno crónico del humor que produce un alto grado de incapacidad. Se define por la presencia de un estado de ánimo bajo la mayor parte de los días durante dos años a lo que se asocia pérdida de apetito, insomnio o hipersomnia, anergia, fatiga, baja autoestima, falta de concentración, dificultad para tomar decisiones y sentimientos de desesperanza. El concepto de distimia se solapa parcialmente con el de depresión neurótica. Se define por comparación con el episodio depresivo por su menor intensidad y mayor duración. La alta comorbilidad entre las distimias y los episodios depresivos (doble depresión), y las controversias de la relación entre distimia y personalidad dificultan la evaluación de la eficacia de los tratamientos^{1,2,18}. Los ensayos que han demostrado consistentemente una eficacia superior a placebo de los nuevos antidepressivos son poco numerosos. Comparados con los viejos antidepressivos la eficacia es similar y sólo reducen ligeramente el número de abandonos. Si bien los ensayos han demostrado la eficacia a corto plazo de los nuevos antidepressivos para mejorar los síntomas depresivos, su efecto sobre el funcionamiento social, laboral y en actividades de la vida diaria no está claro. A pesar de ello, dada la naturaleza crónica de esta enfermedad, la magnitud del efecto beneficioso de los nuevos antidepressivos en estos pacientes es similar a la observada en la depresión mayor.

Tratamiento de las depresiones atípicas

Las depresiones atípicas se caracterizan por presentar ansiedad, fatigabilidad, letargia, empeoramiento vespertino, síntomas vegetativos atípicos como hipersomnia y aumento de apetito y peso, irritabilidad, sensibilidad al rechazo, hiperreactividad emocional, con reactividad

afectiva, hiperactividad y síntomas histéricos, fóbicos o hipocondríacos. Los IMAO son más eficaces en el tratamiento de estas formas de depresión, pero su peor tolerabilidad y menor seguridad hace que no se puedan descartar de primera intención otras alternativas⁷. Dada la complejidad de estos cuadros, deben de ser valorados por especialistas en psiquiatría.

Tratamiento de las depresiones subsindrómicas

También llamadas depresiones menores o subclínicas. Se caracterizan por disminuciones agudas del estado de ánimo menos severas que las depresiones mayores. Se asocian a mayor riesgo de depresión mayor, discapacidad y uso de recursos sanitarios. Se caracterizan por un ánimo bajo durante al menos dos semanas, con pérdida del interés y el placer en casi todas las actividades de la vida diaria y presencia de uno a tres de los síntomas vegetativos de la depresión mayor, sin llegar a cumplir criterios para la misma.

No disponemos actualmente de suficientes datos derivados de ensayos clínicos como para establecer las bases de tratamiento más adecuado de estos pacientes¹. No disponemos de datos que indiquen una superioridad de los nuevos antidepressivos frente al placebo en estos pacientes. Más importante aun, no disponemos de datos que comparen el tratamiento farmacológico con el psicosocial, siendo esta una alternativa razonable para esta forma de depresión.

Más cuestionable aún es el uso de los nuevos antidepressivos para el tratamiento precoz de síntomas psicopatológicos que no llegan a constituir ningún tipo de trastorno depresivo, o peor aun para tratar sentimientos humanos normales. No podemos olvidar que estos fármacos han salido a la luz pública como "píldoras de la felicidad" o "de la timidez" y que la presión de los pacientes en busca de alivio para el malestar no puede llevarnos a utilizar fármacos cuya eficacia para solucionar dicho malestar no está demostrada pero sí su capacidad para producir efectos secundarios.

Tratamiento de depresiones en poblaciones especiales

En pacientes con **comorbilidad física y psiquiátrica** se han llevado a cabo ensayos con una gran heterogeneidad de patología comórbida y distintos tipos de trastornos afectivos, con muestras relativamente pequeñas, que han dado resultados contradictorios, sin demostrar diferencias de los nuevos respecto a los viejos antidepressivos en eficacia. En **pacientes ancianos sanos**, los nuevos antidepressivos considerados en conjunto no presentan una eficacia superior a los viejos antidepressivos ni una menor tasa de abandonos. En estos pacientes la incidencia de interacciones y efectos secundarios es especialmente significativa a la hora de elegir tratamiento y en eso los nuevos antidepressivos superan a los antiguos¹.

Pocos ensayos han examinado la eficacia de los nuevos antidepresivos en **niños y adolescentes**, por lo que los datos aportan poca información para ayudar a los clínicos a tomar decisiones¹. Su empleo en estas edades está siendo actualmente revisado, y no debe plantearse fuera de un abordaje más integral y especializado. Las **mujeres** responden significativamente mejor a los ISRS que a los Tricíclicos⁷.

En **atención primaria**^{1,4}, los ISRS también han demostrado su superioridad frente a placebo, pero no frente a los antidepresivos tricíclicos, salvo en el menor número de abandonos por efectos secundarios. Los adultos, sin patología médica concomitante grave, que acuden a atención primaria y son tratados con ISRS parecen responder mejor que los tratados en centros especializados de salud mental, lo que indicaría la necesidad de estudios específicos en estas poblaciones.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Los antidepresivos no se recomiendan para el tratamiento inicial de una **depresión leve**. En estos pacientes el efecto placebo es muy similar al de los antidepresivos. En estos casos hay que adoptar una actitud expectante, revisando al paciente en un plazo máximo de dos semanas e indicándole que adelante la cita si los síntomas empeoran. Sólo iniciaremos tratamiento antidepresivo directamente si tiene antecedentes de episodios depresivos moderados o graves, si han fracasado las intervenciones psicosociales o si presenta estresores graves psicosociales o de otro tipo.

En las **depresiones moderadas y graves** la eficacia del tratamiento con fármacos antidepresivos está bien establecida y es de primera elección frente a las intervenciones psicosociales.

Cuando se decide tratar farmacológicamente una depresión, el antidepresivo debe elegirse teniendo en cuenta las preferencias del paciente, la respuesta a tratamientos previos, las características particulares de cada paciente y el perfil de efectos secundarios de los fármacos.

Cuando se prescribe un antidepresivo se ha de informar siempre del perfil de posibles efectos secundarios y del riesgo de síntomas de discontinuación, así como del tiempo de latencia esperado hasta el inicio del efecto terapéutico.

Una vez iniciado el tratamiento se ha de monitorizar la evolución de los síntomas, los efectos secundarios y el riesgo de suicidio.

Tras la remisión de los síntomas, el tratamiento se ha de mantener un mínimo de 6 meses. Si ha habido episodios previos, el periodo de mantenimiento se puede prolongar, salvo negativa del paciente o intolerancia al tratamiento. Especialmente se ha de valorar la prolon-

gación del tratamiento si presenta síntomas residuales o factores estresantes adicionales.

A todos los pacientes se les debe informar de que el tratamiento con antidepresivos no produce tolerancia o dependencia, pero sí existe riesgo de producir síntomas de discontinuación si se interrumpe o se disminuye la dosis, o simplemente si se olvidan alguna toma, especialmente en los de vida media corta. Estos síntomas son generalmente leves y de corta duración, pero en ocasiones pueden generar un malestar intenso. La suspensión de los tratamiento ha de ser lenta y gradual, supervisada por el médico.

Los ISRS son los antidepresivos de elección en el tratamiento estándar por su similar eficacia frente a Tricíclicos y menor riesgo de abandonos. Se debe plantear el tratamiento con otro tipo de antidepresivo en caso de reacciones adversas previas con ISRS, interacciones farmacológicas graves o evidencia de buena respuesta previa a otros antidepresivos. En ocasiones puede ser necesario asociar benzodiazepinas durante las dos primeras semanas de tratamiento, o realizar una escalada de dosis para evitar reacciones adversas.

Si un paciente con un trastorno depresivo presenta riesgo de suicidio se han de poner los medios para evitar que los propios antidepresivos se conviertan en el medio para el suicidio. En este sentido hay que realizar un control externo de la medicación por parte de la familia o del propio personal sanitario. Hay que tener en cuenta que los ISRS, mirtazapina y reboxetina han demostrado mayor seguridad en caso de sobredosis que los tricíclicos o la venlanfaxina. En ocasiones, la disforia e inquietud secundaria a ISRS puede incrementar el riesgo de suicidio. Los antidepresivos no han demostrado eficacia contra las ideas de suicidio en ausencia de un trastorno depresivo y no deben de ser prescritos en estos casos.

En caso de falta de respuesta en las primeras 4-6 semanas se ha de revisar el diagnóstico y la toma de medicación. Si se confirman ambas cosas, en ausencia de efectos secundarios la primera medida ha de ser optimizar la dosis del mismo fármaco.

Si no responde, la siguiente medida ha de ser un tratamiento con otro antidepresivo. Las alternativas incluyen un segundo ISRS, un fármaco de tercera generación o un tricíclico, atendiendo a las indicaciones dadas previamente.

El tratamiento combinado con antidepresivos y la potenciación del tratamiento antidepresivo asociando otros psicofármacos, o el tratamiento con IMAO sería conveniente no realizarlas en atención primaria sin consulta previa con el Centro de Salud Mental.

BIBLIOGRAFÍA

- Williams Jr JW, Mulrow CD, Chiquette E, Hitchcock Noël P, Aguilar Ch, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 132: 743-56.
- Travé Rodríguez AL, Reneses Sacristán A. Manejo de los Fármacos en el tratamiento de la depresión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26: 1-8.
- Kent JM. SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000; 355: 911-18.
- MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1014-7.
- Stahl SM. Nuevos antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo. En: *Psicofarmacología esencial. Bases Neurocientíficas y aplicaciones clínicas*, 2ª Ed Ariel Neurociencia, Barcelona, 2002.
- Vallejo Ruiloba J, Gastó Ferrer C. Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. 2ª Ed. Masson, Barcelona, 2000.
- Depression: the management of depression in primary and secondary care. NICE guideline. Second consultation, December, 2003
- Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, Geddes JR, Hardy R, Lewis G, Mason JM. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina versus antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos: comparación de la adherencia a los medicamentos (Translated Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software.
- Casciano J, Doyle J, Arikian S, Casciano R. The health economic impact of antidepressants usage from a payer's perspective: a multinational study. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (5): 292-99.
- North of England Evidence Based Guideline Development Project. The choice of antidepressants for depression in primary care: evidence based clinical practice guideline. Newcastle upon Tyne: Centre for Health Services Research, University of Newcastle UK, 1988.
- Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles M, Boynton J. ISRS versus otros antidepresivos para los trastornos depresivos (Translated Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software.
- Tratamiento de la depresión en Atención Primaria. *Infac* 2002; 10 (2):7-12.
- Casanova Aldave J, Velasco del Castillo JJ. Fármacos Antidepresivos. *BIT* 1996; 4 (4): 15-22.
- Zandío M, Ferrín M, Cuesta MJ. Neurobiología de la depresión. *An Sist Sanit Navar* 2003; 25 (Sup. 3):43-62.
- Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressants drugs: meta-regression analysis. *Br J Psychiatry* 2000; 177 (4): 292-302.
- Modified-release preparations. *MeReC Bulletin* 2000; 4 (11): 13-16.
- Do Single Stereoisomer Drugs Provide Value? *Therapeutics Letter* 2002: 45.
- Lima MS, Moncrieff J. Una comparación de fármacos versus placebo para el tratamiento de la distimia. (Translated Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software.

COMITÉ DE REDACCIÓN

PRESIDENTA: Dña. Isabel Martín Montaner. **VOCALES:** Dña. Cristina Agudo Pascual - Dña. Mª Teresa Artázcoz Sanz - D. Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina. - D. Miguel Ángel Imizcoz Zubigaray - D. Ramón Villanueva Moreno - Dña. Mercedes Noceda Urarte - Dña. Lourdes Muruzábal Sitges - D. José Luis Larrión Zugasti - Dña. Mª José Ariz Arnedo - D. Rodolfo Montoya Barquet - Dña. Maite Hermoso de Mendoza. **COORDINADOR:** D. Juan Erviti López.

ISSN: 1138-1043

DL: NA-1263-1997

Información y suscripciones:

Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea
Pza. de la Paz, s/n, - 31002 PAMPLONA
Tfno. 848 42 90 47 • Fax: 848 42 90 10
<http://www.navarra.es/salud/publicaciones>

